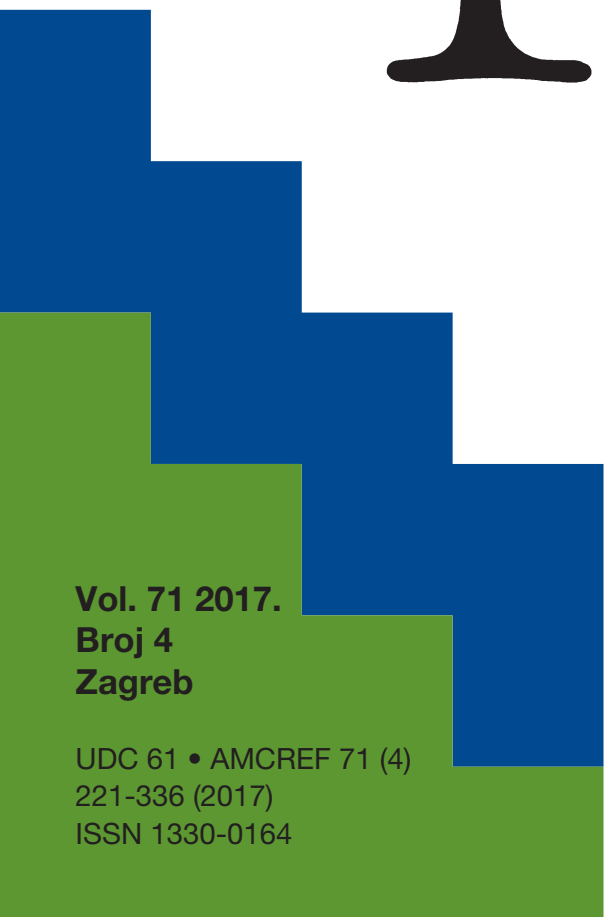




Acta

Medica

Croatica



Vol. 71 2017.
Broj 4
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 71 (4)
221-336 (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), Theodor Dürriegl (Zagreb), Davorin Djanić (Slavonski Brod), 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), Daniel Rukavina (Rijeka), Antun Tucak (Osijek), Ivan Urlić (Split), 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. 4 • Str. 221-336 • Zagreb, prosinac 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

ZIKA VIRUS - NASTAVAK TRENDIA ŠIRENJA EMERGENTNIH ARBOVIRUSA ILI GLOBALNA JAVNOZDRAVSTVENA PRIJETNJA

TATJANA VILIBIĆ-ČAVLEK^{1,2}, IRENA TABAIN¹, ANA KLOBUČAR³, GORANKA PETROVIĆ¹,
VLADIMIR STEVANOVIĆ⁴, VLADIMIR SAVIČ⁵, PAVLE JELIČIĆ¹, ANDREA BABIĆ-ERCEG¹,
NENAD PANDAK⁶ i LJUBO BARBIĆ⁴

¹Hrvatski zavod za javno zdravstvo, ²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, ³Nastavni zavod za javno zdravstvo "Dr Andrija Štampar", ⁴Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet, ⁵Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, ⁶Opća bolnica "Dr Josip Benčević", Slavonski Brod, Hrvatska

Zika virus (ZIKV) izoliran je 1947. godine iz majmuna na području šume Zika u Ugandi. Do 2007. godine virus se održavao u enzootskom ciklusu na području Afrike uz sporadične humane slučajeve. Nakon epidemije 2007. godine na mikronezijskom otoku Yap bilježe se epidemije na pacifičkim otocima, a 2015. godine virus je unesen u Brazil odakle se proširio Srednjom i Južnom Amerikom. U prirodnom se ciklusu ZIKV održava između majmuna i različitih vrsta komaraca roda *Aedes*. U urbanom su ciklusu rezervoar ljudi, a vektori komarci *Ae. aegypti* i *Ae. albopictus*. Interhumani prijenos moguć je transfuzijom krvi, presatkom organa, spolnim putem te sa zaražene majke na dijete transplacentno/tijekom poroda. U većine zaraženih osoba (~80 %), ZIKV infekcija prolazi asimptomatski. Klinički se infekcija u >95 % oboljelih očituje kao blaga bolest praćena subfebrilnom temperaturom, osipom, mialgijom, artralgiom te konjunktivitisom. Infekcija nastala tijekom trudnoće može rezultirati spontanom pobačajem ili kongenitalnim malformacijama (mikrocefalija). Najčešće opisana neurološka komplikacija je Guillain-Barreov sindrom. Dijagnostika se potvrđuje detekcijom ZIKV RNA ili ZIKV protutijela. Zbog mogućih križnih reakcija s ostalim flavivirusima, inicijalno reaktivne rezultate testa ELISA potrebno je potvrditi neutralizacijskim testovima. Na području Hrvatske do sada je testirano ukupno 106 povratnika iz endemskih područja, od kojih je u tri potvrđena klinički manifestna ZIKV infekcija.

Ključne riječi: Zika virus, epidemiologija, klinička slika, dijagnostika, prevencija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Tatjana Vilibić-Čavlek, dr. med.
Odjel za virologiju
Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Rockefellerova 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: tatjana.vilibic-cavlek@hzjz.hr

POVIJESNI PREGLED

Zika virus (ZIKV) izoliran je 1947. godine iz krvi febrilnog *rhesus* majmuna (*Macaca mulata*) zaraženog u šumi Zika na području Ugande (1). Sljedeće je godine virus izoliran iz komaraca *Aedes (Stegomyia) africanus* uhvaćenih u istoj šumi (2), a 1954. godine iz oboljele djevojčice u Nigeriji (3). Izvan Afrike ZIKV je prvi put izoliran 1969. godine iz komaraca *Ae. aegypti* u Maleziji (4), a prvi humani slučajevi zabilježeni su 1977. godine na indonezijskom otoku Javi (5). Do 2007. godine virus se održavao u enzootskom ciklusu na području Afrike. Iako su seroepidemiološke studije

ukazivale na kruženje virusa u Africi i Aziji, opisano je svega 14 sporadičnih slučajeva humane ZIKV infekcije (5-8). Nakon epidemije 2007. godine na otoku Yap u Mikroneziji (9), zabilježeno je nekoliko epidemija na pacifičkim otocima (10,11), a 2015. godine je ZIKV unesen u Brazil odakle se proširio Srednjom i Južnom Amerikom (12). Tijekom epidemije u Francuskoj Polineziji prvi je puta opažena učestalija pojava Guillain-Barreovog sindroma (GBS) nakon preboljele ZIKV infekcije (13,14), dok je tijekom epidemije u Brazilu zabilježena povećana učestalost kongenitalnih malformacija (mikrocefalija) (15).

STRUKTURA I BIOLOŠKA SVOJSTVA ZIKA VIRUSA

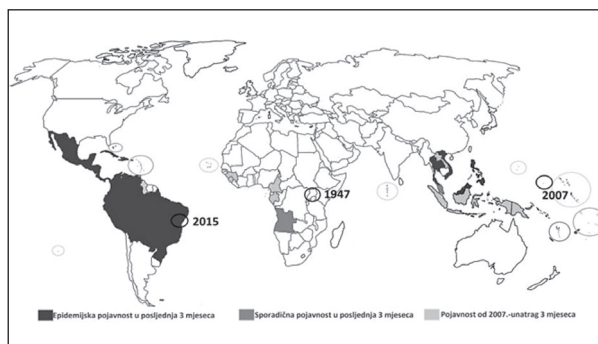
ZIKV je mali, ovijeni virus koji pripada porodici *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus*, serokompleksu Spondweni. Genom ZIKV čini jednolančana (+) RNA koja sadrži jedno veliko otvoreno područje kodiranja (engl. *open reading frame*; ORF) i dvije kratke nekodirajuće regije na 3' i 5' kraju. Nakon ulaska u stanicu virusni genom se veže za ribosome i prevodi u poliprotein koji se posttranslacijski cijepa na tri strukturna (C, prM/M, E) i 7 nestrukturnih proteina (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) (16). Za razliku od ostalih flavivirusa koji se umnožavaju u citoplazmi, antigen ZIKV dokazan je i u jezgri inficiranih stanica (17). Filogenetskom analizom ORF-a opisane su dvije genetske linije ZIKV (afrička i azijska) (18), a analizom NS5 gena tri genetske linije (istočnoafrička, zapadnoafrička i azijska) (9). Afrička je linija slabije virulencije od azijske (19). Strukturna analiza ZIKV pokazala je da E protein vrlo nalikuje onom u neurovirulentnim virusima Zapadnog Nila (VZN) i japanskog encefalitisa (JEV), dok ostali proteini pokazuju sličnost s proteinima virusa dengue (DENV). Nadalje, opaženo je da struktura ZIKV ostaje sačuvana na 40° C za razliku od termolabilnog DENV. Krioelektronskom mikroskopijom uočena je kompaktnija površinska struktura čime se objašnjava sposobnost preživljavanja ZIKV u nepovoljnijoj okolini (sjemena tekućina, slina, urin) (20). Virus se može inaktivirati djelovanjem 70 % etanola i izopropanola, 1 % hipoklorita, 2 % paraformaldehida, 2 % glutaraldehida te temperature $\geq 60^\circ$ C. Osušeni virus u okolini zadržava infektivnost duže od tri dana (21).

EPIDEMIOLOGIJA VIRUSNE INFEKCIJE ZIKA

U prirodi se ZIKV održava u enzootskom/epizootskom silvatičkom ciklusu između majmuna i različitih vrsta komaraca roda *Aedes* (dokazan je u više od 20 vrsta komaraca). U urbanom su ciklusu glavni rezervoar virusa ljudi, a vektori komarci *Ae. aegypti*, no mogu ga prenositi i komarci *Ae. albopictus*, što je potvrđeno tijekom epidemije u Gabonu i Senegalu 2007. godine (22,23). Protutijela na ZIKV dokazana su u različitim vrstama životinja (glodavci, šišmiši, zebre, slonovi, antilope, vodenkonji, ovce i koze), ali njihova uloga kao rezervoara do sada nije potvrđena (8). Osim uobičajenog prijenosa ZIKV putem komaraca dokazan je i prijenos spolnim putem (24,25). Najčešće je do prijenosa došlo sa zaraženih muškaraca na žene, no opisan je i prijenos s muškarca na muškarca te vjerojatan prijenos sa žene na muškarca (26-28). Tijekom viremične faze virus se može prenijeti transfuzijom krvi i krvnih pripravaka (29-31), a moguć je i prijenos putem pre-

satka organa (32). Zaražene trudnice mogu prenijeti virus na plod transplacentno ili tijekom poroda (33). ZIKV je dokazan i u slini te majčinom mlijeku, no prijenos slinom i dojenjem do sada nije opisan (34). Opisan je i jedan slučaj ZIKV infekcije nakon ugriza majmuna (35).

Nakon 2007. godine epidemiološka situacija se mijenja te se ZIKV širi izvan uobičajenog endemskog područja (sl. 1). Prva je velika epidemija u urbanom području opisana 2007. godine na otoku Yap u Mikroneziji kada je klinički simptomatska ZIKV infekcija zabilježena u 185 osoba, a u ~73 % stanovnika dokazana su ZIKV protutijela (9,36). Tijekom 2013. i 2014. godine nastavljeno je širenje virusa pacifičkim otocima (10,11,37). Procjenjuje se da je na području Francuske Polinezije više od 30.000 stanovnika (~11,5 % populacije) bilo inficirano ZIKV (37). U Novoj Kaledoniji potvrđeno je 1.400 slučajeva (~0,8 % populacije), a dokazana su i dva slučaja koinfekcije ZIKV i DENV (38). Manja je epidemija (905 slučajeva) opisana na Cookovom otočju od kojih je ZIKV infekcija potvrđena u 49 (10) te na Uskršnjem otoku (Čile) s 50 oboljelih osoba (39). U ožujku 2015. godine opisani su prvi slučajevi ZIKV infekcije u Brazilu, nakon čega se virus brzo proširio po američkom kontinentu (40). Epidemijsko širenje azijske genetske linije ZIKV povezuje se s mutacijama virusa (10,18,41). Usporedbom sojeva virusa pre-epidemijske (Malezija, 1966) i epidemijske azijske linije, dokazana je supstitucija 24 aminokiseline na genima: prM-2, E-3, NS2A-1, NS3-3, NS4B-7 te NS5-8, dok je usporedbom sojeva virusa pre-epidemijske afričke i azijske linije dokazana supstitucija čak 75 aminokiseline: C-5, prM-9, E-10, NS1-4, NS2A-5, NS2B-2, NS3-9, NS4A-1, NS4B-9 te NS5-21. Petnaest je supstitucija nađeno samo u epidemijskim sojevima ZIKV (18,41).



Sl. 1. Zemljopisna područja s dokazanim autohtonim prijenosom Zika virusne infekcije

Do siječnja 2017. godine autohtoni slučajevi ZIKV infekcije zabilježeni su u 71 državi svijeta (sl. 1). Kongenitalne infekcije (mikrocefalija i ostali poremećaji središnjeg živčanog sustava; SŽS) povezane sa ZIKV infekcijom zabilježene su u 29 država, a povećana učestalost GBS u 21 državi (42).

U Europi je prvi slučaj importirane ZIKV infekcije zabilježen 2013. godine (43) nakon čega se slučajevi kontinuirano bilježe (44-46). U zemljama Europske unije prijavljeno je 2.130 unesenih slučajeva u 21 zemlji, od čega je 116 slučajeva zabilježeno u trudnica (42).

U Hrvatskoj je do sada testirano ukupno 106 putnika povratnika iz endemskih područja (podatci Referentnog centra Ministarstva zdravstva za dijagnostiku i praćenje virusnih zoonoza, Hrvatski zavod za javno zdravstvo). Unesena klinički manifestna ZIKV infekcija potvrđena je u tri osobe (47).

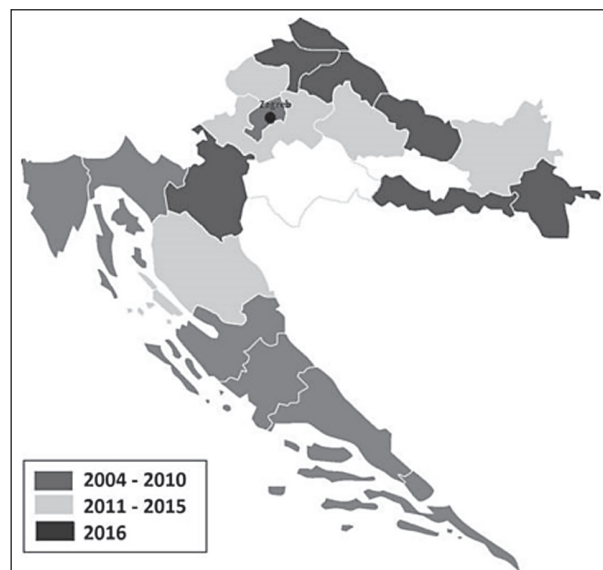
VEKTORI ZIKA VIRUSA

Više je vrsta komaraca roda *Aedes* koji se navode kao vektori tijekom epidemija ZIKV infekcije u svijetu. Vektorom ZIKV u epidemiji na otoku Yap 2007. godine smatra se komarac *Ae. hensilli* (48), a na otocima Francuske Polinezije 2013. godine uz vrstu *Ae. aegypti* kao glavnog vektora, manje značajan vektor navodi se *Ae. polynesiensis* (49). Epidemija 2007. godine u urbanom području u Gabonu povezuje se s tigrastim komarcem, *Ae. albopictus* (22).

Kapacitet vektora za prijenos infekcije određuju brojni faktori kao što su sposobnost vektora za prijenos virusa, gustoća populacije komaraca, sklonost hranjenja vektora na domaćinu, učestalost hranjenja i preživljavanje populacije komaraca. O vektorskoj sposobnosti različitih vrsta komaraca u prijenosu ZIKV objavljeno je svega nekoliko studija (23,50,51). Dosadašnje pojave epidemija infekcije ZIKV i provedene studije pokazuju da je u urbanim područjima glavni vektor ZIKV *Ae. aegypti*, a zbog visoke antropofilnosti; *Ae. albopictus* ima sekundarnu ulogu kao vektor (22,23).

Komarac *Ae. aegypti* invazivna je i jedna od najproširenijih vrsta komaraca u svijetu. Premda je na području Europe mjestimično bila prisutna u prvoj polovici 20. stoljeća (mediteranske zemlje), danas je u Europi proširena i udomaćena samo na otoku Madeira i dijelovima južne Rusije i Gruzije (područja uz istočnu obalu Crnog mora). Tigrasti komarac, *Ae. albopictus* najinvazivnija je vrsta u svijetu. Njeno je širenje u posljednjih nekoliko desetljeća ubrzano zbog globalizacije općenito, a najčešći i najpoznatiji put prijenosa u nova područja je trgovina rabljenim gumama (automobilskim i drugim vrstama guma) u koje ženka ove vrste polaže jaja (52). Na području jugoistočne Europe tigrasti komarac je udomaćena vrsta. Od prvog nalaza u Hrvatskoj 2004. godine u Zagrebu (53) do danas tigrasti komarac se udomaćio u priobalju (od sjeverne Istre do dubrovačkog priobalja) i na otocima (54-56). U kontinentalnoj Hrvatskoj udomaćen je u većem

dijelu grada Zagreba (57) te u pojedinim dijelovima Zagrebačke županije, a posljednjih nekoliko godina mjestimični nalazi zabilježeni su u većini županija kontinentalne Hrvatske (sl. 2).



Sl. 2. Rasprostranjenost tigrastog komarca, *Ae. albopictus* na području Hrvatske (2004.-2016. godine)

Ae. albopictus najčešće se razvija u naseljenim područjima, u leglima koje stvara čovjek (umjetna legla): različite posude u okolišu koje zadržavaju kišnicu, posude u vrtovima s vodom za zalijevanje, odbačeni predmeti, plitice za cvijeće, gume na otvorenome, vaze na grobljima, začepljeni oluci, ulični slivnici u kojima stoji voda te brojni drugi predmeti koji zadržavaju vodu. Stoga je edukacija građana o leglima tigrastog komarca i sprječavanju njegova razvoja iznimno važna (57).

PATOGENEZA VIRUSNE INFEKCIJE ZIKA

Patogenetski mehanizmi ZIKV infekcije još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. Nakon inokulacije virusa u kožu ubodom ženke komarca, ZIKV se primarno umnaža u keratinocitima i dendritičkim stanicama. Kao mogući receptori za ZIKV dokazani su DC-SIGN (obitelj integrina), AXL i Tyro-3 (obitelj tirozin kinaza) te u manjoj mjeri, TIM-1 (obitelj fosfatidil serinskih receptora). Iako TIM-1 nije dovoljan za započinjanje infekcije, čini se da može pospješiti ulazak ZIKV u stanicu jer omogućuje vezanje većeg broja virusnih čestica na površinu stanice te time olakšava interakciju s AXL receptorom koji omogućuje ulazak virusa u stanicu (58). Nakon primarnog umnožavanja ZIKV migrira u limfne čvorove te potom u krv. Za sada nije

poznato imaju li asimptomatske osobe nižu viremiju od bolesnika s klinički manifestnom infekcijom. Nedavno objavljena istraživanja pokazala su da klinička slika infekcije ZIKV može biti teža u osoba koje su prethodno preboljele neku flavivirusnu infekciju kao što je slučaj i s DENV (59,60). Neurotropizam ZIKV uočen je još 1952. godine u pokusima na miševima (1), što je potvrđeno i 1971. godine nalazom patoloških promjena i virusnih inkluzija u mozgu miševa (neuron, stanice glije) nakon intracerebralne inokulacije virusa (61). Nedavnim je istraživanjima dokazana neurotropnost ZIKV u imunokompromitiranih miševa i nakon supkutane inokulacije virusa (62).

KLINIČKA SLIKA VIRUSNE INFEKCIJE ZIKA

Inkubacija infekcije ZIKV traje 3-12 dana. Infekcija u većine zaraženih (~80 %) prolazi asimptomski. Klinički simptomatska infekcija se u >95 % oboljelih očituje kao blaga bolest koja prolazi spontano unutar tjedan dana. Najčešće je praćena subfebrilnom temperaturom (62-65 %), mialgijom i artralgiom (48-65 %), glavoboljom (45-58 %), osipom (90-95 %) te konjunktivitisom (38-55 %). Rjeđe se pojavljuju retrobulbarni bolovi, bolovi u abdomenu, mučnina, proljev te edemi nogu (63).

Osip je makulozan ili makulopapulozan i pojavljuje se najprije na glavi i na trupu te zatim širi na ekstremitete, dok su dlanovi i tabani rijetko zahvaćeni. Može biti praćen svrbežom i deskvamacijom. Ponekad su prisutne blaže hemoragijske manifestacije u obliku petehija. Regresija kožnih promjena započinje nakon 2-3 dana, a potpuno nestaju tijekom tjedan dana (64). Artritis/artralgijska obično zahvaća zglobove šaka i stopala.

Još uvijek nije poznato je li klinička slika ZIKV infekcije teža u imunokompromitiranih te starijih osoba kao što je slučaj s drugim flavivirusima kao npr. VZN i Usutu virusom (USUV), jer su u ovim populacijskim skupinama opisani samo sporadični slučajevi. Jedan je slučaj zabilježen u HIV-pozitivne osobe s blagom kliničkom slikom i potpunim oporavkom (65), a opisan je i jedan slučaj fatalne ZIKV infekcije u 15-godišnje djevojčice s anemijom srpastih stanica (66). Opisano je i nekoliko slučajeva neuroinvasive infekcije ZIKV (meningoencefalitis, mijelitis) (67,68), kao i slučajeva infekcije s atipičnom kliničkom slikom: trombocitopenijom i potkožnim krvarenjima (69) te jakim abdominalnim grčevima (70).

Zika infekcija u trudnoći

Za sada nema dokaza da je infekcija ZIKV u trudnoći povezana s težom kliničkom slikom u trudnice, dugo-

trajnim utjecajem na fertilnu sposobnost ili štetnim utjecajima na fetus u sljedećim trudnoćama (71). Infekcija nastala tijekom trudnoće može rezultirati spontanom pobačajem ili kongenitalnim malformacijama (72,73). Povezanost infekcije ZIKV s mikrocefalijom kao najtežom posljedicom kongenitalne infekcije uočena je za vrijeme epidemije u Brazilu. Rizik za nastanak mikrocefalije iznosi 1-13 % u slučaju ZIKV infekcije majke u prvom tromjesečju trudnoće (74). Osim mikrocefalije često su prisutna i druga oštećenja središnjeg živčanog sustava fetusa (intracerebralne kalcifikacije, ventrikulomegalija, pahigirija) (75). Nedavno objavljeno istraživanje analiziralo je nalaze kompjutorizirane tomografije djece s mikrocefalijom. Najčešći patološki nalaz bili su točkasti kalcifikati u frontalnim i parijetalnim režnjevima, bazalnim ganglijima i talamusu, ventrikulomegalija te cerebelarna hipoplazija (76). Promjene na očima povezane sa ZIKV infekcijom uključuju korioretinalnu atrofiju (za razliku od korioretinitisa uzrokovanog ostalim TORCH uzročnicima), nakupljanje pigmenta u makularnom području i oštećenja optičkog živca (77). Uz navedeno, opisani su i slučajevi hidranencefalije te fetalnog hidropsa nastalih kao posljedica infekcije ZIKV (78).

Povezanost ZIKV s nastankom mikrocefalije nedvojbeno je potvrđena, no ciljne stanice ZIKV kao i mehanizam nastanka mikrocefalije još uvijek nisu razjašnjeni (79,80). Eksperimenti *in vitro* pokazali su da ZIKV dovodi do infekcije humanih kortikalnih prekursora neurona što uzrokuje poremećaj regulacije transkripcije i smrt stanice (81). Kao druga mogućnost nastanka mikrocefalije tijekom infekcije ZIKV navodi se upalni odgovor posteljice zbog kojeg je smanjena produkcija neuropeptida i faktora rasta potrebnih za normalan razvoj mozga (82).

Guillain-Barreov sindrom

Učestalija pojava GBS nakon ZIKV infekcije prvi je puta uočena tijekom epidemije u Francuskoj Polineziji 2013. godine, kada su zabilježena 42 slučaja. Od ukupnog broja oboljelih, 88 % je imalo simptome ZIKV infekcije (uz dokazana neutralizacijska protutijela), koja je prethodila pojavi neuroloških simptoma (13,14). Najčešći klinički simptomi bili su mišićna slabost (74 %) uz nemogućnost hoda (55 %) te pareza facijalnog živca (66 %), a u 29 % bolesnika bila je neophodna mehanička ventilacija (14,83). Kao mogući patofiziološki mehanizmi GBS navode se: a) imunopatologija uzrokovana antigenom mimikrijom sa staničnim proteinima, b) promjene virusnih sekvenci s posljedičnim povećanim tropizmom za periferni živčani sustav; c) ranija DENV infekcija ili koinfekcija s DENV (84,85). Smrtnost u akutnoj fazi GBS-a iznosi oko 5 % (3,5-12 %) (13).

DIJAGNOSTIKA VIRUSNE INFEKCIJE ZIKA

Dijagnostika ZIKV uključuje izravne (izolacija, molekularna dijagnostika, detekcija antigena) te neizravne metode (serološka dijagnostika) (tablica 1) (86). Zbog mogućih seroloških križnih reakcija s drugim flavivirusima, unutar prvih 7 dana od početka bolesti preporuča se učiniti RT-PCR. ZIKV/ZIKV RNA može se dokazati u krvi, urinu, slini, sjemenjaku tekućini, plodnoj vodi, tkivu posteljice te tkivu mozga. Virus je u krvi prisutan do 5 dana, slini 5-7 dana (87), urinu najmanje 14 dana (88), a u sjemenjaku tekućini je dokazan i nakon 2 mjeseca od početka bolesti (najduže razdoblje u kojem je dokazana ZIKV RNA iznosilo je 188 dana)(89).

Tablica 1.

Klinički uzorci i metode koje se koriste u dijagnostici virusa Zika

Klinički uzorak	Metoda	Vrijeme uzimanja	Pohrana uzorka	Napomena
Krv (serum)	RT-PCR / izolacija	≤ 5 dana		
Urin	RT-PCR / izolacija	≤ 14 dana		Viši titar virusa nego u krvi
Sjemenjaka tekućina	RT-PCR / izolacija	≤ 6 mjeseci* / ≤ 2 mjeseca	≤ 48 sati: 2-8°C	Viši titar virusa nego u krvi
Plodna voda	RT-PCR / izolacija		48 sati-7 dana: -20°C	
Slina	RT-PCR / izolacija	≤ 7 dana	≥ 7 dana: -70°C	
Tkivo mozga	RT-PCR / izolacija			
Tkivo posteljice	RT-PCR / izolacija			
Serum	Serologija (IgM/IgG)	≥ 5 dana	≤ 10 dana: 2-8°C	Križne reakcije s drugim flavivirusima
			≥ 10 dana: -20°C	

*Najduže razdoblje detekcije ZIKV RNA iznosilo je 188 dana

ZIKV se može izdvojiti u staničnim kulturama bubrega majmuna (Vero, LLC-MK₂) te bubrega svinje (PS-C₁) (63). Za izolaciju se najčešće rabi stanična kultura Vero u kojoj virus stvara citopatski učinak u obliku vakuolizacije citoplazme, žarišne degeneracije i piknoze (90).

U molekularnoj se dijagnostici koriste "pan-flavi" početnice koje detektiraju genom flavirusa te specifične početnice koje detektiraju ZIKV RNA. Većina molekularnih testova rabi početnice usmjerene na NS5 gen ili 3' NCR koji su visoko postojane regije genoma ZIKV (91). Nadalje, ZIKV je uspješno detektiran početnicama kojima je ciljna sekvenca E gen (92), NS-1 te NS-3 (93).

U serološkoj dijagnostici primjenjuju se imunoenzimni test (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*;

ELISA) te indirektni imunofluorescentni test (engl. *indirect immunofluorescence assay*; IFA) kojima je moguće odrediti ZIKV IgM i IgG protutijela. Zbog križnih reakcija s drugim flavivirusima unutar iste ili druge seroskupine (DENV, VZN, JEV), svaki je reaktivni rezultat potrebno potvrditi neutralizacijskim testovima (virus neutralizacijski test; VNT, neutralizacijski test redukcije plakova; PRNT). Križne su reakcije učestalije u osoba koje su prethodno preboljele neku flavivirusnu infekciju, posebno DENV (9). Iako su križne reakcije moguće i u neutralizacijskim testovima, homologni titar protutijela obično je najmanje četverostruko veći od heterolognog titra (94,95). Rijetko se pojavljuje i križna-reaktivnost s alfavirusima (CHIKV) (63).

Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. *European Centre for Disease Prevention and Control*; ECDC) predložio je kriterije za laboratorijsku dijagnostiku ZIKV:

- vjerojatna infekcija: ZIKV IgM protutijela uz epidemiološku poveznicu-kontakt s potvrđenim slučajem, boravak u području s dokazanom transmisijom virusa unutar dva tjedna prije početka simptoma;
- potvrđena infekcija: prisutnost ZIKV RNA/antigena u serumu ili drugim uzorcima (slina, tkiva, urin, krv) ili ZIKV IgM protutijela te ZIKV PRNT titar ≥20 ili ZIKV PRNT titar ≥4 puta u odnosu na titar drugih flavirusa (42).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA VIRUSNE INFEKCIJE ZIKA

U diferencijalnu dijagnozu ZIKV infekcije treba uključiti dengue i chikungunya groznicu zbog sličnih kliničkih simptoma (tablica 2), zemljopisne rasprostranjenosti te mogućih koinfekcija (96,97). Nedavno objavljeno istraživanje u Nigeriji pokazalo je da je osip znatno češće prisutan u ZIKV-pozitivnih bolesnika (91,4 %) u odnosu na DENV i CHIKV-pozitivne bolesnike (50,0 % odnosno 56,3 %). Osim toga, bolesnici sa ZIKV infekcijom su rjeđe bili febrilni >38° C (7,4 %) u odnosu na bolesnike s DENV (28,6 %) i CHIKV infekcijom (33,7 %) (98). Od ostalih uzročnika, svakako treba uzeti u obzir ostale viruse koji uzrokuju osipne bolesti kao što su VZN, virus morbila, rubele, parvovirus B19, enterovirusi, adenovirusi te bakterije (BHS- grupe A, rikecije).

Tablica 2.
Kliničke značajke infekcija uzrokovanih virusom dengue,
Zika i chikungunya (96)

Simptom	DENV	ZIKV	CHIKV
Vrućica	+++	++	+++
	(>38°C)	(≤38°C)	(>38°C)
Glavobolja	++	+	++
Osip	+	+++	++
Mialgija	++	+	+
Artralgija	+	++	+++
Konjunktivitis	-*	++	-*
Edemi	-	++	-
Krvarenja	+	-**	-

DENV=dengue virus; ZIKV=Zika virus; CHIKV=chikungunya virus;
*rjetka pojava; **do sada je opisan jedan slučaj

TERAPIJA VIRUSNE INFEKCIJE ZIKA

Terapija ZIKV infekcije je simptomatska (analgetici, antipiretici). Do isključenja dengue ne preporuča se uzimati aspirin i nesteroidne protuupalne lijekove zbog rizika od hemoragijskih manifestacija. Do sada je objavljeno nekoliko istraživanja o učinku antivirusnih lijekova na umnožavanje ZIKV u staničnim kulturama. Analizom učinka različitih modifikacija nukleozidnih analoga uočeno je da metilirani nukleozidi dovode do inhibicije replikacije ZIKV *in vitro* (99). Nadalje, nedavno objavljeno istraživanje pokazalo je inhibitorni učinak sofosbuvira (ovisan o dozi) na replikaciju ZIKV u staničnoj kulturi bubrega hrčka (BHK-21) i humanog neuroblastoma (SH-Sy5y) djelujući na aktivnost RNA polimeraze (100,101). Nanchangmicin, produkt *Streptomyces nanchangensis*, koji pokazuje antibakterijsko djelovanje *in vitro*, također je pokazao učinak na ZIKV sprječavajući ulazak virusa u stanicu (102).

PREVENCIJA VIRUSNE INFEKCIJE ZIKA

S obzirom na nepostojanje specifične mjere prevencije infekcije ZIKV cjepivom ili lijekovima za sada su najvažnije mjere prevencije izbjegavanje putovanja u područja s prisutnom zarazom, nadzor nad putnicima iz tih krajeva, osobna zaštita od uboda komaraca i suzbijanje komaraca. S epidemiološkog gledišta jedina doista učinkovita mjera je sustavna preventivna dezinfekcija s ciljem da se populacija komaraca kao vektora svede na minimum (103). Navedena sustavna preventivna dezinfekcija u Hrvatskoj je zakonski propisana za sve jedinice lokalne uprave i samouprave.

S obzirom da je na području Hrvatske udomaćen komarac *Ae. albopictus* kao potencijalni vektor ZIKV uspostavljen je sustav rane detekcije infekcije ZIKV, što uz praćenje lokalnog prijenosa virusa omogućuje pravovremeno i usmjereno provođenje mjera prevencije i suzbijanja širenja ZIKV na području Hrvatske. Medicinsko osoblje treba biti informirano o postojećoj epidemiji infekcije ZIKV u svijetu kako bi se što ranije otkrili importirani slučajevi i tako spriječilo daljnje širenje virusa. Budući da su importirane infekcije dokazane i u Hrvatskoj, važno je da liječnici kod svakog febrilnog pacijenta koji je boravio u rizičnim područjima uključe u dijagnostiku i ZIKV, ali i ostale emergentne arbovirusne bolesti koje se mogu prezentirati sličnom kliničkom slikom kao infekcija DENV te CHIKV (42).

Putnicima koji putuju u područja s aktivnim prijenosom ZIKV savjetuje se primjena mjera osobne zaštite u cilju izbjegavanja uboda komaraca tijekom cijelog dana, a posebno od izlaska do zalaska sunca kada su komarci koji prenose ZIKV najaktivniji: upotreba repelenata (npr. na bazi DEET-a 30-50 % ili ikaridina); nošenje odjeće dugih rukava i dugih hlača; spavanje ili odmaranje u klimatiziranim prostorima ili prostorima primjereno zaštićenima mrežama protiv komaraca na prozorima i vratima. Ako to nije moguće, preporuča se koristiti mrežu protiv komaraca za krevet (po mogućnosti tretiranu insekticidom dugotrajnog djelovanja). Trudnicama i ženama koje planiraju skorbu trudnoću preporuča se odgođa puta u rizično područje (42).

Pojava osobe s infekcijom ZIKV ili samo sumnja na tu infekciju zahtijeva provedbu mjere hitnog adulticidnog suzbijanja komaraca u neposrednoj blizini inficirane osobe kako bi se smanjenjem broja komaraca kao vektora smanjila mogućnost daljnjeg širenja ZIKV. Navedenu mjeru provode uglavnom zavodi za javno zdravstvo i do sada se pokazala učinkovitom u sprječavanju daljnjeg širenja bolesti koje se prenose komarcima (103).

ZAKLJUČAK

Uzimajući u obzir sve do sada poznate podatke o infekciji ZIKV nameće se pitanje radi li se doista o novoj i neočekivanoj globalnoj javnozdravstvenoj prijetnji, kao što je u jednom trenutku objavila i Svjetska zdravstvena organizacija. Naime, posljednjih godina na svjetskoj razini svjedoci smo pojave i širenja niza emergentnih arbovirusa od kojih su mnogi zabilježeni i u Hrvatskoj. Primjerice, u posljednjem su desetljeću na području Hrvatske zabilježene authtone infekcije uzrokovane DENV i USUV (104-107), pojava i endemizacija VZN (108-110) kao i importirani slučajevi infekcije ZIKV i CHIKV (47). Dodavši tome i širenje

emergentnih arbovirusa značajnih za veterinarsku medicinu poput virusa bolesti plavog jezika odnosno izvjesnu prijetnju od infekcija virusom bolesti kvrgeve kože, više je nego jasno da širenje ZIKV zasigurno nije neočekivani izdvojeni događaj nego potvrda jasno uočljivog trenda širenja emergentnih arbovirusnih infekcija. Ovaj je trend uvjetovan sociodemografskim i klimatskim promjenama, globalizacijom te drugim faktorima koje donosi moderno doba. Stoga je pojava i širenje nekih novih arbovirusnih infekcija vrlo izvjesno i u predstojećem razdoblju, kako na globalnoj razini tako i u Hrvatskoj, što zahtijeva nastavak i intenziviranje multidisciplinske suradnje u skladu s inicijativom “Jedno zdravlje”.

 Serološko testiranje putnika povratnika iz endemskih područja učinjeno je u okviru projekta HRZZ IP-2016-06-7456: “Prevalencija i molekularna epidemiologija emergentnih i re-emergentnih neuroinvazivnih arbovirusnih infekcija na području Hrvatske” (voditeljica: doc. dr. sc. Tatjana Vilibić-Čavlek).

L I T E R A T U R A

- Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46: 509-20.
- Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46: 521-34.
- Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954; 48: 139-45.
- Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* 1969; 18: 411-5.
- Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo R. Zika virus, a cause of fever in central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981; 75: 389-93.
- Moore DL, Causey OR, Carey DE i sur. Arthropod borne viral infections of man in Nigeria, 1964-1970. *Ann Trop Med Parasitol* 1975; 69: 49-64.
- Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond)* 1979; 83: 213-9.
- Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A seroepidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77: 442-5.
- Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ i sur. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1232-5.
- Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 595-6.
- Roth A, Mercier A, Lepers C i sur. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill* 2014; 19(41) pii: 20929.
- Chen LH, Hamer DH. Zika Virus: Rapid spread in the Western Hemisphere. *Ann Intern Med* 2016; doi: 10.7326/M16-0150.
- Oehler E, Watrin L, Larre P i sur. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014; 19(9). pii: 20720.
- Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S i sur. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016; pii: S0140-6736(16)00562-6.
- Nunes ML, Carlini CR2, Marinowicz D i sur. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2016; pii: S0021-7557(16)30001-8.
- Kuno G, Chang GJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol* 2007; 152: 687-96.
- Buckley A, Gould EA. Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langkat virus. *J Gen Virol* 1988; 69: 1913-20.
- Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY i sur. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1477.
- Lanciotti RS, Lambert AJ, Holodniy M, Saavedra S, del Carmen Castillo Signor L. Phylogeny of Zika virus in Western Hemisphere, 2015. *Emerg Infect Dis* 2016; 22.
- Kostyuchenko VA, Lim EX, Zhang S i sur. Structure of the thermally stable Zika virus. *Nature* 2016; doi: 10.1038/nature 17994.
- Müller JA, Harms M, Schubert A i sur. Inactivation and environmental stability of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(9): 1685-7.
- Grard G, Caron M, Mombi IM i sur. Zika virus in Gabon (Central Africa)-2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(2): e2681.
- Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(8): e2348.
- Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, i sur. Probable nonvector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 880-2.
- D'Ortenzio E, Matheron S, de Lamballerie X i sur. Evidence of sexual transmission of Zika virus. *N Engl J Med* 2016; doi: 10.1056/NEJMc1604449.
- Russell K, Hills SL, Oster AM i sur. Male-to-female sexual transmission of Zika virus-United States, January-April 2016. *Clin Infect Dis* 2017; 64(2): 211-13.
- Deckard DT, Chung WM, Brooks JT i sur. Male-to-male sexual transmission of Zika virus-Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(14): 372-4.

28. Davidson A, Slavinski S, Komoto K, Rakeman J, Weiss D. Suspected female-to-male sexual transmission of Zika virus - New York City, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(28): 716-7.
29. Musso D, Nhan T, Robin E i sur. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014; 19(14) pii: 20761.
30. Franchini M, Velati C. Blood safety and zoonotic emerging pathogens: now it's the turn of Zika virus! *Blood Transfus* 2016; 14(2): 93-4.
31. Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liunbruno GM, Grazzini G. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus* 2016; 14: 95-100.
32. Rodriguez-Morales AJ, Bandeira AC, Franco-Paredes C. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15(1): 13.
33. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014; 19(13) pii: 20751.
34. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet* 2016; 387(10023): 1051.
35. Leung GH, Baird RW, Druce J, Anstey NM. Zika virus infection in Australia following a monkey bite in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015; 46: 460-4.
36. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT i sur. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360(24): 2536-43.
37. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A i sur. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(6): 1085-6.
38. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E i sur. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 381-2.
39. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E i sur. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol* 2016; 161: 665-8.
40. Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS, Dye C. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bull World Health Org* 2016; 94(9): 675-86C.
41. Zhu Z, Chan JF, Tee KM i sur. Comparative genomic analysis of pre-epidemic and epidemic Zika virus strains for virological factors potentially associated with the rapidly expanding epidemic. *Emerg Microbes Infect* 2016; 5: e22.
42. European Centre for Disease Control. Dostupno na URL adresi: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/Pages/index.aspx, Datum pristupa informaciji: 13. studeni 2017.
43. Tappe D, Rissland J, Gabriel M i sur. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill* 2014; 19(4) pii: 20685.
44. Tappe D, Nachtigall S, Kapaun A, Schnitzler P, Günther S, Schmidt-Chanasit J. Acute Zika virus infection after travel to Malaysian Borneo, September 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(5): 911-3.
45. Zammarchi L, Stella G, Mantella A i sur. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol* 2015; 63: 32-5.
46. Gyurech D, Schilling J, Schmidt-Chanasit J, Cassinotti P, Kaeppli F, Dobec M. False positive dengue NS1 antigen test in a traveller with an acute Zika virus infection imported into Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2016; 146: w14296.
47. Vilibić-Čavlek T, Betica-Radic Lj, Venturi G i sur. First detection of Zika virus infection in a Croatian traveler returning from Brazil, 2016. *J Infect Dev Ctries* 2017; 11(8): 662-7.
48. Ledermann JP, Guillaumot L, Yug L i sur. *Aedes hensilli* as a potential vector of chikungunya and Zika viruses. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(10): e3188.
49. Loos S, Mallet HP, Leparç Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014; 44(7): 302-7.
50. Li MI, Wong PS, Ng LC, Tan CH. Oral susceptibility of Singapore *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(8): e1792.
51. Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M i sur. Differential susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(3): e0004543.
52. European Centre for Disease Control. Mosquito maps. Dostupno na URL adresi: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/cs/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx. Datum pristupa informaciji: 13. studeni 2017.
53. Klobučar A, Merdic E, Benic N, Baklaic Z, Krcmar S. First record of *Aedes albopictus* in Croatia. *J Am Mosq Control Assoc* 2006; 22(1): 147-8.
54. Benic N, Merdic E, Zitko T, Landeka N, Krajcar D, Klobučar A. Istraživanje rasprostranjenosti komaraca *Aedes albopictus* na hrvatskoj obali. U: Korunic J, ur. Zbornik radova 20. seminara o djelatnosti dezinfekcije, dezinsekcije, deratizacije i zaštite uskladištenih poljoprivrednih proizvoda, Zagreb: Korunic d.o.o., 2008, 141-8.
55. Merdić E, Žitko T, Zahirović Ž, Vručina I. Brodovi kao sredstvo širenja komarca vrste *Aedes albopictus* iz Italije na hrvatske otoke. U: Korunic J, ur. Zbornik radova 21. seminara o djelatnosti dezinfekcije, dezinsekcije, deratizacije i zaštite uskladištenih poljoprivrednih proizvoda, Zagreb: Korunic d.o.o., 2009, 243-50.
56. Zitko T, Merdic E. Seasonal and spatial oviposition activity of *Aedes albopictus* (Diptera: *Culicidae*) in Adriatic Croatia. *J Med Entomol* 2014; 51(4): 760-8.
57. Klobučar A, Benic N, Krajcar D i sur.. An overview of mosquitoes and emerging arboviral infections in the Zagreb area, Croatia. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10(12): 1286-93.
58. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S i sur. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol* 2015; 89(17): 8880-96.

59. Castanha PM, Nascimento EJ, Cynthia B. Dengue virus (DENV)-specific antibodies enhance Brazilian Zika virus (ZIKV) infection. *J Infect Dis* 2016; pii: jiw638.
60. Paul LM, Carlin ER, Jenkins MM i sur. Dengue virus antibodies enhance Zika virus infection. *Clin Transl Immunology* 2016; 5(12): e117.
61. Bell TM, Field EJ, Narang HK. Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Gesamte Virusforsch* 1971; 35(2): 183-93.
62. Dowall SD, Graham VA, Rayner E i sur. A susceptible mouse model for Zika virus infection. *bioRxiv* 2016; doi:http://dx.doi.org/10.1101/042358
63. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29(3): 487-524.
64. Farahnik B, Beroukhim K, Blattner CM, Young J. Cutaneous manifestations of the Zika virus. *J Am Acad Dermatol* 2016; pii: S0190-9622(16)01502-4.
65. Calvet GA, Filippis AM, Mendonça MC i sur. First detection of autochthonous Zika virus transmission in a HIV-infected patient in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Virol* 2016; 74: 1-3.
66. Arzuza-Ortega L, Polo A, Pérez-Tatis G i sur. Fatal sickle cell disease and Zika virus infection in girl from Colombia. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(5): 925-7.
67. Carteaux G, Maquart M, Bedet A i sur. Zika virus associated with meningoencephalitis. *N Engl J Med* 2016; doi: 10.1056/NEJMc1602964.
68. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P i sur. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet* 2016; pii: S0140-6736(16)00644-9.
69. Karimi O, Goorhuis A, Schinkel J i sur. Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection. *Lancet* 2016; 387(10022): 939-40.
70. Cardona-Cardona AF, Rodríguez Morales AJ. Severe abdominal pain in a patient with Zika infection: A case in Risaralda, Colombia. *J Infect Public Health* 2016; pii: S1876-0341(16)30006-5.
71. Marrs C, Olson G, Saade G i sur. Zika virus and pregnancy: A review of the literature and clinical considerations. *Am J Perinatol* 2016; doi: dx.doi.org/10.1055/s-0036-1580089.
72. Costa F, Sarno M, Khouri R i sur. Emergence of congenital Zika syndrome: Viewpoint from the front lines. *Ann Intern Med* 2016; doi: 10.7326/M16-0332.
73. Ladhani SN, O'Connor C, Kirkbride H, Brooks T, Morgan D. Outbreak of Zika virus disease in the Americas and the association with microcephaly, congenital malformations and Guillain-Barré syndrome. *Arch Dis Child* 2016; pii: archdischild-2016-310590.
74. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the risk of microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 375(1): 1-4.
75. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM i sur. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med* 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1601824.
76. Hazin AN, Poretti A, Cruz DD i sur. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. *N Engl J Med* 2016; doi: 10.1056/NEJMc1603617.
77. Ventura CV, Maia M, Ventura BV i sur. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol* 2016; 79(1): 1-3.
78. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R i sur. Zika virus infection and stillbirths: A case of hydrops fetalis, hydranencephaly and fetal demise. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(2): e0004517.
79. Mlakar J, Korva M, Tul N i sur. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374(10): 951-8.
80. Rubin EJ, Greene MF, Baden LR. Zika virus and microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374(10): 984-5.
81. Tang H, Hammack C, Ogden SC i sur. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell* 2016; pii: S1934-5909(16)00106-5.
82. Mor G. Placental inflammatory response to Zika virus may affect fetal brain development. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75(4): 421-2.
83. Watrin L, Ghawché F, Larre P, Neau JP, Mathis S, Fournier E. Guillain-Barré syndrome (42 cases) occurring during a Zika virus outbreak in French Polynesia. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(14): e3257.
84. Lazear HM, Diamond MS. Zika virus: New clinical syndromes and its emergence in the Western hemisphere. *J Virol* 2016; pii: JVI.00252-16.
85. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol* 2013; 12(9): 906-19.
86. Niedrig M, Nitsche A, Donoso-Mantke O. Arthropode-borne viruses. U: Jerome KR, ur. Lennette's laboratory diagnosis of viral infections. 4th ed. New York: Informa Healthcare, 2010, 450-7.
87. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015; 68: 53-5.
88. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(1): 84-6.
89. Moreira J, Peixoto TM, Machado de Siqueira A, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2017; pii: S1198-743X(16)30659-0.
90. Barr KV, Anderson BD, Long MT. Working with Zika and Usutu viruses in vitro. *bioRxiv* 2016; doi: http://dx.doi.org/10.1101/040139.
91. Lanciotti RS. Molecular amplification assays for the detection of flaviviruses. *Adv Virus Res* 2003; 61: 67-99.
92. Gaunt MW, Gould EA. Rapid subgroup identification of the flaviviruses using degenerate primer E-gene RT-PCR and site specific restriction enzyme analysis. *J Virol Methods* 2005; 128: 113-27.

93. Chow VT, Seah CL, Chan YC. Use of NS3 consensus primers for the polymerase chain reaction amplification and sequencing of dengue viruses and other flaviviruses. *Arch Virol* 1993; 133: 157-70.
94. Sonnleitner ST, Simeoni J, Baumgartner R i sur. The spreading of flaviviruses over the continental divide: a challenge for serologic diagnostics. *J Med Microb Diagn* 2013; S3: 002.
95. Mögling R, Zeller H, Revez J, Koopmans M; ZIKV reference laboratory group, Reusken C. Status, quality and specific needs of Zika virus (ZIKV) diagnostic capacity and capability in National Reference Laboratories for arboviruses in 30 EU/EEA countries, May 2016. *Euro Surveill* 2017; 22(36). pii: 30609.
96. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Bashir A. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection* 2016; 44(6): 695-705.
97. Cardoso CW, Paploski I, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MM, Campos GS. Outbreak of exanthematous illness associated with Zika, chikungunya, and dengue viruses, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 2274-6.
98. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ i sur. Viremia and clinical presentation in Nicaraguan patients infected with Zika virus, chikungunya virus, and dengue virus. *Clin Infect Dis* 2016; pii: ciw589.
99. Eyer L, Nencka R, Huvarová I i sur. Nucleoside inhibitors of Zika virus. *J Infect Dis* 2016; 214(5): 707-11.
100. Sacramento CQ, de Melo GR, de Freitas CS i sur. The clinically approved antiviral drug sofosbuvir inhibits Zika virus replication. *Sci Rep* 2017; 7:40920.
101. Bullard-Feibelman KM, Govero 2, Zhu Z i sur. The FDA-approved drug sofosbuvir inhibits Zika virus infection. *Antiviral Res* 2017; 137: 134-40.
102. Rausch K, Hackett BA, Weinbren NL i sur. Screening bioactives reveals nanchangmycin as a broad spectrum antiviral active against Zika virus. *Cell Rep* 2017; 18(3): 804-15.
103. Jelacic P, Janev Holcer N, Capak K, Poljak V. Zika virus -nova zdravstvena prijetnja. U: Korunic J, ur. Zbornik radova 29. seminara o djelatnosti dezinfekcije, dezinsekcije, deratizacije i zaštite uskladištenih poljoprivrednih proizvoda, Zagreb: Korunic d.o.o., 2016, str. 3-36.
104. Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D i sur. Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. *Euro Surveill* 2011; 16(9). pii: 19805.
105. Kurolt IC, Betica-Radić L, Daković-Rode O i sur. Molecular characterization of dengue virus 1 from autochthonous dengue fever cases in Croatia. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(3): E163-5.
106. Vilibic-Cavlek T, Kaic B, Barbic L i sur. First evidence of simultaneous occurrence of West Nile virus and Usutu virus neuroinvasive disease in humans in Croatia during the 2013 outbreak. *Infection* 2014; 42(4): 689-95.
107. Santini M, Vilibic-Cavlek T, Barsic B i sur. First cases of human Usutu virus neuroinvasive infection in Croatia, August-September 2013: clinical and laboratory features. *J Neurovirol* 2015; 21(1): 92-7.
108. Pem-Novosel I, Vilibic-Cavlek T, Gjenero-Margan I i sur. First outbreak of West Nile virus neuroinvasive disease in humans, Croatia, 2012. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2014; 14(1): 82-4.
109. Kurolt IC, Krajinović V, Topić A, Kuzman I, Baršić B, Markotić A. First molecular analysis of West Nile virus during the 2013 outbreak in Croatia. *Virus Res* 2014; 189: 63-6.
110. Barbić L, Listeš E, Katić S i sur. Spreading of West Nile virus infection in Croatia. *Vet Microbiol* 2012; 159(3-4): 504-8.

SUMMARY

ZIKA VIRUS – A NEWLY EMERGING ARBOVIRUS OR GLOBAL PUBLIC HEALTH THREAT

T. VILIBIĆ-ČAVLEK^{1,2}, I. TABAIN¹, A. KLOBUČAR³, G. PETROVIĆ¹, V. STEVANOVIĆ⁴, V. SAVIĆ⁵,
P. JELIČIĆ¹, A. BABIĆ-ERCEG¹, N. PANDAK⁶ and LJ. BARBIĆ⁴

¹Croatian National Institute of Public Health, ²University of Zagreb, School of Medicine, ³Dr Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health, ⁴University of Zagreb, Veterinary Faculty, ⁵Croatian Veterinary Institute, Zagreb and ⁶Dr Josip Benčević General Hospital, Slavonski Brod, Croatia

Zika virus (ZIKV) was isolated in 1947 from a febrile *rhesus* monkey in the Zika forest, Uganda, and subsequently (1948) from *Aedes africanus* mosquitoes in the same region. First human cases were reported in 1952 in Uganda and Tanzania. Until 2007, ZIKV was maintained in enzootic cycle within Africa with only sporadic human cases reported. After the outbreak on the Yap Island (Federated States of Micronesia) in 2007, several outbreaks were reported on the Pacific Islands (French Polynesia, New Caledonia, Cook Islands, Easter Island). In 2015, ZIKV was introduced in Brazil with further spreading across Central and South America. Comparing the pre-epidemic Asian and African lineage strains with the epidemic ZIKV strains, several amino acid substitutions were only present in the epidemic strains which could be associated with changes in virulence and the rapid spread of the virus. In a sylvatic cycle, ZIKV is transmitted between monkeys and different mosquito species of the genus *Aedes*. In an urban cycle, the virus is transmitted between humans through the bite of infected *Aedes aegypti* and less efficient, *Aedes albopictus* mosquitoes. Some other modes of inter-human transmission have been demonstrated, including sexual transmission, blood transfusion/organ transplantation, transplacental and perinatal transmission. Although ZIKV RNA has been detected in breastmilk, transmission through breastfeeding has not been reported. The majority of infections (~80%) are asymptomatic. The main symptoms associated with ZIKV infection include fever, rash, myalgia, arthralgia and conjunctivitis. However, meningitis, encephalitis and myelitis have also been reported. Guillain-Barre syndrome is the most commonly reported neurological complication. ZIKV infection during pregnancy can result in spontaneous abortion or congenital ZIKV syndrome. The congenital abnormalities associated with maternal ZIKV infection include microcephaly, intracerebral calcifications, ventriculomegaly and chorioretinal atrophy. Diagnosis of ZIKV includes direct (viral isolation, RT-PCR) and indirect (serology) methods. ZIKV RNA can be detected in blood, urine, saliva, semen and amniotic fluid. Since cross-reactive antibodies with other flaviviruses are commonly observed, especially with dengue virus, initially reactive results should be confirmed using neutralization tests. Due to similar clinical symptoms and geographical distribution, dengue and chikungunya should be included in the differential diagnosis of ZIKV infection. Many importations of ZIKV infections have been reported in European countries since 2013. In Croatia, 106 travelers returning from endemic areas were tested so far. Clinically manifest ZIKV infection was serologically confirmed in three patients.

Key words: Zika virus, epidemiology, clinical picture, diagnosis, prevention

RASPODJELA GLAVNIH ALELA SUSTAVA ABO KRVNIH GRUPA U HRVATSKOJ POPULACIJI

IRENA JUKIĆ¹, JASNA BINGULAC-POPOVIĆ, MARINA SAMARDŽIJA¹, MARINA LAMPALO²,
ANA HEČIMOVIĆ, VESNA ĐOGIĆ i MAJA STRAUSS PATKO

Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb,

¹Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek i

²Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb, Hrvatska

Raspodjela krvnih grupa ABO varira diljem svijeta u različitim populacijama, ali i unutar subpopulacija. *Cilj* rada je prikazati razdiobu 5 glavnih alela ABO sustava (O1, O2, A1, A2 i B) u hrvatskoj populaciji, te ih usporediti s drugim nacijama. Istraživanje je provedeno na 303 uzorka krvi, zdravih, nesrodnih dobrovoljnih davatelja krvi (123 žena, 180 muškaraca) u dobi od 18 do 65 godina. *Metode*: Nakon izolacije genomske DNA pomoću komercijalnih kolona (QIAamp DNA Blood Mini kit, Qiagen, Njemačka) ili na uređaju MagNA Pure Compact (Roche Diagnostics Corporation, SAD), određeni su genotipovi ABO pomoću metode PCR-SSP. *Rezultati*: Genotipizacijom je utvrđeno 12 genotipova. Najzastupljeniji genotip je O1O1 (37,2 %), pa slijede O1A1 (27,1 %), O1B (15,8 %), A1B (4,3 %), A1A1 (4,0 %), O1A2 (3,6 %), O1O2 (2,6 %), A1A2 (1,7 %), O2A1 (1,7 %), A2B (1,0 %), BB (0,7 %), O2O2 (0,3 %). Među ispitanicima nisu nađena tri rijetka ABO genotipa: A2A2, O2A2, O2B. Alelne frekvencije iznose: O1 – 0,62; O2 – 0,025; A1 – 0,21; A2 – 0,035 i B – 0,11. Razdioba alela ABO u Hrvatskoj je usporediva s drugim europskim narodima. *Zaključak*: Rezultati genotipizacije ABO krvne grupe kod dobrovoljnih davatelja krvi, koji su reprezentativan uzorak hrvatske populacije, od temeljnog su značenja za istraživanja ABO sustava krvnih grupa kao genetičkog čimbenika rizika za neke bolesti, kao i za antropološka ispitivanja.

Ključne riječi: glavni ABO aleli, ABO krvna grupa, dobrovoljni davatelji krvi

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Irena Jukić, dr. med.
Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu
10 000 Zagreb, Hrvatska
Petrova 3
E-pošta: irena.jukic@hztm.hr

UVOD

Otkrićem ABO sustava krvnih grupa 1900. godine austrijski liječnik Karl Landsteiner utemeljio je transfuzijsko liječenje. Radom Yamamota 1990. klonirani su ABO geni, što je omogućilo naprednije strukturne i funkcionalne analize ABO sustava (1). Humani ABO gen smješten je na kromosomu 9 (9q34.1-q34.2). Sadrži 7 eksona i 6 introna koji obuhvaćaju 18 kb genomske DNA. Svaki tip krvne grupe sustava ABO je pod nadzorom jednog gena s tri alela: i, IA i IB. Serološkim metodama moguće je odrediti šest fenotipova: A, B, A2, A2B, AB i O, pomoću anti-A i anti-B anti-seruma. Metodama molekularne biologije omogućena je ABO genotipizacija. Metodom PCR-SSP moguće je razlikovati glavne alele O1, O2, A1, A2 i B, tj. 15 različitih ABO genotipova (2). Uz osnovne alele, subtipizacijom je definirano puno alela s rijetkom pojavnosti

(381 ABO alela, prema podacima preuzetim iz *Blood group antigen mutation database* (3,4) čiji polimorfizmi su nastali kao posljedica SNP-ova (*single nucleotide polymorphism*) ili intragenjskim rekombinacijama zbog konverzije gena (*crossing over*).

Raspodjela krvnih grupa A, B, O i AB varira diljem svijeta po populacijama, a mogu se pratiti i varijacije unutar subpopulacija (5,6). Primjerice, u Velikoj Britaniji, distribucija krvnih grupa stanovništva pokazuje neke korelacije s invazijama i migracijama stanovništva, uključujući Vikinge, Dance, Sase, Kelte i Normane (7). Neki evolucijski biolozi tvrde da se najranije razvio alel IA, a zatim O (delecijom jednog nukleotida), te posljednji IB. To je u skladu s prihvaćenim obrascima kretanja stanovništva u prošlosti, a rezultat toga je prevladavanje nekih krvnih grupa u pojedinim zemljopisnim područjima. Tako je B krvna grupa više

zastupljena među stanovništvom azijskog kontinenta, dok je u zapadnoeuropskim zemljama relativno rijetka. Druge teorije tvrde da postoje četiri glavne linije nasljeđivanja ABO gena i da su se mutacije koje su stvorile O krvnu grupu dogodile najmanje tri puta u ljudskoj evoluciji. Oprečna ovima je ranija teorija prema kojoj je O krvna grupa najstarija (8).

U svijetu je najviše nositelja O krvne grupe, ukupno preko 50 %. Najviše stanovnika koji nemaju A i B alele potječe iz Srednje i Južne Amerike, slijede stanovnici Sjeverne Amerike i afričkog kontinenta, te dio stanovništva u Zapadnoj Europi (9). Krvna grupa O je najmanje zastupljena u istočnoj Europi. Uspoređujući A i B alele u svijetu, vidljiva je puno veća zastupljenost A alela. U svijetu je oko 21 % nositelja A alela, najviše među sjevernoameričkim Indijancima, australskim Aboridžinima, te stanovnicima skandinavskih zemalja. Zastupljenost B alela u svijetu je puno manja, samo oko 16 %. Na američkim kontinentima i Australiji je izrazito mali udio nositelja B alela, dok nositelji B alela na azijskom kontinentu čine skoro četvrtinu stanovništva. Pretpostavka je da je evolucijski najmlađa AB krvna grupa, što potvrđuju i podaci o njenoj rasprostranjenosti i učestalosti. AB krvna grupa najviše je zastupljena kod Azijata: Japanaca, Kineza, Korejaca, Hindusa u Indiji i Tatara (10-18 %), dok se u drugim populacijama pojavljuje rijetko ($\leq 5\%$). Neki narodi uopće nemaju AB krvnu grupu: Aboridžini, Maori, Malezijci, Navaho Indijanci, Indijanci iz Perua, Nikobari i Sudanci (9).

Nedvojbeno je povezanost nastanka protutijela na ABO krvne grupe s pojedinim bolestima, kao što su hemolitičke transfuzijske reakcije, hemolitička bolest novorođenčeta, autoimune hemolitičke anemije, odbacivanje presatka. Mnogi znanstvenici ispituju povezanost ABO sustava krvnih grupa kao genetičkog čimbenika, s različitim bolestima, a potvrđena je povezanost kod kardiovaskularnih, gastroduodenalnih, tumorskih bolesti i infekcija (10-13).

Povezanost između ABO krvnih grupa i bolesti koje rezultiraju pomakom koagulacijske ravnoteže stvaranju tromba dokazana je u mnogim ispitivanjima (14-16). To je potvrđeno brojnim studijama venskih tromboza kod nositelja ne-O krvnih grupa koji imaju veću razinu von Willebrand čimbenika koji posreduje pojačanu adheziju i agregaciju trombocita (17). Veliki broj ispitivanja usmjeren je na ispitivanje povezanosti ABO sustava krvnih grupa i pojavnosti malignih bolesti. Tako je utvrđena češća pojava karcinoma kod osoba krvnih grupa A ili AB uz obrazloženje da tumorski biljezi imaju značajke nalik na antigen A, pa ih teško otkrivaju imuni sustavi krvnih grupa A i AB (18-20). Postoje dokazi o sklonosti pojedinih bakterija, virusa i parazita za vezanje na eritrocite s određenim anti-

genima ABO krvnih grupa, koji djeluju kao receptori. Primjer za to je da su nositelji O krvne grupe relativno rezistentni na teški oblik malarije (21). Pretpostavlja se da su glavne razlike u građi ABO sustava krvnih grupa, s obzirom na oligosaharidne komponente, u različitim dijelovima svijeta bile povezane s epidemijama infektivnih bolesti u prošlosti (22).

CILJ RADA

S obzirom da nema sustavnih podataka o razdiobi glavnih alela ABO sustava krvnih grupa u Republici Hrvatskoj, cilj ovog rada je prikazati učestalost 5 glavnih alela ABO KG sustava i ABO genotipova u hrvatskoj populaciji, te načiniti usporedbu razdiobe ABO genotipova s drugim nacijama.

ISPITANICI I METODE RADA

Nakon odobrenja Etičkog povjerenstva istraživanje je provedeno na 303 uzorka krvi, zdravih, nesrodnih dobrovoljnih davatelja krvi (DDK), građana Republike Hrvatske. DDK koji dolaze u Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu nastanjuju Zagreb i širu zagrebačku regiju te su reprezentativan uzorak pučanstva zemljopisnog podrijetla iz cijele Hrvatske. Skupinu je sačinjavalo 123 žene i 180 muškarca, u dobi od 18 do 65 godina. Svim ispitanicima uzet je uzorak u epruvetu s EDTA od 8,5 mL periferne krvi. Uzorci su centrifugirani tijekom 10 minuta na 2500 okretaja/min. Nakon toga su zamrznuti na temperaturi od -80°C do postupka izolacije genomske DNA. Izolacija genomske DNA učinjena je iz leukocitnog sloja pomoću komercijalnih kolona QIAamp DNA Blood Mini kit (Qiagen, Njemačka) ili na uređaju MagNA Pure Compact uz uporabu MagNA Pure LC reagensnog kita (Roche Diagnostics Corporation, SAD).

ABO GENOTIPIZACIJA POMOĆU METODE PCR-SSP (ALEL SPECIFIČNI PCR)

U svrhu određivanja ABO genotipova DDK korištena je PCR-SSP metoda (od engl. *Sequence Specific Priming*) uz uporabu 8 parova oligonukleotidnih začetnika (*primera*) specifičnih za određene sekvence pojedinih ABO alela u osam paralelnih PCR reakcija. Metoda PCR-SSP je preuzeta iz literature (23), a modificirana u laboratoriju Odjela za molekularnu dijagnostiku Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu. Izmijenjeni su oligonukleotidni začetnici u dvije PCR

reakcije 7 i 8: A2-7 5'-CAG GCG GTC CGG AAG CG-3'; A2-8 5'-CAG GCG GTC CGG AAC ACG-3'; A2-r/2 5'-GTG TGT GTG ATT TGA GGT GGG GAC-3' i program temperatura za umnožavanje. U svakoj SSP reakciji istodobno je umnožen i ulomak gena za humani hormon rasta (*Human growth hormone* - HGH) kao interna pozitivna kontrola da bi se potvrdila prisutnost DNA u reakcijskoj smjesi. ABO genotipizacija pomoću PCR-SSP metode na 5 glavnih alela omogućava razlikovanje 15 genotipova sustava ABO.

STATISTIČKA ANALIZA

Dobiveni rezultati prikazani su u tablicama s apsolutnom i relativnom učestalošću N (%). Dob sudionika prikazana je medijanom i rasponom. Statistička analiza dobivenih rezultata sastojala se od statističkih usporedbi pomoću odgovarajućih testova za populacijske genetičke analize i usporedbe ne-numeričkih podataka te određivanja statističke značajnosti rezultata u odnosu na očekivane rezultate (hi-kvadrat test). Sve vrijednosti P manje od 0,05 smatrane su statistički značajnim. Hardy-Weinberg jednadžba je korištena za predviđanje učestalosti određenih genotipova s obzirom na opažene frekvencije alela (24). Za statističku obradu podataka korišten je softverski sustav MedCalc14.

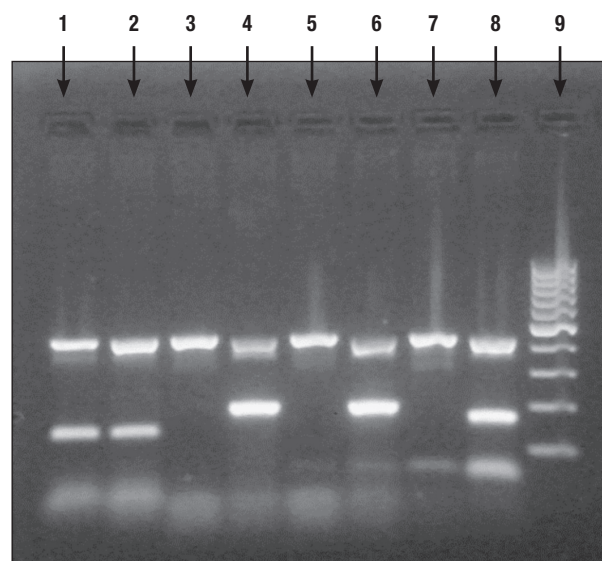
REZULTATI

Skupinu je sačinjavalo 123 žena (40,6 %) i 180 muškarca (59,4 %) u dobi od 18 do 65 godina. Slika 1. prikazuje genotip O1A1 dobiven PCR-SSP metodom. Rezultati dobiveni genotipizacijom dobrovoljnih davatelja krvi prikazani su u tablici 1, a na sl. 1 prikazan je genotip O1A1. Detekcija umnoženih PCR-SSP produkata učinjena je pomoću elektroforeze na gelovima s etidij bromidom, pri naponu od 60-100 V (25). Genotipizacijom DDK u RH utvrđeno je 12 od 15 genotipova. Najzastupljeniji je bio O1O1 (37,2 %), pa slijede O1A1 (27,1 %), O1B (15,8 %), A1B (4,3 %), A1A1 (4,0 %), O1A2 (3,6 %), O1O2 (2,6 %), A1A2 (1,7 %), O2A1 (1,7 %), A2B (1,0 %), BB (0,7 %) te O2O2 (0,3 %). Među ispitivanim davateljima nitko nije imao jedan od 3 rijetka ABO genotipa: A2A2, O2A2, O2B. Kako bismo odredili specifičnost metode ABO genotipizacije, usporedili smo ABO fenotip (A, B, O i AB) koji je bio zabilježen u medicinskoj dokumentaciji davatelja, s određenim genotipom ABO. Utvrđena je 100 % korelacija između određenog genotipa i fenotipa. Podatci o rasprostranjenosti pojedinih ABO alela u DDK prikazani su u tablici 2. Najzastupljeniji je alel

O1 (62 %), nakon čega slijedi A1 (21 %), B (11 %), A2 (3,5 %), a najrjeđi je O2 (2,5 %) alel. U tablici 3 prikazani su rezultati dobivenih i očekivanih frekvencija ABO genotipova po Hardy-Weinberg (HW) jednadžbi. Uspoređujući opažene i očekivane frekvencije nije utvrđena statistički značajna razlika između njih ($P = 0,5658$), te se može zaključiti da je populacija u stanju Hardy-Weinberg ravnoteže za ABO genotipove, a rezultati opaženih frekvencija mogu se jasnije usporediti s drugim populacijama.

Tablica 1.
 Rezultati dobiveni genotipizacijom dobrovoljnih davatelja krvi

Krvna grupa ABO fenotip	Krvna grupa ABO genotip	Ispitanici N (%)
O 122 (40,2%)	O1O1	113 (37,2)
	O1O2	8 (2,6)
	O2O2	1 (0,3)
A 115 (38,0%)	O1A1	82 (27,1)
	O1A2	11 (3,6)
	O2A1	5 (1,7)
	O2A2	-
	A1A1	12 (4,0)
	A1A2	5 (1,7)
	A2A2	-
B 50 (16,5%)	O1B	48 (15,8)
	O2B	-
	BB	2 (0,7)
AB 16 (5,3%)	A1B	13 (4,3)
	A2B	3 (1,0)
UKUPNO N		303



Sl. 1. Krvna grupa A, genotip O1A1, PCR-SSP metoda, 1,5 % agarozni gel. Linije: 1-134 pb, 2-133 pb, 4-193 pb, 6-194 pb, 8-173 pb. Pozitivna interna kontrola 434 pb. Linija 9-molekularni biljeg 100 pb., I. Jukić, HZTM

Tablica 2.
 Zastupljenost pojedinih alela ABO u DDK

aleli ABO	Ispitanici N (%)	Frekvencija alela – ispitanici N (%)	Očekivana frekvencija (%)
O1	375 (62 %)	385 (64,5)	63,53 %
O2	15 (2,5 %)		
A1	129 (21 %)	153 (24,5)	25,25 %
A2	19 (3,5 %)		
B	68 (11 %)	68 (11)	11,22 %

Tablica 3.
 Rezultati dobivenih i očekivanih frekvencija pojedinih ABO
 genotipova

ABO genotip	Broj ispitanika	Očekivani Broj	Opažena frekvencija (%)	Očekivana frekvencija (%)
O1O1, O1O2	122	122,3	40,1	40,36
O1A1, O1A2	93	97,2	32,4	32,08
A1A1, A1A2	22	19,31	6,37	6,37
A1B, A2B	16	17,17	5,67	5,67
BB	2	3,82	1,26	1,26
O1B, O2B	48	43,2	14,26	14,26

RASPRAVA

Nakon otkrića ABO sustava početkom 20. stoljeća i praktične primjene znanja o neophodnoj kompatibilnosti između davatelja i primatelja krvi u bolnicama, početci transfuzijske medicine u Hrvatskoj sežu u daleku prošlost. Prvo registrirano transfuzijsko liječenje u Hrvatskoj provedeno je 1923. godine u Petrovoj bolnici. Od tada pa sve do danas, kada se u cijelom procesu od davatelja krvi do kliničke primjene pripravaka primjenjuju moderni i sofisticirani postupci, glavna težnja je i nadalje postizanje što veće podudarnosti između davatelja i primatelja te što sigurnije transfuzijsko liječenje pri čemu glavnu ulogu i dalje ima ABO sustav krvnih grupa.

Poznato je da učestalosti gena, tj. frekvencije gena za polimorfizme krvnih grupa uglavnom služe kao biljezi pojedinih populacija i rasa (26). Rezultati ispitivanja populacijske genetike za ABO sustav utvrdili su najvišu učestalost O gena (>0,7) u Americi i nekim dijelovima Afrike i Australije, dok učestalost O gena nije bila tako velika na europskom i azijskom kontinentu (27). Frekvencija O2 alela iznosi u Europi od 0,017 do 0,033; a uopće ga nema u istočnoj Aziji. Učestalost alela A je relativno velika u Europi (0,25-0,55), zastupljenost je

veća od 0,45 kod Aboridžina na jugu Australije, a do 0,35 se nalazi kod starih američkih plemena. Alel A2 uglavnom se nalazi u Europi i Africi, gdje ne prelazi učestalost od 0,1 a drugdje u svijetu je veoma rijedak. Frekvencija B alela u Europi varira od 0,15 na istoku do <0,05 na zapadu, u Nizozemskoj i Francuskoj. Najviša frekvencija alela B je u Aziji (0,2-0,3), dok ga gotovo nema kod američkih starosjedilaca i australskih Aboridžina (26).

U hrvatskoj populaciji najčešća je fenotipski krvna grupa A (41 %), zatim slijede krvne grupe O (39%), B (15%), a najmanje je zastupljena krvna grupa AB (5 %). Dosada nije provedena studija ispitivanja genotipova ABO krvne grupe u hrvatskoj populaciji. U ovom radu načinjena je genotipizacija 303 dobrovoljnih davatelja krvi pomoću PCR-SSP metode na 5 osnovnih alela, koja omogućuje razlikovanje 15 ABO genotipova.

Ispitivana skupina DDK skupljena slučajnim odabirom odražava prije navedeni postotak učestalosti četiri krvne grupe u hrvatskoj populaciji, uz blaže varijacije (40,2 % O; 38,0 % A, 16,5 % B; 5,3 % AB).

Treba naglasiti da su dobrovoljni davatelji krvi koji dolaze u Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, a koji nastanjuju Zagreb i širu zagrebačku regiju, reprezentativan uzorak pučanstva zemljopisnog podrijetla iz cijele Hrvatske. Najveća je bila učestalost O1(0,620) alela, slijedi alel A1(0,210), a najmanja je pojavnost O2 (0,025) alela u hrvatskoj populaciji.

Zastupljenost O alela u Srednjoj Americi (0,64) i Francuskoj (0,64) slična je zastupljenosti istog alela u Hrvatskoj (0,65), dok je u Japanu (0,55), u Africi (0,57) i među Indijcima (0,56) nešto niža. Frekvencija B alela je u našoj populaciji (0,11) veća nego među Amerikancima (0,07) ili Francuzima (0,06), a manja nego kod stanovnika Japana (0,17), Afrike (0,21) ili Indije (0,26). Sve uspoređivane populacije su najslikniji u zastupljenosti A alela: Amerika 0,26, Francuska 0,3, Japan 0,28, Afrika 0,22, Indija 0,18, a Hrvatska 0,24 (27,28). Među stanovnicima Jordana fenotipski je vodeća krvna grupa A (38 %), slijedi O (37 %), pa B (18 %) i AB (7 %), a prema analizi genotipova ABO pronađeno je najviše nositelja OO genotipa (37,1 %), zatim AO (33,3 %), slijedi BO (13,3 %), pa AB (9,52 %), AA (5,7 %), a najrjeđi su nositelji genotipa BB (0,9 %) (29). Talijanski istraživači ispitali su učestalost ABO genotipova u skupini od 250 talijanskih DDK. Najčešći genotip je bio O1O1, slijede AB, OB, OA te manje zastupljeni AA, BB i O1O2 (30).

Među stanovnicima Kuwaita je veća zastupljenost nositelja fenotipski B krvne grupe, a distribucija alela među ispitanicima je: A1 – 0,0746, A2 – 0,0592, B

– 0,1676, O1 – 0,6831 i O2 – 0,0155 (31). Ogasawara i sur. su u svom istraživanju utvrdili kako su A1O2 i B1O1 vodeći genotipovi među Japancima, ukupno zastupljeni s 83 % i 87 % unutar svojih alelnih grupa dok su unutar krvne grupe O pronašli 53 % nositelja O2O1 genotipa te 43 % nositelja O1O1 genotipa (32). Zaključno, razdioba alela u Hrvatskoj je usporediva s drugim europskim narodima. Prema učestalosti B alela, više se ipak priklanjamo istoku Europe, a najvjerojatnije je to posljedica migracija stanovništva u prošlosti. Bitno je naglasiti na kraju da su ugljikohidratni antigeni koji su dijelovi ABO sustava krvnih grupa blisko srodni antigenima u bakterijama, biljkama i životinjama. To je dokaz konzervacije i očuvanja gena ABO tijekom evolucije i odražava važnost sustava ABO(H) antigena ne samo pri transfuziji krvi, već i u važnim biološkim funkcijama u eritrocitima. Podatci dobiveni ispitivanjem Hardy-Weinberg ravnoteže govore u prilog tome da genetske varijacije u hrvatskoj populaciji ostaju konstantne, tj. stabilne tijekom prijelaza iz jedne generacije u drugu što upućuje da ne postoje čimbenici koji narušavaju ovu ravnotežu.

Proučavanje fiziologije i uloge glikanskih struktura čimbenika vWF trebalo bi pomoći u razumijevanju mehanizama kojima krvne grupe doprinose trombotičkom riziku, kao i zašto je krvna grupa genetički čimbenik u povezanosti s određenim bolestima.

Sigurno je međutim da sustav ABO djeluje još u nekim važnim biološkim funkcijama te će sustav ABO i dalje nastaviti poticati zanimanje znanstvenika koji se bave glikobiologijom, a posebno transfuziologom.

ZAKLJUČAK

U hrvatskoj populaciji najveća je učestalost O1 alela, slijede A1 i B, a najmanja je pojavnost O2 alela. Kada rezultate usporedimo s literaturnim podacima o frekvencijama ABO alela u svijetu, razdioba alela u Hrvatskoj je usporediva s drugim europskim narodima. Prema učestalosti B alela hrvatska populacija je sličnija istoku Europe, što je najvjerojatnije posljedica migracija stanovništva u prošlosti. Rezultati genotipizacije ABO krvne grupe kod dobrovoljnih davatelja krvi, koji su reprezentativan uzorak hrvatske populacije, od temeljnog su značenja za istraživanja ABO sustava KG u hrvatskoj populaciji, a daljnje studije će istraživati povezanost ABO sustava kao genetičkog čimbenika za povećani rizik pojavnosti nekih bolesti kao i za antropološka istraživanja.

L I T E R A T U R A

1. Yamamoto F. Molecular genetics of the ABO histo-blood group system. *Vox Sang* 1995; 69: 1-7.
2. Issitt PD, Anstee DJ. *Applied Blood Group Serology*. Durham NC: Montgomery Scientific Publications, 1998, 70-85.
3. BGMUT Blood group antigen mutation database. 2017; [8 stranica]. Dostupno na URL adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/mhc/xslcgi.cgi?cmd=bgmut/systems_alleles&system=abo. Datum pristupa informaciji: 08. ožujka 2017.
4. Patnaik SK, Helmberg W, Blumenfeld OO. BGMUT: NCBI dbRBC database of allelic variations of genes encoding antigens of blood group systems. *Nucleic Acids Res* 2012; 40 (Database issue): D1023-9.
5. Garratty G, Glynn SA, McEntire R. ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion* 2004; 44: 703-6.
6. Seltsam A, Hallensleben M, Kollmann A, Blasczyk R. The nature of diversity and diversification at the ABO locus. *Blood* 2003; 102: 3035-42.
7. Potts WTW. History and Blood Groups in the British Isles. U: Sawyer PH, ed. *English Medieval Settlement*. New York: St. Martin's Press, 1979, 236-53.
8. Klein HG. 2005; Why Do People Have Different Blood Types? [1 stranica]. Dostupno na URL adresi: <http://www.scientificamerican.com/article/why-do-people-have-differ/>, Datum pristupa informaciji: 16. siječnja 2017.
9. Bloodbook.com.2017; Racial and ethnic distribution of ABO blood types. [3 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.bloodbook.com/world-abo.html>. Datum pristupa informaciji: 8.siječnja 2017.
10. Nayak SK. ABO blood groups in different diseases. *J Ind Med* 1997; 87: 449-52.
11. Garratty G. Blood groups and disease: a historical perspective. *Transfus Med Rev* 2000; 14: 291-301.
12. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood* 2010; 115: 4635-43.
13. Liunbruno GM, Franchini M. Beyond immunohaematology: the role of the ABO blood group in human diseases. *Blood Transfus* 2013; 11: 491-9.
14. Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 62-9.
15. Jukic I, Bingulac-Popovic J, Dogic V i sur. ABO blood groups and genetic risk factors for thrombosis in Croatian population. *Croat Med J* 2009; 50: 550-8.
16. Jukic I, Bingulac-Popovic J, Dogic V i sur. Evaluation of ABO blood groups as a risk factor for myocardial infarction. *Blood Transfus* 2013; 11: 464-5.
17. Franchini M, Capra F, Targher G. Relationship between ABO blood group and von Willebrand factor levels: from biology to clinical implications. *Thromb J* 2007; 5: 14:1-5.

18. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1999; 473: 247-66.
19. Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, Sandri MT, Lowenfels AB. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3345-50.
20. Franchini M, Lippi G. The intriguing relationship between the ABO blood group, cardiovascular disease, and cancer. *BMC Medicine* 2015; 13: 7.
21. Cserti CM, Dzik WH. The ABO blood group system and *Plasmodium falciparum* malaria. *Blood* 2007; 110: 2250-8.
22. Blackwell CC, Dundas S, James VS i sur. Blood group and susceptibility to disease caused by *Escherichia coli* O157. *J Infect Dis* 2002; 185: 393-6.
23. Gassner C, Schmarda A, Nussbaumer W, Schönitzer D. ABO glycosyltransferase genotyping by polymerase chain reaction using sequence-specific primers. *Blood* 1996; 88: 1852-6.
24. Hardy Weinberg-equilibrium calculation. 2015; [2 strane]. Dostupno na URL adresi: <http://www.had2know.com/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-3-allele>. Datum pristupa informaciji: 16. prosinca 2015.
25. Green MR, Sambrook J. Molecular cloning, a laboratory manual. New Jersey: Cold Spring Harbour Laboratory Press, 2012, 81-6.
26. Daniels G. The molecular genetics of blood group polymorphism. *Hum Genet* 2009; 126: 729-42.
27. Criswell D. ABO Blood and Human Origins. *Acts & Facts* 2008; 37: 10.
28. Ray S, Gorakshakar AC, Vasantha K, Nadkarni A, Italia Y, Ghosh K. Molecular genotyping of ABO blood groups in some population groups from India. *Indian J Med Res* 2014; 139: 105-11.
29. Hanania S, Hassawi D, Irshaid N. Allele frequency and molecular genotypes of ABO blood group system in a Jordanian population. *J Med Sci* 2007; 7: 51-8.
30. Villa A, Drago F, Misto R, F Morelatti F, Poli F, Sirchia G. ABO genotyping in Italian blood donors. *Haematologica* 1996; 81: 492-6.
31. El-Zawahri MM, Luqmani YA. Molecular genotyping and frequencies of A1, A2, B, O1 and O2 alleles of the ABO blood group system in a Kuwaiti population. *Int J Hematol* 2008; 87: 303-9.
32. Ogasawara K, Bannai M, Saitou N i sur. Extensive polymorphism of ABO blood group gene: three major lineages of the alleles for the common ABO phenotypes. *Hum Genet* 1996; 97: 777-83.

SUMMARY

DISTRIBUTION OF THE MAIN ABO BLOOD GROUP ALLELES IN CROATIAN POPULATION

I. JUKIĆ¹, J. BINGULAC-POPOVIĆ¹, M. SAMARDŽIJA², M. LAMPALO³, A. HEĆIMOVIĆ¹, V. ĐOGIĆ¹
and M. STRAUSS PATKO¹

¹Croatian Institute of Transfusion Medicine, Zagreb, ²University of Osijek, School of Medicine, Osijek and
³Zagreb University Hospital Centre, Jordanovac Clinical Department for Lung Diseases, Zagreb

The frequencies of gene polymorphisms of blood groups serve as markers for populations and races. Distribution of ABO blood groups varies among populations and subpopulations around the world. *The aim of the study* was to determine distribution of the 5 main alleles of ABO system among Croatian blood donors and compare them with other populations. *Material and Methods:* The study included 303 samples of healthy unrelated volunteer blood donors, 123 female and 180 male, aged 18-65 years, as a representative sample population of Croatia. After isolation of genomic DNA using commercial columns (QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen, Germany) or on the Magna Pure Compact (Roche Diagnostics Corp., USA) device, ABO genotypes were determined by the PCR-SSP method. *Results:* Twelve of 15 ABO genotypes were identified. The most common was O1O1 (37.30%), followed by O1A1 (27.00%), O1B (15.80%), A1B (4.30%), A1A1 (4.00%), O1A2 (3.60%), O1O2 (2.60%), A1A2 (1.70%), O2A1 (1.70%), A2B (1.00%), BB (0.70%), and O2O2 (0.30%). Three rare ABO genotypes, A2A2, O2A2, and O2B, were not identified. The calculated allele frequencies of the five main alleles were as follows: O1, 0.620; O2, 0.025; A1, 0.21; A2, 0.035; and B, 0.11. In the Croatian population, O1 was found to be the most common allele, followed by A1 and B, while O2 allele was the least prevalent one. *Conclusion:* The distribution of alleles in Croatia is comparable to other European nations. According to the frequency of B allele, the Croatian population is comparable to Eastern Europe, probably due to migration of the population in the past. Results of ABO blood group genotyping have fundamental importance for research of the ABO system as a genetic risk factor for some diseases, as well as for anthropologic testing.

Key words: main ABO blood group alleles, ABO blood groups, voluntary blood donors

UČESTALOST I KARAKTERISTIKE POSLIJEOPERACIJSKOG POREMEĆAJA KOGNITIVNIH FUNKCIJA U BOLESNIKA NAKON NEKARDIOKIRURŠKIH ZAHVATA

NADIJA GAČO¹, JANJA KUHARIĆ^{1,2}, VLATKA SOTOŠEK TOKMADŽIĆ^{1,2}, BOBAN DANGUBIĆ², VALENTINO RAČKI¹ i DANIELA PETRIĆ³

¹Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, ²Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje i ³Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za psihijatriju Rijeka, Hrvatska

Cilj: Cilj istraživanja bio jest utvrditi učestalost i karakteristike poslijeoperacijskog poremećaja kognitivnih funkcija (POCD, engl. *postoperative cognitive dysfunction*) u bolesnika starijih od 18 godina kojima je bio učinjen nekardiokirurški zahvat. Dodatni cilj istraživanja bio je ispitati kognitivne sposobnosti bolesnika prije operacije, 7 dana poslije operacije i 3 mjeseca nakon operacije te utvrditi utječu li dob i komorbiditeti na učestalost POCD-a. **Ispitanici i metode:** Prospektivnim istraživanjem obuhvaćeno je 63 ispitanika liječenih u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Svaki ispitanik je prije operacije, 7 dana te tri mjeseca nakon operacije ispunio test MoCA. **Rezultati:** Znakovi POCD-a sedam dana nakon operacije bili su prisutni u 25 (40 %) bolesnika, a tri mjeseca nakon operacije u 8 (13 %) bolesnika. Statistički značajna razlika ($p < 0,0001$) utvrđena je između ostvarenog broja bodova na MoCA testu testa prije operacije i 7 dana nakon operacije, kao i 7 dana nakon operacije i 3 mjeseca nakon operacije, dok nije bilo razlike prije i 3 mjeseca nakon operacije ($p = 0,1673$). Analizom pojedinih kategorija testa MoCA statistički značajna razlika pronađena je u kategoriji izvršnih funkcija ($p = 0,0008$), pažnje ($p = 0,019$), jezika i govora ($p < 0,0001$) te odgođenog prisjećanja ($p = 0,017$). Dob i komorbiditeti ispitanika nisu imali statistički značajan utjecaj na učestalost POCD-a. **Zaključak:** Operacija je dovela do razvoja POCD-a kod značajnog broja ispitanika, no kod većine je ispitanika došlo do regresije unutar 3 mjeseca.

Ključne riječi: anestezija, test MoCA, operacija, POCD, poslijeoperacijski poremećaj kognitivnih funkcija

Adresa za dopisivanje: Nadija Gačo, dr. med.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: nadijagaco@gmail.com
GSM: +38599 722 2224

UVOD

Poslijeoperacijski poremećaj kognitivnih funkcija (POCD, od engl. *postoperative cognitive dysfunction*) je prolazni poremećaj pamćenja, učenja, koncentracije i brzine obrade informacija koji može nastati u bolesnika nakon operacije (1). Očituje se kao novonastala nemogućnost izvršavanja jednostavnih zadataka ili nekoliko istovremenih zadataka, otežano izražavanje ili prisjećanje nedavno stečenih informacija i vrlo često ostaje neprepoznato (2).

POCD zahvaća bolesnike svih dobnih skupina, s većom učestalošću u starijoj životnoj dobi. Oporavak traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana, a iznimno

oštećenje može postati trajno. Rizični čimbenici za razvoj POCD uključuju stariju životnu dob, veliki opseg i trajanje kirurškog postupka, niži stupanj obrazovanja bolesnika, prisutnost kroničnih bolesti te razvoj poslijeoperacijskih komplikacija kao što su infekcije (2-4). Bolesnici koji razviju POCD imaju lošiji kratkoročni i dugoročni ishod te višu stopu morbiditeta i mortaliteta (3).

Učestalost pojave POCD ovisi o dobnoj skupini bolesnika te vrsti kirurškog zahvata, sa značajno većom učestalošću u bolesnika starije životne dobi te bolesnika kojima su učinjene kardiokirurške operacije (3,5). U skupini bolesnika starijih od 60 godina učestalost POCD iznosi 26 % tjedan dana nakon operacije te se

smanjuje na 10 % tri mjeseca nakon operacije (6,7). Učestalost je nešto niža u bolesnika mlađih od 60 godina te iznosi 19 % sedam dana nakon operacije te 6 % tri mjeseca kasnije (7,8). Učestalost POCD u bolesnika kojima je učinjena operacija srca iznosi 30-80 % sedam dana nakon operacije te 10-60 % tri mjeseca kasnije (9).

Patofiziološki mehanizmi koji dovode do razvoja POCD-a nisu u potpunosti razjašnjeni, no smatra se da stresni odgovor organizma uzrokovan osnovnom bolesti i kirurškim postupkom, endokrinološka disfunkcija, sustavni upalni odgovor, neuroinflamacija, oksidacijski stres, disbalans neurotransmitera te učinak anestetika imaju važnu ulogu u njegovu nastanku (2,10,11,32). Hormoni stresnog odgovora organizma, uključujući adrenalin i glukokortikoide, ostvaruju svoju ulogu u ponašanju i formiranju memorije, tj. pamćenju, djelovanjem na sinaptičko okidanje i neuronalnu plastičnost. Bjelančevine akutne faze upale i toplinskog šoka imaju ulogu u ponašanju i formiranju memorije. Upalni odgovor može dovesti do smanjenja koncentracije poticajnih čimbenika, kao što je BDNF (engl. *brain derived neurotrophic factor*), molekule koja omogućuje normalan rad neurona i sinapsi. Njegov nedostatak može dovesti do smanjenih kognitivnih kapaciteta (12). Nadalje, otpuštanje proupalnih citokina može dovesti do pretjeranog oslobađanja gama-aminomaslačne kiseline s posljedičnom inhibicijom središnjeg živčanog sustava (13). Interleukin (IL)-1, IL-6 i čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*), glavni proupalni citokini, konstitucijski su prisutni u većim koncentracijama kod starijih osoba, što bi mogao biti razlog veće učestalosti POCD u toj dobnoj skupini (14,15). Oksidacijski stres uzrokovan nastajanjem slobodnih radikala mogao bi, također, imati ulogu u razvoju kognitivne disfunkcije što je dokazano u bolesnika s teškom ozljedom mozga i sepsom. Uloga anestezije u razvoju POCD i dalje nije razjašnjena. Naime, opći anestetici mogu uzrokovati dugotrajnu promjenu u genskom izričaju, prisutnu i nakon prestanka djelovanja te potaknuti različite stanične procese, uključujući i apoptozu. Istraživanjima je utvrđeno da regionalna anestezija može dovesti do POCD-a, ali da nema statistički značajne razlike u učestalosti između opće i regionalne anestezije (16,33).

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost i karakteristike POCD u bolesnika starijih od 18 godina kojima je učinjen nekardiokirurški zahvat. Dodatni cilj istraživanja bio je ispitati kognitivne sposobnosti bolesnika prije operacije, 7 dana i 3 mjeseca poslije operacije te utvrditi utječu li dob i komorbiditeti na učestalost POCD-a.

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

Ovim prospektivnim istraživanjem ispitano je 63 bolesnika nakon nekardiokirurškog zahvata koji je učinjen u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Rijeka. Ispitanici su liječeni u Klinici za otorinolaringologiju te u Zavodu za opću kirurgiju KBC Rijeka. Svakom ispitaniku uključenom u istraživanje utvrdili su se sljedeći podaci: dob, stupanj obrazovanja, kronične bolesti, vrsta i trajanje anestezije te vrsta i trajanje kirurškog zahvata. Vrsta anestezije odabrana je ovisno o kirurškom postupku.

Iz istraživanja su isključeni bolesnici mlađi od 18 godina i stariji od 75 godina, kao i bolesnici koji boluju od duševne zaostalosti i demencije. Svi ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju bili su prije operacije urednog neurološkog i psihičkog stanja.

MoCA test

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test je brzi instrument za probir bolesnika s poremećajem kognitivnih funkcija s visokom specifičnošću i senzitivnošću za detekciju blagog kognitivnog oštećenja i demencije (17,18). Test uključuje 30 pitanja i traje 10 minuta. Sastoji se od 11 kategorija: test povezivanja, vidnokonstruktivna sposobnost, imenovanje, pamćenje, pažnja, ponavljanje rečenice, tečnost, apstraktno mišljenje, odgođeno prisjećanje i orijentacija (19).

Svaki ispitanik je prije operacije potpisao informirani pristanak i riješio MoCA test (T0). Test se potom ponovio 7 dana nakon operacije (T1) i 3 mjeseca nakon operacije (T2). Razvoj POCD definirali smo ako je ostvareni broj bodova nakon operacije pao za ≥ 2 u odnosu na ostvareni broj bodova prije operacije.

Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka napravljena je u računalnom programu *GraphPad Prism* (*GraphPad Software*, Kalifornija, SAD). Kod pravilne raspodjele podataka se kao mjera centralne tendencije koristila aritmetička sredina s prikazom standardne devijacije. Nepravilno raspoređene podatke se prikazalo medijanom i rasponom te analiziralo neparametrijskim testovima za više zavisnih grupa (Friedmanov test). Kvalitativni podatci prikazali su se frekvencijama pojavnosti i postotcima, a uspoređivali hi-kvadrat testom. Razina od $p < 0,05$ smatrala se statistički značajnom.

REZULTATI

Od 63 ispitanika uključenih u studiju bilo je 35 (55 %) žena i 28 (45 %) muškaraca. Srednja dob ispitanika

bila je 45 ± 16 godina. Srednju stručnu spremu imalo je 38 (61 %) ispitanika, višu stručnu spremu 10 (16 %) ispitanika, a visoku stručnu spremu 15 (23 %) ispitanika. Od kroničnih bolesti 19 (30 %) ispitanika imalo je arterijsku hipertenziju, 6 (9 %) šećernu bolest te 2 (3 %) ispitanika epilepsiju (tablica 1).

Tablica 1.
Prijeoperacijska obilježja bolesnika

Obilježja ispitanika	
Broj ispitanika	63
Dob ispitanika (srednja vrijednost $\pm$ SD)	45 ± 16
Spol (žene, %)	35 (55 %)
Stupanj obrazovanja ispitanika:	
Srednja stručna sprema	38 (61 %)
Viša stručna sprema	10 (16 %)
Visoka stručna sprema	15 (23 %)
Kronične bolesti:	
Arterijska hipertenzija (broj, %)	19 (30 %)
Šećerna bolest (broj, %)	6 (9 %)
Epilepsija (broj, %)	2 (3 %)

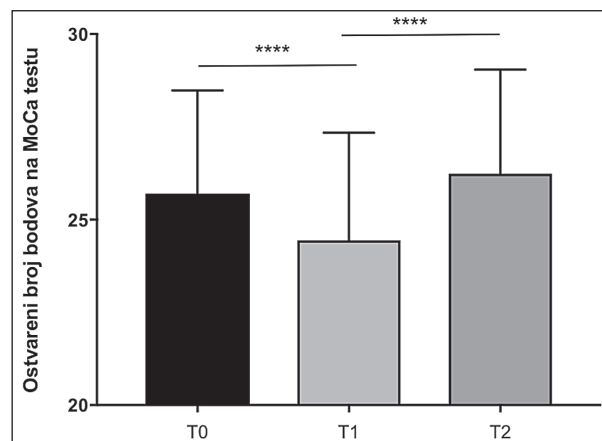
U Klinici za otorinolaringologiju liječena su 44 (70 %) ispitanika, dok ih je 19 (30 %) liječeno u Zavodu za opću kirurgiju KBC-a Rijeka. Prosječno trajanje kirurškog zahvata iznosilo je 45 (15-140) minuta, a prosječno trajanje anestezije 70 (30-165) minuta (tablica 2).

Tablica 2.
Obilježja kirurškog zahvata i anesteziološkog postupka

Obilježja kirurškog zahvata i anestezioloških postupaka	
Vrsta anestezije:	
Opća balansirana anestezija (broj, %)	58 (92 %)
Spinalna anestezija (broj, %)	5 (8 %)
Vrsta kirurškog zahvata	
Otorinolaringološki zahvati (broj, %)	44 (70 %)
Zahvati opće kirurgije: operacije preponske kile, dojke i štitnjače (broj, %)	19 (30 %)
Trajanje kirurškog zahvata (medijan, raspon u minutama)	45 (15-140)
Trajanje anestezije (medijan, raspon u minutama)	70 (30-165)

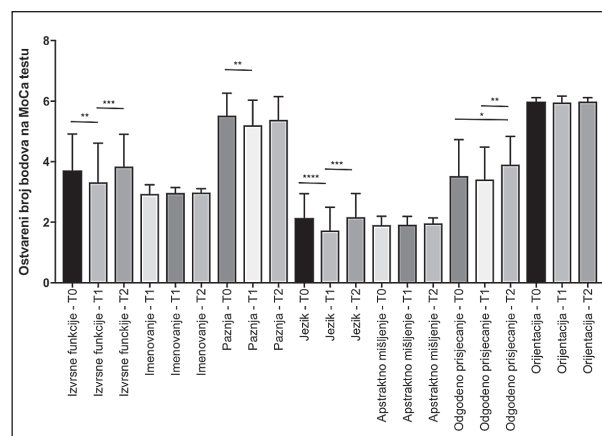
POCD je bio prisutan u 25 (40%) ispitanika sedam dana nakon operacije te 8 (13 %) ispitanika 3 mjeseca nakon operacije. Značajna statistička razlika u ostvarenom broju bodova na MoCA testu postojala je u ispitanika prije operacije i 7 dana nakon operacije ($p < 0,0001$) te u ispitanika 7 dana nakon operacije i 3

mjeseca nakon operacije ($p < 0,0001$), dok nema statistički značajne razlike u ostvarenom broju bodova na MoCA testu u ispitanika prije operacije i tri mjeseca nakon operacije (sl. 1).



Sl. 1. Ostvareni broj bodova zbrojem svih kategorija MoCA testa. Statistički značajna razlika ($p < 0,0001$) pronađena je između ostvarenog broja bodova na MoCA testu prije operacije (T0) i sedam dana nakon operacije (T1) te između ostvarenog broja bodova na MoCA testu sedam dana (T1) i tri mjeseca (T2) nakon operacije. Ostvareni broj bodova na MoCA testu prije operacije (T0) i tri mjeseca nakon operacije (T2) nije se statistički značajno razlikovao ($p = 0,06$).

Nadalje, analizom pojedinih kategorija MoCA testa dobivena je statistički značajna razlika u kategoriji izvršnih funkcija ($p = 0,0008$), pažnje ($p = 0,019$), jezika i govora ($p < 0,0001$) te odgođenog prisjećanja ($p = 0,017$) prije operacije, 7 dana nakon operacije te 3 mjeseca nakon operacije (sl. 2).



Sl. 2. Ostvareni broj bodova u pojedinačnim kategorijama MoCA testa. Analizom pojedinačnih kategorija MoCA testa Friedmanovim testom statistički značajna razlika pronađena je u kategoriji izvršnih funkcija ($p = 0,0008$), pažnje ($p = 0,019$), jezika i govora ($p < 0,0001$) te odgođenog prisjećanja ($p = 0,017$). Ostvareni broj bodova u kategoriji imenovanja, apstraktnog mišljenja te orijentacije nije se statistički značajno razlikovao u različitim vremenskim točkama.

Kada se ispitanike podijelilo u dvije dobne skupine, mlađe i starije od 60 godina, dobiveno je da je POCD sedam dana nakon operacije prisutan kod 18 (38 %) ispitanika mlađe životne dobi te kod 7 (47 %) ispitanika starije životne dobi, bez statističke značajnosti između skupina. Tri mjeseca nakon operacije POCD je bio prisutan kod 5 (10 %) ispitanika mlađe životne dobi te 3 (20 %) ispitanika starije životne dobi, bez statističke značajnosti između skupina.

Analizom bolesnika s komorbiditetima (arterijska hipertenzija, šećerna bolest i epilepsija) nije dobivena statistički značajna razlika u razvoju POCD kod pojedinih skupina u odnosu na ispitanike bez istog komorbiditeta.

RASPRAVA

U ovom istraživanju učestalost POCD-a sedam dana nakon operacije iznosi 40 %, dok 3 mjeseca nakon operacije iznosi 13 %, a ostvareni broj bodova na MoCA testu se statistički značajno razlikuje između pojedinih vremenskih točaka. Kada se ispitanike podijeli u dvije dobne skupine, mlađe i starije od 60 godina, učestalost POCD sedam dana nakon operacije u mlađih iznosi 38 %, u starijih 47 %, dok tri mjeseca nakon operacije u mlađih iznosi 10 %, a u starijih 20 %. U obje vremenske točke nije ostvarena statistički značajna razlika između ispitanika starijih i mlađih od 60 godina. U literaturi postoje značajne razlike u učestalosti POCD što je i očekivano zbog nedefiniranih kriterija za dijagnozu POCD-a, kao i zbog različitih testova koji se koriste za dijagnozu poremećaja kognitivnih funkcija (20,21). Incidencija može značajno varirati i ovisno o tipu operacije. Kardiokirurške operacije nose najveći rizik i najveću učestalost POCD-a koja iznosi i do 60 % kod otpusta (1). Monk i sur. su u svojem istraživanju pokazali učestalost POCD-a nakon operacije u bolesnika mlađe, srednje i starije životne dobi sličnu rezultatima dobivenim ovim istraživanjem (9). Tri mjeseca nakon operacije razina POCD je pala kod mlađe i srednje dobi u razinu kontrolne skupine, dok je kod starijih bila 13 % i značajno viša od kontrolne skupine. U našem istraživanju je češća učestalost kod svih dobi, no to se može objasniti i manjim brojem ispitanika. Moller i sur. su u opservacijskom istraživanju ustanovili POCD-u kod 26 % ispitanika kod otpusta te u 10 % tri mjeseca nakon operacije, no nije učinjena razlika po dobi (8). Uspoređujući navedeno istraživanje s našim, pratimo veću učestalost u našoj populaciji kod otpusta iz bolnice, no sličnu tri mjeseca nakon operacije. Prije provođenja značajnih istraživanja u domeni učestalosti POCD-a potrebno je definirati jasne kriterije za postavljanje dijagnoze, kao i standardizaciju testiranja.

Ukupni rezultat MoCA testa kod ispitanika značajno pada 7 dana nakon operacije, a onda značajno raste 3 mjeseca nakon operacije, dok nema značajne razlike prije i 3 mjeseca nakon operacije. To upućuje na kognitivnu disfunkciju kod otpusta te poboljšanje u većine bolesnika kod zadnjeg ispitivanja do razine prijeoperacijskog funkcioniranja. Ukupni rezultat MoCA-e kao i sveukupni trend pogoršanja i poboljšanja sličan je kao i u drugim studijama koje su koristile ovaj test za procjenu poremećaja kognitivne funkcije (22,23). Kod navedenih istraživanja učinjena je i analiza proupalnih citokina te je utvrđeno da pacijenti s POCD-om imaju i značajno povišene proupalne biljege, što upućuje na utjecaj upale u patofiziologiji ove bolesti. Nadalje, trend poboljšanja na prijeoperacijsko funkcioniranje dokumentiran je i u kontroliranim longitudinalnim studijama, odnosno da nakon dvije i šest godina poslije operacije nema razlike u stopi poremećaja kognitivne funkcije s kontrolnim skupinama (24,25).

Vrlo je malo istraživanja proučavalo sve domene kognitivnog funkcioniranja zahvaćene kod POCD-a. MoCA test obuhvaća nekoliko raznih kategorija, a u našem ispitivanju je prikazan značajni pad u kategoriji izvršnih funkcija, pažnji, jeziku i govoru te odgođenom prisjećanju. Od svih kategorija MoCA testa, izvršne funkcije imaju najveći utjecaj na kvalitetu života i mogući postoperacijski rizik, što otvara i moguću svakodnevnu kliničku primjenu ovog kratkog testa (25). Poremećaj izvođenja izvršnih funkcija, jezika i govora te pažnje pronađen je i u istraživanju koje su proveli Ancelin i sur. (26). MoCA test se primarno koristi za dijagnozu demencija i blažeg kognitivnog deficita te je zanimljivo da se kod tih bolesti uz navedene kategorije javlja i poremećaj orijentacije i apstraktnog mišljenja, što upućuje na različite patofiziološke procese oštećenja mozga (27).

Također, analizirali smo utjecaj komorbiditeta na razvoj POCD-e kao sekundarni ishod istraživanja. Ovim istraživanjem nije pronađena povezanost između ispitanika s arterijskom hipertenzijom, šećernom bolesti i epilepsijom te lošijeg ostvarenog broja bodova na MoCA testu nakon operacije u odnosu na ispitanike bez istih komorbiditeta. Slični rezultati pronađeni su za hipertenziju u nekoliko istraživanja, dok se u literaturi šećerna bolest navodi kao rizični faktor za POCD (8,28-30). Razlika u procjeni šećerne bolesti kao rizičnog čimbenika se vjerojatno može pripisati manjem broju bolesnika, kao i nedostatku analize trajanja bolesti, koja bi zbog same naravi bolesti predisponirala bolesnike za razvoj POCD (31).

Zbog slabe istraženosti područja ne postoje čvrsti dokazi o tome kako prevenirati POCD, no dosadašnja istraživanja upućuju na važnost preoperacijskog vježbanja kao mogućeg protektivnog čimbenika (34).

Razne studije su ispitale učinkovitost deksametazona za prevenciju POCD-a zbog upalne teorije nastanka, te rezultati upućuju u korist nižih doza lijeka u preoperacijskom razdoblju, dok više doze povećavaju rizik nastanka POCD-a (35-38). S druge strane, u postoperacijskom razdoblju postoje preporuke i snažnija razina dokaza da je potrebno izbjegavati polifarmaciju, regulirati bol i izbjegavati korištenje antikolinergičnih lijekova kako bi se smanjila incidencija POCD-a (39). Kao što je ranije spomenuto, u našem istraživanju je MoCA testom utvrđen pad u izvršnim funkcijama, što dovodi do većeg postoperacijskog rizika je te iz zbog toga važno utvrditi moguće načine prevencije i liječenja POCD-a u daljnjim studijama.

Nedostatci naše studije su mali broj ispitanika, pogotovo u skupini starijih bolesnika, što ograničava i moguću interpretaciju rezultata. Također, bilo bi potrebno u budućim istraživanjima detaljnije ispitati mogući utjecaj na motoričke funkcije, koje su u MoCA testu površnije obrađene. Nadalje, u našem ispitivanju nema zdrave kontrolne skupine, kojom bi mogli bolje interpretirati dugoročni ishod i trajanje POCD-a.

ZAKLJUČAK

Operacija je dovela do razvoja POCD-a kod značajnog broja ispitanika, no kod većine je došlo do regresije unutar 3 mjeseca. S obzirom da može imati značajan utjecaj na ishod i kvalitetu života bolesnika nakon operacije, POCD je stanje koje treba aktivno tražiti kako bi se izbjegle moguće komplikacije.

L I T E R A T U R A

1. Wang W, Wang Y, Wu H i sur. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1908-12.
2. Lloyd DG, Ma D, Vizcaychipi MP. Cognitive decline after anaesthesia and critical care. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2012; 12(3): 105-9.
3. Warltier DC, Newman S, Psych D, Stygal J, Hirani S. Postoperative Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery: A Systematic Review. *Anesthesiology* 2007; 106: 572-90.
4. Kok WF, Koerts J, Tucha O, Scheeren TWL, Absalom AR. Neuronal damage biomarkers in the identification of patients at risk of long-term postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anaesthesia* 2016; 72: 359-69.
5. Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005; 128(5): 3664-70.

6. Jeon Y-T, Kim B-G, Park YH i sur. Postoperative cognitive changes after total knee arthroplasty under regional anesthesia. *Medicine* 2016; 95(52): e5635.
7. Ancelin M-L, de Roquereuil G, Scali J i sur. Long-term post-operative cognitive decline in the elderly: the effects of anesthesia type, apolipoprotein E genotype, and clinical antecedents. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(3): 105-13.
8. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS i sur. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351(9106): 857-61.
9. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW i sur. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2008; 108(1): 18-30.
10. Leng T, Gao X, Dilger JP, Lin J. Neuroprotective effect of lidocaine: is there clinical potential? *Int J Pathophysiol Pharmacol* 2016; 8(1): 9-13.
11. Gao Z, Rao J, Li Y. Hyperbaric oxygen preconditioning improves postoperative cognitive dysfunction by reducing oxidant stress and inflammation. *Neural Regen Res* 2017; 12(2): 329-36.
12. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Dysfunction. *Handb Exp Pharmacol* 2014; 220: 235-50.
13. Olsen RW, DeLorey TM. GABA Receptor Physiology and Pharmacology. U: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 6. izdanje. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.
14. Brüünsgaard H, Klarlund Pedersen B. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23(1): 15-39.
15. Lanari AM, Silvestrelli G, De Dominicis P i sur. Hypertension and Cognitive Dysfunction in Physiologic and Pathologic Aging of the Brain. *Am J Geriatr Cardiol* 2007; 16(3): 158-64.
16. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(3): 67-79.
17. Ciesielska N, Sokolowski M, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Sbela A, Kedziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol* 2016; 50(5): 1039-52.
18. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: Validity and Utility in a Memory Clinic Setting. *Can J Psychiatry* 2007; 52(5): 329-32.
19. Nasreddine Z, Phillips NAA, Bédirian V i sur. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4): 695-9.
20. Newman S, Stygal J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Post-operative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 2007; 106(3): 572-90.

21. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(3): 275-89.
22. Chi YL, Li ZS, Lin C-S, Wang Q, Zhou Y-K. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(6): 1346-54.
23. Zhang YH, Guo XH, Zhang QM, Yan GT, Wang TL. Serum CRP and urinary trypsin inhibitor implicate postoperative cognitive dysfunction especially in elderly patients. *Int J Neurosci* 2014; 125(7): 501-6.
24. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P i sur. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44(10): 1246-51.
25. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM i sur. Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. *Ann Neurol* 2008; 63(5): 581-90.
26. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledéser B, Bonnel F, Cheminal JC, Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 360-6.
27. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD i sur. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73(21): 1738-45.
28. Panda N, Mathew P, Narayana Y, Kohli A, Gandhi K, Kumar P. Early Post Operative Cognitive Dysfunction (POCD) in middle aged hypertensive patients: A pilot study. *J Neuroanaesth Crit Care* 2014; 1(3): 198.
29. Kadoi Y, Goto F. Factors Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Surg Today* 2006; 36(12): 1053-7.
30. Kadoi Y, Saito S, Fujita N, Goto F. Risk factors for cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery in patients with type 2 diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(3): 576-83.
31. McCrimmon RJ, Phd R, McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012; 379: 2291-9.
32. Zah Bogović T, Tonković D, Sekulić A i sur. Patofiziologija delirija. *Acta Med Croatica* 2012; 66(1): 61-5.
33. Tripković, B. Utjecaj regionalne anestezije i analgezije na razvoj postoperacijskog delirija. *Acta Med Croatica* 2012; 66(1): 23-6.
34. Brown C, Deiner S. Perioperative cognitive protection. *Br J Anaesth* 2016; 117(3): 52-61.
35. Valentin LSS, Pereira VFA, Pietrobon RS i sur. Effects of Single Low Dose of Dexamethasone before Noncardiac and Nonneurologic Surgery and General Anesthesia on Postoperative Cognitive Dysfunction—A Phase III Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Delir MA, ed. PLoS ONE*. 2016; 11(5): e0152308.
36. Glumac S, Kardum G, Sodic L, Supe-Domic D, Karanovic N. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(11): 776-84.
37. Šakić L, Tonković D, Godan BJ, Šakić K. The influence of dexamethasone administration in spinal anesthesia for femur fracture on postoperative cognitive dysfunction. *Periodicum biologorum* 2015; 117(2): 281-5.
38. Fang Q, Qian X, An J, Wen H, Cope DK, Williams JP. Higher dose dexamethasone increases early postoperative cognitive dysfunction. *J Neurosurg Anesthesiol* 2014; 26(3): 220-5.
39. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 142-50.

SUMMARY

INCIDENCE AND CHARACTERISTICS OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS UNDERGOING NONCARDIAC SURGERY

N. GAČO¹, J. KUHARIĆ^{1,2}, V. SOTOŠEK TOKMADŽIĆ^{1,2}, B. DANGUBIĆ², V. RAČKI¹ and D. PETRIĆ³

¹University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka University Hospital Centre, ²Department of Anesthesiology and Intensive Care and ³Department of Psychiatry, Rijeka, Croatia

The primary aim of this study was to establish the incidence and characteristics of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in patients undergoing noncardiac surgery. In addition, the aim was to determine whether age and comorbidities have an influence on the incidence of POCD. *Patients and Methods:* Sixty-three patients treated in Rijeka University Hospital Centre completed this prospective study. The following parameters were determined in each patient: age, gender, level of education, chronic illness (hypertension, diabetes and neurologic diseases), type and length of anesthesia, and length and severity of surgical procedure. All patients had normal neurologic and mental state preoperatively. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test was used to determine cognitive function before surgery, then 7 days and 3 months after surgery. Patients younger than 18 and older than 75 were excluded from the study, as were those suffering from intellectual disability and dementia. *Results:* Twenty-five (40%) patients had signs of cognitive dysfunction 7 days after surgery, which persisted in 8 (13%) patients 3 months after surgery. There was a significant difference ($p < 0.0001$) in patient MoCA scores before surgery and 7 days after surgery. A significant difference ($p < 0.0001$) was also found between patient MoCA scores 7 days and 3 months after surgery, whereas there was no difference ($p = 0.06$) between the scores recorded before surgery and 3 months after surgery. There was no statistically significant difference after dividing patients into groups according to age and comorbidities. When analyzing MoCA test by subcategories, statistically significant differences between the mentioned time periods were found in the following subcategories: executive functioning ($p = 0.0008$), attention ($p = 0.019$), language and fluency ($p < 0.0001$), and delayed remembering ($p = 0.017$). The overall incidence of POCD in our study was 40% seven days after surgery and 13% three months after surgery, which was similar to those reported in the literature. The incidence of POCD can vary greatly between studies, as there are no clear and standardized criteria for diagnosis of POCD. Patient MoCA scores decreased 7 days after surgery compared to those recorded before surgery, although they recovered in most patients 3 months after surgery. These results are comparable with literature data from studies that used the same cognitive test. Controlled longitudinal studies report similar findings, indicating the transient nature of POCD in most patients after several years. Executive functioning, attention, fluency and delayed remembering were most affected in our study patients, whereas naming, abstract thought and orientation were not affected either before or after surgery. Of all categories, executive functioning can have most serious effect on the patient quality of life and postoperative risk. Several studies that investigated which cognitive functions were most affected report results similar to ours. Interestingly, patients with mild cognitive impairment and dementia had significant differences in abstract thought and orientation, which implicates a different pathophysiological process than the one involved in the development of POCD. A limitation of our study was a small number of patients, which limited interpretation of the results. Furthermore, motor skills should also be evaluated thoroughly in future studies, as MoCA test is quite superficial in this regard. Lastly, a healthy control should be included for assessing the outcome and length of POCD. *In conclusion*, surgery led to the development of POCD in a significant number of patients, although most of them recovered in 3 months. POCD is a disease that deserves further study as it can have a significant impact on the quality of life and functioning in the postoperative period.

Key words: anesthesia, Montreal Cognitive Assessment Test, operation, postoperative cognitive dysfunction

IDENTIFICATION OF RESPIRATORY RISK PARAMETERS IN OBESE ORAL SURGICAL PATIENTS

VLASTA KLARIĆ¹, ANDREJ ŠRIBAR¹, MORENA MILIĆ¹, VLASTA MERC¹, IVAN ZAJC^{2,3}
and JASMINKA PERŠEC^{1,2}

¹Dubrava University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care,

²University of Zagreb, School of Dental Medicine and ³Dubrava University Hospital, Department of Oral Surgery, Zagreb, Croatia

Obesity, defined as body mass index (BMI) between 30 and 39.9 kg/m², and morbid obesity, with BMI of more than 40 kg/m² is a multisystem, chronic, proinflammatory disorder with a worldwide increasing prevalence called "globesity". There is a known significant increase in perioperative complications in obese patients. Oral surgeries under general endotracheal anesthesia pose special challenge in obese patients. The aim of the study was to evaluate the risk of postoperative pulmonary complications (PPC), preoperative dyspnea score and their correlation with body mass index (BMI) among obese patients scheduled for oral surgical procedures under general anesthesia. Following permission by the Ethics Committee and signed written informed consent, 75 obese patients (age 30-65 and ASA status II-III) were involved. The PPC risk was determined by ARISCAT score and dyspnea by modified Borg score. The mean BMI was 35.6 (SD 5.6), with no gender difference. Patients had the abdominal obesity type with the mean waist-to-hip (W/H) ratio greater than 1.1 (female 0.99±0.19 and male 1.11±0.18). The mean neck circumference was 54.2 (SD 6.9) cm, significantly higher in males (p=0.003). There was significant positive correlation of ARISCAT score (r=0.57; p=0.001) and preoperative degree of dyspnea (r=0.51; p=0.001) with BMI, and of neck circumference with W/H ratio (r=0.37; p=0.01). The results showed positive correlation between the PPC risk determined and preoperative dyspnea level (r=0.34; p=0.002). Identification of respiratory risk parameters in obese patients and their interdependence proved to be of clinical interest. Preoperative assessment of PPC risk and dyspnea level at rest should be part of the standard preoperative protocol for oral surgical procedures, especially in one-day surgery.

Ključne riječi: obesity, oral surgical procedures, postoperative pulmonary complications, general anesthesia, dyspnea

Adresa za dopisivanje: Vlasta Klarić, MD
Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Dubrava University Hospital
Av. Gojka Šuška 6
HR-10000 Zagreb, Croatia
E-mail: vlastica@gmail.com

INTRODUCTION

World and European epidemiological research, as well as recent research in Croatia provide data on an alarming increase in the prevalence of obesity (1-3). Obesity, defined by the World Health Organization as class I with body mass index (BMI) 30-35 kg/m², class II with BMI >35 kg/m² as severe obesity, and class III with BMI >40 kg/m² as morbid obesity, is a multisystem, chronic, proinflammatory disorder with a worldwide increasing prevalence called "globesity". The latest data from the Croatian Institute of Public Health show that 25.3% of men and 34.1% of women have BMI ≥30 kg/m² (3,4). There is a known significant increase in peri-

operative complications in obese patients (5,6). There is an increased incidence of anesthesia complications due to difficult intubation, mechanical ventilation, compression of the lungs with the surrounding fatty tissue, reduced pulmonary functional capacity, increased oxygen consumption, covert pathophysiological effect, and changed immune system (7-9). Due to limited living habits and minimization of daily activities, patients with psychomotor disorders are often overweight, which carries the previously mentioned risks of perioperative complications. There is a high prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea (OSA) among obese surgical patients (10,11).

Oral surgery under general anesthesia poses special challenge in obese patients (12). Any form of regional anesthesia is inadequate and procedures are mostly short-term but require deep level of anesthesia. Patients are released home on the same day in one-day surgery or patient discharge is expected a few days after the operation (13,14).

Dental procedures in adults and children with psychomotor disorders must be performed under general anesthesia due to difficulties in cooperation to perform the procedure in an outpatient setting. These patients are often overweight and with cardiac or metabolic failure that is often associated with some of the syndromes.

The prevalence of obesity as a chronic disease is increasing, thus affecting oral health (15). Increased BMI is associated with poor oral hygiene and thus an increased risk of periodontitis and dentoalveolar abscesses (12,16). Following the above-mentioned, the obese population, particularly the obese with high OSA risk, are at a greater risk of various oral cavity pathologies. Oral and maxillofacial surgical procedures additionally reduce the volume of upper respiratory tract and increase the risk of postoperative hypoxia due to postoperative edema.

Postoperative pulmonary complications (PPCs) are a major contributor to the overall risk of surgery (17). They are associated with a substantially longer time spent in the hospital and higher in-hospital postoperative mortality (18). Recent research has shown that assessing the seven easily recordable and clinically accessible factors identified by the ARISCAT (Assess Respiratory rIsk in Surgical patients in CATalonia) score is useful and clinically practical for differentiating three levels of PPC risk (19,20). The three predicted risk groups are defined according to the cutoffs identified in the ARISCAT study by means of the minimum description length principle: <26 (low), ≥26 and <45 (intermediate), and ≥45 (high risk) (Table 1).

Table 1
ARISCAT risk predictors and points assigned

Risk predictor	Score
Age (yrs)	
<50	0
51-80	3
>80	16
Preoperative SpO ₂	
>96%	0
91%-95%	8
<90%	24
Preoperative anemia (Hb <100)	
No	0
Yes	11

Respiratory infection in the last month	
No	0
Yes	17
Surgical incision	
Peripheral	0
Upper abdominal	15
Intrathoracic	24
Duration of surgery (h)	
<2	0
2-3	16
>3	23
Emergency procedure	
No	0
Yes	8

Three levels of risk were indicated by the following 3 cutoffs: <26 points, low risk; 26-44 points, moderate risk; and >45 points, high risk; ARISCAT = Assess Respiratory rIsk in Surgical patients in CATalonia; Hb = hemoglobin; Spo2 = arterial oxyhemoglobin saturation by pulse oxymetry

Dyspnea is very common in obese patients (21). However, its assessment is rare in clinical practice. One of the easy tests for clinical evaluation of respiratory function in obese patients is the modified Borg scale (22) that consists of 10 descriptive and 12 numerical vertically positioned categories of dyspnea, one of which is associated with the severity of breathing of the examined patient (Table 2).

Table 2
Modified Borg dyspnea scale

0	Nothing at all
0.5	Very, very slight (just noticeable)
1	Very slight
2	Slight
3	Moderate
4	Somewhat severe
5	Severe
6	
7	Very severe
8	
9	Very, very severe (almost maximal)
10	Maximal

Levels of dyspnea at rest by answering the question: How much difficulty is your breathing causing you right now?

AIM OF THE STUDY

The objective of this prospective study in obese patients scheduled for oral and maxillofacial surgical procedures under general anesthesia was to determine the PPC risk, preoperative dyspnea score, and correla-

tion between risk parameters and obesity. Therefore, the primary aim was to evaluate correlation between preoperatively confirmed respiratory risk parameters and obesity and to involve results into clinical practice, particularly in the area of oral surgery where the risk of surgery complications is mainly low and disproportionate to the risk of anesthesia in obese patients.

PATIENTS AND METHODS

This prospective study was performed at Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine and Department of Maxillofacial and Oral Surgery. The study included 75 obese patients scheduled for oral and maxillofacial surgical procedures under general endotracheal anesthesia. This clinical study was approved by the Health Sciences Research Ethics Board of Dubrava University Hospital and Zagreb School of Dental Medicine (protocol 05-PA-26-1/2016) and conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki. The criteria for patient inclusion in the study were as follows:

- BMI ≥ 30 kg/m²;
- surgical procedures in the oral cavity under general endotracheal anesthesia, i.e. cystectomy, alveotomy, mandibular and maxillary osteosynthesis after jaw trauma, removal of impacted teeth, orthodontic surgical treatment of jaw deformity, and benign tumor surgery;
- adult patients aged 30-65 as working active population, American Society of Anesthesiologists (ASA) classification II-III;
- duration of surgery up to 2 hours;
- no documented heart (NYHA class II-III) and lung diseases (asthma, chronic obstructive pulmonary disease);
- no postoperative mechanical ventilation in intensive care unit (ICU); and
- written informed consent for study enrolment signed.

Extensive surgery and surgery of long duration were not included in the study because they require longer postoperative recovery. The aim of the study was to obtain data that could be implemented in the perioperative procedure of shorter oral surgical procedures under general anesthesia, especially in one-day surgery.

Data on the seven risk factors for PPC described in the ARISCAT model (20) were collected preoperatively, as follows: age; peripheral oxyhemoglobin saturation measured by pulse oxymetry (SpO₂); respiratory infection in the last month; hemoglobin concentration;

surgical incision site; surgical duration in hours; and type of surgery (scheduled or emergency) (Table 1).

Modified Borg score (22) was used to assess preoperative and postoperative dyspnea level.

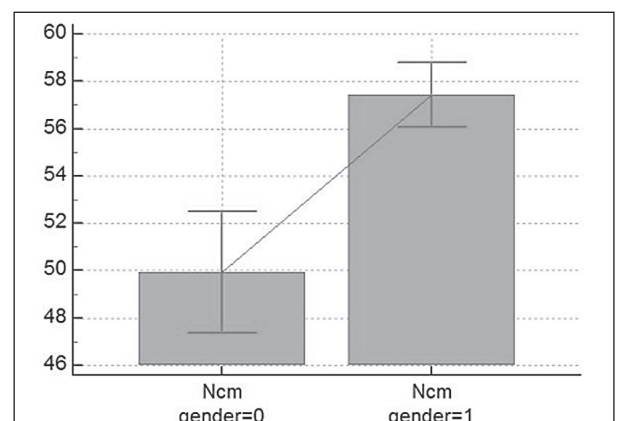
Statistical analysis

Data are presented in tables and graphs. Student's t-test was used for normal distribution and Man Whitney U test for non-normal distribution data. Data were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median (interquartile range), as appropriate. Differences in categorical values were analyzed by χ^2 -test. We calculated Pearson's correlation coefficients between preoperative values of dyspnea compared to the clinical variables observed. Relationship between the anesthetic risk and other clinical parameters was calculated by Kendall tau_b coefficients (given the ordinal structure of the observed variables). All p values less than 0.05 were considered statistically significant. The IBM SPSS Statistics version 24.0.0.1 (www.spss.com) software was used on the analysis.

RESULTS

Seventy-five obese patients completed the study protocol, including 33 (44%) women and 42 (56%) men. The mean patient age ($\pm$ SD) was 49.5 ± 10.6 years, with no statistically significant gender difference ($p=0.61$). According to the mean BMI of 35.6 ± 5.6 , patients were mostly categorized in class I and II (severe obesity). Abdominal type of obesity was recorded according to the mean waist-to-hip (W/H) ratio, which was >1.1 (women 0.99 ± 0.19 and men 1.11 ± 0.18). The mean neck circumference was 54.1 ± 6.9 cm, greater in men ($p=0.003$) (Fig. 1a, b).

Fig. 1. Neck circumference in obese patients
 a) box and plot



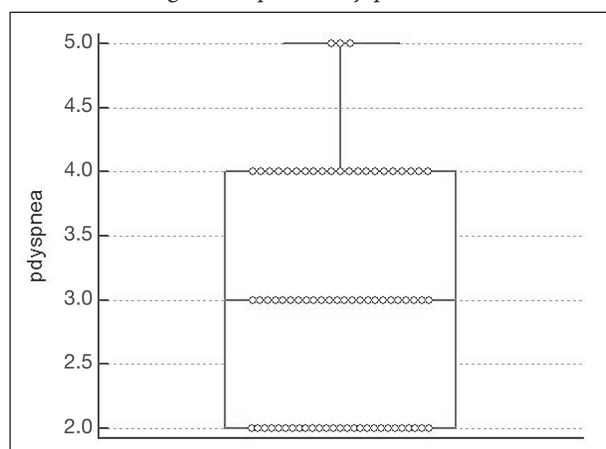
Gender 0 = female; gender 1 = male; Ncm = neck circumference (cm)

b) p value

	Sample 1	Sample 2
Sample size	33	42
Arithmetic size	49.9394	57.4286
95% CI for the mean	47.3733 to 52.5055	56.0501 to 58.8071
Variance	52.3712	19.5679
Standard deviation	7.2368	4.4236
Standard error of the mean	1.2598	0.6826
F-test for equal variances	P=0.003	

According to the preoperative Borg dyspnea score, patients had moderate dyspnea at rest (mean 3, range 2-5) (Fig. 2).

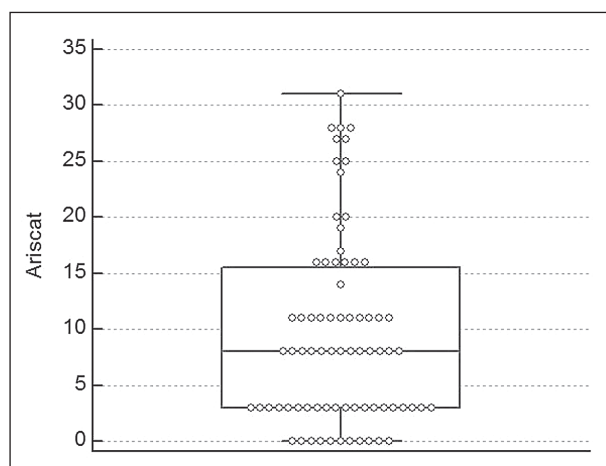
Fig. 2. Preoperative dyspnea level



* dyspnea Borg level 0-10

Patients did not have an increased risk of PPC, since ARISCAT score was less than 26 (mean 9, range 0-31) (Fig. 3).

Fig. 3. ARISCAT score



ARISCAT score >26 = high risk of postoperative pulmonary complications

Positive correlations were statistically significant between:

- neck circumference and W/H ratio ($r=0.36$; $p=0.001$)
- ARISCAT score and BMI ($r=0.57$; $p=0.001$); pre-operative Borg dyspnea score and BMI ($r=0.51$; $p=0.001$)

These results are shown in Tables 3 and 4.

Table 3

Correlation between body mass index and patient parameters

		BMI (kg/m ²)	W/H
Age	Correlation coefficient	-0.158	0.138
	P	0.175	0.239
	N	75	75
Neck circumference	Correlation coefficient	0.148	0.368
	P	0.204	0.001
	N	75	75
ARISCAT score	Correlation coefficient	0.576	-0.061
	P	0.000	0.603
	N	75	75
Tooth number	Correlation coefficient	-0.063	-0.002
	P	0.594	0.986
	N	75	75
Difficult intubation	Correlation coefficient	0.066	0.181
	P	0.572	0.120
	N	75	75
Dyspnea level	Correlation coefficient	0.508	0.070
	P	0.000	0.550
	N	75	75

BMI = body mass index; W/H = waist-to-hip ratio; n = number of patients; p values less than 0.05 were considered statistically significant

Table 4

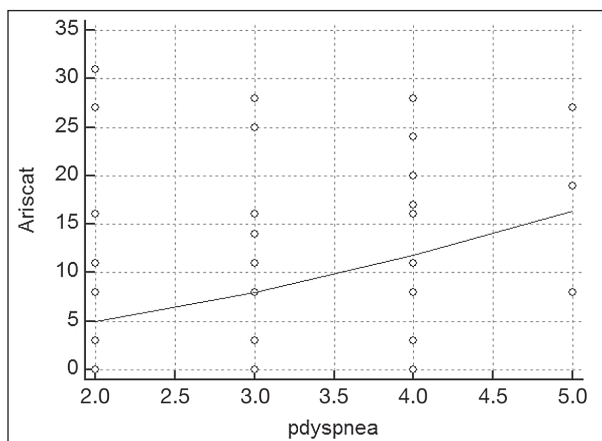
Correlation between dyspnea level and patient parameters

		Dyspnea preoperatively
Age	Correlation coefficient	-0.005
	P	0.965
	N	75
Neck circumference	Correlation coefficient	0.139
	P	0.234
	N	75
ARISCAT score	Correlation coefficient	0.347
	P	0.002
	N	75

n = number of patients; p values less than 0.05 were considered statistically significant

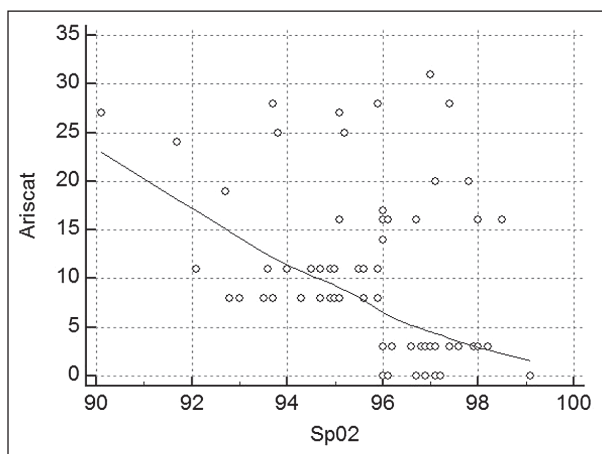
Positive correlation was found between ARISCAT score and preoperative Borg dyspnea score ($r=0.34$, $p=0.002$) (Fig. 4). Negative correlation was found between ARISCAT score and preoperative SpO₂ ($r=-0.43$; $p=0.001$) (Fig. 5).

Fig. 4. ARISCAT score – dyspnea correlation



Positive correlation

Fig. 5. ARISCAT score – SpO2 correlation



Negative correlation

DISCUSSION

Obesity as a multifactorial factor of chronic diseases affects the socio-economic standard of the population and has adverse effects on oral health, thus increasing oral pathology. This study included obese patients whose mean BMI of 35.6 (SD 5.6) classified them mostly in the obese and severely obese population groups. We did not expect such results since obese patients are mostly involved in abdominal surgery.

The mean W/H ratio >1.1 (women 0.99 ± 0.19 and men 1.11 ± 0.18) signified abdominal type of obesity. BMI >35 and W/H ratio >1.1 imply an increased anesthesiological perioperative risk, which has to be taken into account during dental surgery, primarily decisions on the type of anesthesia for the procedure in oral cavi-

ty. As Marciani *et al.* showed, dental medical doctors must be aware of the risk of general anesthesia in obese patients and carefully decide on the method and conditions for performing the procedure (12).

According to the preoperative moderate score of dyspnea, postoperative recording of dyspnea level should be performed in obese patients, in particular during one-day oral surgery under general anesthesia.

Our patients did not have an increased PPC risk since ARISCAT score was less than 26 (mean 9, range 0-31). The reason for the relatively low values of ARISCAT score could be the fact that oral and maxillofacial interventions are not included in any scale of risk assessment of perioperative complications as a type of surgery (19,20). However, ARISCAT score showed a very negative correlation with preoperative SaO_2 and therefore should be taken into account in preoperative risk screening. Finally, ARISCAT score showed very positive correlation with the preoperative degree of dyspnea, suggesting the need for regular preoperative assessment of ARISCAT scores in obese patients.

Patients with psychomotor disorders were not included in our study, but it is important to note that patients with psychomotor disorders are mostly obese. Therefore, they are at an increased risk of perioperative complications during oral and maxillofacial surgery procedures under general anesthesia (12). Thus, the risk *versus* benefit of treatment must be carefully considered and results of this study could help in decision making. The requirement for preoperative sedation, post-surgical admission, or both should be assessed to reduce the risk of postoperative complications.

The above results in obese and extremely obese patients related to anesthetic approach to the patient during oral surgery are the first data in the Croatian scientific literature.

This research had certain limitations. It was a single-center study that needs further validation. The study included obese patients according to BMI, but did not take into account anatomical distribution of body fat, which could also affect the diversity of respiratory mechanisms. Future studies could elaborate the pathophysiological fact and categorize obese patients according to the W/H ratio or degree of obesity.

CONCLUSION

1. ARISCAT score as a tool for predicting postoperative pulmonary complications and preoperative modified Borg dyspnea level showed good correlation with BMI.
2. ARISCAT score had very positive correlation with the preoperative degree of dyspnea in obese patients determined by modified Borg scale.
3. Postoperative pulmonary complication risk and preoperative dyspnea level screening are clinically indicated in obese patients undergoing oral surgical procedures.

Finally, we can conclude that identification of respiratory risk parameters in obese patients and their interdependence are of clinical importance. The risk of oral surgery complications is mainly low and disproportionate to the risk of anesthesia in obese patients during oral surgical procedures. Therefore, further research in obese population is required considering the alarming increase in the prevalence of obesity, along with the expanding indications for general anesthesia, especially sedation during oral surgical procedures.

REFERENCES

1. Lawrence VJ, Kopelman PG. Medical consequences of obesity. *Clin Dermatol* 2004; 22: 296-302.
2. Rössner S. Obesity: the disease of the twenty-first century. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 2-4.
3. Milanović SM, Uhernik AI, Fister K *et al.* Five-year cumulative incidence of obesity in adults in Croatia: the CroHort study. *Coll Antropol* 2012; 36: 71-6.
4. Medanić D, Pucarin-Cvetković J. Obesity – a public health problem and challenge. *Acta Med Croatica* 2012; 66: 347-55.
5. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 71-82.
6. Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E *et al.* Peri-operative management of the obese surgical patient 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. *Anaesthesia* 2015; 70: 859-76.
7. Lundstrøm LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Wetterslev J. High body mass index is a weak predictor for difficult and failed tracheal intubation. *Anesthesiology* 2009; 110 (Suppl 2): 266-74.
8. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk – a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 16-22.
9. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 925-7.
10. Vidović N, Meštrović S, Đogaš Z *et al.* Craniofacial morphology of Croatian patients with obstructive sleep apnea. *Coll Antropol* 2013; 37: 271-9.
11. Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults. *Anesthesiology* 2009; 110: 908-21.
12. Marciani RD, Raezer BF, Marciani HL *et al.* Obesity and the practice of oral and maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol* 2004; 98: 10-5.
13. Mandić J, Vulićević R. Oralno-kirurški zahvati u dječjoj stomatologiji. In: Jurić H, ed. *Dječja dentalna medicina*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2015, 415-45. (in Croatian)
14. Jurić H, ed. *Dječja dentalna medicina*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2015. (in Croatian)
15. Vražić D, Mioviski Z, Strozzi M *et al.* Periodontal disease and its association with angiographically verified coronary artery disease. *Acta Stomatol Croat* 2015; 49: 14-20.
16. Levine R. Obesity and oral disease – a challenge for dentistry. *Br Dent J* 2012; 213: 453-6.
17. McAlister FA, Bertsch K, Man J, Bradley J, Jacka M. Incidence of and risk factors for pulmonary complications after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 514-7.
18. Khan NA, Quan H, Bugar JM *et al.* Association of postoperative complications with hospital costs and length of stay in a tertiary care center. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 177-80.
19. Canet J, Gallart L, Gomar C *et al.*, ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113: 1338-50.
20. Mazo V, Sabaté S, Canet J *et al.* Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* 2014; 121: 219-31.
21. Launois C, Barbe C, Bertin E *et al.* The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 61.
22. Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin Sci (Lond)* 1989; 76 (Suppl 3): 277-82.

S A Ž E T A K

IDENTIFIKACIJA RIZIKA OD RESPIRACIJSKIH KOMPLIKACIJA KOD PRETILIH ORALNOKIRURŠKIH BOLESNIKA

V. KLARIĆ¹, A. ŠRIBAR¹, M. MILIĆ¹, V. MERC¹, I. ZAJC^{2,3} i J. PERŠEC^{1,2}

¹Klinička bolnica Dubrava, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, ²Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet i ³Klinička bolnica Dubrava, Zavod za oralnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska

Poznato je da pretili bolesnici imaju povišeni rizik perioperacijskih komplikacija. Kirurški zahvati u području usne šupljine u pretilih bolesnika mogu dodatno povećati rizik poslijeoperacijskih respiracijskih komplikacija. *Cilj:* Pretilim oralnokirurškim bolesnicima procijeniti rizik poslijeoperacijskih plućnih komplikacija (PPK), prijeoperacijski stupanj dispneje, te utvrditi razinu povezanosti s indeksom tjelesne težine (ITT). *Ispitanici i metode:* Nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava te Etičkog povjerenstva Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu 75 pretilih bolesnika predviđenih za oralnokirurški zahvat u općoj anesteziji sudjelovalo je u prospektivnom istraživanju. Rizik poslijeoperacijskih plućnih komplikacija određivao se bodovnom tablicom ARISCAT, stupanj dispneje modificiranom Borgovom ljestvicom. Kriteriji za uključivanje bolesnika u studiju bili su: indeks tjelesne mase ≥ 30 kg/m²; kirurški zahvat u području usne šupljine u općoj endotrahealnoj anesteziji – cistektomije, alveotomije, osteosinteze mandibule i maksile nakon trauma čeljusti, operacije retiniranih i impaktiranih zubi, ortodontsko kirurška terapija deformiteta čeljusti, operacije benignih tumora; ASA (*American Society of Anesthesiologists*) klasifikacija bolesnika II-III ; trajanje opće endotrahealne anestezije do dva sata. *Rezultati:* Značajna pozitivna povezanost parametara povezanih s pretilošću nađena je između opsega vrata i omjera struka i bokova ($r=0,37$, $p=0,01$); skora za procjenu poslijeoperacijskih plućnih komplikacija Ariscat i ITT ($r=0,57$, $p=0,001$) te prijeoperacijske ljestvice dispneje i ITT ($r=0,51$, $p=0,001$). Statistički je u bolesnika bila značajna negativna povezanost skora za procjenu poslijeoperacijskih plućnih komplikacija Ariscat i prijeoperacijske saturacije krvi kisikom ($r=-0,43$, $p=0,001$), a s druge strane skor Ariscat je jako dobro pozitivno korelirao s prijeoperacijskim stupnjem dispneje ($r=0,35$, $p=0,02$). *Zaključak:* Pretili oralnokirurški bolesnici u općoj anesteziji nisu rijetkost. Pretilim bolesnicima potrebno je prijeoperacijsko procjenjivanje rizika PPK i prijeoperacijskog stupnja dispneje, budući da su rezultati pokazali njihovu međuovisnost. Identificiranje anesteziološkog rizika važan je parametar prijeoperacijskog protokola oralnokirurških zahvata posebice u jednodnevnoj kirurgiji, budući da incidencija pretilih bolesnika raste, a zahtjevi za sedacijom tijekom oralnokirurških zahvata se proširuju.

Ključne riječi: debljina, oralnokirurški zahvati, poslijeoperacijske plućne komplikacije, opća anestezija, dispneja

KVALITETA ŽIVOTA OBOLJELIH OD PSORIJAZE U ODNOSU NA TEŽINU KLINIČKE SLIKE I PRISUTNOST KOMORBIDITETA

NERMINA HADŽIGRAHIĆ, ELDINA MALKIĆ SALIHBEGOVIĆ¹, NERMINA KURTALIĆ²,
SADAT KURTALIĆ² i ESAD OMERKIĆ¹

Univerzitetsko-klinički centar Tuzla, Klinika za kožne bolesti, ¹Dom zdravlja Živinice, Živinice i ²Kantonalna bolnica "Dr. Irfan Ljubijankić", Odjel za dermatovenerologiju, Bihać, Bosna i Hercegovina

Psorijaza je kronična kožna bolest koja može izazvati snažan poremećaj emocionalne ravnoteže i utjecati na socijalnu i profesionalnu sferu bolesnika, na vlastitu percepciju i kvalitetu života oboljelih. Često se pojavljuje udružena s drugim bolestima i stanjima, tzv. komorbiditetima koji su najčešći faktori pogoršanja kvalitete života i skraćivanja životnog vijeka pacijenata sa psorijazom. *Cilj rada* bio je utvrditi kvalitetu života oboljelih od psorijaze u odnosu na težinu kliničke slike i prisutnost komorbiditeta. *Ispitanici i metode:* Presječnom studijom analizirana je kvaliteta života 120 oboljelih od psorijaze. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: u prvoj su skupini bili oboljeli od psorijaze s komorbiditetom (metabolički sindrom, pretilost, hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija), a u drugoj skupini oboljeli od psorijaze bez komorbiditeta. Za procjenu težine kliničke slike psorijaze korišten je PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), a kvaliteta života oboljelih od psorijaze evaluirana je općim upitnikom *Skindex-29*. *Rezultati:* Dokazan je umjereni utjecaj psorijaze na kvalitetu života oboljelih. Nije bilo statistički značajne razlike u kvaliteti života između ispitivanih skupina. Nije bilo korelacije između težine kliničke slike psorijaze i kvalitete života. *Zaključak:* Psorijaza utječe na kvalitetu života oboljelih s tom dijagnozom bez obzira na težinu kliničke slike i prisutnost komorbiditeta.

Ključne riječi: psorijaza, kvaliteta života, komorbiditet, PASI, Skindex-29

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Nermina Kurtalić, dr. med.
Kantonalna bolnica „Dr Irfan Ljubijankić“
Odjel za dermatovenerologiju
77 000 Bihać, Bosna i Hercegovina
E-pošta: nermina288@hotmail.com
Tel: + 387 35 303 733
E-pošta: devletahadzic@yahoo.com

UVOD

Psorijaza je kronična kožna bolest koja se manifestira eritematoznim plakovima prekrivenim bjeličastim ljuškama. Pretpostavlja se da od psorijaze u svijetu boluje 120-180 milijuna ljudi (1). Etiologija je nepoznata, ali se smatra da je psorijaza multifaktorski uzrokovana bolest koja nastaje složenom i dinamičnom interakcijom genetskih, okolinskih i imunoloških faktora. Stres se smatra najvažnijim i najjačim provocirajućim faktorom, koji utječe na pojavu, kao i na pogoršanje postojeće psorijaze. Istraživanja su pokazala da je psihološki stres prethodio pojavi psorijaze u 44 %, a doveo do pogoršanja psorijaze u 88 % bolesnika (2,3). Saznanje da boluju od psorijaze, njena neizlječivost, kronicitet i nepredvidljivost, praćena pogoršanjima, raširenost

i prisutnost promjena na vidljivim dijelovima tijela, mogućnost pojave psorijaze i u mlađih osoba, kao i razvoj pridruženih bolesti utječu na fizičko i psihičko zdravlje, radnu sposobnost i produktivnost, društvene aktivnosti i uopće na kvalitetu i način života oboljelih (4). Psorijaza se, osim sa svojim dobro poznatim i najčešćim pratiteljem, psorijatičnim artritismom, često pojavljuje udružena i s drugim bolesnim stanjima, tzv. komorbiditetima, od kojih su najprominentniji kardiovaskularni i metabolički komorbiditet koji su najčešći faktori pogoršanja kvalitete života i skraćivanja životnog vijeka pacijenata sa psorijazom (5). U odnosu na opću populaciju oboljeli od psorijaze imaju veću učestalost metaboličkog sindroma, a bolesnici s težim oblikom psorijaze imaju veći izgled za razvoj metaboličkog sindroma u odnosu na one s blažim oblikom

psorijaze (6). Također, 14 od 16 studija otkriva povećanu učestalost hipertenzije kod oboljelih od psorijaze u odnosu na opću populaciju (7), a 17 studija značajnu povezanost psorijaze s dislipidemijom (8).

Psorijaza, iako rijetko smrtonosna, ima utjecaj na razne aspekte života, kod oboljelih češća je pojava anksioznosti, depresije i suicidalnosti što značajno smanjuje kvalitetu života (9), a dokazan je i negativan utjecaj na svakodnevne aktivnosti, rad i društveni život (10). Oboljeli od psorijaze i psorijatičnog artritisa često doživljavaju bespomoćnost, bijes, frustraciju (11). Česta je socijalna stigmatizacija i odbacivanje oboljelih od psorijaze (12). Kakav utjecaj psorijaza ima na oboljele ukazuje istraživanje provedeno u Australiji, koje je pokazalo da je više od 75 % oboljelih doživjelo neki oblik stigmatizacije u prošlosti, 83 % skriva svoju bolest od javnosti, 65 % od kolega na poslu, 58 % od prijatelja, 40 % od porodice, gotovo polovina smatra da okolina doživljava psorijazu kao zaraznu bolest (13). Visoka incidencija pojave psorijaze nema samo utjecaj na pojedinca, jer 14 milijuna ljudi u Europi imaju psorijazu, što svakako utječe i na društvo (14). Psorijaza, kao i brojne druge dermatološke bolesti, ne samo da su psihosomatske bolesti, već mogu značajno utjecati na pojedine personalne karakteristike koje pogoduju da se pod utjecajem bolesti značajno promijene odnosi oboljelog i njegove okoline, a mogu se izraziti emocijama, pogoršanjem simptoma i pogoršanjem funkcioniranja jedinke u cjelini.

Cilj istraživanja bio je utvrditi kvalitetu života oboljelih od psorijaze u odnosu na težinu kliničke slike i komorbiditet upotrebom općeg upitnika *Skindex-29*.

ISPITANICI I METODE

Ispitivanje je provedeno na Klinici za kožne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra u Tuzli. Presječnom studijom analizirana je kvaliteta života oboljelih od psorijaze, u dobi iznad 18 godina, oba spola, koji su liječeni na Klinici u razdoblju od 1. studenog 2014. do 30. lipnja 2016. godine. Iz ispitivane su populacije bili isključeni pacijenti koji osim psorijaze boluju od neke druge kronične dermatoze, kao i oni koji boluju od psorijaze manje od godinu dana. U studiju su bili uključeni pacijenti s dokumentirano dijagnosticiranim psorijazom, ambulantnim ili bolničkim nalazom dermatovenerologa, kao i patohistološki. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine s obzirom na prisutnost komorbiditeta: prva skupina od 70 ispitanika s komorbiditetom i druga skupina od 50 ispitanika bez komorbiditeta. Svim je ispitanicima protumačena svrha istraživanja, tražen pismeni pristanak da učestvuju u istraživanju, ispitana anamneza, učinjen dermatološ-

ki pregled kože i vidljivih sluznica. Za procjenu težine i raširenosti psorijaze koristilo se *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). U četiri regije tijela glava, trup, gornji i donji ekstremiteti ocjenjivane su karakteristike bolesti, jačina eritema, infiltracije i deskvamacije s ocjenom od 1 do 4, te zahvaćena površina kože psorijatičnim promjenama s ocjenom od 1 do 6 (tablica 1). Pri procjeni jačine eritema ljuske ne smiju biti uklonjene. Teorijski PASI može iznositi od 0-72.

Tablica 1.
Indeks težine i površine psorijaze
(*Psoriasis Area and Severity Index - PASI*)

Ocjena	0	1	2	3	4	5	6
Eritem (E)	Nema	Blago	Srednje	Jako	Veoma jako	-	-
Infiltracija (I)							
Deskvamacija (D)							
Zahvaćena površina kože u % (P)	0	1-9	10-29	30-49	50-69	70-89	90-100

Za izračunavanje PASI, zbroj eritema, infiltracije i deskvamacije pojedine regije množi se s numeričkom vrijednosti regije tijela i s procentom raširenosti lezija na određenoj regiji. Rezultati dobiveni za svaku pojedinu regiju zbrajaju se u PASI.

Obrazac za izračunavanje PASI:

$$PASI = O, 1 \times (Eg + Ig + Dg) \times Pg + 0, 3 \times (Et + It + Dt) \times Pt + 0, 2 \times (Er + Ir + Dr) \times Pr + 0, 4 \times (En + In + Dn) \times Pn$$

Kvaliteta života evaluirana je pomoću upitnika *Skindex-29*. Upitnik *Skindex-29* za mjerenje kvalitete života pacijenata s kožnim bolestima odnosi se na kožni problem koji je stvarao najveće poteškoće u proteklih mjesec dana. Sastavljen je od 30 pitanja svrstanih u tri ljestvice (ljestvica emocija, ljestvica simptoma i ljestvica socijalnog i fizičkog funkcioniranja). Ljestvica emocija ima 10 pitanja, ljestvica simptoma 7, a ljestvica funkcioniranja 12 pitanja. Izjava pod brojem 18 ('Zabrinut sam zbog sporednih efekata lijekova i terapija za kožu.') ne koristi se pri izračunavanju, niti je svrstana u neku ljestvicu, ali su je autori upitnika smatrali interesantnom, pa su je stoga zadržali i u ovoj verziji. Pacijenti su na pitanja odgovarali sa *nikad*, *rijetko*, *ponekad*, *često* i *stalno*. Odgovor *nikad* bodovan je sa 0, *rijetko* sa 25, *ponekad* sa 50, *često* sa 75, a *stalno* sa 100. Svi odgovori su prenijeti na linearnu ljestvicu od 100, krećući se od 0 (bez utjecaja) do 100 (doživljen utjecaj cijelo vrijeme). Prema tome, svaka izjava može imati minimalan skor 0 i maksimalan 100. Zbroj bodova ljestvice smo izračunavali kao srednju vrijednost pacijentovih odgovora na pitanja u datoj ljestvici. Ukupni zbroj bodova smo izračunavali kao prosječnu vrijed-

nost zbroja bodova svih triju ljestvica. Niži zbroj bodova u pojedinim ljestvicama kao i niži ukupni zbroj bodova upućuje na manji stupanj oštećenja kvalitete života, a viši na veći stupanj spomenutog oštećenja. U procjeni utjecaja psorijaze na kvalitetu života korištena je kategorizacija po Nijstenu (15) (tablica 2).

Tablica 2.
Kategorizacija utjecaja psorijaze na kvalitetu života po Nijstenu

Kategorizacija	Ljestvica simptoma	Ljestvica emocija	Ljestvica socijalnog i fizičkog funkcioniranja	Zbirni skor
Vrlo mali	<3	<5	<3	<5
Blag	4-10	6-24	4-10	6-17
Umjeren	11-25	25-49	11-32	18-36
Ozbiljan	26-49	>50	>33	>37
Vrlo ozbiljan	>50	-	-	-

STATISTIČKA ANALIZA

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija, te medijan i raspon. Za testiranje razlike između varijabli korišteni su testovi jednosmjerne analize varijance ANOVA i Kruskal Wallisov test. Razlika je smatrana značajnom ako je $p < 0,05$. Za obradu podataka korišten je statistički program MedCalc software.

REZULTATI

Prvu skupinu činilo je 70 pacijenata oboljelih od psorijaze s komorbiditetom (metabolički sindrom, pretilost, hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija), prosječne dobi 47,14 (SD $\pm 15,41$) godina, od toga je bilo 36 (51,43 %) muškaraca i 34 (48,57 %) žena. Prosječno dužina trajanja psorijaze bila je 15,52 (SD $\pm 12,54$) godina. U drugoj skupini bilo je 50 pacijenata oboljelih od psorijaze, bez komorbiditeta, prosječne dobi 47,28 (SD $\pm 14,37$). Od toga je bilo 26 (52 %) muškarca i 24 (48 %) žena. Prosječno dužina trajanja psorijaze bila je 36 mjeseci.

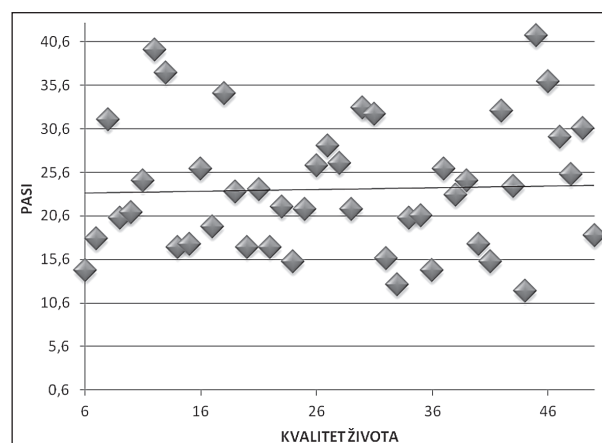
Prosječne vrijednosti skora PASI iznosile su 16,65 u prvoj, odnosno 7,59 u drugoj skupini. Postojala je statistički značajna razlika vrijednosti PASI u ispitivanim skupinama ($t=6,19$; $p < 0,0001$).

U tablici 3. prikazane su vrijednosti zbroja bodova ljestvice emocija, simptoma, funkcioniranja i ukupnog zbroja bodova *Skindex-29* u oboljelih od psorijaze u

odnosu na ispitivane skupine. Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima skorova pojedinačno za svaku ljestvicu, kao i ukupnog skora između ispitivanih skupina ($t=0,73$ i $p=0,46$), Mann-Whitney, $p > 0,05$. Na sl. 1. prikazana je korelacija između vrijednosti PASI i kvalitete života oboljelih od psorijaze u ispitivanom uzorku. Nije bilo statistički značajne korelacije ($r=0,08$, $p=0,36$).

Tablica 3.
Vrijednosti zbroja bodova *Skindex-29* oboljelih od psorijaze u odnosu na ispitivane skupine

	Kontrolna skupina	Eksperimentalna skupina
Ljestvica simptoma	16,28 $\pm$ 5,73	19,04 $\pm$ 4,36
Ljestvica emocija	28,40 $\pm$ 8,62	22,82 $\pm$ 6,53
Ljestvica socijalnog i fizičkog funkcioniranja	26,64 $\pm$ 9,90	28,11 $\pm$ 8,88
Ukupni skor	23,77 $\pm$ 7,18	24,64 $\pm$ 5,88



Sl. 1. Korelacija PASI skora i kvalitete života oboljelih od psorijaze ($r=0,08$; $p=0,36$)

RASPRAVA

U našoj je studiji dokazan umjereni utjecaj psorijaze na kvalitetu života oboljelih, s komorbiditetom i bez komorbiditeta, izražen emocijama, simptomima, socijalnim i fizičkim funkcioniranjem, što su potvrdile i druge studije (16-18). Iako razlika nije bila statistički značajna u odnosu na ispitivane skupine, u prvoj skupini najviše je bila pogođena ljestvica socijalnog i fizičkog funkcioniranja, a u drugoj skupini ljestvica emocija. Razlika nije bila statistički značajna ni u odnosu na težinu kliničke slike, što potvrđuju i rezultati drugih istraživanja (19). S obzirom da je psorijaza kožna bolest u koje je prevalencija psihijatrijskih poremećaja prilično visoka, mjerenje kvalitete života može

pomoći otkrivanju eventualne podloge psihijatrijskih poremećaja zbog pravodobne psihijatrijske intervencije, a u cilju poboljšanja kvalitete života.

Kvantitativne studije na bolesnicima koji boluju od dermatoloških bolesti otkrivaju kako je njima najveći problem što izgledaju drugačije. U bolesnika koji pate od kožnih bolesti, zbog reakcije drugih često je izraženo smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje. Pacijenti sa psorijazom pokazuju značajno oštećenje pozitivne slike o sebi i zadovoljstva svojim izgledom, što vodi oštećenju samopouzdanja, a posljedično utječe na socijalnu interakciju i kvalitetu života oboljelih. Dobijeni rezultati ukazuju na to da problemu kvalitete života oboljelih od psorijaze treba pristupiti pravodobno, dok je još njen utjecaj manje izražen. Primjenom upitnika za procjenu kvalitete života omogućena je detekcija psiholoških poremećaja u oboljelih od psorijaze. Ako njihova upotreba u ambulantnim uvjetima nije praktična, postavljanjem jednostavnih pitanja, poput „Koliko vam smetaju vaše kožne promjene?“, „Koliko mislite da je teško vaše stanje?“ možemo poboljšati naš odnos s pacijentom i terapijski ishod. Nova otkrića i razumijevanje patogeneze pokazuju da psorijaza nije samo bolest kože već bolest čitavog tijela. Napredak u liječenju psorijaze smanjuje rizik razvoja tzv. psorijatičnog marša koji uključuje obolijevanje od metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti, depresije, a i od smrti u bolesnika oboljelih od teških oblika psorijaze.

ZAKLJUČAK

Psorijaza utječe na kvalitetu života oboljelih bez obzira na težinu kliničke slike i prisutnost ili odsutnost komorbiditeta. Pri procjeni težine kliničke slike psorijaze treba uzeti u obzir, osim procjene od strane liječnika, i pacijentovu samoprocjenu vlastitog stanja, jer u nekih bolesnika i relativno blagi oblici kožne bolesti mogu izazvati burnu psihičku reakciju, dok se drugi dobro suočavaju i s težim oblicima bolesti. Potrebno je da liječnici u cilju adekvatnog terapijskog pristupa pravodobno otkriju psihološke komplikacije u oboljelih od psorijaze. Podizanje svijesti o učestalosti komorbiditeta u pacijenata sa psorijazom rezultirat će ranim prepoznavanjem simptoma i uključivanjem preventivnih javnozdravstvenih mjera. Značenje pravovremenog otkrivanja i liječenja komorbiditeta je u činjenici da liječenjem komorbiditeta liječimo i samu psorijazu i na taj način poboljšavamo kvalitetu života i produžavamo životni vijek oboljelih od psorijaze.

LITERATURA

1. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Kremers HM. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 394-401.
2. Al'Abadie MS, Kent GG, Gawkrödger DJ. The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br J Dermatol* 1994; 130: 199-203.
3. Griffiths CEM, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-71.
4. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137: 280-84.
5. Onumah N, Kircik LK. Psoriasis and its comorbidities. *J Drugs Dermatol* 2012;11: 5-10
6. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(4): 654-62.
7. Patel RV, Shelling ML, Prodanovich S, Federman DG, Kirsner RS. Psoriasis and vascular disease-risk factors and outcomes: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 2011; 26(9): 1036-49.
8. Daudén E, Castañeda S, Suárez C i sur. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103(1): 1-64.
9. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand J. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010; 146: 891-95.
10. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 512-18.
11. Armstrong AW, Schupp C, Wu J, Bebo B. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PLoS One* 7(12): e52935. doi: 10.1371/journal.pone.0052935. Epub 2012 Dec 28.
12. Schmid-Ott G, Kunsebeck HW, Jager B i sur. Significance of the stigmatization experience of psoriasis patients: a 1-year follow-up of the illness and its psychosocial consequences in men and women. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 27-32.
13. Baker CS, Foley PA, Braue A. Psoriasis uncovered-measuring burden of disease impact in a survey of Australians with psoriasis. *Australas J Dermatol* 2013; 54: 1-6.
14. Ortonne JP, Prinz JC. Alefacept: a novel and selective biologic agent for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 41-5.
15. Nijsten T, Sampogna F, Abeni D. Categorization of Skin-dex-29 scores using mixture analysis. *Dermatology* 2009; 218: 151-54.

16. Tang MM, Chang CC, Chan LC, Heng A. Quality of life and cost of illness in patients with psoriasis in Malaysia: a multicenter study. *Int J Dermatol* 2013; 52: 314-22.

17. Ghajarzadeh M, Ghiasi M, Kheirkhah S. Associations between skin diseases and quality of life: a comparison of psoriasis, vitiligo, and alopecia areata. *Acta Med Iran* 2012; 50: 511-5.

18. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 136-9.

19. Shankar V, Ghosh S, Ghosh K, Chaudhuri U. Pasi and pqol-12 score in psoriasis: is there any correlation? *Indian J Dermatol* 2011; 56: 287-9.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE IN PEOPLE AFFECTED BY PSORIASIS IN RELATION TO THE SEVERITY OF CLINICAL FEATURES AND PRESENCE OF COMORBIDITY

N. HADŽIGRAHIĆ, E. MALKIĆ SALIHBEGOVIĆ¹, N. KURTALIĆ², S. KURTALIĆ²
and E. OMERKIĆ¹

Tuzla University Clinical Center, Tuzla, ¹Živinice Health Center, Živinice and ²Dr Irfan Ljubijankić Cantonal Hospital, Bihać, Bosnia and Herzegovina

The quality of life in patients with psoriasis was examined in relation to the severity of clinical features and presence of comorbidity. This cross-sectional study analyzed the quality of life in 120 patients affected by psoriasis, age over 18, both genders, treated at Department of Dermatology, Tuzla University Clinical Center in Tuzla from November 1, 2014 to June 2016. Study subjects were divided into two groups according to the presence of comorbidity (metabolic syndrome, obesity, hypertension, diabetes): group 1 consisted of 70 patients with comorbidity, while group 2 consisted of 50 patients without comorbidity. The Psoriasis Area and Severity Index (PASI) was used to evaluate the severity and spread of psoriasis. The quality of life in psoriasis patients was evaluated by use of the Skindex-29 questionnaire, which consists of 30 questions distributed in three scales (emotion charts, symptom scales, social and physical functioning charts) to assess the psychological impact of psoriasis on the patient quality of life. Group 1 consisted of 70 patients, mean age 47.14 (SD ± 15.41) years, 36 (51.43%) male and 34 (48.57%) female. The mean duration of psoriasis was 15.52 (SD ± 12.54) years. Group 2 consisted of 50 psoriasis patients without comorbidity, mean age 47.28 (SD ± 14.37), 26 (52%) male and 24 (48%) female. The mean duration of psoriasis was 36 months. The PASI value was 16.65 in group 1 and 7.59 in group 2 ($t=6.19$; $p<0.0001$). The Skindex-29 values (mean $\pm$ SD) were as follows in group 1 and group 2: symptom scale 19.04 $\pm$ 4.36 vs. 16.28 $\pm$ 5.73; emotion scale 22.82 $\pm$ 6.53 vs. 28.40 $\pm$ 8.62; scale of social and physical functioning 28.11 $\pm$ 8.88 vs. 26.64 $\pm$ 9.90; and total score 24.64 $\pm$ 5.88 vs. 23.77 $\pm$ 7.18 ($t=0.73$, $p=0.46$). There was no correlation between PASI and quality of life in the study sample ($r=0.08$, $p=0.36$). In conclusion, psoriasis affects the quality of life in patients with this condition regardless of the severity of clinical features and presence of comorbidity.

Key words: psoriasis, quality of life, comorbidity, PASI, Skindex-29

DESETOGODIŠNJI TRENDOWI POTROŠNJE ANTIBIOTIKA U REPUBLICI HRVATSKOJ: STUDIJA UTEMELJENA NA RUTINSKI PRIKUPLJENIM PODATCIMA

DANIJELA DAUS-ŠEBEĐAK i MLADENKA VRCIĆ KEGLEVIĆ¹

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „Dr. Danijela Daus-Šebeđak“, Podvinje, Slavonski Brod i

¹Zaklada za razvoj obiteljske medicine, Zagreb, Hrvatska

Istraživanja potrošnje antibiotika od osobitog su interesa zbog dokazane povezanosti rezistencije bakterija s njihovom potrošnjom. Cilj ovog rada je istražiti je li došlo do promjene trendova potrošnje antibiotika u RH u odnosu na one prikazane u *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC) studiji. Pratila se farmakološka potrošnja antibiotika (J01A-J01X) na temelju podataka iz godišnjih Izvješća o potrošnji lijekova, Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode tijekom dva razdoblja, razdoblja trajanja ESAC studije (2005.-2009.) i razdoblja nakon završetka studije (2010.-2014.). U odnosu na ESAC studiju u kojoj je zabilježen stalni rast potrošnje antibiotika, nakon završetka studije potrošnja se stabilizirala na oko 23 definirane dnevne doze na 1000 stanovnika na dan. Iako se potrošnja stabilizirala, RH još uvijek spada u skupinu zemalja s većom potrošnjom antibiotika od sjevernoeuropskih zemalja, osobito s nepovoljnom strukturom potrošnje. Dok je u našoj studiji udio uskog spektra penicilina iznosio manje od 10 %, u nordijskim zemljama njegov udio je prelazio 50 % ukupne penicilinske potrošnje. Kod nas je zabilježena osobito velika potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom i azitromicina, pojava koja nije prisutna u zapadnoeuropskim zemljama. Iako se već primjenjuju mjere smanjenja potrošnje antibiotika u RH, dobiveni rezultati ukazuju na potrebu još sustavnijeg pristupa problemu njihove prekomjerne potrošnje.

Ključne riječi: trendovi potrošnje antibiotika, Hrvatska, studija ESAC, co-amoxiclav, azitromicin

Adresa za dopisivanje: Danijela Daus-Šebeđak, dr. med.
Specijalistička ordinacija obiteljske medicine
„Dr. Danijela Daus-Šebeđak“
35 107 Podvinje, Slavonski Brod, Hrvatska;
E-pošta: sebedakdani@gmail.com

UVOD

Rezistencija bakterija na antibiotike je važan javno zdravstveni problem svugdje u svijetu pa i u Republici Hrvatskoj (RH), a nedvojbeno je povezana s prekomjernom uporabom antibiotika (1-3). Stoga su istraživanja o potrošnji antibiotika ne samo od znanstvenog, nego i od praktičnog interesa, tim više što se najveći dio antibiotika propisuje za liječenje akutnih respiratornih infekcija koje su uglavnom virusne i samolimitirajuće bolesti (4,5). Istraživanja o potrošnji antibiotika su posebno važna za obiteljsku medicinu, jer se više od 90 % antibiotika propiše bolesnicima liječenima izvan bolnica, a većinu propiše liječnici obiteljske medicine za akutne respiratorne i urinarne infekcije (6-9). Iako je udio izvanbolničke potrošnje antimikrobnih lijekova izrazito velik, ne smije se zanemariti bolnička potrošnja, ponajprije zbog rezistencije bakterija na antibiotike i razvoja bolničkih infekcija (10).

Upravo zbog veličine problema Europska je komisija 1998. godine osnovala agenciju za praćenje rezistencije antibiotika - *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) pri Nizozemskom institutu za javno zdravstvo i okoliš. Godine 2001. Komisija je odobrila Sveučilištu u Antverpenu istraživački projekt sa ciljem praćenja potrošnje antibiotika u 35 zemalja članicama EU, pridruženim i zemljama kandidatima za ulazak u EU - *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC). Agencija EARSS i projekt ESAC su 2010 i 2011. godine prerasli u službene agencije EU za prikupljanje podataka o rezistenciji bakterija na antibiotike (EARS-Net) i podataka o potrošnji antibiotika (ESAC-Net) pri Europskom centru za prevenciju i kontrolu bolesti (*European Centre for Disease Prevention and Control* - ECDC) sa sjedištem u Štokholmu. Stoga su podatci za sve zemlje članice dostupni na web-stanicama ECDC-a, podatci koji se odnose na rezistenciju bakterija dostupni su na EARS-

Net-u, a podatci o potrošnji antibiotika na ESAC-Net-u (11,12).

Neovisno o europskim inicijativama, rezistencija bakterija na antibiotike se prati i u RH od 1996. godine kada je pri Kolegiju za javno zdravstvo Akademije medicinskih znanosti osnovan Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike. Osnivanjem Referentnog centra za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravlja 2003. godine pri Klinici za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević" stvoreni su daljnji preduvjeti za unaprjeđenje kvalitete prikupljenih podataka. Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA), osnovana 2006. godine pri Ministarstvu zdravlja, koordinira sve nacionalne aktivnosti usmjerene na kontrolu rezistencije (13,14). Razmatranja potrošnje antibiotika su sastavni dio tih aktivnosti. Velik je broj publiciranih radova na temu potrošnje antibiotika u RH, a odnose se na pojedine bolesti (15), populacijske skupine (16), različite dijelove zdravstvenog sustava (17-19), regije (20,21) ili pojedino razdoblje (22,23).

Osim toga, RH je bila uključena i u spomenutu studiju ESAC o potrošnji antibiotika, pa se podatci o trendovima potrošnje mogu naći u radovima proizašlima iz tog projekta, ali za razdoblje od 2000. do 2009. godine (24-29). Prema tim podacima RH spada među zemlje s visokom ukupnom potrošnjom i porastom trenda potrošnje, te nepovoljnom strukturom potrošnje antibiotika, osobito penicilinske i kinolonske skupine (25,28).

Iako su cjeloviti podatci o potrošnji lijekova, pa i antibiotika, u RH javno dostupni od 2004. godine na web-stranicama Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), sustavna je analiza tih podataka, osim nekoliko iznimaka, izostala (30,31). Stoga je osnovni cilj ovog rada bio istražiti je li došlo do promjene trendova ukupne potrošnje i potrošnje pojedinih skupina antibiotika u RH u odnosu na one prikazane u ESAC studiji. Istraživanjem je obuhvaćeno desetogodišnje razdoblje, petogodišnje razdoblje za vrijeme trajanja studije ESAC u RH (2005.-2009.) i petogodišnje razdoblje nakon završetka studije (2010.-2014.). Osim toga, željelo se istražiti postoje li razlike u ukupnoj potrošnji i potrošnji pojedinih skupina antibiotika u odnosu na druge zemlje EU, usporedbom dobivenih podataka s onima iz literature.

METODA RADA

Istraživanje je utemeljeno na rutinski prikupljenim podacima iz godišnjih izvješća o potrošnji lijekova koje izdaje HALMED za razdoblje od 2005. do 2014.

godine (32). Oni obuhvaćaju podatke o broju izdanih originalnih pakiranja lijeka u svim ljekarnama, uključujući bolničke ljekarne i specijalizirane prodavaonice lijekova na malo u RH. U izvješćima su lijekovi prikazani sukladno Anatomsko-terapijsko-kemijskom (ATK) sustavu klasifikacije lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i internacionalnim nezaštićenim nazivom za pojedini lijek (INN). Farmakološka potrošnja je iskazana brojem definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DDD/TID), a financijska potrošnja je iskazana u kunama prema veleprodajnim cijenama za svaki gotovi lijek.

Sukladno ATK klasifikaciji, antibiotici su prikazani u skupini pripravaka za liječenje sustavnih infekcija (J), podskupini antibakterijskih pripravaka (J01). Unutar skupine (J01), antibiotici su svrstani u podskupine tetraciklina (J01A), aminofenikola (J01B), beta laktamskih, penicilina (J01C), drugih beta laktamskih antibiotika, cefalosporina (J01D), skupinu sulfonamida i trimetoprima (J01E), makrolida i linkozamida (J01F), aminoglikozida (J01G), kinolona (J01M) i skupinu drugih antibakterijskih lijekova (J01X). Pojedini lijekovi su unutar podskupina prikazani njihovim internacionalnim nezaštićenim nazivom (INN).

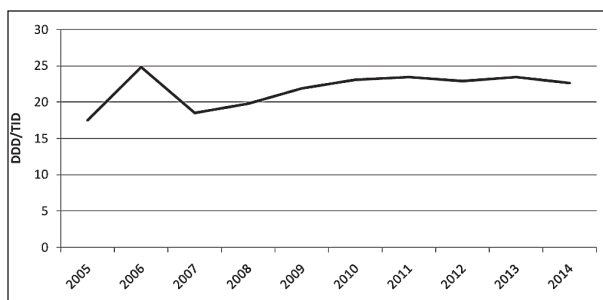
Podatci za ovo istraživanje prikupljeni su na način kako su prikazani u izvješćima. Najprije su prikupljeni podatci o ukupnoj farmakološkoj potrošnji (u DDD/TID) svih lijekova u RH, zatim podatci za skupine antibakterijskih pripravaka (J01), te podatci o potrošnji u pojedinim podskupinama (od J01A do J01X), a za najkorištenije i potrošnja pojedinih antibiotika unutar podskupine. Izračunati su omjeri potrošnje (u postocima) pojedine podskupine u ukupnoj potrošnji antibiotika, te najčešće korištenih pojedinačnih antibiotika unutar podskupine. Također su izračunati i trendovi porasta ili pada potrošnje izraženi kao postotci u odnosu na početnu vrijednost u 2005. godini od kada pratimo potrošnju.

Iako su bili dostupni, za ovo istraživanje nisu prikupljeni podatci za 2004. godinu jer se oni razlikuju od svih ostalih. Naime, dok su u svim drugim izvješćima prikupljeni maloprodajni podatci iz svih ljekarni i prodavaonica za promet lijekova, za 2004. godinu su prikupljeni podatci koje su dostavile veleprodajne. Prikupljeni su samo podatci o farmakološkoj potrošnji, a nisu prikupljeni podatci i o financijskoj potrošnji. Naime, cijene antibiotika znatno su se mijenjale tijekom istraživanih razdoblja, pa prikaz financijske potrošnje ne bi predstavljao realan prikaz potrošnje. Također nisu prikupljeni podatci o potrošnji sulfonamida i trimetoprima (J01E) jer je, u izvješćima, prikazana samo njihova financijska, a nije farmakološka potrošnja.

Prikupljeni podatci su obrađeni u programu *Microsoft Office (Excel)*, prikazani su apsolutnim brojevima i postotnim udjelima, a desetogodišnji trendovi potrošnje prikazani su linijskim grafikonima.

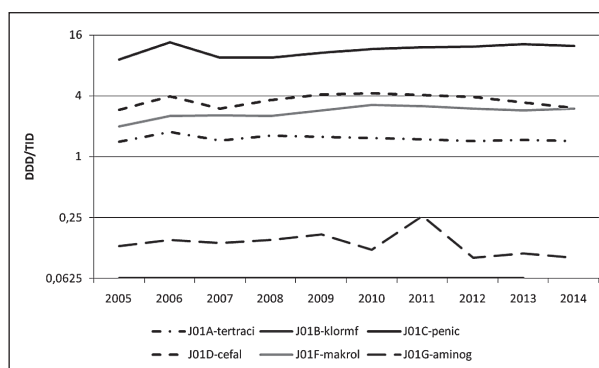
REZULTATI

U promatranom razdoblju ukupna potrošnja lijekova u RH porasla je s 522,2 DDD/TID u 2005. na 955 DDD/TID u 2014. godini (porast za 77 %). U istom razdoblju potrošnja antibakterijskih pripravaka je također rasla, od 17,5 u 2005. na 22,7 DDD/TID u 2014. godini (porast za 34,2 %), uz relativno stabilan trend od 2010. do 2014. godine. Međutim, udio potrošnje antibiotika u cjelokupnoj farmakološkoj potrošnji se smanjio s 3,4 % u 2005. na 2,5 % u 2014. godini (sl. 1).



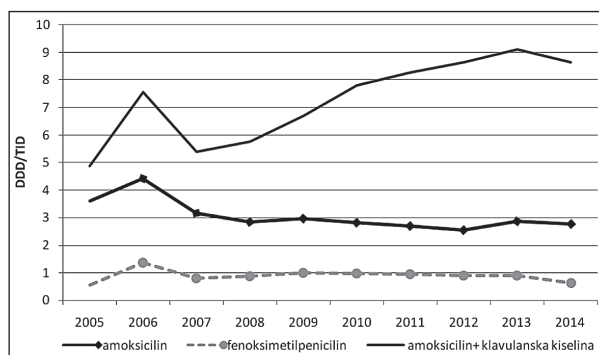
Sl. 1. Farmakološka (DDD/TID) potrošnja antibakterijskih pripravaka (J01) u RH, 2005.-2014.

Najčešće korištena skupina antibiotika bili su penicilini, s blagim porastom učešća u ukupnoj potrošnji antibiotika (52,4 % u 2005., 55,1 % u 2014. godini). Potrošnja je porasla s 9,2 DDD/TID u 2005. na 13,0 u 2014. godini. Sljedeća po redu učestalosti bila je skupina cefalosporina s porastom učešća od 16,6 % na 18,9 % do 2009. godine, a zatim padom na 13,4 % u 2014. godini. Potrošnja je porasla od 2,9 DDD/TID u 2005. na 4,2 u 2010. godini, a zatim je nastupio pad na 3,0 DDD/TID u 2014. godini. U ukupnoj potrošnji slijede skupine makrolida (učešće 10-13 %, porast potrošnje od 2,0 do 3,2 DDD/TID), te tetraciklina i kinolona koji dijele četvrto i peto mjesto, svaki od njih s udjelom od oko 7 %. Potrošnja kinolona se povećavala u rasponu od 1,3 do 1,7 DDD/TID, a potrošnja tetraciklina se smanjila s 1,9 na 1,4 DDD/TID u promatranom razdoblju. Ostale skupine činile su manje od 5 % ukupne potrošnje antibiotika (sl. 2).



Sl. 2. Farmakološka potrošnja (DDD/TID) pojedinih skupina antibakterijskih pripravaka u RH, 2005.-2014.

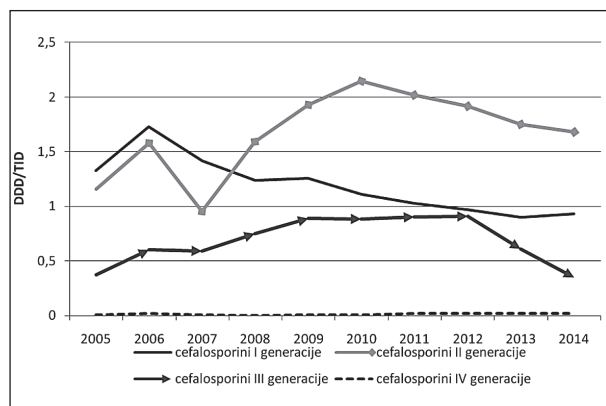
U skupini penicilina, najveći udio u potrošnji (53,1 % u 2005., a 69,3 % u 2014. godini) imao je amoksicilin s inhibitorom enzima betalaktamaze, najčešće klavulonskom kiselinom. Njegova potrošnja je porasla gotovo dvostruko, sa 4,9 DDD/TID u 2005. na 8,8 DDD/TID u 2014. godini. Amoksicilin je bio na drugom mjestu, ali se udio smanjivao (34,4 % u 2005. na 22,2 % u 2014. godini). Njegova farmakološka potrošnja se smanjivala sa 4,4 u 2006. na 2,8 DDD/TID u 2014. godini. Treći po učestalosti je bio fenoksimetilpenicilin, s porastom udjela (6,1 % u 2005. na 10,3 % u 2006. godini), nakon čega je nastupio stalni trend pada (udio od 5,2 % u 2014. godini). I farmakološka potrošnja se dvostuko smanjila (1,4 u 2006., a 0,7 DDD/TID u 2014. godini). Ostali beta laktamski antibiotici iz skupine penicilina (J01C) su se znatno rjeđe koristili, a njihov ukupan udio je uvijek bio manji od 3 % (sl. 3).



Sl. 3. Farmakološka potrošnja (DDD/1000/dan) antibiotika iz skupine beta laktamskih penicilina (J01C) u RH, 2005.-2014.

U prve tri godine praćenja češće su se koristili cefalosporini prve generacije, međutim nakon toga njihov udio je počeo opadati sa 47,2 % u 2007. na 30,6 % u 2014. godini. Njih su zamijenili cefalosporini druge generacije, s porastom udjela od 31,9 % u 2007. na 55,3 % u 2014. godini. Udio potrošnje treće generacije cefalosporina je također rastao od 2005. do 2012. godine (od 12,7 % do 23,3 %), nakon čega je počeo padati do 11,5 % u 2014. godini. Potrošnja cefalosporina četvrte generacije bila je gotovo zanemariva (sl. 4).

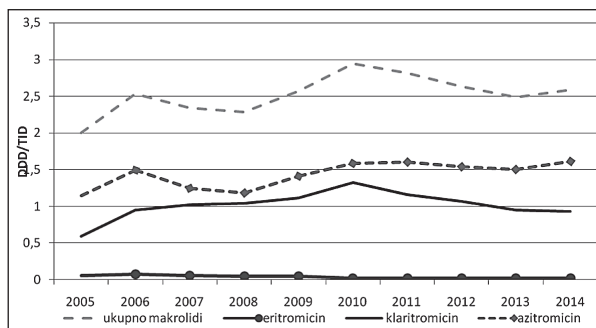
Oko 95 % potrošnje cefalosporina prve generacije je otpadalo na cefaleksin, s potrošenih 1,2 DDD/TID u 2005. i 0,9 u 2014. godini. Među cefalosporinima druge generacije, preko 95 % potrošnje je otpadalo na cefuroksim, s potrošenih 1,2 DDD/TID u 2005. i 1,7 u 2014. godini. Najčešće korišten cefalosporin treće generacije bio je cefiksime, s porastom udjela sa 16,2% u 2005. na 51,4% u 2014. godini i potrošenih 0,1 do 0,2 DDD/TID u promatranom razdoblju. Ceftriakson je bio drugi po učestalosti, s oko 0,1 DDD/TID. Od svih cefalosporina, cefuroksim je obuhvaćao preko 50 % potrošnje, a na drugom mjestu je bio cefaleksin, s oko 40 %. Dok je potrošnja cefuroksima rasla u promatranom razdoblju, potrošnja cefaleksina je opadala.



Sl. 4. Farmakološka potrošnja (DDD/1000/dan) antibiotika iz skupine drugih beta laktamskih - cefalosporina (J01D) u RH, 2005.-2014.

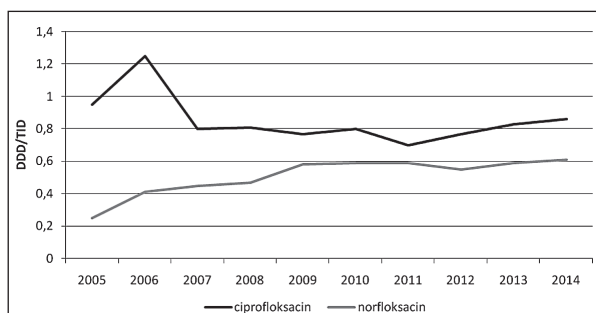
Najveći udio u potrošnji skupine makrolida i linkozamida otpada na makrolide, s trendom smanjenja udjela (100 % u 2005. na 86,9 % u 2014. godini), ali s porastom farmakološke potrošnje s 2,0 u 2005. na 2,6 DDD/TID u 2014. godini. Među makrolidima najčešće se koristio azitromicin (udio se kretao oko 60 %), s porastom farmakološke potrošnje s 1,2 u 2005. na 1,6 DDD/TID u 2014. godini. Drugi po učestalosti potrošnje bio je klaritromicin, najprije s porastom potrošnje (0,6 u 2005., 1,3 DDD/TID u 2010. godini), te padom na 0,9 DDD/TID u 2014. Udio potrošnje eritromicina bio je zanemariv, ispod 0,2 DDD/TID godišnje. Na klindamicin je otpadala gotovo sveukupna potrošnja skupine linkozamida, s prosječnom godišnjom potrošnjom od oko 0,4 DDD/TID tijekom cijelog promatranog razdoblja (sl. 5).

Na norfloksacin i ciprofloksacin otpada više od 95 % udjela u potrošnji skupine kinolona, dok je potrošnja moksifloksacina, ofloksacina i levofloksacin bila zanemariva. Dok udio norfloksacina bilježi konstantan pad (74,8 % u 2005., a 50,9 % u 2014. godini), dotle udio ciprofloksacina najprije raste (19,7 % u 2005., a 42,5 % u 2011. godini), a u 2014. opada na 37 %.



Sl. 5. Farmakološka potrošnja (DDD/1000/dan) antibiotika iz skupine makrolida i linkozamida (J01F) u RH, 2005.-2014.

Potrošnja norfloksacina se, uz manje oscilacije, kretala oko 0,8 DDD/TID, a potrošnja ciprofloksacina se dvostruko povećala, s 0,3 DDD/TID u 2005. na 0,6 u 2014. godini. Potrošnja moksifloksacina je bila relativno stabilna i kretala se oko 0,1 DDD/TID (sl. 6).



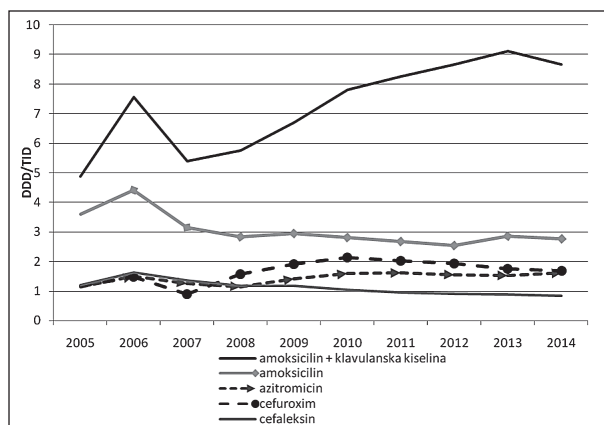
Sl. 6. Farmakološka potrošnja (DDD/1000/dan) antibiotika iz skupine kinolona (J01M) u RH, 2005.-2014.

U skupini tetraciklina gotovo sveukupna potrošnja otpadala je na doksiciklin, dok je potrošnja oksitetraciklina i minociklina bila zanemariva. Potrošnja doksiciklina se od 2006. godine, s potrošenih 1,9 DDD/TID, počela smanjivati na 1,4 DDD/TID u 2014. godini.

Od aminoglikozida gotovo cjelokupna potrošnja je otpadala na gentamicin, sa stabilnom potrošnjom od oko 0,1 DDD/TID godišnje. Iz skupine ostalih lijekova za sistavne infekcije, najčešće su trošeni nitrofurantoin i metronidazol, a zanemarivo malo vankomicin. Trend potrošnje nitrofurantoina je u promatranom razdoblju porastao, od 0,4 u 2005. na 0,8 DDD/TID u 2014. godini. Trend potrošnje metronidazola je porastao od 2005. do 2008. godine (od 0,1 do 0,2 DDD/TID), a nakon te godine počeo opadati, na 0,1 DDD/TID u 2014. godini.

U promatranom razdoblju oko dvije trećine sveukupne potrošnje je otpadalo na pet antibiotika (sl. 7). Najčešće je korišten amoksicilin u kombinaciji s klavulonskom kiselinom, s porastom udjela u ukupnoj potrošnji svih antibiotika u RH, s 27,8 % u 2005. na

38,2 % u 2014. godini. Zatim je slijedio amoksisicilin, ali sa smanjenjem udjela u ukupnoj potrošnji antibiotika (20,6 % u 2005. i 12,2 % u 2014. godini). Udio azitromicina, cefuroksima i cefaleksina se kretao od 6 % do 8 %, s tim da je udio azitromicina i cefuroksima rastao, dok se udio cefaleksina smanjivao.



Sl. 7. Farmakološka potrošnja (DDD/TID) pet najčešće korištenih antibiotika u RH, 2005.-2014.

RASPRAVA

Istraživanje je provedeno s ciljem praćenja trendova potrošnje antibiotika u RH u odnosu na petogodišnje razdoblje trajanja studije ESAC (2005.-2009.) i petogodišnje razdoblje nakon završetka studije (2010.-2014.). Osim toga željelo se istražiti postoje li razlike u trendovima potrošnje antibiotika u odnosu na druge zemlje EU usporedbom s istraživanjima u kojima se koristila baza podataka ESAC-Net.

Trendovi ukupne potrošnje antibiotika u odnosu na studiju ESAC i potrošnju u drugim zemljama EU

U usporedbi s rezultatima studije ESAC, zaustavljen je rast ukupne potrošnje antibiotika u RH. Dok je u prvih pet godina praćenja obuhvaćenih studijom potrošnja rasla, nakon završetka studije, točnije od 2011. godine, potrošnja se stabilizirala na oko 23 DDD/TID godišnje. Kao i u spomenutoj studiji, preko 50 % potrošnje otpadalo je na penicilinske pripravke, a od 2011. godine njihova se potrošnja stabilizirala na oko 2,5 DDD/TID godišnje (24,25). Amoksisicilin s inhibitorom enzima betalaktamaze obuhvaćao je oko dvije trećine potrošnje penicilinske skupine, ali za razliku od ESAC studije, s nešto manjim povećanjem udjela od 2011. godine. Udio amoksisicilina u ukupnoj potrošnji penicilinske skupine počeo se smanjivati već tijekom studije ESAC, a nakon 2010. godine se smanjenje usporilo. Udio potrošnje penicilina s užim spektrom

djelovanja, fenoksimetilpenicilina, bio je uvijek manji od 10 %, a uz oscilacije isti tijekom i nakon završetka studije (25). Kao i u studiji ESAC, drugi po redu učestalosti bili su cefalosporini, s porastom potrošnje do 2011. godine, a nakon toga blagim padom, osobito potrošnje cefaleksina (26). Makrolidi su bili na trećem mjestu potrošnje, a azitromicin je činio oko dvije trećine potrošnje s trendom rasta tijekom cijelog promatranog razdoblja, za vrijeme i poslije studije ESAC (27). Zatim su slijedile skupine kinolona, a norfloksacin i ciprofloksacin bili su najčešće korišteni, te skupina tetraciklina, s dokiciklinom kao jedinim predstavnicima te skupine (28,29). Pet najčešće korištenih antibiotika bili su amoksisicilin s klavulonskom kiselinom, amoksisicilin, cefuroksim, azitromicin i cefaleksin, a 30-40 % sveukupne potrošnje antibiotika otpadalo je na amoksisicilin s klavulonskom kiselinom. Na sličnu strukturu potrošnje nalazimo i u istraživanjima Benčine, Payerl-Par i Vlahović-Palčevski i sur., s velikom potrošnjom penicilina širokog spektra (30,33,34). Međutim, u 2015. godini njihova potrošnja je opala, a porasla je potrošnja penicilina uskog spektra (35).

Usporedbom dobivenih rezultata s onima iz drugih zemalja (ESAC-Net baze podataka) moglo bi se reći da RH spada u skupinu zemalja s većom potrošnjom antibiotika od prosjeka EU. S ukupnom potrošnjom od 17,5 do 22,7 DDD/TID, RH je u razdoblju 2005.-2014. godine imala veću potrošnju od Nizozemske (10,50 do 10,58 DDD/TI), Estonije (11,70 do 11,67 DDD/TI), i Švedske (14,87 do 13,01 DDD/TI). U istom razdoblju ukupna potrošnja u RH bila je manja od potrošnje antibiotika u Grčkoj (31,73 do 34,04 DDD/TI), Francuskoj (28,89 do 29,01 DDD/TI) i Italiji (26,2 do 27,81 DDD/TI) (11,12). U odnosu na zemlje jugoistočne Europe koje nisu članice EU, potrošnja antibiotika u RH u 2011. godini bila je manja od one u Turskoj, Crnoj Gori, Kosovu i Srbiji, a jedino je bila veća od potrošnje u Bosni i Hercegovini (36). Uprkos velikim razlikama među zemljama, čini se da se unutar EU mogu izdvojiti dvije skupine zemalja, sjeverne s nižom i južne s višom potrošnjom antibiotika, u koje bi djelomično spadala i RH (36-38).

Što se tiče trendova ukupne potrošnje antibiotika u zemljama EU, i oni se značajno razlikuju. Prema rezultatima istraživanja Goulda i Lawesa temeljenom na bazi podataka ESAC-Net, u razdoblju 2000.-2014., potrošnja je najviše porasla u Velikoj Britaniji, Belgiji, Irskoj i Grčkoj, a smanjila se u Litvi, Slovačkoj, Sloveniji i Portugalu (38). Međutim, trendovi potrošnje nisu bili stabilni, nego su se mijenjali tijekom razdoblja praćenja. Npr. u Belgiji se potrošnja smanjivala do 2004. godine, pa kontinuirano rasla do 2011. godine, da bi od 2012. godine počela opadati. Za razliku, u Italiji je potrošnja kontinuirano rasla tijekom cijelog razdoblja (39). Stoga treba s oprezom tumačiti i naše dobivene rezultate.

Pitanje je hoće li se stabilan trend ukupne potrošnje antibiotika kod nas, zamijećen nakon 2010. godine, nastaviti u sljedećim godinama. Oprez je potreban i zbog činjenice što ne postoje istraživanja u kojima bi se objasnili razlozi ovakvog trenda. Stoga bi trebalo istražiti je li su se promijenili stavovi liječnika ili su na to utjecale navike i stavovi pacijenata ili nešto drugo.

Potrošnja pojedinih vrsta antibiotika

Međutim, ono po čemu se RH razlikuje od drugih zemalja je struktura potrošnje, odnosno potrošnja pojedinih antibiotika, osobito iz skupina penicilina. Dok je u našoj studiji udio uskog spektra penicilina, najčešće fenoksimetilpenicilina, bio manji od 10 %, on je bio najkorišteniji penicilin u većini zemalja EU (12). Tako npr. u Danskoj, Švedskoj i Norveškoj njegov udio prelazi 50 % ukupne penicilinske potrošnje. Za razliku od naših rezultata prema kojima više od 90 % potrošnje otpada na peniciline sa širokim spektrom djelovanja, njihov se udio u zemljama EU kreće samo oko 40 %. Osim toga, amoksicilin kao pojedinačni predstavnik skupine je najčešće korišten u većini zemalja EU u 2009. godini. Za razliku, u RH je najveća potrošnja otpadala na amoksicilin s klavulonskom kiselinom, dok je trend potrošnje amoksicilina bio u stalnom padu (21,30). U 2009. godini je veća potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom bila na Cipru (10,1 DDD/TID), Italiji (9,8 DDD/TID), Portugalu (9,00 DDD/TID), Malti (7,86 DDD/TID) i Španjolskoj (7,61 DDD/TID), dok je svim ostalim zemljama bila manja. Tako npr. u 2009. godini najmanja je potrošnja zabilježena u Norveškoj (0,002 DDD/TID), Danskoj (0,41 DDD/TID) i u Nizozemskoj (1,82 DDD/TID), dok je u nama najbližoj Sloveniji bila za trećinu manja nego kod nas (4,07 DDD/TID) (25). Slična je situacija i u usporedbi sa zemljama jugoistočne Europe. Jedino je u Turskoj, u 2011. godini, potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom bila veća (13,0 DDD/TID) nego u Hrvatskoj (8,24 DDD/TID), dok je u svim drugim zemljama bila značajno manja (36). Veliku farmakološku potrošnju amoksicilina s inhibitorom enzima u RH našao je i Vojvodić, u obiteljskoj medicini Osječko-baranjske županije (40).

Struktura potrošnje cefalosporina također nije u suglasju s njihovom potrošnjom u drugim zemljama EU. RH spada u rijetke zemlje sa silaznim trendom uporabe prve generacije cefalosporina na račun druge ili treće generacije, osobito Cefixima. Prema potrošnji, a osobito potrošnji treće i četvrte generacije, svrstana je među zemlje u četvrtoj kvartili raspodjele potrošnje cefalosporina prema indikatorima ESAC. U sjevernoeuropskim zemljama i UK je zabilježen obrnut trend povećanja uporabe prve generacije cefalosporina, a na račun druge generacije, koja pokazuje silazni trend (12,26).

Slična razlika zamijećena je i u korištenju makrolida. Dok je eritromicin bio najčešće korišten u Norveškoj i Velikoj Britaniji, a u većini ostalih zemalja najčešće je korišten klaritromicin, dotle je u malom broju zemalja, uključujući i RH, azitromicin bio najčešće korišten antibiotik iz skupine makrolida. S potrošnjom azitromicina od 1,49 DID u 2009. godini, RH je zauzimala drugo mjesto iza Slovačke (12,27). Česta upotreba azitromicina bila je prisutna te godine još u Italiji (1,39 DID), Grčkoj (1,31 DID), Portugalu (1,47 DID). Visoka potrošnja azitromicina zabilježena je i u Sloveniji, te u svim zemljama južne Europe (12,28).

Prednosti i nedostaci istraživanja

Prednost istraživanja je u prvom redu u činjenici što su podatci prikupljeni iz službenih, nacionalnih izvora (HALMED) koji su, zbog metode prikupljanja i prikazivanja, usporedivi s ostalim međunarodnim bazama podataka o upotrebi antibiotika. Razdoblje promatranja od deset godina je dovoljno dugo da bi se jasno i nedvosmisleno mogli izvesti zaključci o trendovima kretanja potrošnje antimikrobnih lijekova i usporediti s međunarodnim podacima. Najveći nedostatak istraživanja je da nije bilo moguće prikazati zasebno bolničku i izvanbolničku potrošnju antibiotika, jer su podatci u izvješćima prikazani kao ukupna potrošnja. Međutim, za neke skupine i za najčešće korištene lijekove, potrošnja je u Izvješćima dodatno prikazana i s obzirom na način izdavanja lijekova, na recept u ljekarni, bez recepta u ljekarni, ili u bolnicama. Neki od antibiotika su se nalazili u tim prikazima, pa je bilo moguće izračunati koliki bi dio potrošnje otpadao na pojedini segment zdravstvene zaštite. Npr. u 2008. godini izvanbolnička potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom iznosila je 5,34, a bolnička 0,43 DDD/TID. U 2011. godini je izvanbolnička potrošnja tog lijeka iznosila 7,79, a bolnička 0,4 DDD/TID, a u 2014. godini izvanbolnička potrošnja je iznosila 8,54, a bolnička 0,57 DDD/TID. Bolnička potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom bila je 8,0 % ukupne potrošnje tog lijeka u 2008. godini, 5,1 % u 2011. godini, a 6,7 u 2013. godini. Najvjerojatnije su podatci i za ostale antibiotike slični, pa se može reći da je preko 90 % ukupne potrošnje antibiotika prikazanih u ovom radu propisano u izvanbolničkoj zdravstvenoj zaštiti. Također bi se moglo reći da su ih u najvećem postotku propisali liječnici obiteljske medicine, iako, sukladno propisima, pravo izdavanja recepta u RH imaju još pedijatri, ginekolozi i stomatolozi.

Implikacije na praksu

Iako rezultati istraživanja upućuju na stabiliziranje trenda potrošnje antibiotika, RH još uvijek spada u skupinu zemalja s većom potrošnjom od EU prosjeka, te s velikim udjelom amoksicilina s klavulonskom ki-

selinom i azitromicina u odnosu na druge zemlje EU. Obje činjenice ukazuju na potrebu provođenja sveobuhvatnog programa smanjenja potrošnje antibiotika koji bi uključili edukaciju svih profila liječnika, uključujući i studente medicine, o ispravnoj upotrebi antibiotika, ali i podizanje stupnja znanja i osviještenosti javnosti (pacijenata) o korisnosti i šteti od uzimanja antibiotika (41-45). Neki od navedenih programa su već primijenjeni i kod nas. Tako npr. rezultati sveobuhvatne kampanje koja je provedena u Primorsko-goranskoj županiji pokazali su da je u općoj populaciji došlo do promjena u znanju i stavova prema upotrebi antibiotika, ali i do smanjenja potrošnje amoksicilina s klavulonskom kiselinom (46). I programi usmjereni na ograničenja u propisivanju koji su uvedeni u kliničkim-bolničkim centrima u Rijeci i Osijeku su, također, doveli do smanjenja potrošnje nekih od najčešće korištenih antibiotika (47,48). Osobito treba naglasiti važnost javne edukativne kampanje za promicanje ispravne uporabe antimikrobnih lijekova – JEKA. Ona se provodila u skladu s “Nacionalnim programom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike za razdoblje od 2009. do 2014. godine” u Rijeci i Primorsko-goranskoj županiji, i regionalno u Osijeku, Rijeci, Splitu i Zagrebu. Iako nije bio očekivano, došlo je tijekom kampanje do smanjenja propisivanja amoksicilina sa klavulanskom kiselinom za 4 %. Iako na temelju rezultata ovog istraživanja nije moguće zaključiti, možda je zaustavljanje trenda potrošnje antibiotika dugoročni učinak te kampanje (49). Ohrabrujuće je da je isti program predviđen za razdoblje 2015-2020. godine (50).

ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja su pokazali da je zaustavljen rast ukupne potrošnje antibiotika u RH u usporedbi s rezultatima studije ESAC. Od 2010. godine nije došlo do porasta potrošnje. Međutim, rezultati istraživanja su pokazali da je RH i dalje zemlja s visokom ukupnom potrošnjom antibiotika i da je struktura potrošnje i dalje nepovoljna. Osobito je visoka potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom i azitromicina u odnosu na druge zemlje EU. Iako se već primjenjuju mjere smanjenja potrošnje antibiotika u RH, dobiveni rezultati ukazuju na potrebu još sustavnijeg pristupa problemu njihove prekomjerne potrošnje.

L I T E R A T U R A

1. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, and the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
2. Sande Brunisma van N, Grundmann H, Verloo D i sur. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1722-30.
3. Tambić Andrašević A. Rezistencija bakterija na antibiotike-vodeći problem medicine u 21. stoljeću. *Medicina Fluminensis* 2007; 43: 7-14.
4. Vodicka TA, Thompson M, Lucas P i sur. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2013; 63: e445-54.
5. Barlam T F, Morgan JR, Wetzler LM, Christiansen C L, Drainoni ML. Antibiotics for Respiratory Tract Infections: A Comparison of Prescribing in an Outpatient Setting. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2015; 36: 153-159.
6. Hawker JI, Smith S, Smith GE i sur. Trends in antibiotic prescribing in primary care for clinical syndromes subject to national recommendations to reduce antibiotic resistance, UK 1995-2011: analysis of a large database of primary care consultations. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3423-30.
7. Shallcross LJ, Davies DS. GP antibiotic overuse and microbial resistance. *Br J Gen Pract* 2015; 65: 61-2.
8. Holstiege J, Schink T, Molokhia M i sur. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatr* 2014; 14: 174.
9. Jørgensen LC, Christensen SF, Currea GC, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. *Scand J Prim Health Care* 2013; 31: 101-5.
10. Vlahović Palčevski V. Važnost praćenja potrošnje antimikrobnih lijekova. *Medicus* 2000; 9(2): 155-9.
11. EARS-Net- European Centre for Disease Prevention and Control. Dostupno na URL adresi: <https://ecdc.europa.eu/en/about...networks/...networks/ears-net>. Datum pristupa informaciji 02 veljače 2016.
12. ESAC-Net - European Centre for Disease Prevention and Control. Dostupno na URL adresi: <https://ecdc.europa.eu/en/about...networks/...networks/esac-net>. Datum pristupa informaciji od 02 do 08 veljače 2016.
13. Tambić Andrašević A, Jelić M, Gužvinec M, Butić I, Bukovski S. Resistant enterobacteria in Croatia – the role of national antibiotic resistance surveillance. *Infektol Glasn* 2012; 32: 45-52.
14. ISKRA - Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike. Dostupno na URL adresi <http://www.iskra.bfm.hr/hrv/Default.aspx>. Datum pristupa informaciji 02. veljače 2016.
15. Vrca Botica M, Botica I, Stamenić V, Tambić Andrašević A, Kern J, Stojanović Špehar S. Antibiotic Prescription Rate for Upper Respiratory Tract Infections. *Coll Antropol* 2013; 37: 449-54.

16. Stojanović-Špehar S, Blažeković-Milaković S, Bergman-Marković B, Vrcić-Botica M, Matijašević I. Prescribing Antibiotics to Preschool Children in Primary Health Care in Croatia. *Coll Antropol* 2008; 32: 125-30.
17. Soldo D, Katić M. Racionalno propisivanje antibiotika u obiteljskoj medicini - Prevencija rezistencije. U: Mazzi B, ur. Zbornik radova. Dvanaesti kongres Hrvatskog društva obiteljskih doktora, Hrvatskog liječničkog zbora. Rovinj, 2012. Zagreb: Hrvatsko društvo obiteljskih doktora, 2012, 39-50.
18. Likić R, Francetić I, Bilušić M, Erdeljić V, Makar-Aušperger K, Junačko C. Antibiotic Use Optimization Program in the Largest Croatian University Hospital – Benefits of Restrictions on Unlimited Antibiotic Use. *Coll Antropol* 2007; 31: 241-6.
19. Payer-Pal M. Potrošnja antibiotika u hrvatskim bolnicama. *Infektol Glasn* 2009; 29: 157-64.
20. Vlahović-Palcevski V, Morović M, Palcevski G, Betica-Radić L. Antimicrobial utilization and bacterial resistance at three different hospitals. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 375-83.
21. Payerl-Pal M. Surveillance of antibiotic resistance and antibiotic consumption in Međimurje. *Acta Medica Croatica* 2004; 58: 285-91.
22. Mandić D, Orešković S, Francetić I. Oral Antibiotic Prescription in Ambulatory Care in 1999 – A Contribution to the Development of Methods for Drug Consumption and Prescription Surveillance Monitoring. *Coll Antropol* 2001; 25: 459-65.
23. Vlahović-Palcevski V, Palcevski G, Mavric Z, Francetić I. Factors influencing antimicrobial utilization at a university hospital during a period of 11 years. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 287-93.
24. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. on behalf of the ESAC Project Group European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Supl. 6): 3-12.
25. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. on behalf of the ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Supl. 6): 13-23.
26. Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. on behalf of the ESAC Project Group European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Supl. 6): 25-35.
27. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. on behalf of the ESAC Project Group European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Supl. 6): 37-45.
28. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. on behalf of the ESAC Project Group European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient quinolone use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Supl. 6): 47–56.
29. Coenen S, Adriaenssens N, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. on behalf of the ESAC Project Group European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient use of tetracyclines, sulphonamides and trimethoprim, and other antibacterials in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Supl. 6): 57-70.
30. Benčina G. Trends In Outpatient Use Of Antibiotics In Croatia. *Value in health*. 2016; 19: A347 – A766PHP65.
31. Draganić P, Žeželić S, Oštarčević S, Kraljević A. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2010. - 2014. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED, 2016, 88-89.
32. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješća o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj, 2005-2014. Dostupno na URL adresi: <http://www.halmed.hr>. Datum pristupa informaciji od 02 do 28 veljače 2016.
33. Payerl-Pal M. Surveillance of antibiotic resistance and antibiotic consumption in Međimurje. *Acta Medica Croatica* 2004; 58(4): 285-91.
34. Vlahović-Palcevski V, Francetić I, Palcevski G, Rosovic-Bazijanac V. Utilization of antimicrobials in Rijeka (Croatia). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(2): 105-10.
35. Payer-Pal M, Tambić-Andrašević A. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. U: Tambić-Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u RH u 2015. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2016, 88-110. Dostupno na URL adresi: <http://www.hdkm.hr/wp-content/uploads/2017/05/2017-Osjetljivost-i-rezistencija-bakterija-na-antibiotike-u-RH-2015.pdf>. Datum pristupa informaciji 05. listopada 2017.
36. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L i sur. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 381-7.
37. Campos J, Ferech M, Lazaro E i sur. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 698-701.
38. Kontarakis N, Tsiligianni I G, Papadokostakis P, Giannopoulou E, Tsironis L, Moustakis V. Antibiotic prescriptions in primary health care in a rural population in Crete, Greece. *BMC Res Notes* 2011; 4: 38.
39. Gould IM, Lawes T. Antibiotic stewardship: prescribing social norms. *Lancet* 2016; 387: 1699-1701.
40. Vojvodić Ž. Antimicrobial Use and Indication-based Prescribing Among General Practitioners in Eastern Croatia: Comparison with Data from the European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project. *CMJ* 2010; 51: 524-33.
41. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C i sur. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007. *PLoS Med* 2009; 6(6): e1000084.
42. Roque F, Herdeiro M T, Soares S, Rodrigues A T, Breitenfeld L, Figueiras A. Educational interventions to improve prescription and dispensing of antibiotics: a systematic review. *BMC Public Health* 2014; 14: 1276.

43. van der Velden AW, Pijpers E J, Kuyvenhoven MM, Tonkin-Crine SKG, Little P, Verheij TJM. Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibiotic use for respiratory tract infections. *Br J Gen Pract* 2012; 62: 801-7.
44. Harris DJ. Initiatives to improve appropriate antibiotic prescribing in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2424-7.
45. McNulty CA, Francis NA. Optimizing antibiotic prescribing in primary care settings in the UK: findings of a BSAC multi-disciplinary workshop 2009. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2278-84.
46. Vlahović-Palčevski V. Reducing antibiotic use in Croatia. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 670-1.
47. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 97-101.
48. Mimica Matanovic S, Bergman U, Vukovic D, Wettermark B, Vlahovic-Palcevski V. Impact of restricted amoxicillin/clavulanic acid use on Escherichia coli resistance-antibiotic DU90% profiles with bacterial resistance rates: a visual presentation. *J Antimicrob Agents* 2010; 36: 369-73.
49. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike za razdoblje od 2009. do 2014. godine. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, 2008. Dostupno na URL adresi: iskra.bfm.hr/Upload/Nacionalni_program_2009_2014.pdf. Datum pristupa informaciji 12. listopada 2017.
50. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. (Nacrt) Nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike 2015. – 2020. (nacrt). Zagreb: Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske, 2015. Dostupno na URL adresi: <https://zdravlje.gov.hr/.../NACRT%20NP%20za%20kontrolu%20ot>. Datum pristupa informaciji 12. listopada 2017.

SUMMARY

TEN-YEAR TRENDS IN THE UTILIZATION OF ANTIBIOTICS IN CROATIA ON THE BASIS OF ROUTINELY COLLECTED DATA

D. DAUS-ŠEBEĐAK and M. VRCIĆ KEGLEVIĆ

*Dr. Danijela Daus-Šebedak Office of Family Medicine, Podvinje, Slavonski Brod and
¹Foundation for Development of Family Medicine, Zagreb, Croatia*

Introduction: Antibiotic resistance is a very important public health problem throughout the world, which is undoubtedly connected with the excessive use of antibiotics. According to monitoring of antibiotic consumption in Europe, Croatia as part of the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) project was among countries with stable high outpatient antibiotic consumption from 1997 to 2009 and consequently high rates of resistance to many antibiotics. Research on the use of antibiotics is especially important for family medicine; more than 90% of antibiotics were prescribed outside the hospital, mostly by family physicians (general practitioners). The main aim of this study was to investigate ten-year (2005-2014) trends in antibiotic consumption in Croatia divided into two periods, i.e. during (2005-2009) and after (2010-2014) ESAC study, and to compare the data obtained to those from other EU countries. **Methods:** The study was observational, based on routinely collected data from annual reports of the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) for the 2005-2014 period. Drug consumption in the reports was presented according to ATC/DDD methodology and antibiotics were presented under the J code. **Results:** The results showed an increasing trend of antibiotic consumption until 2009, followed by a stable trend from 2010, with 22-23 daily doses per 1000 inhabitants per day. In comparison to other EU countries, Croatia is a country with high antibiotic consumption. Similar to other countries, penicillins were the most widely used antibiotics, accounting for 48%-55% of total pharmacological consumption. Cephalosporins ranked second with 34%-22%, showing a downward trend of consumption. Macrolides with an upward trend were on the third place and quinolones on the fourth place with a variable trend. However, the structure of consumption was not comparable to other EU countries. For instance, co-amoxiclav accounted for 53%-70% of the penicillin group, with an upward trend, and azithromycin for about 50% of macrolide consumption, with a varying trend. The increasing trend of consumption of third-generation cephalosporins and quinolones also differed from other EU countries. Consumption of ciprofloxacin showed an upward trend, and norfloxacin a downward trend. **Conclusion:** Although the trend has been stable since 2010, the consumption of antibiotics in Croatia is still higher than in many European countries. Special attention should be paid to the overuse of co-amoxiclav and azithromycin. These data are the reasons to think about introducing systematic interventions aimed at reducing the use of antibiotics.

Key words: trends in antibiotic consumption, Croatia, ESAC project, co-amoxiclav, azithromycin

QUALITY OF LIFE IN FEMALE PATIENTS WITH OSTEOPOROTIC VERTEBRAL FRACTURE

SNEŽANA TOMAŠEVIĆ-TODOROVIĆ, KSENIJA BOŠKOVIĆ, STEFAN ČUBRILO,
ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, N. VUČINIĆ¹ and MIRELA ERIĆ¹

University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Center of Vojvodina, Clinic for Medical Rehabilitation and ¹Department of Anatomy, Novi Sad, Serbia

The *aim* of this study was to estimate the quality of life in females with primary osteoporosis and vertebral fractures as a consequence of the disease, and to compare it to people without vertebral fractures. *Subjects and Methods:* Our cross-sectional study included 200 female patients with primary osteoporosis (100 with vertebral fractures and 100 without fractures), mean age 63.85 ± 8.52 years, who received treatment at the Clinic for Medical Rehabilitation, Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad. Data were based on history, questionnaire, and measurements of bone mineral density by DXA method using the Lunar Prodigy Primo device. Quality of life assessment was done by use of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO-41). Vertebral deformities were established by lateral radiography of the cervical, thoracic and lumbar regions by an experienced radiologist. Statistically significant differences were established between the two groups, in particular for pain ($t=-2.72$, $p=0.01$), daily activities ($t=-3.67$, $p=0.01$), performing housework ($t=-4.84$, $p=0.01$), mobility ($t=-3.40$, $p=0.01$), leisure activities ($t=-2.66$, $p=0.01$) and perception of health status ($t=2.48$, $p=0.05$). *Results:* The results indicated that the quality of life in patients with vertebral fractures did not differ according to the level of fracture compared to the control group. Patients with vertebral fractures had a number of limitations due to pain and poorer physical functioning compared to those without fractures, while the quality of life dependence on the level of fracture was not recorded.

Key words: quality of life; osteoporosis; vertebral fractures

Address for Correspondence: Snežana Tomašević-Todorović, MD
Faculty of Medicine
University of Novi Sad
Clinic for Medical Rehabilitation
Hajduk Veljkova 1-5
21 000 Novi Sad, Serbia,
E-mail: snezana.todorovic-tomasevic@mf.uns.ac.rs

INTRODUCTION

Osteoporosis is a progressive systemic metabolic skeletal disease that occurs as a result of decreased bone density, damage to the microarchitecture of bone tissue, causing the bones become fragile and susceptible to fractures (1). Osteoporotic fractures are one of the major causes of morbidity and mortality in general, especially in developing countries (2). All types of fractures may lead to reduction in health related quality of life (HRQOL) (3, 4), and vertebral fractures and hip fractures are also associated with an increase in mortality (5). The rate of vertebral and hip joint fractures during the ten-year period increases exponentially

with aging (6). According to the International Osteoporosis Foundation, more than 40% of middle-aged women will experience one or more osteoporotic fractures during their remaining life (7).

Vertebral fractures are the most common fracture related to osteoporosis (8). Vertebral fractures often need not be direct result of a fall, but may occur when the spine is flexed during activities of daily living (ADL) in individuals with hyperkyphosis and low bone mineral density (BMD) (9).

Once it occurs, vertebral fracture increases the likelihood of recurrence of fractures, both vertebral, and

non-vertebral. Reduction in BMD is considered to be the strongest predictor of vertebral fractures, unlike vertebral ones where the tendency to falls is considered equally important predictor for the occurrence of fractures (5, 10).

From the patient perspective, the quality of life (QOL) decreases after fracture because of reduced mobility and autonomy (11). Vertebral fractures cause pain in the spine and disability, but relatively little is known about their impact on QOL (12). Back pain remains almost the same five years after the fracture, while the key physical features of daily independent living mainly improve (13). The severity of osteoporosis has largely been and still is evaluated mainly in terms of the level of bone density and fracture incidence, but far fewer studies have been done to examine the impact of osteoporosis on QOL. Since osteoporotic fractures are very common and pose an increasing health problem, particularly among postmenopausal women, better knowledge about the long-term impact of osteoporotic fractures on daily life and HRQOL is needed. According to the literature, the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO-41) is the most commonly used questionnaire to evaluate HRQOL in patients with osteoporosis and vertebral fractures (15-17). The questionnaire has satisfactory psychometric characteristics, is specific for the diagnosis, and has been shown to be able to distinguish between patients with and without vertebral fractures (18, 19).

The aim of this study was to examine and compare difference in QOL of patients with vertebral fractures and people from the control group, as well as to examine difference in QOL in the study group of patients with fractures according to the level at which the fracture occurred.

SUBJECTS AND METHODS

A total of 200 postmenopausal women with primary osteoporosis, i.e. 100 with osteoporotic vertebral fracture and 100 with osteoporosis but without fracture participated in this cross-sectional study. Exclusion criteria for participants were the presence of back pain caused by other disorders/illnesses; presence of inflammatory rheumatic diseases; presence of malignant or metabolic bone disease; and usage of glucocorticoid. The mean age of patients with osteoporosis and fractures was 65.33 ± 7.39 (range, 42-76) years, while the mean age of patients with osteoporosis without fracture was 63.37 ± 7.71 (range, 52-84) years (Table 1).

Table 1

Demographic characteristics of patients with primary osteoporosis without fracture and with vertebral fracture

General characteristic	Osteoporosis without fracture	Osteoporosis with vertebral fracture
Number of patients	100	100
Age (yrs), $\chi \pm SD$	63.37 ± 7.54	66.33 ± 7.39
BMI ($\pm SD$)	26.25 ± 4.19	26.57 ± 3.92
Mean age at menopause onset (yrs), $\chi \pm SD$	48.24 ± 4.98	49.33 ± 4.09
DXA L1-4	T score, $\chi \pm SD$	-2.483 ± 0.523
	BMD, $\chi \pm SD$	-2.400 ± 1.025
DXA femur total	T score, $\chi \pm SD$	$-1.420 \pm 0.637^*$
	BMD, $\chi \pm SD$	$-2.110 \pm 0.774^*$
DXA femur neck	T score, $\chi \pm SD$	$-0.823 \pm 0.079^*$
	BMD, $\chi \pm SD$	$-2.450 \pm 0.761^*$
		$-0.735 \pm 0.093^*$
		$-2.450 \pm 0.761^*$
		$-0.735 \pm 0.093^*$
		$-0.735 \pm 0.093^*$

χ – mean value; SD – standard deviation; BMI – body mass index; BMD – body mineral density; DXA – dual energy x-ray absorptiometry; *statistically significant difference between the groups ($p < 0.001$)

The research was conducted between November 2015 and March 2016, at the Clinic for Medical Rehabilitation, Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad. Measurements were performed dual energy x-ray absorptiometry (DXA) of lumbar spine using the Lunar Prodigy Primo device. The study was approved by the independent Ethics Committee of the Faculty of Medicine and conformed to the legal standards.

Bone mineral density was measured through DXA examination (g/cm^2). Deviation of the obtained value from the average BMD of a young person of the same sex was expressed in percentage and standard deviation (T-score) and deviation from the expected value for sex and age (Z-score). T-score was used for diagnosing osteoporosis and osteopenia. Classification of patients according to DXA finding was performed according to the World Health Organization criteria (20). Fractures were defined according to Genant's classification (vertebral anterior, middle or posterior height reduction by more than 20%) (21). Vertebral deformity was established by lateral radiography of the cervical, thoracic and lumbar regions by an experienced radiologist.

In this study, we utilized Serbian version of the QUALEFFO-41 questionnaire (19) consisting of 41 questions divided into five domains: pain, physical functioning, social functioning (leisure time and activities), perception of health status, and mental functioning. In the context of physical functioning, the possibility of performing daily activities, housework and level of mobility are estimated. In Serbian version of QUALEFFO-41, Changes in items (No. 14, 18 and 26) were related to the living conditions in Serbia. Anglo-Saxon units in questions No. 14 and 18 were re-

placed by units of the international system applied in Serbia. These changes did not lead to changes in question marking and calculation of domain and questionnaire results. Values from 0 to 100 are obtained by scoring, where 100 points denotes the lowest level of QOL, while 0 points signifies the highest possible level of QOL. The lower the QUALEFFO-41 score, the higher is the QOL.

On statistical analyses, we used the statistical program International Business Machines (IBM) Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 22.0. Results were presented using standard statistical measures of mean and standard deviation (SD). The distribution and normality of the sample were estimated by Kolmogorov-Smirnov test (significance $p=0.05$). For establishing differences in results obtained on scales and subscales from which they were made of, t-test was used for independent samples. Results obtained were presented in tables and graphs.

RESULTS

By applying the QUALEFFO 41, we found statistically significant differences in QOL scores for domains A, B, C, D, E and F (pain, daily activities, housework, mobility, leisure time and social activities, and perception of the health status), as well as in the overall QOL (total score) between patients with vertebral fractures compared to patients without vertebral fractures. There was no statistically significant difference in QOL assessments terms of mental function between patients with osteoporosis and vertebral fractures and those with osteoporosis but without vertebral fractures (Table 2).

Table 2
Results of t-test in patients without fractures compared to patients with fracture

Domain	Group	N	$\bar{X}$	SD	T value	P
A) Pain	Without fracture	100	42.2	31.1	-2.72	0.009
	With VF	100	60.5	19.9		
B) Activities of daily living	Without fracture	100	17.2	16.2	-3.67	0.001
	With VF	100	40.1	30.1		
C) Jobs around the house	Without fracture	100	24.7	22.9	-4.84	0.000
	With VF	100	57.7	29.6		
D) Mobility	Without fracture	100	24.1	17.8	-3.40	0.001
	With VF	100	43.8	26.3		
E) Leisure and social activities	Without fracture	100	49.9	22.1	-2.66	0.010
	With VF	100	66.2	26.8		
F) General health perception	Without fracture	100	59.4	19.4	-2.48	0.016
	With VF	100	72.2	20.5		
G) Mental function	Without fracture	100	37.4	16.8	-1.56	0.125
	With VF	100	44.6	19.0		
Total score	Without fracture	100	35.2	14.2	-4.04	0.000
	With VF	100	53.3	19.9		

VF – vertebral fracture; p – level of statistical significance; N – number

In the group of patients with vertebral fractures, the highest incidence of fractures was recorded in lumbar spine ($n=68$, 67%), followed by thoracic spine ($n=30$, 30%), and lowest in the cervical part ($n=2$, 3%) (Fig. 1).

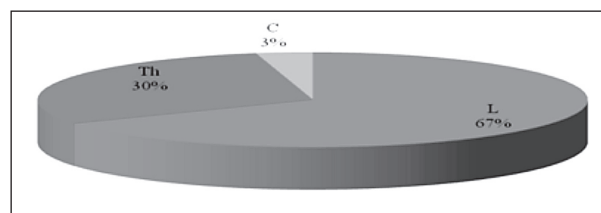


Fig. 1. Incidence of fractures according to vertebral column level.

In the group of patients with osteoporotic vertebral fractures, analysis of dependence between QOL assessment in each particular aspect and the level of spine involved by fracture was performed. There was no statistically significant dependence between QOL and level of fracture (Table 3).

Table 3
Dependence of the quality of life assessment on the level of fracture

Patients with vertebral fracture	Mean value	Standard error	T	p
A) Pain	72.77 -8.978	9.629 6.542	7.56 -1.37	0.000 0.181
B) Activities of daily living	43.41 -2.39	15.02 10.21	2.89 -0.23	0.007 0.816
C) Housework	41.56 11.78	14.42 9.79	2.88 1.20	0.007 0.239
D) Mobility	39.29 3.327	13.14 8.927	2.99 0.37	0.006 0.712
E) Leisure and social activities	44.65 15.74	12.70 8.625	3.52 1.83	0.002 0.079
F) General health perception	72.54 -0.245	10.24 6.955	7.09 -0.04	0.000 0.972
G) Mental functions	35.546	9.335	3.81	0.001
	6.625	6.342	1.04	0.305

DISCUSSION

Vertebral fractures can cause back pain, kyphosis, difficulty in performing everyday activities, depression and anxiety, all of which can reflect in physical, social and mental functioning and loss of personal independence (22, 23).

Our results of assessing QOL by applying QUALEFFO-41 questionnaire indicated statistically significant differences in QOL between the group of 100 patients without vertebral osteoporotic frac-

tures and the group of 100 patients with vertebral fractures. We compared the results for each domain of QUALEFFO-41 questionnaire separately and for all domains together, united in the total score of the questionnaire.

The biggest differences between these two groups of patients were recorded in the domains of pain, performing daily activities, doing housework and mobility; highly statistically significant differences were also established in the value of the total score. Patients with vertebral fractures referred to the existence of more frequent and longer-lasting pain, which often interfered with sleep and physical functioning. There are numerous restrictions for patients with fractures regarding performance of activities of daily living and mobility, and many of them indicate the existence of changes in the body caused by osteoporosis, which are expressed in the form of reductions in height, change of back shape, or development of deformities.

Significant differences were noticed when assessing the possibilities to using leisure time appropriately and be socially active, as well as in the domain of perception of health status. Patients with fractures often negatively responded to questions about the possibility of practicing sport, going to cinema or theater, the possibilities of going to visit friends or relatives, and expressed disappointment when it comes to their subjective perception of their own health and QOL.

In the context of mental functioning, there was no significant difference, and it was the only aspect of QOL in the survey that showed no statistically significant difference between the two patient groups. The results obtained were in accordance with the results of the study conducted by Oleksik *et al.*, also stating that the difference between patients without fractures and patients with fractures was statistically significant in all domains and total score, with the exception of mental functioning (24). This is corroborated by the studies reporting that the QOL is compromised in people who have suffered vertebral or non-vertebral fracture (25, 26).

To test the hypothesis on the dependence of QOL assessment on fracture localization or the level of the spine involved by fracture, regression analysis was performed for the group of patients with vertebral fractures. Based on these results, we concluded that there was no statistically significant correlation of any of the QOL domains tested with the level of the fracture. In the group of patients with vertebral fractures, the highest incidence of fractures was found in lumbar spine ($n=68$, 67%), then thoracic spine ($n=30$, 30%), and lowest in the cervical part in ($n=2$, 3%). These results are consistent with the EPOS study, which also noted the largest number of fractures on lumbar spine (27).

Oleksik *et al.* state that differences in HRQOL between patients with thoracic spine fractures and those with lumbar spine fractures are significant in terms of physical functioning, general perception of health, pain, and total score (24). However, in their study from 2005, Fechtenbaum *et al.* report that there was no significant difference in the results of QOL testing according to thoracic or lumbar fracture localization (28).

CONCLUSIONS

Quality of life in patients with osteoporotic vertebral fractures was significantly reduced compared to patients without vertebral fractures due to pain and difficulty in physical function including everyday activities, housework and mobility. Significant difference was established in the domains of subjective perception of health, leisure and social activities between patients with osteoporotic vertebral fractures and patients without fractures, while dependence of QOL on the level of fracture was not found. It is necessary to undertake additional research in this field, which will include a larger number of subjects.

REFERENCES

1. The North American Menopause Society. NAMS Continuing medical education activity: management of osteoporosis in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17(1): 25-54. doi: 10.1097/gme.0b013e3181c617e6
2. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1726-33. [DOI: 10.1007/s00198-006-0172-4] [PMID: 16983459]
3. Jung HJ, Park YS, Seo HY *et al.* Quality of life in patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *J Bone Metab* 2017; 24(3): 187-96. doi: 10.11005/jbm.2017.24.3.187. Epub 2017 Aug 31.
4. Palacios S, Neyro JL, Fernandez de Cabo S *et al.* Impact of osteoporosis and bone fracture on health-related quality of life in postmenopausal women. *Climacteric* 2014; 17: 60-70.
5. Caliri A, De Filippis L, Bagnato GL, Bagnato GF. Osteoporotic fractures: mortality and quality of life. *Panminerva Med* 2007; 49: 21-7. PMID: 17468730
6. Baum E, Peters KM. The diagnosis and treatment of primary osteoporosis according to current guidelines. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(33): 573-U27.
7. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteopor Int* 2013; 24(1): 23-57. doi:10.1007/s00198-012-2074-y

8. Lee HM, Park SY, Lee SH *et al.* Comparative analysis of clinical outcomes in patients with osteoporotic vertebral compression fractures (OVCFs): conservative treatment *versus* balloon kyphoplasty. *Spine J* 2012; 12: 998-1005.
9. Briggs AM, Greig AM, Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of etiopathogenesis. *Osteoporos Int* 2007; 18(5): 575-84. PubMed: 17206492
10. Reniu AC, Ong T, Ajmal S *et al.* Vertebral fracture assessment in patients presenting with a non-hip non-vertebral fragility fracture: experience of a UK Fracture Liaison Service. *Arch Osteoporos* 2017; 12: 23. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0318-3>
11. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377(9773): 1276-87.
12. Bošković K, Protić-Gava B, Grajić M, Madić D, Obradović B, Tomašević-Todorović S. Adapted physical activity in the prevention and therapy of osteoporosis. *Med Pregl* 2013; 66(5-6): 221-4. PMID: 23888730
13. Vujasinović-Stupar N, Radunović G, Smailji M. Quality of life assessment in osteoporotic patients with and without vertebral fractures. *Med Pregl* 2005; 58(9-10): 453-8. PMID: 16526246
14. O'Neill TW, Cockerill W, Matthis C *et al.* Back pain, disability, and radiographic vertebral fracture in European women: a prospective study. *Osteoporos Int* 2004; 15(9): 760-5. doi: 10.1007/s00198-004-1615-4 [PMID: 15138664]
15. Bergland A, Thorsen H, Kåresen R. Association between generic and disease-specific quality of life questionnaires and mobility and balance among women with osteoporosis and vertebral fractures. *Aging Clin Exp Res* 2011; 23(4): 268-72. PMID: 22067372
16. Van Schoor NM, Yu H, Bobula J, Lips P. Cross-geographic region differences in quality of life in women with and without vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2009; 20(10): 1759-66. doi: 10.1007/s00198-009-0853-x [PMID: 19238305]
17. Rostom S, Allali F, Bennani L, Abouqal R, Hajjaj-Hasouni N. The prevalence of vertebral fractures and health-related quality of life in postmenopausal women. *Rheumatol Int* 2012; 32(4): 971-80. doi: 10.1007/s00296-010-1734-5; PMID: 21243498
18. Tosteson AN, Hammond CS. Quality-of-life assessment in osteoporosis – health status and preference-based measures. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(5): 289-303. PMID: 11994039
19. Tadic I, Vujasinovic Stupar N *et al.* Validation of the osteoporosis quality of life questionnaire QUALEFFO-41 for the Serbian population. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10: 74. doi: 10.1186/1477-7525-10-74; PMID: 22709379
20. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285(6): 785-95.
21. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9): 1137-48.
22. Cooper C, Harvey N, Dennison E. Worldwide epidemiology of osteoporotic fractures. In: Reginster JY, Rizzoli R, eds. *Innovation in Skeletal Medicine*, 1st edn. Elsevier; 2008, 95-112.
23. Lai PSM, Chua SS, Chan SP, Low WY. Validation of the English version of the quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO) in Malaysia. *Int J Rheum Dis* 2008; 11(4): 421-9. doi: 10.1111/j.1756-185X.2008.00402.x
24. Oleksik A, Lips P, Dawson A *et al.* Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1384-92. doi 10.1359/jbmr.2000.15.7.1384; PMID: 10893688
25. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP *et al.* The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2002; 3: 11. doi: 10.1186/1471-2474-3-11
26. Baczyk G, Chuchracki M, Opala T. Effect of selected socio-demographic, clinical and biochemical factors on self-reported quality of life among post-menopausal women with osteoporosis. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20(4): 843-8. PMID: 24364466
27. Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D *et al.* Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone* 2003; 33(4): 505-13.
28. Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, Horlait S, Orcel P, Roux C. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16(12): 2175-9. doi: 10.1007/s00198-005-2023-0; PMID: 16220230

SAŽETAK

KVALITETA ŽIVOTA PACIJENTICA S OSTEOPOROTIČNIM VERTEBRALNIM PRIJELOMIMA

S. TOMAŠEVIĆ-TODOROVIĆ, K. BOŠKOVIĆ, S. ČUBRILLO¹, A. KNEŽEVIĆ, N. VUČINIĆ¹ i M. ERIĆ¹

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Klinički centar Vojvodine i ¹Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za anatomiju, Novi Sad, Srbija²

Cilj istraživanja bio je procijeniti kvalitetu života žena s primarnom osteoporozom i prisutnim vertebralnim prijelomima kao posljedicom bolesti u odnosu na osobe bez vertebralnih prijeloma. U ispitivanju je sudjelovalo 200 bolesnica s primarnom osteoporozom (100 s vertebralnim prijelomima, 100 bez vertebralnih prijeloma) srednje dobi 63,85±8,52 godina, koje su provele terapiju u Klinici za medicinsku rehabilitaciju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Podatci su zasnovani na anamnezi, upitnicima, kao i mjerenjima mineralne koštane gustoće metodom DXA pomoću uređaja *Lunar Prodigy Primo*. Vertebralne frakture su potvrđene rendgenskim slikama cervikalne, torakalne i lumbalne kralježnice očitanim od iskusnog radiologa. Kvaliteta života procijenjena je primjenom upitnika QUALEFFO-41. Dobiveni rezultati ukazali su na statistički značajne razlike između ispitivanih skupina u intenzitetu boli ($t=-2,72$; $p=0,01$), svakodnevnim aktivnostima ($t=-3,67$; $p=0,01$), obavljanju kućanskih poslova ($t=-4,84$; $p=0,01$), pokretljivosti ($t=-3,40$; $p=0,01$), društvenim aktivnostima ($t=-2,66$; $p=0,01$), percepciji zdravstvenog stanja ($t=2,48$; $p=0,05$). *Rezultati* ukazuju na to da se kvaliteta života u bolesnica s vertebralnim prijelomima ne razlikuje prema razini prijeloma u odnosu na kontrolnu skupinu. Bolesnici s vertebralnim prijelomima imaju brojna ograničenja zbog boli i lošijeg fizičkog funkcioniranja u odnosu na osobe bez osteoporotičnih prijeloma, dok zavisnost kvalitete života o razini prijeloma nije utvrđena.

Ključne riječi: kvaliteta života, osteoporoza, vertebralni prijelomi

KIDNEY TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS

LEA KATALINIĆ¹, LANA GELLINEO¹, MARIJANA ĆORIĆ^{2,4} and NIKOLINA BAŠIĆ^{1,2,3}

¹University Hospital Centre Zagreb, Department of Nephrology, Arterial hypertension, Dialysis and Transplantation, ²University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, University of Osijek, School of Medicine, Osijek and ⁴University Hospital Centre Zagreb, Department of Pathology, Zagreb, Croatia

Aims: Posttransplant recurrence of FSGS remains an obstacle towards satisfactory long-term kidney allograft survival. We aimed to evaluate the outcomes of kidney transplantation (KTx) in patients with FSGS treated at our Center and discuss available management options for improved outcomes in this group of patients. **Patients and Methods:** All patients (n=30; 33.3% male) with histological evidence of FSGS on a native kidney biopsy transplanted during the period between October 2007 and October 2013 were analyzed. Data were obtained from the medical records and charts. **Results:** 29 patients had a non-collapsing FSGS (ncFSGS), while one had collapsing FSGS (cFSGS). 96.7% of patients received deceased donor kidney allograft. Overall patient survival was 90% during the follow-up period. 80% of patients had satisfactory allograft function, with median allograft survival of 49.15 (range, 0.5-84) months. The incidence of recurrence was 20% (6/30), with 3 allografts lost rapidly due to cFSGS. cFSGS group had higher urine protein excretion earlier in the posttransplant period ($P < 0.05$), which resulted with more severe clinical presentation and early allograft loss (3-6 months posttransplant). Therapeutic plasma exchange (TPE) was successfully employed in 2 patients with ncFSGS, while 2 patients in the cFSGS group did not respond to treatment (response rate 50%). **Conclusion:** Although an increased risk of recurrence exists, KTx remains the treatment of choice for patients with FSGS. Immediate allograft biopsy should be performed in all patients developing proteinuria and prompt therapy should be started in order to achieve better outcomes.

Key words: focal segmental glomerulosclerosis; kidney transplantation; outcome

Address for Correspondence: Prof. Nikolina Basic-Jukic, MD, PhD
University Hospital Centre Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Croatia
E-mail: nina_basic@net.hr

INTRODUCTION

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a glomerulopathy primarily caused by podocyte injury that leads to focal adhesions formation between the glomerular tuft and the visceral layer of Bowman capsule (1,2). The global incidence of FSGS has been estimated at 8 cases/million/year, with 40-60% of patients developing end-stage renal disease (ESRD) within 10 to 20 years after diagnosis (3,4). Nowadays, five forms of FSGS have been recognized – genetic, arising from multiple nuclear or mitochondrial gene mutations; adaptive, associated with disequilibrium in physiological load and glomerular filtration surface; virus-associated; drug-induced; and primary (idiopathic)(5).

Although kidney transplantation (KTx) is the treat-

ment of choice in this specific group of patients, post-transplant recurrence of FSGS remains an obstacle towards satisfactory long-term allograft survival (1). FSGS recurs in 20-50% of kidney allografts, with either early or late occurrence (1,6). Most importantly, only primary FSGS recurs following KTx, supporting the hypothesis of preexisting immune abnormalities which trigger podocyte injury. There are numerous factors associated with an increased risk of recurrence, most of all young age at onset (children < 6 years), severe proteinuria with rapid progression towards ESRD in native kidneys, and prior history of allograft loss due to recurrence (7). It is also worth mentioning that compared to recurrence of other glomerulopathies, patients with FSGS recurrence demonstrate two-fold higher risk of losing the allograft in a 10-year period (8).

The management of FSGS recurrence is challenging and unclear, as there are still no well established treatment protocols. Thus the treatment is mostly „empirical“, with therapeutic plasma exchange (TPE) and high-dose cyclosporine (CSA) being the cornerstones of therapy (9). Recent studies have reported anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (Rituximab, RTX) to be highly effective in treating and preventing the FSGS recurrence, but further efforts are needed to precisely establish its safety/efficacy profile (9-11).

The main aim of this study was to evaluate the outcomes of kidney transplantation in patients with FSGS treated at our Center and discuss available management options for improved outcomes in this group of patients.

PATIENTS AND METHODS

The study was carried out at the Department of nephrology, arterial hypertension, dialysis and transplantation, University Hospital Center (UHC) Zagreb. All patients with histological evidence of FSGS on a native kidney biopsy transplanted during the period between October 2007 and October 2013 were analyzed in this retrospective observational study.

Clinical and laboratory data were obtained from the medical records and charts. Data included dialysis modality and vintage, comorbidities, type of immunosuppressive regimen, complications after KTx, immunological compatibility and laboratory values indicating kidney allograft function and possible FSGS recurrence. Therapeutic plasma exchange was performed on Diapact, B.Braun, with exchange of one plasma volume, and 5% human albumins as replacement fluid.

Statistical evaluation of the data was carried out using SPSS statistical package, version 17.0 for Windows. Baseline data were reported using descriptive statistics. To compare characteristics of two groups χ^2 test and t-test were performed, with statistical significance defined as $P < 0.05$.

RESULTS

Patients' characteristics

From October 2007 to October 2013, 786 renal transplantations were performed at our institution. A total of 30 cases of biopsy-proven FSGS were indentified during the observed period. Among them, 29 had a non-collapsing form of FSGS (ncFSGS), while one

had collapsing FSGS (cFSGS). There were 20 female (66.7%) and 10 male (33.3%) patients of mean age 44.74 ± 4.24 years. The mean time spent on dialysis prior to kidney transplantation was 4.03 ± 0.7 years. Comorbidities included predominantly cardiovascular (n=8) and rheumatoid diseases (n=4). Two patients had concomitant hepatitis infection (HBV n=1; HCV n=1), and 8 patients showed no signs of comorbidities.

Deceased donor kidney allograft received 96.7% of patients, while one patient was transplanted preemptively from a living-related donor. Two patients received second KTx, their first allografts lost due to FSGS recurrence. Immunological compatibility was favorable. All patients received basiliximab induction, followed by the standard immunosuppressive regimen composed of calcineurine inhibitor, mycophenolic acid and corticosteroids. Demographic data are summarized in Table 1.

Table 1
Patients' characteristics

Characteristic	Value
Age (mean $\pm$ std), years	44.74 ± 4.24
Gender (% male)	33.3
Dialysis modality (n)	
Hemodialysis	19
Peritoneal dialysis	11
Dialysis vintage (mean $\pm$ std), years	4.03 ± 0.7
Number of HLA mismatches	
1	1
2	7
3	18
4	4
Immunosuppression protocol (n)	
CSA + MPA + steroid	20
TAC + MPA + steroid	10

CSA – cyclosporine A; TAC – tacrolimus; MPA – mycophenolic acid

Patient and graft survival

Overall patient survival was 90% during the follow-up period. Two patients died from infectious complications and one after the acute myocardial infarction.

Eighty percent of patients have satisfactory allograft function, with median allograft survival of 49.15 months (range 0.5-84 months). Delayed allograft function (DGF) occurred in 4 cases, but without negative impact on the long-term allograft survival.

Posttransplant complications and FSGS recurrence

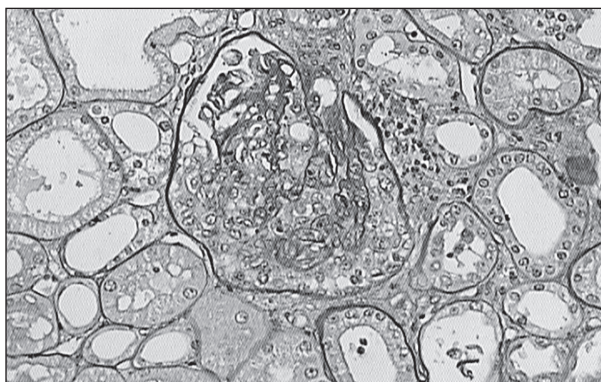
One allograft was lost in the early posttransplant period due to severe surgical complication (rupture of external iliac artery) demanding prompt artery ligation and graphectomy. Acute rejection episode was record-

ed in 8 patients – acute cellular rejection (ACR; n=7) was successfully treated with high-dose corticosteroid therapy. One patient presented with combined acute cellular and humoral rejection diagnosed after a kidney biopsy performed due to development of nephrotic range proteinuria. Combined therapy with corticosteroid boluses and TPE was applied, with proteinuria reduction and significant improvement in graft function. However, three months later proteinuria reappeared and the second biopsy, showing no signs of rejection, pointed towards something else – cFSGS. TPE was commenced once more, followed by RTX therapy, but the graft function rapidly declined and finally failed.

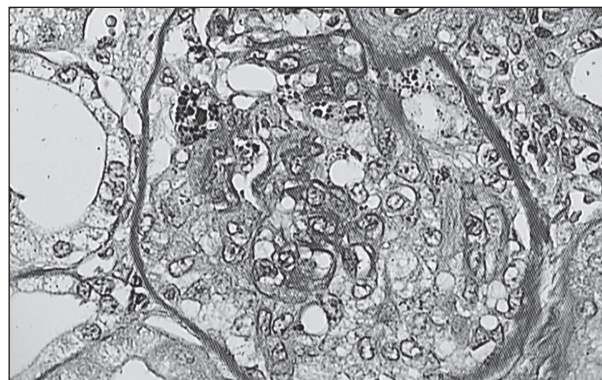
The incidence of recurrence was 20% (6/30), with 3 allografts lost rapidly due to cFSGS. The most sudden onset of heavy proteinuria was recorded on day 5 posttransplant, in a young patient with previously diagnosed cFSGS on the native kidney biopsy (Fig. 1). TPE was initiated but without improvement. 3 patients with ncFSGS recurrence have stable allograft function, two of them are treated regularly with TPE. There was no significant difference in age, gender distribution, number or severity of comorbidities, dialysis modality, DGF and immunological matching between the groups with the recurrence of either ncFSGS or cFSGS. All patients with FSGS recurrence received deceased donor allograft. In comparison to cFSGS group, patients with ncFSGS had longer dialysis duration prior to KTx (46 ± 12.28 months vs. 5 ± 1.73 months). cFSGS group had higher urine protein excretion (16.37 ± 20.46 g/dU vs. 4.06 ± 3.84 g/dU; $P < 0.001$) earlier in the post-transplant period (1.71 months vs. 10.38 months; $P < 0.05$), which resulted with more severe clinical presentation and early allograft loss (3-6 months posttransplant). As previously mentioned, TPE was successfully employed in 2 patients with ncFSGS, while 2 patients in the cFSGS group did not respond to intensified treatment (response rate 50%).

Fig. 1. Pathohistology changes seen in patient with early cFSGS recurrence (A and B)

A The glomerulus shows almost global collapse of the tuft, with hyperplastic podocytes (PAS stain, magnification 200x)



B The hyperplastic podocytes contain numerous intracytoplasmic, red protein resorption droplets (SFOG stain, magnification 400x)



DISCUSSION

FSGS is one of the most common causes of primary glomerular disease in adults, its clinical course usually unpredictable and characterized by the sudden onset of nephrotic syndrome followed by the progression towards ESRD (1-4). The pathogenesis of FSGS is not known, and experimental studies so far support the concept of a circulating factor causing podocyte foot-process effacement (12,13). It seems only primary FSGS recurs following KTx, additionally supporting the hypothesis of preexisting immune abnormalities which trigger podocyte injury (8). Because of its high occurrence rate after KTx FSGS remains a challenge and a major frustration among nephrologists worldwide (1,9).

The main intention of our study was to comprehensively evaluate pretransplant characteristics and outcomes of patients with FSGS treated at our Center. The results are encouraging with 80% of allografts showing satisfactory function and the overall patient survival of 90% during the observed period. The incidence of recurrence was similar (20%) when compared to previous studies (6,15-17). Moreover, Francis et al. showed even better results when studying the largest FSGS cohort by date – only 7.5% of adult population had biopsy-proven recurrent FSGS (18). Unfortunately, in our cohort 3 allografts were lost rapidly due to cFSGS with no response to therapy.

cFSGS is a distinct histological variant of FSGS characterized by the occurrence of heavy nephrotic range proteinuria, progressive deterioration of kidney function and quick evolvement towards ESRD (14). It has been described in native as well as transplanted kidneys, as a recurrent or de novo process, previously linked to possible viral (HIV, parvovirus B19, polyomavirus species) infection (19,23). Swaminathan and colleagues demonstrated that cFSGS represented a more severe

form of disease but provided no evidence of viral involvement in its pathogenesis (24). Although our study is limited by the relatively small size of the cohort (30 cases) which disabled more thorough statistical analysis, the sudden and highly aggressive nature of cFSGS could be clearly seen. cFSGS group had significantly higher protein excretion early posttransplant, resulting in rapid deterioration of allograft function despite prompt diagnosis and targeted treatment. Similar observations were made in the study of Laurin et al., although after adjusting for baseline characteristics and immunotherapy they showed similar long-term kidney survival between the two FSGS variants (25). We did not observe significant difference in age, gender distribution, number or severity of comorbidities, dialysis modality, DGF and HLA matching between the groups. In comparison to ncFSGS group and patients without recurrence, patients with cFSGS had shorter dialysis duration prior to KTx which is consistent with findings of previous reports (26,27).

The management of FSGS recurrence includes „empirically“ used combinations of high-dose CSA, RTX and TPE aiming the still unidentified circulating factor (6). TPE has been used frequently since the late 1980s, after first studies showing benefits of TPE were reported (27,28). Its efficacy varies, with the average response rate of about 50-60% (15). RTX is not only an anti-CD20 monoclonal antibody but also appears to be a regulator of acid sphingomyelinase activity essential for the expression of receptors and signaling molecules in podocytes (30). Its benefits were noted in 2006 after complete remission of early recurrent FSGS was achieved in a young patient suffering posttransplantation lymphoproliferative disease (31). In the systematic review Araya and Dharnidharka showed that remission occurred in 64% treated with RTX (10). Therapeutic response rate in our cohort was 50%, with TPE successfully employed in 2 patients with ncFSGS. 2 patients in the cFSGS group did not respond to intensified treatment (one patient treated with TPE, the other treated with the combination on TPE and RTX). In this light, it is interesting to discuss the case of a young 22-year-old patient (not included in this study), with the first allograft lost due to FSGS recurrence. Insufficient vascular access for dialysis brought KTx as a „rescue“ therapy, but with a major risk of FSGS reoccurring once more. We decided to prepare the patient by doing preemptive PP combined with RTX as induction therapy. Regardless of the carefully planned protocol, he developed nephrotic range proteinuria on day 4 posttransplant. PP were started immediately, along with the second application of RTX on day 7. After the discharge PP had continued twice a week for 3 months until proteinuria declined to non-nephrotic range (0.41 g/dU) and remained unchanged since. Carefully planned pretransplant therapy led to

preserving satisfactory allograft function despite early FSGS reoccurrence confirmed by biopsy.

Finally, the importance of early native kidney biopsy in all patients with suspected renal disease should be emphasized. Glomerulonephritis is the primary cause of ESRD in 30-50% of patients receiving kidney allograft. While constant improvement in immunosuppressive therapy led to decreased number of rejection episodes, it did not affect the occurrence of recurrent or de novo glomerulopathies as the third most common cause of allograft loss during the 10-year period (32-34). Two patients from our cohort did not have precise primary disease diagnosis. One patient was characterized as „chronic glomerulonephritis without biopsy“ and the second as „nephroangiosclerosis“. Nevertheless, they were included in the study. First of all, these were young patients who started hemodialysis shortly after presenting abruptly with marked edema and hypertensive crisis. Secondly, they developed nephrotic range proteinuria within the 3 months posttransplant, with allograft biopsy showing clear signs of FSGS. One patient had nc FSGS variant, positively responding to TPE, while the other was mentioned previously as combined ACR/AHR with cFSGS described after the second biopsy. She lost the allograft 6 months posttransplant, although prompt TPE combined with RTX administration was started. As early recurrence is mainly linked to recurrent FSGS, bearing in mind severity of clinical presentation and quick progression towards ESRD before KTx diagnosis of FSGS as primary glomerulopathy is most likely. De novo FSGS appears fairly late, at a mean of 57 months posttransplant and proteinuria 2.4 g/dU, and is hard to differentiate from chronic allograft nephropathy (35). Thus our future efforts should lead towards precise diagnose of underlying kidney disease and careful choice of posttransplant treatment strategy in order to improve and optimize allograft longevity.

CONCLUSION

Although an increased risk of recurrence exists, kidney transplantation remains the treatment of choice for patients with FSGS. Thorough treatment planning should be made before undergoing KTx, with preemptive TPE and RTX induction as possible options. Urinary protein excretion should be closely monitored on a daily basis in the early posttransplant period and then slowly tapered in the first transplant year when the risk of recurrence is the highest. Immediate allograft biopsy should be performed in all patients developing proteinuria and prompt therapy should be started. Despite no clear evidence, intensive TPE regimen should be started in every patient, followed by

RTX administration in patients showing no response to previous treatment attempts. Sometimes prolonged treatment is needed before achieving remission.

Further studies are needed in order to precisely define FSGS pathophysiology and provide stronger evidence of TPE and RTX treatment benefits.

R E F E R E N C E S

1. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 25-31.
2. Gbadegesin R, Hinkes B, Vlangos C, et al. Mutational analysis of NPHS2 and WT1 in frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 509-13.
3. McGrogan A, Franssen CE, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 414-30.
4. Renal Data System. USRDS 2012 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda: MNIOH, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2010.
5. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2398-411.
6. Rudnicki M. FSGS recurrence in adults after renal transplantation. *Biomed Res Int* 2016; 3295618.
7. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: an in-depth review. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 314-25.
8. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ *et al.* Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 103-9.
9. Cravedi P, Kopp JB, Remuzzi G. Recent progress in the pathophysiology and treatment of FSGS recurrence. *Am J Transplant* 2013; 13: 266-74.
10. Araya CE, Dharnidharka VR. The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *J Transplant* 2011; 2011: 374213.
11. Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, Laggouranis A. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs* 2011; 35: 420-5.
12. Sharma M, Sharma R, Reddy SR *et al.* Proteinuria after injection of human focal segmental glomerulosclerosis factor. *Transplantation* 2002; 73: 366-72.
13. Avila-Casado MC, Perez-Torres I, Auran A *et al.* Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2004; 66: 133-43.
14. Laurinavicius A, Hurwitz S, Rennke HG. Collapsing glomerulopathy in HIV and non-HIV patients: a clinicopathological and follow-up study. *Kidney Int* 1999; 56: 2203-13.
15. Park HS, Hong Y, Sun IO *et al.* Effects of plasmapheresis and rituximab on recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in adult renal transplant recipients. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 482-8.
16. Cosio FG, Frankel WL, Pelletier RP *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts with chronic nephropathy: implications for graft survival. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 731-8.
17. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S *et al.* Evolution and pathophysiology of renal-transplant glomerulosclerosis. *Transplantation* 2004; 78: 461-8.
18. Francis A, Trnka P, McTarrgat SJ. Long-term outcome of kidney transplantation in recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2041-6.
19. Grcevska L, Polenakovik M. Collapsing glomerulopathy: clinical characteristics and follow-up. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 652-7.
20. Stokes MB, Davis CL, Alpers CE. Collapsing glomerulopathy in renal allografts: a morphological pattern with diverse clinicopathological associations. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 658-66.
21. Meehan SM, Pascual M, Williams WW *et al.* De novo collapsing glomerulopathy in renal allografts. *Transplantation* 1998; 65: 1192-7.
22. Tanawattanacharoen S, Falk RJ, Jennette JC, Kopp JB. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1166-74.
23. Galdenzi G, Lupo A, Anglani F *et al.* Is the simian virus SV40 associated with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in humans? *J Nephrol* 2003; 16: 350-6.
24. Laurin LP, Gasim AM, Derebail VK *et al.* Renal survival in patients with collapsing compared with not otherwise specified FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1752-9.
25. Swaminathan S, Lager DJ, Qian X *et al.* Collapsing and non-collapsing focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2607-14.
26. Pardon A, Audard V, Caillard S *et al.* Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1053-9.
27. Hwang JH, Han SS, Huh W *et al.* Outcome of kidney allograft in patients with adulthood-onset focal segmental glomerulosclerosis: comparison with childhood-onset FSGS. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2559-65.
28. Savin VJ, Sharma R, Sharma M *et al.* Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 878-83.
29. Laufer J, Ettenger RB, Ho WG *et al.* Plasma exchange for recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation. *Transplantation* 1988; 46: 540-2.

30. Fornoni A, Sageshima J, Wei C *et al.* Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; 3: 85ra46.

31. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria by rituximab treatment in a renal transplant patient with relapsed focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2007; 20: 558-62.

32. Briganti EM, Russ ER, McNeil JJ *et al.* Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 103-9.

33. Chadban S. Glomerulonephritis recurrence in the renal graft. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 394-402.

34. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA *et al.* Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-12.

35. Cosio FG, Frankel WL, Pelletier RP *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts with chronic nephropathy: implications for graft survival. *Am J Kid Dis* 1999; 34: 731-8.

SAŽETAK

TRANSPLANTACIJA BUBREGA KOD BOLESNIKA S FOKALNOM SEGMENTALNOM GLOMERULOSKLEROZOM

L. KATALINIĆ¹, L. GELLINEO¹, M. ĆORIĆ^{2,4} i N. BAŠIĆ-JUKIĆ^{1,2,3}

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju,

²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, ³Sveučilište u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek i ⁴Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za patologiju, Zagreb, Hrvatska

Uvod i ciljevi: Povratak fokalne segmentalne glomerularne skleroze (FSGS) u presadak i dalje ostaje važna prepreka u postizanju dugoročno zadovoljavajućih rezultata transplantacije bubrega. Glavni cilj istraživanja bio je procijeniti ishode bolesnika praćenih u našem Centru te raspraviti nove mogućnosti u liječenju ove skupine bolesnika. **Ispitanici i metode:** U istraživanje su uključeni svi bolesnici (n=30; 33,3 % muškaraca) s dijagnozom FSGS vlastitih bubrega, liječeni transplantacijom u razdoblju od listopada 2007. i listopada 2013. Svi istraživani parametri prikupljeni su iz dostupne medicinske dokumentacije. **Rezultati:** 29 bolesnika imalo je nekolabirajuću FSGS (ncFSGS), dok je u jednog bolesnika ustanovljena kolabirajuća varijanta bolesti (cFSGS). Kadaverični presadak primilo je 96,7 % bolesnika. Ukupno preživljenje bolesnika tijekom praćenja iznosilo je 90 %. Osamdeset posto bolesnika imalo je zadovoljavajuću funkciju presatka uz medijan preživljenja 49,15 (0,5-84) mjeseci. Incidencija povratka bolesti u presadak bila je 20 % (6/30), a 3 presatka su promptno izgubila svoju funkciju zbog cFSGS. Skupina bolesnika sa cFSGS varijantom izražavala je višu proteinuriju značajno ranije u posttransplantacijskom razdoblju ($P < 0,05$), što se u konačnici odrazilo težom kliničkom slikom i ranim gubitkom presatka (3-6 mjeseci nakon transplantacije). Terapijskim izmjenama plazme uspješno su liječena dva bolesnika s ncFSGS, dok dva bolesnika s cFSGS varijantom nisu odgovorila na terapiju (50 %-tni odgovor na terapiju). **Zaključak:** Iako je rizik za povratak FSGS u presadak visok, transplantacija bubrega i dalje je zlatni standard u liječenju bolesnika s FSGS. Neophodno je bez odgađanja učiniti biopsiju presatka u svih bolesnika s razvojem proteinurije kako bi se na vrijeme započela specifična terapija i poboljšao ishod.

Ključne riječi: fokalna segmentalna glomerularna skleroza; transplantacija bubrega; ishod

A SINGLE CENTER RETROSPECTIVE STUDY OF CARDIAC SURGERY ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY – INCIDENCE AND OUTCOMES

SANJA SAKAN, ZDENKO POVŠIĆ-ČEVRA, KATARINA TOMULIĆ BRUSICH, VLADO JURANKO, DAVORKA PRAJDIĆ-PREDRIJEVAC, MLADEN NOVKOSKI and ZLATKO BAUDOIN

Magdalena Special Hospital for Cardiovascular Surgery and Cardiology, Krapinske Toplice, Croatia

Introduction: Cardiac surgery associated acute kidney injury (CSA-AKI) is an important complication. It is recognized as the second cause of AKI in the intensive care patients after sepsis. **Methods:** We conducted a single center retrospective three-year cohort study to reveal the incidence of the postoperative AKI genesis and severity, as well as the use of continuous renal replacement therapy in patients with normal preoperative renal function submitted to cardiac surgery. Our study included 1000 patients. Secondary outcomes were length of intensive care and hospital stay, major postoperative complications, and in-hospital mortality rate. Statistical analysis was applied to correlate CSA-AKI development and patient perioperative variables. **Results:** The overall CSA-AKI incidence was 15.1% (n=151). The incidence of CSA-AKI was 12.8% (n=128) in stage 1; 1.9% (n=19) in stage 2; and 0.4% (n=4) in stage 3 according to the KDIGO AKI (RIFLE/AKIN) criteria. The incidence of continuous renal replacement therapy in the AKI group was 2.65% or 0.4% of the total cohort (n=4). The CSA-AKI in-hospital mortality rate was 2.65% (n=4), while AKI patients that required dialysis survived. **Conclusion:** Once again, our study revealed the importance of timely recognizing CSA-AKI. It also reaffirmed CSA-AKI as a serious complication with a high incidence rate. We also confirmed the usefulness of preoperative AKI risk prediction models such as Cleveland Clinic Score in everyday clinical practice.

Key words: acute kidney injury; cardiac surgery; dialysis; mortality

Address for Correspondence: Sanja Sakan, MD, PhD
Magdalena Special Hospital for Cardiovascular Surgery and Cardiology
Ljudevita Gaja 2
HR-49217 Krapinske Toplice, Croatia
E-mail: sanja.sakan@hotmail.com

INTRODUCTION

Cardiac surgery associated acute kidney injury (CSA-AKI) is a considerable complication with the incidence of 8.9%-39% according to current studies (1-10). It is the second cause of acute kidney injury (AKI) development in the intensive care patients after sepsis, as well as an independent risk factor for mortality (11-13). Although the incidence of postoperative AKI development is higher in patients with preoperative chronic kidney disease, patients with normal preoperative renal function submitted to cardiac surgery are under major risk as well. Remarkable characteristics of cardiac surgery procedures are the use of cardiopulmonary bypass, aorta cross-clamping, high transfusion rates, and use of vasopressors and inotropes, which all contribute to the risk of AKI development. Also, specific risk factors associated with anesthetic, surgical and intensive care management, as well as unmodifiable

risk factors such as age, hypertension and peripheral vascular disease, contribute to the greater risk of postoperative AKI emergence (14). Current studies propose that CSA-AKI is a consequence of complex and different pathophysiological mechanisms. These mechanisms include altered renal perfusion, alternating cycles of ischemia and reperfusion, increased oxidative stress reaction, and increased renal and systemic inflammatory response (15). We conducted a single center retrospective three-year cohort study to reveal the incidence of the postoperative AKI genesis, AKI severity, and continuous renal replacement therapy (RRT) use in patients with normal preoperative renal function submitted to cardiac surgery procedures. We also validated the association between preoperative and intraoperative risk factors and AKI development. We also compared the incidence of major postoperative complications between the group of patients who developed CSA-AKI and those who did not.

PATIENTS AND METHODS

Patient selection and study design

We conducted a retrospective cohort study from January 2014 until December 2016 at the Department of Cardiovascular Surgery and cardiac Intensive Care Unit (ICU). All necessary patient data were collected from medical records and hospital electronic medical database. Our study included 1000 patients older than 18 years submitted to urgent or scheduled cardiac surgery (coronary artery bypass grafting, valve replacement, combined coronary artery bypass grafting and valve replacement, Bentall procedure, supracoronary replacement of the ascending aorta and aortic valve replacement) with preoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR) >60 mL/min/1.73 m² calculated on baseline serum creatinine values within the period of 7 days before the surgery according to the Cockcroft-Gault equation. All patients had signed a written informed consent and postoperatively were submitted to cardiac ICU. Excluded from the study were patients with incomplete data, patients submitted to other type of cardiac surgery (transcatheter aortic valve implantation, re-do operations, cardiac pacemaker and implantable cardioverter defibrillator insertion, revision surgery, subxiphoid pericardial drainage, and other procedures that did not require use of extracorporeal circulation) beyond those mentioned in inclusion criteria, who died intraoperatively or within 48 hours postoperatively, and those on chronic renal hemodialysis program. The research protocol was approved by the institution Human Research Ethics Committee for cardiovascular disease.

The primary endpoint was observation of AKI development and AKI staging after cardiac surgery, incidence of AKI that required continuous RRT during the postoperative period, length of ICU and hospital stay, and in-hospital mortality rate. Secondary outcomes included correlation of preoperative variables, intraoperative variables and major postoperative complications with AKI development. Postoperative AKI was defined by a modified definition of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI Workgroup, harmonizing differences between the Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease (RIFLE) and the Acute Kidney Injury Network (AKIN) definitions based on changes in serum creatinine alone (16). The postoperative serum creatinine levels were obtained from the highest serum creatinine values measured on each postoperative day during patient stay in ICU and on surgical ward, or the highest value on the last day of hospital stay. We observed a rise in postoperative serum creatinine by ≥ 26.5 μ mol within 48 hours, or a rise of postoperative serum creatinine by ≥ 1.5 baseline preoperative serum creatinine levels during hospital

stay. We did not use urine output as a criterion for determining AKI after cardiac surgery because postoperative output is a consequence of the variables other than renal function, such as achieving optimal fluid balance, diuretic use and perioperative surgery and anesthesia stress reaction with hormonal and metabolic imbalance. All patients were followed-up until discharge from the hospital. AKI group was determined as AKI stage 1, 2 or 3 according to the KDIGO AKI (RIFLE/AKIN) guidelines. It means that AKI was defined by the RIFLE criteria using maximal change in serum creatinine until release from the hospital compared with baseline serum creatinine values before surgery. Patients were stratified according to the highest RIFLE class (Risk, Injury, or Failure) attained by serum creatinine. At the same time, AKIN criteria were also used in determining AKI using the strict definition for increments of serum creatinine within a 48-hour interval (16). It means that we compared daily serum creatinine value with subsequent levels for the next 2 days until discharge from the hospital. The most severe degree of AKI was recorded as final AKIN stage. Control no-AKI group included patients with normal postoperative renal function according to the KDIGO AKI (RIFLE/AKIN) criteria during clinical observation. The indications for continuous RRT in the AKI group included uremia, volume overload, biochemical abnormalities, or AKI with diuretic resistance, and were based on clinical judgment (17). Other indications for continuous RRT in the cohort group were severe hemodynamic instability, severe systemic inflammatory response, cardiac decompensation, and presence of any other organ failure accompanied by AKI (17).

Patient preoperative characteristics and postoperative outcomes

We collected data on the following preoperative variables as the possible predictors of AKI development: age, gender, weight, height, left ventricular ejection fraction, preoperative insertion and perioperative use of intra-aortic balloon pump (IABP), hemoglobin and hematocrit levels measured within 7 days prior to surgery, urgency of surgery (defined as scheduled or urgent (within 24 hours after initial diagnosis)), and Euroscore II (18). Patient preoperative comorbidities were bundled into prior myocardial infarction, neurologic disease (history of prior transient ischemic attack or stroke), preexisting chronic obstructive pulmonary disease (COPD), arterial hypertension, and diabetes treated with oral agents or insulin. Surgery duration (from skin incision to closure) was recorded in the intraoperative period. Pump time and cross clamp time were recorded in the perfusion record. Major complications were defined as the number of transfused packed red blood cell (PRBC) units, duration of the postoperative mechanical ventilation, length of ICU

stay, length of hospital stay, in-hospital infection rate, and in-hospital mortality rate.

Statistical analysis

Descriptive statistics for categorical variables were reported as frequency and percentage while continuous variables were reported as mean $\pm$ standard deviation. Categorical variables were analyzed using Pearson χ^2 -test. Continuous variables were analyzed using unpaired T-test. Univariate analysis was applied to evaluate the potential preoperative and intraoperative risk factors and major postoperative complications associated with CSA-AKI. The values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. The SPSS statistical software version 24 was used in all analyses.

RESULTS

In our study, cardiac surgery was performed on 1441 patients between January 2014 and December 2016. Eighty patients were excluded from the study due to incomplete data, 3 patients were on chronic hemodialysis program, 19 patients were disqualified due to submission to cardiac surgery type other than requested in inclusion criteria, and 339 patients had preoperative eGFR < 60 mL/min/1.73 m². The final study cohort consisted of 1000 patients; 151 patients developed postoperative AKI. The overall AKI incidence was 15.1%. The incidence of AKI was 12.8% ($n=128$) in stage 1; 1.9% ($n=19$) in stage 2; and 0.4% ($n=4$) in stage 3 according to the KDIGO AKI (RIFLE/AKIN) criteria. In the entire cohort, 11 (1.1%) patients required postoperative continuous RRT. Continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) was the modality applied (19). The incidence of continuous RRT in the AKI group was 2.65% or 0.4% of the total cohort ($n=4$). The indications for initiating CVVHDF were volume overload, biochemical abnormalities, uremia or AKI with diuretic resistance (17). Moreover, indications for applying continuous RRT in 7 patients without AKI in the cohort (0.7% of the total cohort) were significant hemodynamic instability, cardiogenic shock, and severe systemic inflammatory response (17). Control no-AKI group consisted of 849 (84.9%) patients who did not develop AKI during clinical observation. We did not observe any significant differences between AKI and no-AKI groups in the following preoperative variables: gender, height, left ventricular ejection fraction, preoperative hemoglobin and hematocrit levels (Table 1). However, the AKI group was significantly older and had greater body mass than no-AKI group (Table 1). Also, perioperative use of IABP was significantly associated with AKI development (Table 1). AKI group had a significant-

ly higher Euroscore II and was more often submitted to urgent cardiac surgery in comparison to no-AKI group (Table 1). We found no differences between AKI and no-AKI group in preoperative comorbidities such as history of prior myocardial infarction and neurologic disease (Table 1). Besides, although the history of COPD had a higher incidence in the AKI group in comparison to no-AKI, we did not find significant correlation between postoperative AKI genesis and preexisting COPD (Table 1). Interestingly, arterial hypertension was present in more than 80% of patients in both groups but there was no significant correlation between CSA-AKI and preoperative arterial hypertension (Table 1). However, we showed that the history of diabetes treated with oral agents was associated with postoperative AKI development (Table 1). Also, longer duration of surgery, pump time and aortic cross-clamp time were significantly longer in the AKI group in comparison to no-AKI group and associated with postoperative AKI development (Table 2). Thus, AKI patients had significantly higher transfusion of PRBC units during clinical observation in comparison to no-AKI group (Table 3). Other major complications associated with AKI development were longer length of ICU stay, longer duration of postoperative mechanical ventilation, and greater in-hospital mortality rate (Table 3). According to the studies, prolonged intubation was defined as mechanical ventilation for > 24 hours postoperatively (5). Our study revealed that AKI group did not only have longer duration of postoperative mechanical ventilation than no-AKI group, but also had a significantly prolonged intubation (mean $\pm$ SD: 32.39 ± 53.9 hours) (Table 3). Interestingly, we did not find significant difference in the length of hospital stay between AKI and no-AKI groups (Table 3). The CSA-AKI in-hospital mortality rate was 2.65% ($n=4$). Moreover, the overall mortality rate in patients who had continuous RRT during the study was 27.27% ($n=3$), while all AKI patients who required continuous RRT survived. At discharge from the hospital, according to RIFLE classification, 2 AKI patients who had continuous RRT recovered their renal function to Risk class, 1 patient recovered renal function to Injury class, and 1 patient had loss of kidney function. We did not find significant difference in in-hospital infection rate between AKI and no-AKI groups (Table 3).

Table 1

Selected patient preoperative characteristics and comorbidities expressed as mean $\pm$ SD and percentage after applying t-test (p value <0.05 was considered significant)

Characteristic N=1000	AKI n=151 (15.1%)	No AKI n=849 (84.9%)	p
Age (yrs)	65.95 $\pm$ 9.40	64.19 $\pm$ 9.66	0.04
Gender			
Female	31 (21%)	174 (20%)	0.95
Male	120 (79%)	675 (80%)	
Height (cm)	172.38 $\pm$ 9.26	172.15 $\pm$ 8.89	0.77
Weight (kg)	93.06 $\pm$ 15.08	87.67 $\pm$ 13.87	<0.001
Left ventricle ejection fraction (%)	59 $\pm$ 9	58 $\pm$ 11	0.47
Hemoglobin (g/L)	139.05 $\pm$ 16.11	140.01 $\pm$ 17.62	0.54
Hematocrit (%)	41.67 $\pm$ 5.10	41.71 $\pm$ 6.12	0.93
Preoperative IABP	14 (9.27%)	38 (4.48%)	0.015
Euroscore II (%)	5.22 $\pm$ 8.89	3.25 $\pm$ 6.46	<0.001
Comorbidity			
Prior myocardial infarction	31 (20.53%)	132 (15.55%)	0.13
Arterial hypertension	123 (81.46%)	720 (84.81%)	0.29
Diabetes controlled with oral agents/insulin	53 (35%)	121 (14%)	<0.001
Chronic obstructive pulmonary disease	20 (13.25%)	131 (86.75%)	0.25
Neurologic disease	10 (6.62%)	50 (5.89%)	0.73
Surgery urgency			
Urgent	56 (37.09%)	232 (27.33%)	0.003
Scheduled	95 (62.91%)	617 (72.67%)	

AKI – acute kidney injury; IABP – intra-aortic balloon pump

Table 2

Association between intraoperative variables and cardiac surgery associated acute kidney injury

Intraoperative variable	AKI	No AKI	p
Surgery duration (min)	273.58 $\pm$ 75.58	258.55 $\pm$ 60.35	0.007
Pump time (min)	94.70 $\pm$ 52.24	83.14 $\pm$ 33.26	0.001
Cross clamp time (min)	58.83 $\pm$ 25.53	49.03 $\pm$ 16.30	<0.001

AKI – acute kidney injury; values are expressed as mean $\pm$ SD; p value <0.05 was considered significant

Table 3

Patient outcomes after cardiac surgery expressed as mean $\pm$ SD and percentage

	AKI	No AKI	p
Total transfusion of PRBC (units)	4.35 $\pm$ 5.73	2.78 $\pm$ 3.43	<0.001
Patients transfused with PRBC n (%)	108 (71.52%)	545 (64.19%)	0.08
Duration of mechanical ventilation (hours)	32.39 $\pm$ 53.92	14.2 $\pm$ 29.52	<0.001
ICU length of stay (hours)	133.47 $\pm$ 146.03	73.54 $\pm$ 76.99	<0.001
Overall length of hospital stay (days)	15.14 $\pm$ 9.93	13.79 $\pm$ 7.62	0.068
In-hospital infection rate, n (%)	1 (0.66%)	2 (0.24%)	0.377
In-hospital mortality rate, n (%)	4 (2.65%)	7 (0.82%)	0.048

AKI – acute kidney injury; PRBC – packed red blood cells; ICU – intensive care unit; p value <0.05 was considered significant

DISCUSSION

Cardiac surgery associated acute kidney injury is not only an independent risk factor for mortality, but also a serious complication with long-term consequences in every aspect of human life in the patients who develop it regardless of its severity. There are many preoperative renal risk stratification models and new renal biomarkers in the process of clinical and experimental research validation of the prognostic ability to timely identify AKI development. The most popular is the Cleveland Clinic Score (CCS) (also called the Thakar score) (20). It is the best validated and most predictive tool, but only for serious CSA-AKI that requires RRT (21-24). The CCS is a predictive risk model based on preoperative risk factors for CSA-AKI (20,22-26). The weakness of this model is that it does not include intraoperative parameters that could increase its prognostic power and AKI severity stratification. As opposed to CCS in our study we included patients with normal preoperative renal function defined as eGFR >60 mL/min/1.73 m² calculated by Cockcroft-Gault equation and retrospectively validated correlation of almost all preoperative risk factors of the CCS, except for previous cardiac surgery, with CSA-AKI development. We also wanted to investigate a three-year review of the AKI incidence, AKI severity and use of continuous RRT (CVVHDF) in our hospital, and compare it with current literature. Thereby, the incidence of CSA-AKI in our centre was 15.1%, which is in the CSA-AKI reported range of 8.9% to 39%, depending on AKI definition (1-10). Our study acknowledged that AKI requiring continuous RRT occurred in 2.65% of AKI patients and 0.40% of the total cohort. According to the literature, AKI that requires RRT occurs in 2%-5% of patients following cardiac surgery and is associated with a mortality rate of up to

63% (20,27-30). It is important to emphasize that all AKI patients who required RRT in our study survived. There are several explanations. First is careful preoperative renal risk prediction and stratification, as well as implementation of measures that best optimize preoperative renal function such as withholding nonsteroidal anti-inflammatory drugs, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers (ARBs), and metformin for at least 24 hours before surgery (31,32). Although studies about preoperative use of ACE inhibitors or ARBs and incidence of CSA-AKI are controversial and recommend risk/benefit clinical analysis, the practice in our hospital is that they are stopped a day before surgery (17,33,34). Intraoperative factors such as less invasive surgical techniques, shorter duration and optimal cardiopulmonary bypass techniques, shorter aortic cross-clamp time and avoiding aortic clamping during coronary artery bypass grafting are also important factors that contribute to renal protection. Significantly, current studies have shown that early and judicious RRT initiation in patients with postoperative AKI evolution, which is diuretic resistance and has preserved hourly urine output produces better survival rate (17,35,36). Moreover, the use of CVVHDF modality in postcardiac patients offers better survival due to better inflammatory mediator removal, less hemodynamic instability, as well as superiority in mortality rate and recovery of renal function (19,37). So, we confirmed that our results were consistent with the current literature. Moreover, consistently with Thakar *et al.*, our study verified that preoperative variables such as perioperative use of IABP, diabetes and urgent surgery were significant predictors of AKI emergence (9). As opposed to Thakar *et al.*, we did not prove female gender, history of COPD and arterial hypertension as significant AKI risk factors. Interestingly, we revealed that age and weight as anthropometric measures were significant risk factors for CSA-AKI development. Patients with CSA-AKI were older and had greater weight. In accordance with Wong *et al.*, our results also recognized longer surgery duration, longer pump time and longer cross-clamp time as intraoperative risk factors for AKI development (24). However, we must emphasize that although AKI patients in our study had pump time 3-fold and cross-clamp time 1.5-fold shorter than AKI patients in the study by Wong *et al.*, they still had a significant risk of AKI development (24). We did not detect differences in the frequency of transfusion between AKI and no-AKI groups. However, when transfused, patients in the AKI group received a considerably larger number of PRBC units in comparison to no-AKI group. Since transfusion of PRBC is potentially a modifiable AKI risk factor, we should always try in clinical practice to delay it as long as possible and apply perioperative measures and procedures for reducing the transfusion rate and triggers. Acknowledgment to the recognition of AKI

as a serious postoperative complication was emergence of significant major complications in AKI patients, such as prolonged postoperative mechanical ventilation, longer ICU length of stay and higher in-hospital mortality rate. These results were in accordance with current studies (5). However, we did not find difference in the length of hospital stay between AKI and no-AKI groups. Other studies indicate opposite (5). In addition, we did not confirm significant difference in the infection rate as a major complication between AKI and no-AKI groups. Our results showed some potential clinical and research implications. Firstly, although age-associated loss of kidney function has been recognized for a while, our study once again confirmed it as a significant risk factor for CSA-AKI genesis. Another novelty of our research was validation of weight as a strong preoperative risk factor in the CSA-AKI genesis. Since we are aware of obesity and overweight as a growing population problem worldwide, especially in younger population, this simple anthropometric measure deserves further clinical research in the field of CSA-AKI. Therefore, we believe that further researches are necessary to validate age and weight as preoperative risk factors for CSA-AKI development and maybe incorporate these variables in the current preoperative risk factor tools. Interestingly, we did not find difference in the length of hospital stay between AKI and no-AKI groups. One explanation is that in cardiac surgery, there are many more major complications such as revision surgery, hemorrhage, postoperative delirium and neurologic sequelae that we did not investigate but which influence the patient postoperative course. So, our study should be broadened in these aspects. We also validated pump time, cross-clamp time and transfusion rate as strong modifiable intraoperative CSA-AKI risk factors. Every center should be directed in improving these factors. It means that by improving and developing surgical technique, the pump time and cross-clamp time should be shorter. Also, transfusion rates should be lower. Other study results were mostly consistent with the current literature.

CONCLUSION

Once again, our study revealed the importance of timely recognizing AKI. Also, we reaffirmed CSA-AKI as a serious complication with a high incidence of 15.1% in healthy patients submitted to cardiac surgery. We also verified the utility of preoperative risk prediction models in AKI prediction. We also demonstrated that some intraoperative CSA-AKI risk factors were modifiable, and we should make efforts to improve them and decrease their influence on CSA-AKI emergence as much as possible.

REFERENCES

1. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM *et al.* Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009; 119: 495-502.
2. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F *et al.* Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010; 31: 865-74.
3. D'Onofrio A, Cruz D, Bolgan I *et al.* RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcomes. *Congest Heart Fail* 2010; 16: S32-S36.
4. Swaminathan M, Hudson CC, Phillips-Bute BG *et al.* Impact of early renal recovery on survival after cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1098-104.
5. Englberger L, Suri RM, Li Z *et al.* Clinical accuracy of RIFLE and acute kidney injury network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011; 15: R16.
6. Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ *et al.* Northern New England Cardiovascular Disease Study G: Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1939-43.
7. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1142-8.
8. Li SY, Chen JY, Yang WC, Chuang CL. Acute kidney injury network classification predicts in-hospital and long-term mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 323-8.
9. Parolari A, Pesce LL, Pacini D *et al.* Monzino Research Group on Cardiac Surgery Outcomes: Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 584-91.
10. Englberger L, Suri RM, Connolly HM *et al.* Increased risk of acute kidney injury in patients undergoing tricuspid valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 993-9.
11. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1142-8.
12. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 156-7.
13. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen C *et al.* Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878-84.
14. Lopez-Delgado JCEF, Torrado H, Rodriguez-Castro D *et al.* Influence of acute kidney injury on short- and long-term outcomes in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and prognostic value of a modified RIFLE classification. *Crit Care* 2013; 17: R293.
15. Gomez H, Ince C, DeBacker D *et al.* A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock* 2014; 41: 3-11.
16. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
17. Mao H, Katz N, Ariyanon W *et al.* Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal Med* 2013; 3: 178-99.
18. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD *et al.* EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 1-12.
19. Kes P, Basic-Jukic N. Acute kidney injury in the intensive care unit. *Bosn J Basic Med Sci* 2010; 10: S8-12.
20. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 162-8.
21. Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 337-47.
22. Kiers HD, van den Boogaard M, Schoenmakers MCJ *et al.* Comparison and clinical suitability of eight prediction models for cardiac surgery-related acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 345-51.
23. Englberger L, Suri RM, Li Z *et al.* Validation of clinical scores predicting severe acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 345-51.
24. Wong B, St Onge J, Korkola S, Prasad B. Validating a scoring tool to predict acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Can J Health Dis* 2015; 2: 3.
25. Ho J, Tangri N, Komenada P *et al.* Urinary, plasma, and serum biomarkers utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 993-1005.
26. Vives M, Monedero P, Perez-Valdivieso JR *et al.* External validation and comparison of three scores to predict renal replacement therapy after cardiac surgery: a multicenter cohort. *Int J Artif Organs* 2011; 34: 329-38.
27. Kristovic D, Horvatic I, Husedzinovic I *et al.* Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors analysis and comparison of prediction models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 21: 366-73.
28. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-605.
29. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis YR *et al.* Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA* 2007; 297: 1801-9.

30. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005; 67: 1112-9.
31. Rosner MH, Portillad D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med* 2008; 23: 3-18.
32. Arora P, Kolli H, Nainani H, Nader N, Lohr J. Preventable risk factors for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2012; 26: 687-97.
33. Arora P, Rajagopal S, Ranjan R *et al.* Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1266-73.
34. Ouzounian M, Buth KJ, Valeeva L, Morton CC, Hassan A, Ali IS. Impact of preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitor use on clinical outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 559-64.
35. Garcia-Fernandez N, Perez-Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M *et al.* Timing of renal replacement therapy after cardiac surgery: a retrospective multicenter Spanish cohort study. *Blood Purif* 2011; 32: 104-11.
36. Premuzic V, Basic-Jukic N, Jelakovic B, Kes P. Differences in CVVH vs CVVHDF in the management of sepsis-induced acute kidney injury in critically ill patients. *J Artif Organs* 2017; 20: 326-34.
37. Premuzic V, Basic-Jukic N, Jelakovic B, Kes P. Continuous veno-venous hemofiltration improves survival of patients with congestive heart failure and cardio-renal syndrome compared to slow continuous ultrafiltration. *Ther Apher Dial* 2017; 21: 279-86.

S A Ž E T A K

RETROSPEKTIVNA STUDIJA INCIDENCIJE I POSLIJEOPERACIJSKIH KOMPLIKACIJA AKUTNOG BUBREŽNOG OŠTEĆENJA NAKON KARDIJALNIH ZAHVATA

S. SAKAN, Z. POVŠIĆ-ČEVRA, K. TOMULIĆ BRUSICH, V. JURANKO, D. PRAJDIĆ-PREDRIJEVAC, M. NOVKOSKI I Z. BAUDOIN

Klinika za kardiovaskularne bolesti Magdalena, Krapinske Toplice, Hrvatska

Uvod: Akutno bubrežno oštećenje (ABO) je ozbiljna komplikacija kardijalne kirurgije. Istraživanja su pokazala da je kardijalna kirurgija po učestalosti drugi uzrok ABO u jedinicama intenzivnog liječenja. **Metode:** Provedeno je retrospektivno istraživanje za razdoblje od tri godine kako bi se utvrdila incidencija ABO, odredio stupanj ozbiljnosti ABO te incidencija kontinuirane bubrežne nadomjesne terapije u bolesnika s urednom prijeoperacijskom bubrežnom funkcijom podvrgnutih kardijalnom zahvatu. U istraživanje je bilo uključeno 1000 ispitanika. Ovim istraživanjem htjeli smo potvrditi povezanost između prijeoperacijskih čimbenika rizika iz prediktivnog modela *Cleveland Clinic Score* i intraoperacijskih rizičnih varijabla kardijalne kirurgije i anestezije s nastankom poslijeoperacijskog ABO. Sekundarni ishod je pokazao incidenciju velikih poslijeoperacijskih komplikacija u bolesnika s ABO povezanim s kardijalnim zahvatom. **Rezultati:** Ukupna incidencija ABO bila je 15,1 % (n=151). Učestalost ispitanika sa stadijem 1 ABO bila je 12,8 % (n=128), sa stadijem 2 1,9 % (n=19) te sa stadijem 3 0,4 % (n=4) klasificiranima prema kriteriju KDIGO AKI (RIFLE/AKIN). Učestalost primjene kontinuirane bubrežne nadomjesne terapije u ispitanika s ABO iznosila je 2,65 %, odnosno 0,4 % cijele kohorte ispitanika (n=4). Bolnička stopa smrtnosti bolesnika s ABO bila je 2,65 % (n=4). Zanimljivo je da su svi bolesnici podvrgnuti kontinuiranoj bubrežnoj nadomjesnoj terapiji zbog ABO preživjeli. **Zaključak:** Ovim smo istraživanjem još jednom potvrdili važnost pravodobnog prepoznavanja poslijeoperacijskog ABO kao ozbiljne komplikacije kardijalnih zahvata. Potvrdili smo da uporaba prijeoperacijskih prediktivnih modela rizika za nastanak ABO nakon kardijalnih zahvata olakšava prepoznavanje rizičnih bolesnika i pravodobnu primjenu mjera prevencije i liječenja ABO. Najpoznatiji prediktivni model je *Cleveland Clinic Score*.

Ključne riječi: akutno bubrežno oštećenje; kardijalna kirurgija; dijaliza

METFORMINOM UZROKOVANA LAKTACIDOZA: JESMO LI DORASLI IZAZOVU RASTUĆEG PROBLEMA?

LUKA VIDOVIĆ, DAJANA KATIČIĆ i SINIŠA ŠEFER

*Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za unutarnje bolesti,
Zavod za nefrologiju i dijalizu, Zagreb, Hrvatska*

Metforminom uzrokovana laktacidoza je rijetka, životno ugrožavajuća komplikacija koja se javlja u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Nastaje kao posljedica nakupljanja metformina zbog nemogućnosti izlučivanja putem bubrega te neravnoteže između stvaranja i razgradnje laktata što ima za posljedicu tešku metaboličku acidozu. Brojne studije su pokazale malu incidenciju ove nuspojave u odnosu na veliki broj bolesnika koji uzima metformin i u odnosu na njegove brojne pozitivne terapijske učinke. Uz pridržavanje strogih uputa o doziranju metformina u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, lijek se pokazao sigurnim, međutim akutna narušavanja zdravstvenog stanja uz brzo pogoršanje bubrežne funkcije mogu dovesti do ove teške nuspojave čak i u bolesnika koji su do tada imali urednu bubrežnu funkciju. Temeljem vlastitih kliničkih iskustava u liječenju ove teške nuspojave zaključujemo da svaku tešku laktacidozu u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 uz oštećenje bubrežne funkcije, koji u redovnoj terapiji uzima metformin, treba shvatiti kao metforminom uzrokovanu laktacidozu i pristupiti svim raspoloživim mjerama intenzivnog liječenja. Ključnu ulogu u liječenju ima hemodijaliza u svojim različitim oblicima (intermitentna ili kontinuirana) pri čemu je važan ispravan odabir otopina bez laktata. Zbog visoke smrtnosti metforminom uzrokovana laktacidoza ostaje i dalje veliki terapijski problem, a liječnicima obiteljske medicine i dijabetologima izazov u provođenju mjera prevencije.

Ključne riječi: metformin, nuspojave, laktacidoza, bubrežno zatajenje, liječenje

Adresa za dopisivanje: Luka Vidović, dr. med. i Siniša Šefer, prim., dr. med.
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradska c. 29
HR-10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: lukavidovic70@gmail.com, sinisas@net.hr

UVOD

Retrogradnom analizom podataka iz medicinske dokumentacije bolesnika koji su liječeni hemodijalizom (HD) ili kontinuiranom venovenskom hemodijafiltracijom (CVVHDF) u Zavodu za nefrologiju i dijalizu KBC Sestre milosrdnice tijekom 2016. i 2017. godine, zbog akutnog bubrežnog zatajenja (ABZ) praćenog teškom laktacidozom te uz podatak o uzimanju metformina u cilju liječenja šećerne bolesti tipa 2, došli smo do rezultata o poražavajuće lošem preživljavanju tih bolesnika unatoč poduzetim svim, za takva stanja dostupnim mjerama intenzivnog liječenja. U navedenom dvogodišnjem razdoblju provedeno je nadomještanje bubrežne funkcije u sedam takvih bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja. Svi su prethodno bili liječeni metforminom i u svih je došlo

do pogoršanja bubrežne funkcije zbog novonastalih akutnih stanja. Svi su bolesnici bili visoke životne dobi (75 do 79 godina), s visokom vrijednosti laktata u serumu kod prijema na liječenje (11,7 do 21,1 mmol/L), izrazito niskim vrijednostima pH arterijske krvi (6,8 do 7,1) i velikim manjkom baza BE (-24 do -29 mmol/L), izrazito niskom vrijednosti bikarbonata HCO_3^- (2,4 do 4,8 mmol/L). Kod pet bolesnika je od ranije bilo poznato kronično bubrežno zatajenje (KBZ) s procijenjenom glomerulskom filtracijom (eGF) 40-60 mL/min., a za dvoje bolesnika nismo našli podatke o bubrežnoj funkciji prije hospitalizacije. Uzrok naglog pogoršanja bubrežne funkcije je u troje bolesnika bila urosepsa, u jedne bolesnice bilateralna pneumonija, u jedne bolesnice teška dehidracija zbog čišćenja crijeva prije endoskopske pretrage u kombinaciji s CT-om uz primjenu i.v. kontrasta, u jednog bolesnika perforacija

divertikula kolona s razvojem sepse te u jedne bolesnice opstruktivna uropatija zbog tumora u zdjelici s anurijom i razvojem sepse nakon endoskopskog pokušaja rješavanja opstrukcije uretera postavljanjem intraureteralnih „JJ“ proteza. U petero bolesnika je provedeno nadomještanje bubrežne funkcije metodom CVVHDF, a kod dvije bolesnice intermitentnom HD. Smrtni ishod se dogodio kod šest bolesnika unutar tjedan dana od početka liječenja. U bolesnice koja je imala opstruktivnu uropatiju zbog tumora u zdjelici, koja je liječena intermitentno svakodnevnim HD, došlo je do uspješnog ispravljanja metaboličke acidoze i pada koncentracije laktata ispod 3 mmol/L nakon trećeg dana liječenja, ali je smrtni ishod nastupio nakon 2 tjedna liječenja zbog sepse. Do oporavka bubrežne funkcije došlo je jedino u bolesnice kod koje je akutno bubrežno zatajenje bilo uzrokovano dehidracijom zbog primjene laksativa i kontrastne CT pretrage, a u odsutnosti sepse, koja je također liječena intermitentno svakodnevnim HD. Svi bolesnici su u cilju uspješnijeg ispravljanja metaboličke acidoze dobivali i kontinuiranu parenteralnu nadoknadu 8,4 % NaHCO₃ u dnevnoj dozi od 250-400 mEq. Nije bilo mogućnosti određivanja koncentracije metformina.

Temeljem ovih kliničkih iskustava i izvještajima drugih autora o pojavi teške, životno ugrožavajuće laktacidoze povezane s uzimanjem metformina u bolesnika s akutnim pogoršanjem bubrežne funkcije, iznosimo svoja zapažanja i korisne preporuke vezane uz prevenciju te liječenje navedenog stanja metodama intermitentne HD i CVVHDF (1).

ŠTO KAŽU SMJERNICE?

U svim smjernicama za liječenje šećerne bolesti tipa 2, metformin je prvi lijek izbora, osim ako njegova primjena nije kontraindicirana zbog značajnog oštećenja bubrežne funkcije ili drugog razloga nepodnošenja lijeka. Primjena je kontraindicirana u dijabetičkoj ketoacidozi, dijabetičkoj komi, stanjima koja mogu izazvati tkivnu hipoksiju poput srčanog ili respiratornog zatajivanja, nedavno preboljelog infarkta miokarda, ili šoka, u jetrenoj insuficijenciji, akutnoj alkoholnoj intoksikaciji te kroničnom alkoholizmu (2,3). Najozbiljnija nuspojava je laktacidoza (4). Iako se kontraindikacija za primjenu metformina do prije 5 godina (2012. g.) odnosila na poremećaj funkcije bubrega uz klirens kreatinina (ClCr) <60 mL/min, uključujući i sva stanja koja mogu pogoršati bubrežnu funkciju poput dehidracije, teške infekcije i šoka, rezultati analize ranije učinjenih kohortnih opservacijskih studija pokazali su da je opravdano pomaknuti granicu oštećenja funkcije bubrega za primjenu metformina s nekadašnjih graničnih vrijednosti od ClCr >60 mL/min na

niže (5,6). Posebice se to činilo važnim zbog činjenice da bi se, uz tako stroge granice, velikom broju dijabetičkih bolesnika uskratila ova vrsta terapije od koje bi mogli imati velike koristi (7-10). McCormac i sur. u svom preglednom članku ranije važeće kontraindikacije za liječenje metforminom proglašavaju „neutemeljenima/nevažecima“, naglašavajući kako čak i u bolesnika sa značajno oštećenom bubrežnom funkcijom i visokom životnom dobi iznad 80 godina, reducirana doza metformina ima povoljniji učinak nego njegovo neuzimanje, uz zanemarivo malu incidenciju metforminom uzrokovane laktacidoze (11). U skladu s time, kontraindikacije za primjenu metformina ovisno o stupnju oštećenja bubrežne funkcije mijenjale su se slijedom međunarodnih smjernica te u nas temeljem odobrenja Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) kako slijedi:

Od 18. 6. 2008. g. kontraindikacija za primjenu metformina je vrijednost serumskog kreatinina >135 µmol/L za muškarce, te >110 µmol/L za žene;

od 24. 2. 2012. g. kontraindikacija za primjenu metformina je vrijednost ClCr <60 mL/min;

od 28. 10. 2015. g. umjereno (stadij 3b) i teško bubrežno zatajenje ili bubrežna disfunkcija sa CrCl <45 mL/min ili procijenjena glomerularna filtracija (eGFR) <45 mL/min/1,73 m²;

i zadnja revizija od 22. 2. 2017. g. apsolutno kontraindicira primjenu metformina kod teškog zatajenja funkcije bubrega kada je ClCr ili eGFR <30 mL/min.

Kao što je vidljivo, novije preporuke idu u smjeru da se u osoba s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²) može preporučiti metformin uz prilagodbu doze i pažljivi nadzor bubrežne funkcije (12).

Tablica 1.

Doziranje metformina s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije (preuzeto s HALMED Sažetak opisa svojstava lijeka Siofor od 25.02.2017.g.)

GFR ml/min	Ukupna maksimalna dnevna doza (podijeljena u 2-3 dnevne doze)	Dodatno razmotriti
60-89	3000 mg	Može se razmotriti smanjenje doze u odnosu na slabljenje funkcije bubrega
45-59	2000 mg	Prije uvođenja metformina u terapiju, razmotriti čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze. Početna doza iznosi najviše polovinu maksimalne doze.
30-44	1000 mg	
<30	0 mg	Metformin je kontraindiciran

PLEOTROPNI UČINCI - NOVE INDIKACIJE ZA PRIMJENU METFORMINA?

Poznata su i brojna pozitivna pleotropna djelovanja metformina, nevezana uz samo liječenje šećerne bolesti tipa 2, što mu u doglednoj budućnosti predskazuje moguću širu primjenu i u bolesnika koji nemaju dijabetes (13). Povoljan je učinak metformina na mehanizme aktivacije enzima adenosin monofosfat protein kinaze (AMPK) koji je jedan od glavnih regulacijskih čimbenika upravljanja staničnom energetskom potrošnjom. Kada je aktiviran AMPK, stanice ne stvaraju i ne pohranjuju masti, već samo razgrađuju pohranjene masti čime dovode do gubitka masnog tkiva. S obzirom na sve veći problem pretilosti u općoj populaciji, u djece i u odraslih, metformin bi se mogao u budućnosti masovnije primjenjivati s ciljem regulacije tjelesne težine, umanjujući time rizike srčanožilnih bolesti (14). Učinkom na inhibiciju kompleksa I. respiratornog ciklusa, pretpostavlja se da metformin, još nedovoljno razjašnjenim mehanizmima, dovodi do smanjene rigidnosti stanične membrane za koju se zna da ima važnu ulogu u razvoju komplikacija dijabetesa. Primjena metformina u stadiju predijabetesa, uz ostale nefarmakološke mjere prevencije, pokazala je u studiji na 3234 ispitanika smanjenje incidencije šećerne bolesti tipa 2 za čak 31 % (15). Zadnjih desetak godina se učestalo spominje i potencijalno protektivna uloga metformina u prevenciji i usporavanju razvoja dijabetičke nefropatije. Metformin specifično djeluje smanjujući ekspresiju hipoksijom induciranog čimbenika 1 (HIF-1) i njegovih specifičnih ciljnih gena. Budući da se kronična hipoksija i posljedična povećana ekspresija HIF-1 danas smatra ključnim događajem za početak i napredovanje dijabetičke nefropatije i bubrežne fibroze, kontrola nad kroničnom hipoksijom bubrežnog parenhima postaje nova terapijska strategija za prevenciju dijabetičke nefropatije (16). Istraživanja su pokazala da metformin ima veliki potencijal u prevenciji stvaranja oksalatnih bubrežnih kamenaca, u kardioprotekciji, kao inhibitor kancerogeneze, u gestacijskom dijabetesu i kod policistične bolesti jajnika te u mogućoj prevenciji i usporavanju razvoja Alzheimerove bolesti (17,18).

LAKTATI I ACIDOZA

Zbog brojnih poznatih, ponekad i životno ugrožavajućih komplikacija liječenja metforminom, proizvođači lijekova koji sadrže metformin i HALMED navode jasne upute i vrlo stroga upozorenja vezana uz komplikacije koje nastaju u rizičnih bolesnika s pogoršanjem bubrežne funkcije, a prije svega uz nastanak životno ugrožavajuće laktacidoze.

Laktacidoza uzrokovana metforminom nastaje zbog porasta koncentracije metformina u krvi, zbog smanjenog bubrežnog izlučivanja u bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije, poticanjem pretvorbe glukoze u laktat i zbog inhibicije kompleksa I. mitohondrijskog respiracijskog lanca, što dovodi do poremećaja glukoneogeneze u jetri i inhibicije respiracijskog ciklusa mitohondrija u tkivima u kojima se laktat metabolizira (jetra, skeletni mišići, srčani mišić, bubrezi). Stanja povezana s hipoperfuzijom tkiva i sepsom dodatno remete metabolizam laktata povećavajući njihovu koncentraciju. Povećano stvaranje laktata nastaje u uvjetima anaerobnog metabolizma zbog ishemije tkiva. U zdravom organizmu odstranjivanje laktata iz krvi može se odvijati oksidacijom unutar mišićnih vlakana u kojima su laktati i proizvedeni ili se već nastali laktat može prevesti na druga vlakna mišića za oksidaciju. Laktat koji se ne oksidira na ovaj način difundira iz mišića u kapilare i transportira se krvlju do jetre. Procesom poznatim kao Corijev ciklus laktat se može pretvoriti u piruvat u prisutnosti kisika, a piruvat se zatim može pretvoriti u glukozu. Ova glukoza može biti metabolizirana tijekom mišićnog rada ili pohranjena u mišićima kao glikogen za kasniju uporabu (19). Temeljem tih saznanja laktat treba promatrati kao korisni oblik potencijalne energije. U uvjetima gomilanja vodikovih iona u stanicama i intersticiju zbog ishemije može se pretpostaviti da je i svaki porast proizvodnje laktata štetan jer će dodatno povećati proizvodnju vodikovih iona i time produbiti metaboličku acidozu. Međutim, u uvjetima kada se laktat može normalno ili pojačano odstranjivati razgradnjom u jetri, njegovo pojačano stvaranje u perifernim, ishemijom pogođenim tkivima, može imati povoljan učinak na kontrolu acidoze. Laktat ima sposobnost vezanja vodikovih iona i omogućava njihov transport iz hipoksemijom pogođenih stanica. Na taj način povećana koncentracija laktata se podudara sa stupnjem stanične acidoze te su oni dobar biomarker tkivne ishemije i anaerobnog metabolizma (20).

Na temelju navedenih spoznaja, sve dok je kapacitet odstranjivanja laktata održan, produkcija laktata može imati pozitivan učinak na kontrolu i odgađanje nastanka teže stanične acidoze. Kako su metabolizam laktata i njegove fiziološke uloge zadnjih nekoliko desetljeća u najvećoj mjeri istraživane na populaciji zdravih ljudi, uglavnom vrhunskih sportaša, laktat je sam po sebi dobar potencijalni izvor energije u zdravom organizmu i u uvjetima ravnoteže njegovog stvaranja i pregradnje (21). Međutim, navedene znanstvene spoznaje vezane uz laktate ostavljaju i otvaraju još uvijek brojne nedoumice o pravoj ulozi laktata u stanjima neravnoteže njegovog pojačanog stvaranja i smanjenog odstranjivanja, pogotovo u kritično bolesnih. Temeljem koncepta klasične podjele laktacidoze Cohena i Woodsa iz 1997. g. na onu koja nastaje

u uvjetima tkivne hipoperfuzije i hipoksemije, kakvu vidamo kod septičkog ili kardiogenog šoka (tip A) i na onu koja nastaje u uvjetima odsutnosti tkivne hipoperfuzije i hipoksemije kao kod intoksikacije metforminom i teško oštećene funkcije jetre (tip B), možemo zaključiti da kombinacije tipova etioloških čimbenika u razvoju laktacidoze, sepsa i zatajenje funkcije jednog ili više organa u kombinaciji s toksičnim djelovanjem metformina dodatno komplicira razumijevanje uloge laktata u cijelom patofiziološkom zbivanju, ali sigurno otežava liječenje i značajno umanjuje izgleda za preživljavanje kritično bolesnih (22).

NA KOJE BOLESNIKE TREBA OBRATITI POSEBNU POZORNOST?

S obzirom na visoku incidenciju šećerne bolesti tipa 2, i činjenicu da je metformin lijek prvog izbora koji uzima vrlo veliki broj bolesnika, incidencija laktacidoze uzrokovane metforminom procjenjuje se tek na 0,03 do 0,06 na 1000/bolesnik/godina (23,24). Prava incidencija nije poznata, jer se podatci o laktacidozi uzrokovanoj metforminom temelje na prikazima slučajeva i prijavama nuspojava lijekova koje unatoč obvezi, ne provode redovito svi liječnici. Laktacidoza uzrokovana metforminom je životno ugrožavajuće stanje. Kliničkom slikom dominira Kussmaulov acidotični tip disanja, često klinički znakovi teške dehidracije ili hipervolemije ovisno o uzroku pogoršanja bubrežne funkcije, grčeviti bolovi u trbuhu, opća slabost i nemoć, pomućenje stanja svijesti do stadija kome, a laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35, a često manji od 7!!), povišenu razinu laktata u plazmi (>5 mmol/L) i povećan anionski procjep. Navedenom stanju mogu prethoditi različiti događaji koji različitom brzinom mogu dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije (dehidracija zbog proljeva i povraćanja, infekcije, nemogućnosti uzimanja hrane i tekućine, nefrotoksični lijekovi, kontrastne radiološke pretrage, primjena veće količine sredstava za čišćenje crijeva za endoskopske pretrage kao i laksativa, popuštanje srca s posljedičnim slabljenjem funkcije bubrega, arterijska hipotenzija s hipoperfuzijom bubrega različitim uzroka) ili u slučaju pokušaja suicida velikim dozama metformina u odsustvu bubrežnog zatajenja (25). U osoba starije životne dobi, pogotovo u onih s brojnim komorbiditetima, razvoj bubrežnog zatajenja i teška laktacidoza mogu se razviti unutar 24-48 sati. Slučajevi laktacidoze uzrokovane metforminom opisani su i u bolesnika bez preegzistentnih bolesti bubrega kod kojih je akutna bolest dovela do naglog zatajenja funkcije bubrega (26,27). Upravo zbog toga ovakva stanja treba na vrijeme dijagnosticirati i odmah započeti liječenje. Uz podatak o uzimanju metformina minimum pretraga za postavljanje dijagnoze su acidobazni status (ABS) arterijske ili kapi-

larne krvi, koncentracija laktata u plazmi, pokazatelji bubrežne funkcije (ureja, kreatinin) i elektroliti. Kako ni koncentraciju laktata, a ni ABS kod nas nije moguće učiniti u većini izvanbolničkih laboratorija, dijagnozu je moguće postaviti tek nakon dolaska bolesnika u bolnicu. Bolesnici u većini slučajeva bivaju dovedeni u bolnicu zbog lošeg općeg stanja, a rijetko kada se prije bolničke obrade uopće postavi sumnja da je laktacidoza uzrok, odnosno posljedica djelovanja metformina u sklopu akutne bolesti koja dovodi do pogoršanja bubrežne funkcije. Ako se loše opće stanje bolesnika ne poveže s djelovanjem metformina, dijagnoza je previđena, a gubitak od svega nekoliko sati do početka liječenja može biti presudan za preživljavanje. Nedostupnost laboratorijskih pretraga za brzo ambulantno postavljanje dijagnoze laktacidoze vjerojatni je uzrok neprepoznavanja komplikacije terapije metforminom i neprepoznati uzrok smrti dijela populacije dijabetičkih bolesnika starije životne dobi s čimbenicima rizika za razvoj ovakvog stanja, ali i pojedinih zdravih, naglo i akutno teško oboljelih kojima bolnička zdravstvena zaštita nije lako i brzo dostupna (ruralno stanovništvo, otočko stanovništvo). Opremanje ambulanti obiteljske medicine i timova hitne medicinske pomoći koji izlaze na teren malim prijenosnim automatiziranim biokemijskim analizatorima pomoću kojih se mogu odrediti elektroliti, ABS i laktati u roku od nekoliko minuta, uvelike bi doprinijela brzom dijagnostici i početku liječenja ovog životno ugrožavajućeg stanja. Na taj način bi se tijekom vremena došlo do točnije incidencije laktacidoze uzrokovane metforminom. Čak i kada se dijagnosticira laktacidoza na temelju laboratorijskih nalaza u kritično oboljelih u stanju septičkog šoka, ABZ, popuštanja funkcije srca uz tešku hipoperfuziju organa i tkiva, još uvijek ne možemo biti sigurni radi li se o laktacidozi uzrokovanoj metforminom ili onoj koja nastaje zbog ishemije i hipoksemije perifernih tkiva u bolesnika koji su uzimali metformin. Za točno postavljanje dijagnoze trebalo bi odrediti koncentraciju metformina u krvi, što na žalost nije moguće napraviti čak ni u laboratorijima pojedinih kliničkih bolničkih centara. Tada se oslanjamo na anamnestičke, najčešće heteroanamnestičke podatke o uzimanju metformina, jer je većina bolesnika s teškom laktacidozom izvan verbalnog kontakta. Podatci o uzimanju metformina u medicinskoj dokumentaciji često nisu u trenutku hospitalizacije dostupni, a informatičko povezivanje cjelokupnog zdravstvenog sustava omogućilo bi bolji uvid u terapiju koju pojedini bolesnik uzima. Mogućnost mjerenja koncentracije metformina u krvi bolesnika s teškom laktacidozom bi uvelike doprinijela točnosti podataka o stvarnoj incidenciji ove nuspojave lijeka. Terapijska koncentracija metformina je 1-2 µg/mL, koncentracije metformina više od 5 µg/mL mogu se dovesti u vezu s laktacidozom, a pri teškoj laktacidozi, koncentracija metformina može biti i do 50 µg/mL (28).

JE LI METFORMIN BAŠ UVIJEK GLAVNI KRIVAC?

Unatoč već ranije navedenoj niskoj incidenciji metforminom uzrokovane laktacidoze koja je ozbiljno životno ugrožavajuće stanje, Lelai i sur. u svom recentno objavljenom preglednom članku nastoje ohrabriti kliničare u širokoj primjeni metformina ističući i dalje nisku incidenciju prave metforminom uzrokovane laktacidoze, a možda čak i njezinu precijenjenost unutar te niske incidencije, jer su kliničari skloni svaku laktacidozu u bolesnika koji uzima metformin proglasiti za metforminom uzrokovanu laktacidozu (29). Radi boljeg razumijevanja odnosa metformina, hiperlaktatemije i acidoze, u uporabi su tri različita termina koji opisuju tu vezu i moguće scenarije u bolesnika koji uzimaju metformin. Prva je „*s metforminom nepovezana laktacidoza*“ (engl. *metformin-unrelated lactic acidosis* - MULA). Smatra se da je ona najčešći scenarij u kojem je laktacidoza uzrokovana povećanim stvaranjem i smanjenom razgradnjom laktata uz normalnu ili nisku koncentraciju metformina u krvi bolesnika. Ovisno o uspjehu liječenja osnovnog uzroka hiperlaktatemije i acidoze, uz ukidanje metformina iz terapije, izgledi za preživljavanje bolesnika bi trebali biti dobri. Drugi scenarij je „*metforminom uzrokovana laktacidoza*“ (engl. *metformin-induced lactic acidosis* - MILA) koja nastaje isključivo zbog akumulacije metformina koji utječe na razvoj i progresiju laktacidoze te ima obično vrlo lošu prognozu unatoč mjerama liječenja. Upravo ovakav scenarij se događa u bolesnika s ABZ koji i dalje uzimaju metformin. Treći scenarij je tzv. „*s metforminom povezana laktacidoza*“ (engl. *metformin-associated lactic acidosis* - MALA) koja nastaje u bolesnika koji uzimaju metformin, ali laktacidoza nije primarno i isključivo uzrokovana metforminom već obično kombinacijom djelovanja metformina i popratnih bolesti koje podržavaju povećanu produkciju laktata i njihovu smanjenu razgradnju. Jasno je, da je u kliničkoj praksi vrlo teško i gotovo nemoguće strogo razlikovati MILA od MALA, jer zatajenje jednog organskog sustava u kritično bolesnih brzo vodi do multiorganskog zatajivanja. Iz navedenih nazivlja vidljivo je da je osnovni uvjet svrstavanja bolesnika u pojedinu skupinu isključivo mogućnost određivanja koncentracije metformina u krvi. Bez mogućnosti određivanja koncentracije metformina u krvi najprikladniji naziv za stanje svih ovih bolesnika bi bio „*acidoza povezana sa hiperlaktatemijom u bolesnika liječenih metforminom*“ (engl. *hyperlactatemia-associated acidosis in a metformin-treated patient*). Time bi se izbjeglo eventualno lažno prijavljivanje većeg broja slučajeva metforminom uzrokovane laktacidoze, odnosno moguće je i obrnuto, tj. lažno manji broj slučajeva. Unatoč istaknutoj važnosti mjerenja koncentracije metformina u krvi bolesnika temeljem koje bi se s još većom sigurnošću mogla zaključiti njegova eventualna uloga

kao etiološkog čimbenika teške laktacidoze i u preživljavanju bolesnika s teškom laktacidozom, autori u recentno objavljenim radovima i dalje ne mjereći i ne uzimajući u obzir koncentraciju metformina, zaključuju kako nema razlike u preživljavanju kritično bolesnih s laktacidozom koji su uzimali ili nisu uzimali metformin, ali i oni ističu veliku smrtnost bolesnika s teškom laktacidozom (30). Budući da i MILA i MALA, kojima je poveznica povišena koncentracija metformina, imaju lošu prognozu unatoč mjerama intenzivnog liječenja, a bolesnike s MULA-om nismo u mogućnosti izdvojiti, ako ne možemo mjeriti koncentraciju metformina, u bolesnika iz sve tri skupine treba provoditi mjere intenzivnog liječenja kao da se radi o metforminom uzrokovanom laktacidozi. To se u najvećoj mjeri odnosi na strategiju intenziviranja liječenja intermitentnom HD.

RADIOLOŠKE KONTRASTNE PRETRAGE I METFORMIN

Prema uputama HALMED-a za korištenje metformina posebna se pozornost pridaje mjerama prevencije u bolesnika kod kojih se provode kontrastne radiološke pretrage. Prema njima se primjena metformina mora prekinuti prije pretrage kod svih bolesnika koji ga uzimaju bez obzira na prethodnu urednu bubrežnu funkciju, a s njegovom ponovnom primjenom smije se započeti tek 48 sati poslije obavljene pretrage, pod uvjetom da je funkcija bubrega u ponovljenoj kontroli procijenjena kao stabilna. Intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava može izazvati tzv. kontrastom uzrokovanu nefropatiju s ABZ što može dovesti do nakupljanja metformina uz razvoj laktacidoze. Budući da se zadnjih godina kontrastne radiološke pretrage obavljaju u vrlo velikom broju ambulantno ili uz jednodnevne hospitalizacije u dnevnim bolnicama, briga o bubrežnoj funkciji nakon obavljene pretrage za dio bolesnika ostaje na liječniku obiteljske medicine koji nije svim bolesnicima uvijek i lako dostupan (npr. pretraga obavljena prije vikenda). Kod većine bolesnika, za kontrolu glikemije u tom će razdoblju biti dovoljno strogo se pridržavati uputa vezanih za dijabetičku dijetu, a u manjeg broja će trebati primijeniti neki drugi antihiperглиkemik, dok se metformin ne vrati u redovitu terapiju, što zahtijeva dodatni angažman i za bolesnika i za liječnika. Unatoč porastu broja kontrastnih radioloških pretraga zadnjih godina, broj bolesnika kod kojih se razvije bubrežno zatajenje koje zahtijeva nadomještanje bubrežne funkcije ne raste u skladu s brojem pretraga. To je vjerojatno posljedica velikog stupnja senzibilizacije liječnika svih profila (liječnika koji ordinira pretragu, radiologa koji izvodi pretragu i daje jodni kontrast) (31). Radiološki protokoli koji se za svakog pojedinog bolesnika popunjavaju prije izvo-

denja kontrastne pretrage sadrže podatke o recentnim vrijednostima kreatinina iz čega se izračunom procjenjuje glomerularna filtracija temeljem čega se odlučuje o davanju ili ne davanju kontrastnog sredstva. Uvrštavanjem u te protokole i podatka o tome uzima li bolesnik metformin i je li ga prekinuo uzimati prije pretrage, sigurno bi se dodatno umanjila vjerojatnost razvoja metforminom uzrokovane laktacidoze nakon učinjene kontrastne radiološke pretrage.

KAKO LIJEČITI LAKTACIDOZU U BOLESNIKA KOJI UZIMAJU METFORMIN?

Svaku tešku laktacidozu u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 uz oštećenje bubrežne funkcije, koji u redovnoj terapiji uzima metformin treba shvatiti kao metforminom uzrokovanu laktacidozu i pristupiti svim raspoloživim mjerama intenzivnog liječenja.

Metoda izbora u liječenju je klasična HD. HD se uspješno i brzo odstranjuju laktati, bikarbonati iz dijalizne otopine ispravljaju metaboličku acidozu, uspješno se odstranjuje metformin, jer je molekula dijalizibilna, ispravlja se hiperkalemija koja je često prisutna uz bubrežno zatajenje, odstranjuju se uremijski toksini, ultrafiltracijom se odstranjuje suvišak tekućine, ako je bolesnik u hipervolumnom stanju, ispravlja se hiperfosfatemija. Eventualnu hipokalemiju ispravljamo dodavanjem kalija tijekom HD, a hipovolemiju parenteralnom nadoknadom tekućine prema kliničkoj procjeni i mjerenjem pokazatelja stanja hidriranosti bolesnika. Mogućnost mijenjanja koncentracije bikarbonata u otopini za dijalizu, pomoću suvremenih aparata za HD, od bazalne vrijednosti koja iznosi obično 32 mmol/L do čak preko 40 mmol/L, omogućava puno bržu korekciju metaboličke acidoze u odnosu na otopine za CVVHDF koje imaju stalnu i nepromjenjivu koncentraciju bikarbonata od 32 mmol/L. Budući da je za ispravljanje teške metaboličke acidoze s hiperlaktatemijom potrebna vrlo velika količina bikarbonata, intravenski infundirani bikarbonati mogu imati nepovoljne učinke u smislu pogoršanja opskrbe kisikom povećavajući arterijski i tkivni kapilarni parcijalni tlak CO₂, a time hipoksemija dodatno inducira glikolizu i dodatnu produkciju laktata. Natrij iz bikarbonata može dovesti do hipernatremije i volumnog preopterećenja bolesnika s kardiomiopatijom. Zbog toga davanje bikarbonata u kombinaciji s dijalizom i tijekom dijalize nije štetan, već optimalan izbor ispravljanja teške acidoze u kardiopata i septičnih bolesnika kod kojih prijete srčana dekompenzacija. S obzirom da se radi o *intoksikaciji* metforminom, potrebno je provoditi HD dužeg trajanja (4-6 sati pa i duže) zbog povratnog „rebound“ fenomena kada metformin nakon prestanka postupka HD iz intersticijske

tekućine ponovno prelazi u krv bolesnika. HD treba svakodnevno ponavljati do ispravljanja laktacidoze, odnosno oporavka ili stabilizacije oštećene bubrežne funkcije i kliničkog oporavka bolesnika. Budući da je većina bolesnika s teškom laktacidozom već pri dolasku u bolnicu izrazito lošeg općeg stanja, sa znakovima šoka, arterijskom hipotenzijom, ponekad potrebom za mehaničkom ventilacijom, dijaliza se provodi u jedinicama intenzivnog liječenja primjenom metode kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije; kontinuiranom venovenskom hemodijalizom ili hemodijafiltracijom (CVVHD/CVVHDF). CVVHD/CVVHDF se provodi kontinuirano tijekom više dana pa je pogodna za odstranjivanje metformina i izbjegavanje „rebound“ fenomenom uzrokovanog porasta koncentracija metformina u krvi kao što je to slučaj između dva postupka klasične intermitentne HD (32). Ako bolesnik nema sepsu i nije u septičkom šoku, ako ne treba primijeniti konvekciju za odstranjivanje velikih molekula, dovoljno je provoditi CVVHD. Ako se odlučimo za provođenje CVVHD/CVVHDF, iznimno je važan adekvatan odabir otopina (dijalizata i nadomjesne otopine). Do prije desetak godina na tržištu su se nalazile isključivo otopine koje su kao pufer imale laktate. Laktatima je lakše stabilizirati sterilnu elektrolitsku dijaliznu otopinu, a oni su ujedno služili i za ispravljanje metaboličke acidoze procesom pregradnje u bikarbonate koji se odvija u jetri u ekvimolarnom odnosu. Takva otopina bila je relativno jeftinija od novijih otopina koje u svom sastavu imaju samo bikarbonate, ali se njome nije mogla ispravljati laktacidoza. Na našem tržištu su u velikoj mjeri zastupljene otopine tvrtke Gambro (Hemosol B0® by Hospal, Sondalo, Italy) koje u svom sastavu osim 32 mmol/L bikarbonata imaju i 3 mmol/L laktata.

Laktati i dalje ostaju samo dobar biomarker koji ukazuje na pojačani anaerobni metabolizam i njihova visoka koncentracija u krvi kritično bolesnih ukazuje na lošu prognozu ishoda liječenja. Nema nikakvih, a pogotovo ne jasnih preporuka, treba li laktate u bolesnika s teškom laktacidozom uzrokovanom metforminom odstranjivati, jer samo liječenje HD ili CVVHDF dovodi do njihovog odstranjivanja kroz dijaliznu membranu u otopinu za dijalizu, ali isto tako nema jasnih preporuka je li dodavanje čak i manjih količina laktata takvim bolesnicima u obliku infuzija kontraindicirano i štetno. Istraživanja na zdravim sportašima su pokazala da su laktati korisni u odgađanju nastanka unutarstanične acidoze vežući na sebe ione vodika i služeći kao pogonsko gorivo iz kojeg nastaje glukoza u uvjetima ravnomjernog stvaranja i metaboličke pregradnje laktata (33). Sukladno izvještajima o pogoršanju laktacidoze u bolesnika sa zatajenjem funkcije jetre kod kojih je primjenjivana otopina za dijalizu koja je osim bikarbonata sadržavala i malu dozu laktata, laktacidozu uzrokovanu metforminom ne bi trebali liječi-

ti otopinama koje sadrže laktate (34,35). Tome u prilog indirektno ukazuje i najnovija, revidirana preporuka HALMED-a od 25. 1. 2016. g. povezana s odobrenjem stavljanja na tržište infuzijske otopine Hartman koja u svom sastavu ima 28 mmol/L laktata, a koju je kontraindicirano davati bolesnicima „sa smanjenom iskorisćenosti laktata i hiperlaktatemijom“ (36). U starim verzijama odobrenja Halmeda iz 2005. i 2009. g. nema navedenih kontraindikacija kod hiperlaktatemije za istu otopinu (37). I preporuka FDA za Baxterovu otopinu Ringerov laktat koja također sadrži 28 mmol/L laktata, navodi da „nije namijenjena za liječenje laktacidoze i teške metaboličke acidoze“ (38). Ako nam otopina koja sadrži samo bikarbonat kao pufer nije dostupna, a klasičnu HD nismo u mogućnosti učiniti, otopinu Hemosol sa 3 mmol/L laktata treba primijeniti isključivo kao dijalizat pri postupku CVVHD. Budući da otopina sadrži relativno nisku koncentraciju laktata, omogućit će postupno, ali i znatno sporije odstranjivanje lakata iz krvi u odnosu na otopinu bez laktata, što u konačnici možda može umanjiti izgled bolesnika za preživljavanje. Zbog brzog prelaska laktata iz krvi u otopinu za dijalizu, u kojoj već ima laktata, vrlo brzo će doći do pada koncentracijskog gradijenta za laktate, pa su potrebni maksimalni protoci dijalizata uz potrošnju veće količine dijalizne otopine. U slučaju da je potrebno provoditi CVVHDF, kao nadomjesnu otopinu treba koristiti isključivo otopinu bez laktata unatoč tom što je koncentracija laktata u otopini Hemosol svega 3 mmol/L. Proizvođač otopina Gambro među otopinama bez laktata nudi jedino otopinu *Phoxyllium* koja sadrži 1,2 mmol/L fosfata, 30 mmol/L bikarbonata i 4 mmol/L kalija. Ako se radi o bolesniku s hiperfosfatemijom i hiperkalemijom, navedenu otopinu također ne možemo koristiti kao nadomjesnu otopinu ni kao dijalizat. Ovo je primjer da čak ni pojedini veliki, svjetski renomirani proizvođači otopina za CVVHD/HDF, nisu trenutno spremni za nove izazove u liječenju metforminom uzrokovane laktacidoze. Važno je napomenuti da HALMED u opisu svojstava Hemosola od 8. 5. 2008. g. također ne navodi tešku laktacidozu ni hiperlaktatemiju kao kontraindikaciju za primjenu otopine Hemosol, već je odluka o primjeni očito prepuštena znanju i iskustvu kliničara. Najnovije smjernice za liječenje sepse iz 2017. g. ističu praćenje koncentracije laktata kao jedan od temeljnih prognostičkih alata, i to od same resuscitacije u izvanbolničkim uvjetima pa do krajnjeg ishoda liječenja bolesnika sa sepsom (39-41):

Iz navedenih smjernica može se indirektno zaključiti da bi dodavanje laktata nadomjesnom otopinom za vrijeme CVVHDF onemogućavalo uvid u realno stanje te umanjilo prognostičku vrijednost mjerenja laktata tijekom liječenja. Poznato je da laktacidoza može umanjiti srčanu kontraktilnost, smanjiti minutni volumen, krvni tlak i time tkivnu perfuziju. U uvjetima

laktacidoze, povećana je osjetljivost miokarda na aritmije te može biti umanjena srčanožilna reakcija na primjenu kateholamina koji se koriste kao inotropna potpora u kritično bolesnih. Iako uloga visoke koncentracije lakata u kritično bolesnih još uvijek nije potpuno jasna, Samaja i sur. su još 1999. g. pokazali na ispitivanjima *in vitro* da visoka koncentracija laktata i u odsutnosti niskog pH vrlo nepovoljno djeluje na kontraktilnost miokarda i ireverzibilno je narušava remeteći funkciju mitohondrija za razliku od same acidoze koja to čini reverzibilno (42).

ZAKLJUČAK

Treba napomenuti da je broj bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti i oštećenom bubrežnom funkcijom koji se liječe metforminom sve veći, a da će se u skoroj budućnosti metformin zbog svojih brojnih pozitivnih pleiotropnih učinaka sve više koristiti i u bolesnika koji ne boluju od dijabetesa. Zbog toga je neophodno i važno ciljanom edukacijom senzibilizirati sve profile zdravstvenih djelatnika na problem nuspojava uzimanja metformina, prepoznavanja bolesnika s povećanim rizikom i simptoma laktacidoze. Također je neophodna temeljita edukacija bolesnika i članova obitelji od strane zdravstvenih djelatnika, vezana uz potrebu javljanja liječniku u slučaju pogoršanja zdravstvenog stanja kako bi se na vrijeme uočilo eventualno pogoršanje bubrežne funkcije i metformin na vrijeme ukinuo iz redovite terapije. Široka dostupnost brze laboratorijske dijagnostike koja omogućava mjerenje pH krvi i koncentracije laktata u plazmi omogućila bi brzu dijagnostiku laktacidoze. Omogućavanje mjerenja koncentracije metformina u krvi u većim bolničkim laboratorijima doprinijelo bi postavljanju točne dijagnoze uz lakše isključivanje drugih uzroka teške laktacidoze te time prilagodila dinamika liječenja dijalizom i ostalih mjera intenzivnog liječenja. Potrebno je nastojati pridržavati se uputa o prevenciji razvoja laktacidoze uzrokovane metforminom kako nalaže HALMED, iako se to u pojedinim situacijama u redovitoj praksi čini nemoguće provesti. Prolongirana, višesatna klasična intermitentna HD je i dalje zlatni standard za liječenje metforminom uzrokovane laktacidoze i bubrežnog zatajenja. Kontinuirane metode nadomještanja bubrežne funkcije su dobra metoda liječenja za izrazito hemodinamski nestabilne bolesnike kod kojih se ne može provoditi klasična intermitentna HD. Obavezno je potrebno obratiti pozornost odabiru otopina za kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije. Za provođenje tih metoda trebala bi se koristiti otopina koja ne sadržava laktate. Ako otopina sadržava malu koncentraciju laktata treba se koristiti isključivo kao dijalizat, a nikako kao nadomjesna otopina za hemodijalizu. Svaku tešku laktacidozu u

bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 uz oštećenje bubrežne funkcije, koji u redovnoj terapiji uzima metformin, treba shvatiti kao metforminom uzrokovanu laktacidozu i pristupiti svim raspoloživim mjerama intenzivnog liječenja. Uz pridržavanje predloženih mjera prevencije i prilagodbu dnevnih doza metformina stupnju oštećenja bubrežne funkcije metformin se do sada u brojnim studijama pokazao kao siguran lijek, ali treba imati na umu da svako akutno narušavanje zdravstvenog stanja koje utječe na brzu progresiju bubrežnog oštećenja može čak i u do tada zdravih osoba dovesti do životno ugrožavajuće laktacidoze povezane s uzimanjem metformina. Zbog visoke smrtnosti metforminom uzrokovana laktacidoza ostaje i dalje veliki terapijski problem, a liječnicima obiteljske medicine i dijabetologima izazov u provođenju mjera prevencije.

L I T E R A T U R A

1. Čupić M, Dumančić J, Potočnjak I, Klobučar I, Trbušić M, Degoricija V. Metabolic acidosis - expected and fatal adverse effects of metformin and empagliflozin: case series and literature review. *Endocrine Oncol Metabolism* 2016; 3: 216-25.
2. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 925-8.
3. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001; 18: 483-8.
4. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD002967.
5. Warren RE, Strachan MW, Wild S, McKnight JA. Introducing estimated glomerular filtration rate (eGFR) into clinical practice in the UK: implications for the use of metformin. *Diabet Med* 2007; 24: 494-7.
6. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007; 24: 1160-3.
7. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild – to – moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-7.
8. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011; 118: 380-3.
9. Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 412-8.
10. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1488-97.
11. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 2005; 173: 502-4.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes [CG87]. London, NICE, 2009. (elektronički časopis), dostupno na <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
13. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci* 2012; 122: 253-70.
14. Pastor-Villaescusa B, Cañete MD, Caballero-Villarraso J i sur. Metformin for obesity in prepubertal and pubertal children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2017; 140: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2017/06/08/peds.2016-4285>.
15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE i sur. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
16. Cufi S, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Martin-Castillo B, Joven J, Menendez JA. Metformin against TGFbeta-induced epithelial-to-mesenchymal transition (EMT): from cancer stem cells to aging-associated fibrosis. *Cell Cycle* 2010; 9:4461-8.
17. Yang X, Ding H, Qin Z, Zhang C, Qi S. Metformin Prevents Renal Stone Formation through an Antioxidant Mechanism In Vitro and In Vivo. *Oxid Med Cell Longev*.2016;2016:4156075.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5066015/>
18. Janić M, Volčanšek Š, Lunder M, Janež A. Metformin: from mechanisms of action to advance clinical use. *Zdrav Vestn* 2017; 86: 138-57.
19. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2003; 558: 5-30.
20. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: 502-16.
21. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: 502-16.
22. Cohen RD, Woods HF. Clinical and Biochemical Aspects of Lactate Acidosis. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1976, 1-200.
23. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int* 2015; 2: 308-22.
24. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF i sur. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2014; 37: 2218-24.)
25. Suchard JR, Grotsky TA. Fatal Metformin Overdose Presenting with Progressive Hyperglycemia. *West J Emerg Med* 2008; 9: 160-4.
26. Ellis AK, Iliescu EA. Metformin-associated lactic acidosis in a low risk patient. *Can J Clin Pharmacol* 2001; 8: 104-6.

27. Bruijstens LA, van Luin M, Buscher-Jungerhans PM, Bosch FH. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Neth J Med* 2008; 66: 185-90.
28. Dell'Aglia DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 818-23.
29. Lalau JD, Kajbof F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiensperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1502-12.
30. Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Lactic acidosis and the relationship with metformin usage. *Case reports. Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4998.
31. Chui W. Metformin and contrast media. *The Hong Kong Medical Diary. Drug Rev* 2006; 6: 19-20.
32. Rifkin SI, McFarren C, Juvvadi R, Weinstein SS. Prolonged hemodialysis for severe metformin intoxication. *Ren Fail* 2011; 33: 459-61.
33. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 315-21.
34. Ho KM. Hyperlactataemia induced by CVVHDF with low lactate bicarbonate-buffered solutions in patients with liver dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 4: 1096-9.
35. Kierdorf HP, Leute C, ARNS S. Lactate- or bicarbonate-buffered solutions in continuous extracorporeal renal replacement therapies. *Kidney Int* 1999; 56: 32-6.
36. Hartmanova otopina, Sažetak opisa svojstava lijeka. http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-02-513.pdf
37. Hartmanova otopina, Sažetak opisa svojstava lijeka. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-05-01-494.pdf>
38. Lactated Ringer description, Baxter HealthCare Corp. Revised 05/2017. <https://www.drugs.com/pro/lactated-ringers.html>
39. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W i sur. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-77.
40. Casserly B, Phillips GS, Schorr C i sur. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43: 567-73.
41. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ i sur. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 752-61.
42. Samaja M, Allibardi S, Milano G i sur. Differential depression of myocardial function and metabolism by lactate and H⁺. *Am J Physiol* 1999; 276; 2: 3-8.

SUMMARY

METFORMIN-INDUCED LACTIC ACIDOSIS: ARE WE UP TO THE CHALLENGE OF A GROWING PROBLEM?

L. VIDOVIĆ, D. KATIČIĆ and S. ŠEFER

Department of Nephrology and Dialysis, Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Zagreb, Croatia

Metformin-induced lactic acidosis is an uncommon, life-threatening complication occurring in patients with impaired kidney function. It develops as a result of metformin accumulation due to the inability of renal excretion and the imbalance of lactate metabolism, resulting in severe metabolic acidosis. Various studies have shown a small incidence of this complication as opposed to the large number of patients taking metformin. Provided the strict dosage measures are implemented, metformin has been shown to be a safe drug. However, any acute illness resulting in rapid kidney function deterioration can lead to this severe complication, even in patients with normal initial renal function. Based on our clinical experience in treating this severe side effect, we conclude that any severe lactic acidosis in patients with type 2 diabetes treated with metformin, with impaired renal function should be understood as metformin-induced lactic acidosis, and all available intensive care measures should be taken. Hemodialysis in its different forms (intermittent or continuous) plays a key role in the treatment, whereby it is important to appropriately select solutions that should not contain lactate. Due to the high mortality, metformin-induced lactic acidosis remains a major therapeutic problem, as well as a challenge in implementing preventive measures by family physicians and diabetologists.

Key words: metformin, adverse effects, lactic acidosis, kidney failure, treatment

IMA LI ALTERNATIVE PARENTERALNOJ ILI NEUROAKSIJALNOJ ANALGEZIJI PRI POROĐAJU?

IVONA BRKIĆ¹, TINO KLANCIR¹ i IVAN ŠKLEBAR^{1,2}

¹Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb i

²Hrvatsko katoličko sveučilište, Medicinski fakultet Osijek, Veleučilište u Bjelovaru, Bjelovar, Hrvatska

Porođajnu bol većina žena opisuje kao najjaču bol koju su doživjele u životu. Porođajnu bol najčešće se ublažava neuroaksijalnom analgezijom ili parenteralnim analgeticima, ali kako te metode kao posljedicu mogu imati i značajne nuspojave, kako u majke tako i u djeteta, sve više raste zanimanje za druge farmakološke i nefarmakološke metode analgezije. Rjeđe korištene metode kao što je inhalacija dušičnog oksidula s kisikom ili primjena pudendalnog bloka također su učinkovite i korisne, osobito u trudnica koje imaju kontraindikaciju ili odbijaju neuroaksijalnu analgeziju. Rastući interes za što prirodnijim porođajem rezultirao je istraživanjem i uvođenjem niza nefarmakoloških metoda porođajne analgezije poput akupunkture ili akupresure, hipnoze, transkutane elektrostimulacije, porođaja u vodi ili na lopti, audioterapije i drugih. Nefarmakološkim metodama analgezije u pravilu se ne postiže potpuno uklanjanje boli, već modulacija bolnog doživljaja posredovana različitim psihološkom, mehaničkom ili električnom stimulacijom. Nefarmakološke metode kao i neke rjeđe korištene farmakološke metode smanjivanja boli pokazale su različit stupanj učinkovitosti te ovisno o tome trebaju imati svoje mjesto u liječenju boli pri porođaju.

Ključne riječi: akupresura, akupunktura, aromaterapija, audioterapija, dušični oksidul, hipnoza, injekcije sterilne vode, porođajna bol, porođaj na lopti, porođaj u vodi, pudendalni blok, TENS

Adresa za dopisivanje: Ivona Brkić, dr. med.

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje

Klinička bolnica Sveti Duh

Sveti Duh 64

10 000 Zagreb, Hrvatska

Mob: 098/708-223

E-pošta: brkicivona@yahoo.com

UVOD

Porođajnu bol većina žena opisuje kao najjaču bol koju su doživjele u životu (1). Klasificiraju je kao izrazito jaku ili neizdrživu, osobito kod prvog porođaja (2). U prvoj fazi porođaja bol je visceralnog, a u drugoj fazi somatskog karaktera. Neizdrživo jaka bol može uzrokovati niz neželjenih posljedica kao što je hiperventilacija koja može dovesti do hipokarbije i inhibicije podražaja disanja između kontrakcija, a time i do majčine hipoksemije i mogućeg gubitka svijesti (3). Posljedična respiratorna alkalozia ometa prijenos kisika placentom zbog utero-placentne vazokonstrikcije i pomaka disocijacijske krivulje kisika u lijevo te posljedičnog povećanog afiniteta maternalnog hemoglobina za kisikom. Epiduralnom analgezijom neutraliziraju se opisani učinci na respiraciju, a zbog manje

boli i manjeg stresa manji je i stresogeni neurohumoralni odgovor te se u cirkulaciji nalazi manje katekolaminskih molekula koje također dovode do utero-placentarne vazokonstrikcije (4). Ne treba zanemariti ni psihološke učinke. Neka su istraživanja pokazala da je veća učestalost postporođajne depresije i posttraumatskog stresnog poremećaja u neadekvatno analgeziranih trudnica u odnosu na one adekvatno analgezirane (5-8). Smanjenje boli tijekom porođaja danas bi trebao biti uobičajeni postupak utemeljen na medicinskim dokazima i dosegnutoj razini prava pacijenata. Međutim, treba poštivati i pravo na samoodlučivanje onih trudnica koje smatraju da je bol prigodom porođaja nešto prirodno što bi svaka žena trebala iskusiti.

Načine na koje se postiže analgezija možemo podijeliti na farmakološke i nefarmakološke. Primjenom far-

makoloških pripravaka djelujemo na uklanjanje osjeta boli ili sedaciju. Od farmakoloških preparata najčešće se koriste lokalni anestetici i opijati za neuroaksijalnu analgeziju i u Hrvatskoj najpopularniji opijati petidin za intravensku ili intramuskularnu primjenu. Svojedobno primjenjivani sedativni lijekovi (diazepam) ili fenobarbiton danas se izbjegavaju zbog potencijalnog sedativnog učinka na novorođenče. U novijoj literaturi spominje se uspješna primjena ostalih intravenskih opioidnih pripravaka kao što je primjerice fentanil uz pomoć PCA (engl. *Patient control analgesia*) pumpe ili u intermitentnim bolusima ili intravenska primjena remifentanila (9,10). U nastavku ćemo opisati u Hrvatskoj neke rjeđe korištene farmakološke i većinu nefarmakoloških metoda postizanja analgezije pri porođaju.

FARMAKOLOŠKE METODE KOJE SU MANJE ZASTUPLJENE

Dušični oksidul

Dušični oksidul koristi se kao alternativna metoda analgezije u mnogim europskim zemljama. Njegovo otkriće i prva upotreba u svrhe analgezije datira još iz 19. stoljeća, međutim upotreba u svrhe analgezije tijekom porođaja započela je krajem 19. stoljeća kada je konstruiran uređaj koji isporučuje dušični oksidul u mješavini kisikom u omjeru 80/20 (11). Početkom 20. stoljeća koristio se uređaj koji je isporučivao 50 % dušičnog oksidula u smjesi sa zrakom, a šira upotreba oksidula u ove svrhe započela je krajem 20. stoljeća konstruiranjem uređaja koji isporučuje oksidul u mješavini s 50 % kisika. Danas se koristi jednak omjer ovih dvaju plinova u uređajima „Nitronox“ „Entonox“ ili „Donopa“, koji isporučuju kisik i oksidul u istoj cijevi, a izdahnute plinove odstranjuju iz smjese i pohranjuju u zaseban spremnik (11,12). Dušični oksidul moguće je koristiti u svim porođajnim dobima, kao i pri šivanju laceracija kože i sluznice nastalih pri porođaju, prilikom manualnog odstranjenja posteljice ili kiretaže nakon porođaja, a također bi se mogao koristiti kao facilitator epiduralne analgezije (11).

Budući da je oprema vrlo jednostavna, roditelje same koriste dušični oksidul i titriraju dozu balansirajući između željenih i neželjenih učinaka uz pomoć maske koja čvrsto prijanja uz lice. Prije početka apliciranja potrebno je pacijenticama dati jasne upute i objasniti tehniku udisanja te ih u početku pratiti i monitorirati. Najbolji učinak postiže se sa 4-5 uzastopnih udisaja u trajanju 30-45 sekundi prije početka kontrakcije. Žene obično počinju udisati nakon što osjete početak truda (11,12).

Zbog niske solubilnosti oksidula vrlo je brz nastup djelovanja koji ovisno o volumenu i frekvenciji udaha nastupa između 30 i 50 sekundi, ali i prestanak djelovanja koji nastaje unutar nekoliko minuta nakon prestanka udisanja oksidula (11). Neurološka funkcija za vrijeme upotrebe oksidula je očuvana, očuvane su senzorna i motorna funkcija, respiracijska depresija je minimalna, a vrlo je malo učinka na hemodinamiku (12).

Osim poznatog mehanizma djelovanja oksidula, usredotočenost na disanje skreće pozornost roditelja od boli tijekom porođaja. Zbog brzog prestanka djelovanja analgezije, moguć je brz prelazak na neuroaksijalnu analgeziju ako se bolovi pojačavaju ili je roditelj iscrpljen ili je počela osjećati neželjene učinke kao što su disforija, mučnina, prevelika sediranost i sl. Osim toga, dušični oksidul dobar je izbor analgezije ako je porođaj u završnoj fazi, kao dodatna metoda kod neuspjele ili nepotpune neuroaksijalne analgezije ili kao dodatna analgezija pudendalnom bloku (12).

Vrlo je malo dostupnih podataka na temelju kojih bi se dalo zaključiti o učinkovitosti oksidula u analgeziji pri porođaju zbog činjenice da su u istraživanjima mnogim pacijenticama istovremeno aplicirani drugi lijekovi, korišteni su različiti načini apliciranja i različiti vremenski razmaci između aplikacija (12). Primjenom oksidula postiže se manji analgetički učinak nego primjenom neuroaksijalne analgezije, dok je analgetički učinak oksidula približno jednak intravenskoj aplikaciji remifentanila ili fentanila (11). Analgetički učinak oksidula u koncentraciji 66-70 % imao bi približan učinak kao i koncentracija remifentanila u krvi od 2 ng/mL (13). Međutim, istraživači su primijetili da adekvatna analgezija prilikom porođaja nije jedina determinanta koja čini roditelje zadovoljnim izabranom metodom. Razina kognitivnih sposobnosti, uključenost u donošenje odluka, mogućnost emocionalnog doživljaja i ostalih osjetilnih senzacija također je nešto što žene žele iskusiti tijekom porođaja (12). Uzevši u obzir i ove činjenice, jasniji je porast popularnosti ove metode za analgeziju pri porođaju.

Dušični oksidul općenito se vrlo dobro podnosi, međutim, ipak su zabilježeni neželjeni učinci. Često se događaju intermitentna smanjenja zasićenosti majčine krvi kisikom između kontrakcija, mučnina, vrtoglavice, pospanost, smanjena razina svijesti i klaustrofobija. Desaturacija kisika u krvi se objašnjava hiperventilacijom tijekom kontrakcija koja dovodi do hipokarbije (12).

Značajni neželjeni učinci na novorođenčad do sada nisu zabilježeni. U istraživanjima su promatrani Apgar skor, umbilikalna krv i neurobihevioralna procjena novorođenčadi nakon prvih 15 minuta, 2 sata i 24

sata života. Potencijalno je zabrinjavajuća činjenica da je u glodavaca primijećen neurotoksični učinak dušičnog oksidula u obliku apoptoze moždanih stanica. U ljudi je učinak na mozak u razvoju još uvijek nepoznat i nedovoljno istražen (12).

Kontraindikacije za upotrebu oksidula pri porođaju identične su općim kontraindikacijama za upotrebu oksidula i vezane su uz njegov potencijal ekspaniranja plinom ispunjenih prostora. Apsolutne kontraindikacije su nedavni pneumotoraks, pneumocefalus, zračna embolija, opstrukcija crijeva, operacija na retini, operacija srednjeg uha i nedavna upala sinusa. Isto tako, potrebno ga je izbjegavati kod poznate plućne hipertenzije i kongenitalnih malformacija srca zbog učinka na otpor krvnih žila pluća kao i kod deficijencije vitamina B12. Relativne kontraindikacije uključuju pernicioznu anemiju, opsežne resekcije crijeva, deficijenciju metionin sintetaze (12,13).

Osim neželjenih učinaka oksidula na pacijentice treba imati na umu i izloženost zdravstvenih djelatnika određenoj količini oksidula koja se ne otklanja odvodnim sustavom. Pri izloženosti zdravstvenog osoblja koncentracijama oksidula već u koncentraciji od 50 ppm zabilježeni su štetni učinci na vid i sluh. Osim toga, podaci dobiveni na temelju postojećih istraživanja i epidemioloških podataka ukazuju u prilog postojanja smanjene plodnosti žena izloženih visokim razinama oksidula. Stoga je vrlo važno osim odvodnog sustava imati i adekvatnu ventilaciju prostorija u kojima se koristi dušični oksidul (11,12).

Pudendalni blok

Tijekom drugog porođajnog doba dolazi do spuštanja vodeće česti djeteta i tada primarni izvor boli postaju perineum, vagina i vulva zbog rastezanja tkiva (14). To područje inervirano je putem pudendalnog živca koji aferentna vlakna odvodi u sakralne korijenje 2, 3 i 4. Pudendalnim blokom nastoji se infiltrirati deblo pudendalnog živca kako bi se blokirao prijenos informacija kroz njegova tri ogranka koji inerviraju klitoris, mišić perineuma, kožu velikih i malih usana i vestibuluma te vanjski analni sfinkter i kožu perianalnog područja (15). Izvodi se transvaginalnim putem, a lokalni anestetik se otpušta oko sakrospinoznog ligamenta (13). Najčešće se koristi 1 %-tni lidokain, ali u upotrebi su još i 2 %-tni kloropropokain, 0,25 %-tni, bupivakain, 1 %-tni prilokain, ili 1 %-tni mepivakain. Primijećeno je da druga faza porođaja može biti produljena, osobito kod dodavanja adrenalina lokalnom anestetiku. Moguć je nastanak hematoma, infekcije toga područja, ali i nuspojave vezane uz plod koje mogu biti posljedica direktne traume iglom ili naglog porasta koncentracije lokalnog anestetika u krvi. Osim toga, prigodom izvođenja pudendalnog bloka

moguća je i nenamjerna blokada nervusa sciaticusa, intravaskularna injekcija, nastanak retroperitonealnog hematoma te nastanak subglutealnog i retrospinoznog apscesa (15). Pudendalni blok, dakle, koristan je tijekom drugog porođajnog doba kao samostalna metoda ili kao dopuna nepotpunoj epiduralnoj analgeziji.

NEFARMAKOLOŠKE METODE ANALGEZIJE

Nefarmakološkim metodama analgezije ne postiže se potpuno uklanjanje boli, već se njima nastoji smanjiti doživljaj boli uz pomoć brojnih psiholoških, mehaničkih ili električnih stimulusa. Najčešće korištene tehnike u Hrvatskoj uče se na tečajevima za trudnice i to su edukacija o samom porođaju te učenje tehnika disanja kojima se trudnice uče nositi s boli. Samo okruženje gdje trudnica rađa također doprinosi opuštenosti i smanjenju stresa tijekom porođaja. Pojavile su se i neke nove tehnike kojima se trudnicama pokušava olakšati porođaj.

Porođaj na lopti

Korištenje lopte tijekom porođaja može smanjiti bol, jer dozvoljava trudnici slobodu namještanja. Kod nekih trudnica sjedanje na loptu i pritisak na perineum može dovesti do blokade prijenosa dijela bolnih podražaja što se može osjetiti kao olakšanje (16).

Porođaj u vodi

Porođaj u vodi podrazumijeva imerziju čitavog trbuha roditelja u toplu vodu u bazenu ili u kadi nešto većoj od prosječne veličine kade. Ovakav način porođaja obično se nudi u ustanovama u kojima primalje vode čitav porođaj i to isključivo zdravim trudnicama koje imaju trudnoću niskog rizika (17).

Smatra se da topla voda potiče opuštanje mišića, a time i smanjuje bolni podražaj. Postoji hipoteza da za vrijeme imerzije u toplu vodu hidrostatski tlak djeluje na edematozno tkivo i pomiče tekućinu u intravaskularni prostor čime se potiče lučenje atrijskog natriuretskog proteina koji suprimira lučenje vazopresina u hipofizi, a udružujući učinak je i smanjenje lučenja oksitocina (18,19). Voda treba biti topla kao tjelesna temperatura da ne povisi bazalnu temperaturu trudnice. Obično se u vodi ostaje od nekoliko minuta do najviše dva sata kako ne bi došlo do potencijalnog produženja porođaja supresijom oksitocina. Cohrane studija pokazala je da porođaj u vodi znatno smanjuje trajanje prvog porođajnog doba, smanjuje učestalost korištenja epiduralne analgezije i smanjuje učestalost potrebe za carskim rezom (17).

Injekcije sterilne vode

Intrakutana ili supkutana primjena sterilne vode („water block“) primjenjuje se da smanji bolnost u donjem dijelu leđa i abdomena (20). Mehanizam je nejasan, ali se smatra da se podražajem A-delta vlakana maskira visceralna bol koja se prenosi C vlaknima. „Water block“ se izvodi sa četiri intrakutane ili subkutane injekcije u pojedinačnoj dozi od 0,05 do 0,1 mL kako bi se formirala četiri mala mjehurića (slično kao tuberkulinski test). Dva uboda su u razini stražnjeg gornjeg spinoznog nastavka crijevnice s jedne i druge strane, a druga dva uboda su 3 cm ispod njih i 1 cm medijalno. Mjesta uboda su obično bolna tijekom dvije minute, a smanjenje bolnosti od trudova i porođaja može trajati do 3 sata. Blok se može ponavljati onoliko puta koliko je potrebno (21).

Akupunktura i akupresura

Prema tradicionalnoj kineskoj medicini vitalna energija teče sustavom kanala koji se nazivaju meridiani. Svaki meridian ima ishodište u nekom tkivu ili organu te definiranu putanju s točkama na površini tijela. Stimulacijom tih površinskih točaka uspostavlja se ravnoteža u protoku životne energije (22,23). U ljudskom tijelu postoji 12 glavnih meridiana (22). Stimulacija tih površinskih točaka stimulira živčane ogranke u mišićima koji šalju povratnu informaciju u kralježničku moždinu i aktiviraju tri centra: kralježničku moždinu, srednji mozak i osovinu hipofiza-hipotalamus za indukciju analgezije (24). Akupunkturne i akupresurne točke nemaju anatomske poveznice, ali smatra se da svoj učinak ostvaruju putem neuroendokrinog odgovora na stimulaciju (23).

Akupunktura podrazumijeva plasiranje sterilnih iglica na površinu tijela koje se potom stimuliraju ručno ili električnom strujom. Mjesta postavljanja akupunkturnih iglica ovise o jačini boli, stadiju porođaja, procjeni stupnja anksioznosti i brojnim drugim faktorima. Često se iglice postavljaju na točke EXB2 koje se nalaze za pola palca (oko 1,2 cm) lateralno od stražnje medijane linije obostrano od razine desetog torakalnog do razine trećeg lumbalnog kralješka i SP6 koja se nalazi oko 5 cm iznad medijalnog maleola (25). Stimulacija tih točaka dovodi do smanjenja osjećaja boli te smanjenja potrebe za korištenjem farmakoloških preparata (21,22).

Akupresura je stimulacija akupunkturnih točaka pri čemu se one pritišću i snažno masiraju prstima. Razvila se još u staroj Kini, a utemeljena je na istim principima kao i akupunktura (26).

Dosadašnjim istraživanjima utvrđene su dvije točke kao moguće učinkovite akupresurne točke pri poro-

du, točka LI4 i točka BL32. Točka LI4 važna je točka meridiana debelog crijeva i nalazi se na dorzumu šake između prve i druge metakarpalne kosti. BL 32 važna je točka meridiana mokraćnog mjehura i nalazi se obostrano u razini drugog otvora križne kosti (22).

Ozgoji, Mobarakabadi i sur. su u svom istraživanju uspoređivali učinkovitost ovih dviju akupresurnih točaka. Bol se procjenjivala numeričkom ljestvicom 1-10 prije početka intervencije i nakon intervencije. Rezultati su pokazali učinkovitost obih akupresurnih točaka u smanjivanju porođajne boli, ipak s prednošću točke BL32 u odnosu na točku LI4. Dio tog učinka može se pripisati i očekivanjima pacijentica, jer je točka LI4 udaljenija, a BL32 bliža izvoru boli uz činjenicu da je akupresura BL32 izvedena bilateralno, a akupresura točke LI4 unilateralno. Primjena akupresure nije pokazala štetne učinke za majku i dijete, kao ni lošiji ishod poroda prema čemu se može zaključiti da je akupresura sigurna i vrlo jednostavna alternativna metoda liječenja porođajne boli tijekom prvog porođajnog doba (22).

Osim gore navedenih, česta mjesta akupresure su točka SP6, EXB2 te nekoliko točaka iznad BL32 na istom meridianu baš kao i u slučaju akupunkture (27,28).

Hipnoza

Hipnoza je stanje duboke opuštenosti uz promijenjeni um. U hipnotskom „transu“ osobe su pojačano osjetljive na verbalnu i neverbalnu komunikaciju koja je uglavnom sugestivne prirode (29). Tijekom poroda preferira se samohipnoza koja se prethodno nauči od stručnjaka za hipnozu. Ne smije se provoditi kod osoba koje boluju od psihoze ili težih psihičkih poremećaja.

Transkutana elektrostimulacija (TENS)

Koriste se niskovoltazni električni impulsi preko kožnih elektroda. Najčešće se jedan par elektroda postavlja paravertebralno na razinu Th10-L1, a drugi par na razinu S2-S4. Žene same kontroliraju jačinu struje koja se koristi. Osjećaj kontrole nad situacijom smatra se jednim od pozitivnih učinaka ove metode (30). Ne koristi se kod porođaja u vodi.

Aplikacija toplog ili hladnog

Topli predmet se postavlja najčešće na leđa, donji abdomen, perineum. Potreban je oprez zbog mogućih opekline. Korist topline je u tome da opušta ukočene zglobove, napete mišiće, te povećava elastičnost tkiva. Nekim trudnicama više odgovara hladan podražaj, te se kod njih hladni predmeti koriste za opuštanje mišića, smanjenje upale i edema. Najčešće se hladan predmet postavlja na leđa, prsni koš ili lice (31).

Glazba i audioanalgezija

Već se stoljećima smatra da glazba ima terapijski učinak na tijelo i um. Terapija glazbom se koristi kao dodatna metoda u njezi pacijenata, a u zadnja dva desetljeća sve više postaje popularna terapija glazbom u svrhu smanjenja boli općenito, pa tako i u svrhu smanjenja boli pri porođaju (32).

Teorija kojom se objašnjava učinak glazbe na smanjenje boli je teorija kontrole ulaska informacija („gate control theory“) prema kojoj audiopodražaj, slično kao i mehanički podražaji, nadvlada podražaj boli koji se prenosi putem manjih, perifernih živčanih vlakana. Glazba koju registrira desna polutka mozga mogla bi isto tako stimulirati hipofizu na oslobađanje endorfina i na taj način modulirati osjet boli (32). Nadalje, prema Schollu i sur. audioterapija u bolesnika smještenih u JIL pokazala je učinak na smanjenje sistoličkog i srednjeg arterijskog tlaka što dodatno može poboljšati raspoloženje i opće stanje pacijenta. Prema tome, glazba bi mogla imati utjecaj na percepciju boli poboljšanjem raspoloženja, smanjenjem anksioznosti i distrakcijom od boli (33,35).

Schorr i sur. su u istraživanju učinaka glazbe na kroničnu bol ispitanicima omogućili odabir najdraže glazbe i pokazali učinkovitost u smanjenju boli, dok su Liu i sur. omogućili roditeljama tijekom porođaja izbor između nekoliko žanrova glazbe - klasične glazbe, dječjih pjesama, lagane glazbe i kineske religiozne glazbe, odnosno glazbe koja je instrumentalna, tiha, sporog tempa, ponavljajućeg ritma i niskog tonaliteta (32,33). Liu i sur. pokazali su učinkovitost audioterapije u latentnoj fazi porođaja, međutim, nisu zabilježili isti učinak u aktivnoj fazi porođaja s ponuđenim vrstama glazbe (32). Dehcheshmeh i sur. uspoređivali su akupresuru i audioterapiju kao metode analgezije pri porođu. Njihovo istraživanje je također pokazalo učinkovitost audioterapije u smanjenju boli pri porođaju, a glazba koju su slušale roditelje bila je zvuk valova ili klavira preko slušalica na ušima (34).

Nije do kraja razjašnjeno zbog čega glazba u aktivnoj fazi porođaja nema učinka na bol. Među objašnjenjima spominje se da roditeljama kod pojačanja boli glazba nije dovoljna distrakcija, te da u toj fazi bivaju fokusirane upravo na porođaj i bol, i da se vrsta glazbe više ne poklapa jačinom i tempom s fazom poroda.

Aromaterapija

Kod aromaterapije koriste se eterična ulja biljaka koja se utrljavaju u kožu, dodaju u vodu ako se porođaj odvija u vodi, ili se koristi za inhalaciju u obliku pare ili dima. Najčešće su to eterična ulja kadulje, đumbira, limunske trave, peperminta, lavande, tamjana ili man-

darine. Ova metoda nije pokazala učinkovitost, ali ne izaziva štetu osim moguće alergijske reakcije (23).

Biofeedback

Primjenom uređaja za *biofeedback* može se postići kontrola psihičkog i fizičkog odgovora na stres i bol (36). *Biofeedback* je relativno nova metoda postizanja analgezije, ali je rijetko dostupna s obzirom na potrebu za relativno skupom opremom i educiranim osobljem.

ZAKLJUČAK

Analgezija za porođaj postaje standard u opstetričkoj anesteziologiji. Do danas je razvijen veći broj metoda obezboljenja porođaja čija primjena često ovisi o raspoloživim resursima, algoritmima pojedinih ustanova, a sve više i o željama samih roditelja koje dolaze sve bolje informirane o vrstama analgezije te indikacijama i kontraindikacijama za primjenu pojedine metode. Upravo zbog toga se sve češće javljaju zahtjevi za drugim farmakološkim i nefarmakološkim metodama analgezije kao alternativom tradicionalno korištenim parenteralnim analgeticima ili regionalnoj analgeziji. Dušični oksidul se u mnogim europskim zemljama pokazao kao dobra metoda koja se koristi već dugi niz godina. Smjesa dušičnog oksidula i kisika postaje dostupna i u našim rodilištima te ćemo uskoro imati i vlastitih iskustava.

Nefarmakološke metode naročito su privlačna alternativa za roditelje sklone što prirodnijem stilu života pa tako i porođaja. Provedena istraživanja, međutim, ukazuju da je njihov učinak na kontrolu porođajne boli često ograničen. Akupunktura, hipnoza i *biofeedback* mogle bi biti prihvatljiva alternativa tradicionalnim metodama regionalne ili sistemske porođajne analgezije. Ograničavajući faktor njihove šire primjene leži u nedostatku odgovarajuće opreme, a ponajviše u manjku educiranog osoblja.

U svakom slučaju širenje palete raspoloživih metoda analgezije tijekom porođaja postaje izazov moderne anesteziološke službe u porodničtvu i faktor koji bi mogao značajno povećati zadovoljstvo roditelja, a time i status i ugled pojedine ustanove.

L I T E R A T U R A

1. Lowe NK. The nature of labor pain. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: S16.
2. Ranta P, Spalding M, Kangas-Saarela T i sur. Maternal expectations and experiences of labour pain - options of 1091 Finnish parturients. Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39: 60-6.

3. Burden RJ, Janke EL, Brighthouse D. Hyperventilation-induced unconsciousness during labour. *Br J Anaesth* 1994; 73: 838-9.
4. Shnider SM, Abboud TK, Artal R i sur. Maternal catecholamines decrease during labor after lumbar epidural anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 13-5.
5. Scull TJ, Hemmings GT, Carli F i sur. Epidural analgesia in early labour blocks the stress response but uterine contractions remain unchanged. *Can J Anaesth* 1998; 45: 626-32.
6. Hiltunen P, Raudaskoski T, Ebeling H, Moilanen I. Does pain relief during delivery decrease the risk of postnatal depression? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 257-61.
7. Eisenach JC, Pan PH, Smiley R i sur. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain* 2008; 140: 87-94.
8. Zaers S, Waschke M, Ehler U. Depressive symptoms and symptoms of post-traumatic stress disorder in women after childbirth. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2008; 29: 61-71.
9. Miyakoshi K, Tanaka M, Morisaki H i sur. Perinatal outcomes: intravenous patient-controlled fentanyl versus no analgesia in labor. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 783-9.
10. Van de Velde M, Carvalho B. Remifentanyl for labor analgesia: an evidence-based narrative review. *Int J Obstet Anesth* 2016; 25: 66-74.
11. Collins MR, Starr SA, Bishop JT, Baysinger CL. Nitrous Oxide for Labor Analgesia: Expanding Analgesic Options for Women in the United States. *Rev Obstet Gynecol* 2012; 5(3-4): e126-e131
12. Richardson MG, Lopez BM, Baysinger CL. Should nitrous oxide be used for laboring patients. *Anesthesiol Clin* 2017; 35(1): 125-43.
13. Brown SM, Sneyd JR. Nitrous oxide in modern anaesthetic practice. *BJA Educ* 2016; 16 (3): 87-91.
14. Jones L, Othman M, Dowswell T i sur. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD009234.
15. Web: Satpathy HK, Fleming AD, Fossen KA, Frey DR. Transvaginal pudendal nerve block Dostupno na URL adresi: <http://emedicine.medscape.com/article/83078-overview#a4> Datum pristupa informaciji: 18. kolovoza 2016.
16. Makvandi S, Latifnejad Roudsari R, Sadeghi R, Karimi L. Effect of birth ball on labor pain relief: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 1679-86.
17. Lukasse M, Rowe R, Townend J, Knight M, Hollowell J. Immersion in water for pain relief and the risk of intrapartum transfer among low risk nulliparous women: secondary analysis of the Birthplace national prospective cohort study, MCN *Am J Matern Child Nurs* 2015; 40(4): 210-1
18. Odent M. Can water immersion stop labor? *J Nurse Midwifery* 1997; 42: 414-6.
19. Benfield RD, Hortobágyi T, Tanner CJ i sur. The effects of hydrotherapy on anxiety, pain, neuroendocrine responses, and contraction dynamics during labor. *Biol Res Nurs* 2010; 12: 28-36.
20. Simkin PP, O'hara M. Nonpharmacologic relief of pain during labor: systematic reviews of five methods. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 131-59.
21. Reynolds JL. Practice tips. Intracutaneous sterile water injections for low back pain during labour. *Can Fam Physician* 1998; 44: 2391-2.
22. Ozgoli G, Mobarakabadi SS, Heshmat R, Majd HA, Sheikhan Z. Effect of LI4 and BL32 acupressure on labor pain and delivery outcome in the first stage of labor in primiparous women: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2016; 29: 175-80.
23. Arendt KW, Tessmer-Tuck JA. Nonpharmacologic labor analgesia. *Clin Perinatol* 2013; 40(3): 351-71.
24. Stux G, Berman B, Pomeranz B., Basics of Acupuncture. Springer Science & Business Media, 2003.
25. Dong C, Hu L, Liang F, Zhang S. Effects of electroacupuncture on labor pain management. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291(3): 531-6.
26. Akbarzadeh M, Masoudi Z, Hadianfard MJ, Kasraeian M, Zare N. Comparison of the Effects of Maternal Supportive Care and Acupressure (BL32 Acupoint) on Pregnant Women's Pain Intensity and Delivery Outcome. *J Pregnancy* 2014; Article ID 129208, 7 pages
27. Lee MK, Chang SB, Kang DH. Effects of SP6 acupressure on labor pain and length of delivery time in women during labor. *J Altern Complement Med* 2004; 10: 959-65.
28. Hjelmstedt A, Shenoy ST, Stener-Victorin E i sur. Acupressure to reduce labor pain: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1453-9.
29. Cyna AM, McAuliffe GL, Andrew MI. Hypnosis for pain relief in labour and childbirth: a systematic review. *Br J Anaesth* 2004; 93: 505-11.
30. Dowswell T, Bedwell C, Lavender T, Neilson JP. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for pain relief in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD007214.
31. East CE, Begg L, Henshall NE i sur. Local cooling for relieving pain from perineal trauma sustained during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD006304.
32. Liu YH, Chang MY, Chen CH. Effects of music therapy on labour pain and anxiety in Taiwanese first-time mothers. *J Clin Nurs* 2010; 1065-72.
33. Schorr JA. Music and pattern change in chronic pain. *ANS. Advances in Nursing Science* 1993; 15: 27-3.
34. Dehcheshmeh FS, Rafiei H. Complementary and alternative therapies to relieve labor pain: A comparative study between music therapy and Hoku point ice massage. *Complement Ther Clin Pract* 2015; 21(4): 229-32.
35. Browning CA. Using music during childbirth. *Birth* 2000; 27: 272-6.
36. Barragán Loayza IM, Solà I, Juandó Prats C. Biofeedback for pain management during labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD006168.

SUMMARY

IS THERE ALTERNATIVE TO PARENTERAL OR NEURAXIAL ANALGESIA FOR LABOR AND DELIVERY?

I. BRKIĆ¹, T. KLANCIR¹ and I. ŠKLEBAR^{1,2}

¹*Sveti Duh University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine, Zagreb* and ²*Croatian Catholic University, Osijek School of Medicine, Bjelovar High Technical School, Bjelovar, Croatia*

Women describe labor pain as the most severe pain they have experienced in their lives. Labor pain is usually treated with neuraxial analgesia or parenteral drugs. However, since these methods may have severe side effects on both the mother and the child, there is a growing interest in treating the pain with other pharmacological and nonpharmacological analgesic methods. Less frequently used methods such as inhalation of nitrous oxide with oxygen or pudendal nerve blockade are also effective and useful, especially in pregnant women who have a contraindication or refuse neuraxial analgesia. The growing interest in more natural labor has resulted in researching and introducing a range of nonpharmacological methods of labor analgesia such as acupuncture or acupressure, hypnosis, transcutaneous electrostimulation, water or ball delivery, audiototherapy, and others. Nonpharmacological analgesic methods do not achieve complete elimination of pain; instead, pain is alleviated using different psychological and mechanical stimuli. Nonpharmacological and less frequently used pharmacological methods of pain relief have shown different levels of effectiveness and, depending on this, they should have their place in the treatment of labor pain.

Key words: acupressure, acupuncture, aromatherapy, audiototherapy, birth ball, hypnosis, immersion in water, injections of sterile water, labor pain, nitrous oxide, pudendal block, TENS

PERSON-CENTERED MEDICINE IN A PATIENT WITH IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR: THE IMPORTANCE OF COMMUNICATION AND EDUCATION

MONIKA ŠERIĆ¹, MARIJANA BRAŠ^{2,3}, VELJKO ĐORĐEVIĆ³ and DAVOR MILIČIĆ^{3,4}

¹Dubrava University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, ²Zagreb University Hospital Centre, Department of Psychological Medicine, ³University of Zagreb, School of Medicine and ⁴Zagreb University Hospital Centre, Department of Cardiovascular Diseases, Zagreb, Croatia

Implantable cardioverter defibrillators (ICDs) are the most effective treatment for life-threatening ventricular arrhythmias, reducing mortality in patients at a high risk of sudden cardiac death (SCD). Although physical benefits of ICD are unquestionable, ICD implantation is a stressful event for patients. It may cause problems in adaptation to the device and deteriorate patient quality of life (QOL). At the same time QOL is influenced by cardiac disease, as well as by psychosocial adjustment to the changed life situation. ICD recipients commonly experience fear, anxiety and depression, which may occur as a result of concern about their health, lack of understanding how the ICD works, activates and feels, and unpredictability of receiving ICD shocks. ICD-related fears and concerns, especially about the often painful ICD discharges, have been identified as a major determinant of psychological distress and impaired QOL. Also, stress and anxiety can potentiate pathological processes that increase the risk of SCD. The objective of this paper is to present a peculiar case of a young woman having experienced frequent ICD activations, the impact of the device implantation on her psychological status, and how educating others helped her cope with the life with ICD.

Key words: defibrillators; chronic disease; communication; education, medical

Address for Correspondence: Prof. Marijana Braš, MD, PhD
University of Zagreb School of Medicine
Department of Psychological Medicine
Zagreb University Hospital Centre
Kišpatićeva 12
HR-10 000 Zagreb, Croatia
E-mail: predstojnik.cmz@kbc-zagreb.hr

INTRODUCTION

Sudden cardiac death (SCD) is the leading cause of morbidity and mortality in Croatia and a major public health concern (1). Most SCDs are triggered by ventricular arrhythmia (2). Major clinical trials have consistently shown implantable cardioverter defibrillators (ICDs) to be superior to antiarrhythmic drugs in the treatment of life-threatening ventricular arrhythmias, reducing mortality in patients at high risk of SCD (3). Although medical benefits of ICD are unquestionable (4-7), many patients who receive an ICD shock develop some form of psychological distress in the aftermath (8). A typical ICD recipient faces the challenges of life with both cardiac disease and ICD therapy. These may include fear of recurrent arrhythmia,

sudden death, proper functioning of the device, and feeling of the loss of control over ICD discharge (9). Therefore, a number of ICD patients show psychosocial adjustment difficulties and at least 30% of them manifest clinically significant levels of anxiety and depressive symptoms (10). Our patient was one of those recipients. In this paper, we present how communicating with other patients, medical staff and students, and later educating them about life with chronic illness helped her cope with her psychosomatic condition. Additionally, by her case we present a good example of person-centered medicine applied in clinical practice, which emphasizes that health is not just the absence of the disease, but an interaction of biological, psychological, social and spiritual factors within the individual (Fig. 1) (11).

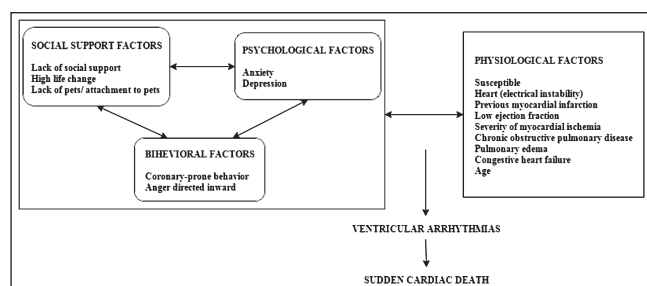


Fig. 1. *Holistic model of cardiovascular health (based on Thomas et al. 2001).*

CASE REPORT

A 29-year-old female patient was admitted to the hospital in poor general condition, highly febrile, tired and weak. She was diagnosed with interstitial pneumonia of unknown etiology. During follow-up examination 3 weeks later, the patient complained about malaise, dyspnea on exertion and occasional palpitations. Physical examination revealed abnormalities in her heart rhythm. Further cardiologic evaluation showed significantly reduced systolic function of the heart with the heart ejection fraction of 35%. Based on echocardiogram findings, dilated cardiomyopathy was diagnosed. The patient was prescribed a beta-blocker, an antiarrhythmic (amiodarone) and an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor (ramipril).

Her condition worsened 5 years later by amiodarone-induced hyperthyroidism. The patient felt tightening pain on the left side of the chest, palpitations and shortness of breath at rest. The 24-hour ECG Holter monitoring showed paroxysmal ventricular tachycardia and ventricular extrasystoles, while echocardiography revealed her ejection fraction to be reduced to 30%, so the ICD implantation was indicated for primary prevention of SCD.

During postoperative hospitalization, ICD activated for the first time. The patient likened the feeling to "being hit in the chest by train" and described the pain as the most horrible she had ever experienced. A month after the implantation, ICD device activated 28 times throughout two evenings, each time delivering shock therapy to her heart.

In the next five years, she was hospitalized seven times for characteristic arrhythmia symptoms and numerous ICD activations with electric shocks, some of which made her lose consciousness and fall down.

The patient started feeling depressed and anxious about her health. When she first sought psychiatric help, she was afraid that ICD might suddenly activate, especially when she was alone. She reported feeling tired but too scared to sleep for fear that she would not wake up.

Also, any kind of stimulus on the left side of her chest, where the device was placed, would create the feeling of ICD activation. The patient started avoiding physical activity and situations that might cause ventricular tachycardia and consequently activate ICD. She expressed concern about the future and admitted being preoccupied with thinking about her illness.

The patient's psychological distress resulted in many unanswered questions she had about her new condition. Encouraged and supported by her psychotherapist, she decided to help other people coping with the same disease, facing the same problems, using information and sources that helped her. Learning how to give and receive feedback enabled her to explore and understand even better the experiences she had. Moreover, she started educating people by sharing her needs, concerns and priorities. She attended Fundamental of Medical Skills classes at the School of Medicine and talked to students about the importance of communication in medicine, honestly answering all of their questions. Further, as a guest lecturer she presented her case and experiences at several conferences. She also got involved in the work of different support groups, speaking openly about her fears and concerns, sharing information that helped her cope with everyday issues. The patient's role as an educator for other patients, their families, medical students, doctors and other medical staff had multiple benefits. It presented a unique opportunity to learn from an "expert by experience" about patient-provider communication, about the nature of suffering and loss. Also, it resulted in increasing awareness and empathy for the patient, while at the same time it reduced her psychological distress.

After the ICD battery replacement procedure, the patient's physical condition improved. Arrhythmic events became less frequent, resulting in fewer device activations. Consequently, the patient's psychological status improved, anxiolytic therapy was no longer needed and her QOL improved significantly.

DISCUSSION

Studies show that a significant proportion of ICD patients experience anxiety, depression, or both (12). This may result from a number of factors, such as exposure to mood-destabilizing experiences (surviving sudden cardiac arrest, undergoing long hospitalization and invasive procedures), concern about the severity of their cardiac condition, or apprehension of how the ICD works, looks and feels (13,14). Psychological recovery of those patients is significantly influenced by the experience of an ICD shock, which destroys their defense mechanisms, erodes confidence and creates uncertainty about the future. The unpredictability of

shock occurrence amplifies patient concerns of where another shock will happen and who will witness it (15). In addition, the fear of pain reduces patient physical and social functioning. Fear reinforces avoidance of activities such as exercise because physical symptoms (e.g., elevated heart rate) are perceived by patients as dangerous. Those patients also avoid shopping centers, public transport or any places where having a shock would be inconvenient or embarrassing (16). Young people find these ICD-related inconveniences especially difficult to deal with (17), as they bring into question many things they used to do or planned to do before ICD implantation. For example, their ability to have children, to drive, to have intimate contacts, to travel and pass through metal detectors, to use cell phones or different household appliances, all of which could seriously deteriorate their QOL.

Because of the complexity of these devices, there is a tendency to focus mainly on their technical aspects. Person-centered medicine has emerged as a response to the organ-specific, technical, fragmented medical treatment and care (18). This movement is growing toward the formulation of a medicine of the person (of the totality of the person's health, including the ill and positive aspects), for the person (to assist the fulfillment of the person's life project), by the person (with clinicians as full human beings, professionally competent, and with high ethical aspirations), and with the person (19). It insists on the collaborative partnership when working with patients and their families, both in diagnostic and therapeutic processes, and views the patient as a person with biological, psychological, social and spiritual needs (20). Fulfillment of these needs depends on communication skills, since communication is an integral part of any relationship with patients and their families, and as such represents the key to the success of a medical team. It has an impact on patient experience of care, improves patient adherence to treatment regimens, clinical outcomes, quality of care, and their safety, contributes to teamwork and cultural sensitivity, and reduces medical malpractice risk. Patient experience of their illness, knowledge about it, and nature of the illness are all intertwined in medical decisions and outcomes (21). Considering that patients are experts in their own lived experiences, they need to be included in health professional education. In fact, their role has been acknowledged throughout history, with Sir William Osler stating that "the best teaching is that taught by the patient himself" (22). Patient-centered practice and education needs to progress from the patient's passive bedside or office role. It should include a direct and active engagement of patients in the teaching process, thus enabling open and explicit sharing of wishes and values, wants, needs and preferences that reflect patient centeredness. There is good evidence that such approaches lead to actual improvements in patient outcomes (23).

CONCLUSIONS

The core of the medical profession has always been the relationship between the health professional and the person seeking assistance. Education is the critical component in this process, for it is the intervening variable in development of the culture of health and medicine as a culture of life.

Appropriate education and support should necessarily be provided for ICD patients, both before and after the implantation. This can be done at facilities where ICDs are placed, by web-based programs, informative leaflets and support groups. Also, continued psychological monitoring and support may be needed in patients who have received shock, to reduce mood disturbances, fears and concerns, and to promote better QOL.

Moreover, medical education requires a revised approach to the teaching of clinical and communication skills, and inclusion of person-centered medicine. It must emphasize chronic illness care, interprofessional teamwork, and working in partnership with patients and their families. One way to address these needs is to involve patients as teachers in longitudinal interprofessional educational programs grounded in the principles of patient-professional partnerships and shared decision-making.

REFERENCES

1. Croatian National Institute of Public Health. Croatian Health Service Yearbook 2016. Zagreb: web edition 2017. Available at URL: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/10/Ljetopis_2016_IX.pdf
2. Wallace RL, Sears SF Jr, Lewis TS, Griffis JT, Curtis A, Conti JB. Predictors of quality of life in long-term recipients of implantable cardioverter defibrillators. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22: 278-81.
3. AVID Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
4. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-54.
5. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS *et al.* Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-302.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ *et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.

7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
8. Sears SF, Kirian K. Shock and patient-centered outcomes research: is an ICD shock still a critical event? *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 1437-41.
9. Fricchione GL, Olson LC, Vlay SC. Psychiatric syndromes in patients with the automatic implantable cardioverter defibrillator: anxiety, psychological dependence, abuse, and withdrawal. *Am Heart J* 1989; 117: 1411-4.
10. Sears SF Jr, Todaro JF, Lewis TS, Sotile W, Conti JB. Examining the psychosocial impact of implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Clin Cardiol* 1999; 22: 481-9.
11. Thomas SA, Friedmann E, Kelley FJ. Living with an implantable cardioverter defibrillator: a review of the current literature related to psychosocial factors. *AACN Clin Issues* 2001; 12: 156-63.
12. Sola CL, Bostwick JM. Implantable cardioverter-defibrillators, induced anxiety, and quality of life. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 232-7.
13. Vlay SC. Psychosocial aspects of surviving sudden cardiac death. *Clin Cardiol* 1984; 8: 237-43.
14. Sears SF, Lewis TS, Kuhl EA, Conti JB. Predictors of quality of life in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Psychosomatics* 2005; 46: 451-7.
15. Schuster PM, Phillips S, Dillon SL, Tomich PL. The psychological and physiological experiences of patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Rehabil Nurs* 1998; 23: 30-7.
16. Lemon J, Edelman S, Kirkness A. Avoidance behaviors in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Heart Lung* 2004; 33: 176-82.
17. Sears SF Jr, Burns JL, Handberg E, Sotile WM, Conti JB. Young at heart: understanding the unique psychosocial adjustment of young implantable cardioverter defibrillators recipients. *PACE* 2001; 24: 1113-7.
18. Snaedal J. Components of person-centered medicine in medical treatment and care. *Int J Pers Cent Med* 2012; 21: 29-32.
19. Mezzich JE. Building person-centered medicine through dialogue and partnerships: perspective from the international network for person-centered medicine. *Int J Pers Cent Med* 2011; 1: 10-3.
20. Mead N, Bower P. Patient-centredness: a conceptual framework and review of the empirical literature. *Soc Sci Med* 2000; 51: 1087-110.
21. Đorđević V, Braš M, Brajković L. Person-centered medical interview. *Croat Med J* 2012; 53: 310-3.
22. Osler W. The hospital as college. In: *Aequanimity with other addresses to medical students, nurses and practitioners of medicine*. Chapter XVI. London: HK Lewis, 1904.
23. Fiddes PJ, Brooks PM, Komesaroff P. The patient is the teacher: ambulatory patient-centred student-based interprofessional education where the patient is the teacher who improves patient care outcomes. *Intern Med J* 2013; 43: 747-50.

SAŽETAK

MEDICINA USMJERENA OSOBI KOD PACIJENTA S IMPLANTABILNIM KARDIOVERTER DEFIBRILATOROM: VAŽNOST KOMUNIKACIJE I EDUKACIJE

M. ŠERIĆ¹, M. BRAŠ, V. ĐORĐEVIĆ i D. MILIČIĆ

¹Klinička bolnica Dubrava, Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, ²Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za psihološku medicinu, ³Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet i ⁴Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Zagreb, Hrvatska

Implantabilni kardioverter defibrilatori (ICD) danas su najučinkovitija metoda liječenja životno ugrožavajućih ventrikulskih aritmija, čime smanjuju pojavu nagle srčane smrti u visoko rizičnih bolesnika. Iako je korist ICD u poboljšanju tjelesnog zdravlja neosporna, implantacija je za bolesnika stresan događaj. Može doći do poteškoća u procesu psihosocijalne prilagodbe bolesnika na život s uređajem te pogoršanja kvalitete života. U tih su osoba česti strah, anksioznost i depresija. Nastaju kao posljedica zabrinutosti za vlastito zdravstveno stanje, nedovoljne obaviještenosti o kirurškom postupku i načinu rada ICD, ograničenjima u svakodnevnom životu te nepredvidljivosti aktivacije uređaja. Upravo ta strahovanja i zabrinutosti, osobito nakon iskustva bolnog ICD elektrošoka, najviše uzrokuju psihološki nemir kod bolesnika. Dodatno, stres i anksioznost mogu potencirati patološke procese koji povećavaju vjerojatnost iznenadnog srčanog aresta. Cilj je ovoga rada prikazati slučaj mlade žene koja je nakon implantacije ICD doživjela brojne i učestale aktivacije uređaja, često praćene elektrošokom, naglasiti utjecaj koji je to iskustvo imalo na njeno psihološko stanje te pokazati na koji joj je način poduka pomogla nositi se s novonastalom životnom situacijom.

Ključne riječi: defibrilatori implantabilni, kronična bolest, komunikacija, izobrazba medicinska

NONCARDIOGENIC PULMONARY EDEMA AFTER CESAREAN SECTION

VESNA VUCELIĆ and ŽELJKO VUČIČEVIĆ

Sestre milosrdnice University Hospital Centre, University of Zagreb School of Medicine, University Department of Medicine, Department of Intensive Care Medicine, Zagreb, Croatia

Acute dyspnea during and after pregnancy should bring a number of important conditions to the mind of a physician. Pulmonary embolism, amniotic fluid embolism, pneumonia, aspiration and pulmonary edema must be considered. Although pulmonary edema is a very rare condition, the most common contributing factors include the administration of tocolytic agents, underlying cardiac disease, iatrogenic fluid overload and preeclampsia. We report on a case of noncardiogenic pulmonary edema in a 36-year-old woman a few hours after cesarean section. The acute event was probably due to iatrogenic fluid overload combined with hemodynamic effects of oxytocin in interaction with hemodynamic changes at the end of pregnancy. The patient was successfully treated with diuretics and oxygen therapy, and after a few hours her chest radiograph and respiratory status were normal.

Key words: noncardiogenic pulmonary edema, cesarean section, iatrogenic fluid overload

Address for Correspondence: Vesna Vucelić, MD
Sestre milosrdnice University Hospital Centre
University Department of Medicine
Department of Intensive Care Medicine
Vinogradska cesta 29
HR-10000 Zagreb, Croatia
Phone: +385 1 3787 955; Fax: +385 1 3787 788
Mobile phone: +385 98 613 826;
E-mail: vesnavucelic@gmail.com

INTRODUCTION

Pulmonary edema is a rare complication in pregnancy and it can present in the antepartum, intrapartum and postpartum period. The most common causes are preexisting cardiac disease (25.5%), cardiac failure secondary to tocolytic use (25.5%), iatrogenic fluid overload (21.5%) and preeclampsia (18%) (1,2). We must also keep in mind sepsis and multiple gestations. In total, 0.08% of pregnancies are complicated by acute pulmonary edema (3). The accumulation of fluid in the interstitial and alveolar space can impair gas exchange. Early recognition by health care providers and appropriate interventions are essential (4).

We present a case of acute noncardiogenic pulmonary edema in a 36-year-old female following cesarean section, which was successfully treated with diuretics and oxygen therapy.

CASE REPORT

A 36-year-old woman was transferred from Department of Gynecology and Obstetrics to our Intensive care unit (ICU) due to progressive dyspnea after cesarean section. She had no history of cardiac disease, hypertension, allergies or respiratory tract infection. Three weeks before delivery, she noticed progressive hand and lower limb swelling. In the 28th week of pregnancy, gestational diabetes was diagnosed and treated with diabetic diet. During 2011, she was treated for ovarian hyperstimulation syndrome with consequential chronic, small, left pleural effusion. This was her second, spontaneous pregnancy. Day before and on the day of surgery, she received in total 2500 mL of saline infusion, followed by 520 mL of concentrated red blood cells and 35 IU of oxytocin i.v. The newborn's Apgar score was 10/10. Eight hours later, she started to complain of dyspnea and cough.

Upon arrival to the ICU, physical examination showed reduced breath sounds, crepitations on the right side of the lungs, tachycardia up to 110 bpm, blood pressure of 150/90 mm Hg, respiratory rate of 25 breaths/min, and oxygen saturation on pulse oxymetry of 89% on room air. Apart from sinus tachycardia, the electrocardiogram was normal. An urgent chest x-ray was done in Fowler's position and was indicative of pulmonary edema with small, chronic left pleural effusion (Fig. 1). Echocardiography was within the normal limits. Laboratory tests revealed only slightly increased values of white blood cells, C-reactive protein, and D-dimers. Procalcitonin level was normal. Capillary blood gas analysis was as follows: pH 7.48, $p\text{CO}_2$ 3.6 kPa, base excess -2.0 mmol/L, bicarbonates 19.9 mmol/L, $p\text{O}_2$ 6.89 kPa, and oxygen saturation 89%.

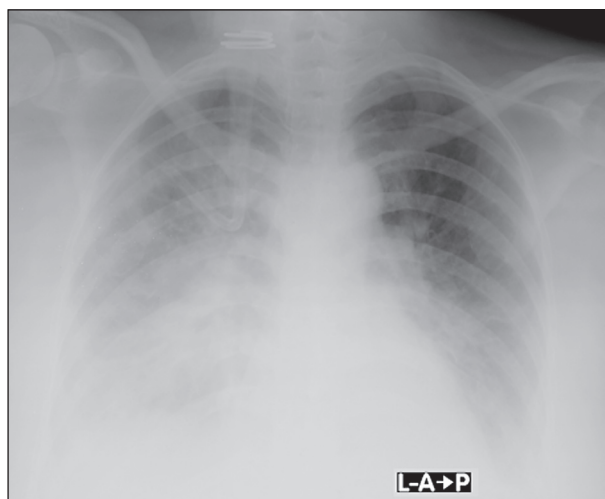


Fig. 1. Noncardiogenic pulmonary edema with small left pleural effusion.



Fig. 2. Follow up radiograph: resolved pulmonary edema 24 hours after therapy.

The immediate treatment consisted of oxygen (4 L/min by nasal catheter), 40 mg of furosemide intravenously, and low molecular weight heparin prophylaxis. Diuretic therapy was continued for the next 24 hours until the total urine output reached 5500 mL. Two days later, clinical and laboratory findings were normal, and chest x-ray showed complete resolution of pulmonary edema. Oxygen saturation was 96% on room air, and the patient was discharged from the hospital.

DISCUSSION

As mentioned before, during delivery there are many causes of acute dyspnea of cardiogenic and noncardiogenic origin. Regardless of its low incidence, morbidity and mortality are significant (5). As in our patient, the most common cause of pulmonary edema is iatrogenic fluid overload. A series of physiologic events result in major alterations in intravascular volume. Blood volume increases by 45 percent by the third trimester of pregnancy, intracapillary pressure rises, intravascular oncotic pressure falls secondary to hemodilution, and cardiac output increases by 1 to 1.5 L/min. These hemodynamic changes are a consequence of decreased excretion of water and sodium that occurs due to the effects of the gravid uterus (6,7). Rapid infusion of 0.9% saline solution, transfusion of concentrated red blood cells with preexisting increased blood volume, and salt and water retention secondary to the administration of oxytocin, made our patient volume overloaded. Oxytocin causes water intoxication due to its antidiuretic effect, usually when it is administered in high doses (40-50 IU) and combined with fluid overload. Therefore, a slow intravenous drip of oxytocin is recommended to avoid this adverse effect (4,8,9). Echocardiography should be the key tool to exclude the silent cardiac disease (4). Once diagnosed, patients should be managed with oxygen therapy, diuretics and close observation. A small percentage of patients may need mechanical ventilation.

CONCLUSION

Acute pulmonary edema after delivery has a wide variety of etiologies, and it can be a life-threatening complication. Appropriate resuscitation is a priority. This syndrome responds rapidly to diuretics and oxygen administration, and clinical improvement is normal within 24 hours.

REFERENCES

1. Farrer J, Sullivan JT. Pulmonary edema in pregnancy. In: Pacheco LD, Saade GR, Hankins GDV, eds. Maternal Medicine. Fali grad izdanja: McGraw-Hill, 2015; 137-55.
2. Popović-Grle S, Vrbica Ž, Turčić P. Plućne bolesti i trudnoća. In: Đelmiš J, Orešković S *et al.* Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada, 2014: 504-16. (in Croatian)
3. Dunne C, Meriano A. Acute postpartum pulmonary edema in a 23-year-old woman 5 days after cesarean delivery. CJEM 2009; 11: 178-81.
4. Tandale SR, Patil SS, Raje D, Siddiqi M. Acute pulmonary edema following caesarean delivery. J Clin Case Rep 2015; 5: 1. Available at URL: <http://dx.doi.org/10.4172/2165-7920.1000481> (accessed on Jan 27, 2015)
5. Ho MP, Cheung WK, Tsai KC. Acute postpartum pulmonary edema: a case report. J Emerg Crit Care Med 2010; 21: 157-60.
6. Bhattacharya AK. A 24-year-old woman with pulmonary edema after labor and delivery. Lung India 2006; 23: 133-4.
7. Vrsalović M. Kardiovaskularne bolesti tijekom trudnoće. In: Košec V, Kuna K, eds. Intrapartalni nadzor. Zagreb: Medicinska naklada, 2017; 182-8. (in Croatian)
8. Heytens L, Camu F. Pulmonary edema during cesarean section related to the use of oxytocic drugs. Acta Anaesthesiol Belg 1984; 35: 155-64.
9. Prueksaritanond S, Ali AM, Aronu GN *et al.* An uncommon cause of shortness of breath in a young puerpera. Case Rep Obstet Gynecol Volume 2013, Article ID 710620. Available at URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/710620> (accessed on Mar 5, 2013)

SAŽETAK

NEKARDIOGENI EDEM PLUĆA NAKON CARSKOG REZA

V. VUCELIĆ i Ž. VUČIČEVIĆ

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za intenzivnu medicine, Zagreb, Hrvatska

Pojava akutne dispneje za vrijeme i nakon trudnoće treba pobuditi sumnju na nekoliko važnih diferencijalnih dijagnoza kao što su plućna tromboembolija, embolija amnionskom tekućinom, pneumonija, aspiracija i plućni edem. Plućni edem se javlja rijetko i obično je precipitiran tokolizom, već postojećom bolesti srca, volumnim preopterećenjem ili preeklampsijom. Opisujemo slučaj 36-godišnje bolesnice s nekardiogenim edemom pluća koji se manifestirao nekoliko sati nakon carskog reza kao rezultat volumnog opterećenja te istodobnog antidiuretskog djelovanja oksitocina i hemodinamskih promjena pred kraj trudnoće. Bolesnica je uspješno liječena diureticima i oksigenoterapijom. Nekoliko sati kasnije kontrolna slika srca i pluća i respiracijski status bili su normalni, a bolesnica nedugo zatim otpuštena iz bolnice.

Ključne riječi: nekardiogeni edem pluća, carski rez, jatrogeno volumno preopterećenje

DOKTOR JOSIP ŠKARIĆ (1887.-1975.) – PIONIRSKI POTHVATI NA POLJU JAVNOG ZDRAVSTVA NA PODRUČJU DALMACIJE U PRVOJ POLOVICI 20. STOLJEĆA

IVANA MARASOVIĆ ŠUŠNJARA¹, ANKICA SMOLJANOVIĆ¹, MLADEN SMOLJANOVIĆ^{1,2} i
MAJA VEJIĆ³

¹Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, ²Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Split i ³Sveučilište u Zagrebu, Filozofski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Počeci i zamah razvoja javnog zdravstva odvijaju se na današnjim prostorima Hrvatske u prvoj polovici 20-tog stoljeća, a jedan od pionira na tom području bio je i doktor Josip Škarić. Cilj ovog rada je prikazati život i rad doktora Josipa Škarića. Uz relevantne izvore podataka u radu je korištena i njegova autobiografija. Uspjesi postignuti na području javnog zdravstva u prvoj polovici 20-tog stoljeća na prostorima današnje Hrvatske, ujedno i Dalmacije, respektabilni su i zavrijeđuju posebnu pozornost u stručnim krugovima.

Ključne riječi: Hrvatska, Dalmacija, javno zdravstvo, Josip Škarić, prva polovica 20-tog stoljeća

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ivana Marasović Šušnjara, dr. med.
Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije
Služba za javno zdravstvo
Vukovarska 46
21 000 Split, Hrvatska
Tel. 091 530 31 36; e-pošta: ivana_ms@yahoo.com

UVOD

Prva polovica dvadesetog stoljeća iznimno je turbulentno razdoblje koje su obilježila dva svjetska rata s brojnim ekonomskim i socijalnim problemima praćenim nezadovoljavajućim zdravstvenim stanjem stanovništva. Sve je to uvjetovalo brojne društveno političke promjene koje nisu zaobišle ni naše prostore, a tražile su i promjene na području organizacije zdravstva.

Završetkom Prvoga svjetskog rata i slomom Austro-Ugarske Monarhije formira se nova država Kraljevina Srba, Hrvata i Slovenaca (kasnije Jugoslavija), a u njoj kao i u drugim europskim zemljama javlja se nova javno zdravstvena politika. Ekonomski i socijalni problemi izazvani ratom te teško zdravstveno stanje stanovništva, prisutnost velikog broja epidemijskih zaraznih bolesti te posebice socijalnih bolesti, iziskivali su nov, intenzivniji i sveobuhvatniji pristup. Javila se potreba za organiziranjem učinkovite higijensko-epidemiološke i preventivno-profilaktičke službe te općenito zdravstvenog sustava u kojem će medicinska pomoć biti dostupna širokim slojevima, a ne samo

malobrojn timerućnim ćlanovima društva, kako je to do tada bio slučaj (1).

Vodeću funkciju u kreiranju javno zdravstvene politike u Kraljevini Srba, Hrvata i Slovenaca preuzima doktor Andrija Štampar (2). Na podlozi ideja socijalne medicine, koje su našle plodno tlo na području zahvaćenom lošim zdravstvenim i socijalnim stanjem pućanstva, postavlja se novi obrazac u organizaciji zdravstvene službe, nova zakonska regulativa na području zdravstva te nova zaduženja ustanova i medicinskog osoblja (2).

Štampar pokreće i realizira obiman program formiranja razlićitih socijalno medicinskih ustanova na terenu ćime gradi preventivno-profilaktićku infrastrukturu i postiže impozantan uspjeh (2). Sve to ne bi bilo moguće bez kvalitetne profesionalne suradnje. Lijećnici okupljeni oko Štampara bili su lijećnici razlićiti od većine lijećnika tadašnjeg doba koji nisu bili spremni napustiti udobne prakse ili bolnice koje su lijećnicima jamćile prihode i status (3). To su bili lijećnici koji su „s velikom ljubavlju, poćrtvovanjem, jednom novom

ideologijom žilavo radila“ (4). Jedan od takvih liječnika, bio je i doktor Josip Škarić (sl. 1), a njegov doprinos u razvoju javnog zdravstva na području današnje Dalmacije u prvoj polovici 20-tog stoljeća prikazuje se u ovom radu.



Sl. 1. Doktor Josip Škarić (Izvor: Čurin, S, ur. 60 godina Zavoda za zaštitu zdravlja u Splitu)

DOKTOR JOSIP ŠKARIĆ

Josip Škarić rođen je 1887. godine u Postirama na otoku Braču u obitelji koja je posebnu pozornost obraćala obrazovanju. Stoga ne iznenađuje da su ga roditelji, usprkos skromnim materijalnim mogućnostima, uputili nakon pučke škole, vrlo rano, u dobi od 11 godina, na daljnje školovanje u Split.

„U Splitu sam kod tetke plaćao za hranu i spavanje 20 kruna. Moj otac je tek toliko mogao plaćati.“ (5).

Nakon gimnazije Škarić se odlučuje za studij medicine. Njegova odluka bila je vjerojatno produkt vremena u kojem je živio, vremena sveprisutnih oboljenja od zaraznih bolesti s posljedičnom smrtnosti koja nije zaobišla ni njegovu obitelj. Naime, u ranoj životnoj dobi preminula su mu dva brata „...jedan je brat umro od skrleta. Drugi četverogodišnji, od difterije.“ (5), dok je jedna sestra preminula od tuberkuloze neposredno prije njegovog odlaska na fakultet

„Praznici između mature i univerziteta za svakoga su najljepši praznici u životu. Ipak za mene nijesu bili... Moja mlađa sestra je oboljela u dvadesetoj godini od plućnog procesa. Najprije upala pluća, potom TBC bacil je razorio nježna pluća i onaj divni mladenački život... Govorio sam joj kako ću ja učiti medicinu te je izliječiti“ (5).

Medicinski fakultet upisuje u Pragu 1907. godine, zatim dio studija provodi u Innsbrucku i Beču gdje je 1913. promoviran u *Doktora sveukupne medicine* zajedno sa znamenitim kolegama Dragom Perovićem i Andrijom Štamparom (5). S Andrijom Štamparom se nije družio tijekom studija no suradnja s njim u kasnijem životu obilježila je njegov profesionalni put.

Nakon završetka studija vraća se u rodne Postire i prvo radno mjesto nalazi u Nerežišćima na otoku Braču. Primjećuje da se treba skrbiti o 2.500 žitelja, iako je u to vrijeme europski standard za jednog liječnika 1.000 stanovnika (5). Plaća je bila zavidna „...od godišnjeg prihoda sam imao toliko, da sam mogao solidno živjeti tri godine u Beču.“ (5), nasuprot zahtjevnim uvjetima rada koji su se uglavnom odvijali u kući bolesnika. „Onda se i kod najmanje temperature liječilo uz bolesnički krevet. Ambulanta je bila samo za malo-kiruške pothvate, zube, rane, kožne bolesti, zavoje, obične preglede. Svi ostali medicinski pregledi vršili su se na bolesničkom krevetu. Kod ozbiljnih bolesti kao tifusa, dizenterije, akutnog reumatizma, dječjih zaraznih bolesti, upale pluća, pleuritisa, znao je liječnik i po nekoliko puta dnevno posjećivati bolesnika, ostajući dugo uz njega i prateći tok bolesti. Bolničkih kreveta u gradu bilo je malo.“ (5), često u dramatičnim okolnostima

„Žalosna slika koja se na selu često može vidjeti. U potleušici s jednom niskom prostorijom oko kreveta poput snijega blijede majke šestero djece, a na krevetu, na nekoj izderanoj plahti – lokva krvi. Dijagnozu sam odmah postavio: abortus usred skliznuća. Nema nimalo ispeglanog bijelog ruha, a kamoli sterilnog. Tamponirao sam hitno vaginu krpama, koje su mi djeca dala. Poslao sam međutim muža, da donese sve potrebno. Po njegovu povratku, medikamentozno i ispravnom tamponadom jodoform gazom dočekaao sam sav sretan, spontano izbacivanje ploda. Te noći povrati sam se u zoru s kišom, koja nije prestajala, miran, zadovoljan sretan, da sam učinio ono, što sam mogao i da sam spasio mnogobrojnoj djeci majku.“ (5).

Nedugo zatim, početkom Prvog svjetskog rata biva novачen. Kao vojni liječnik djelovao je preko četiri godine u ratu, na raznim frontama, suočivši se s brojnim ratnim strahotama, gdje je trebao rješavati epidemije tada čestih zaraznih bolesti (tifusa, kolere...). Nerijetko je bio i u prilici pomoći mnogim mladim vojacima u izbjegavanju vojne obaveze jer je sam smatrao „da se ondašnji rat ne vodi za nas već protiv nas“ (5).

Nakon završetka Prvog svjetskog rata nalazi posao u Splitu i njegova profesionalna orijentacija započinje i podudara se s razvojem javnog zdravstva u Dalmaciji.

POČETCI RAZVOJA JAVNOG ZDRAVSTVA U DALMACIJI U PRVOJ POLOVICI 20-TOG STOLJEĆA

Kako bi se mogla sagledati veličina i razmjer djela koja su rezultirala počecima i razvojem javnog zdravstva u Dalmaciji, koje je se odvijalo sukladno počecima razvoja javnog zdravstva u novonastaloj državi Kraljevini Srba, Hrvata i Slovenaca (Jugoslaviji), potrebno je osvrnuti se na društvene i gospodarske prilike koje su vladale u to doba.

Bilo je to poslijeratno teško doba, nakon Prvog svjetskog rata, koji je ostavio duboke tragove teških ekonomskih prilika (6). U svemu i posvuda se ogledala oskudica i neimaština, što je imalo za posljedice nepovoljno socijalno-gospodarsko te demografsko stanje i kretanje (7).

Novonastala država bila je ponajprije agrarna zemlja, najzaostatija i politički najkonfliktnija država u Europi s golemim unutarnjim razlikama (8).

Unutar Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca Dalmacija se sastojala od triju upravno teritorijalnih područja: Šibenika, Splita i Dubrovnika (Zadar i otok Lastovo su od 1920. godine u sastavu Kraljevine Italije). Podjelom Kraljevine na oblasti (1922.-1929.) to se područje prostire između Splitske i Dubrovačke oblasti, s time da Splitska oblast uključuje otoke Pag, Rab i Krk. Nakon preimenovanja u Kraljevinu Jugoslaviju Dalmacija potpada pod Primorsku banovinu koja uključuje sjevernu i srednju Dalmaciju do Pelješca te srezove Mostar, Bugojno, Livno i Travnik (8). Prema statističkom godišnjaku iz 1931. Primorska banovina imala je 901.660 stanovnika, od čega se 83,53 % (753.164) bavi poljoprivedom, šumarstvom i ribarstvom (9). Polovica ih je posjedovala manje od 2 hektara obradivog zemljišta po obitelji (u to vrijeme vrlo brojnoj), dok je europski standard bio 1 hektar obradivog zemljišta za prehraniti 1 dušu (7). Nakon uništenja vinograda bolestima pepelnicom i žilogrizom, dvadesetih godina prošlog stoljeća nastupila je glad te snažan iseljenički val s dugotrajnim štetnim posljedicama (7).

Narod teško pristupačnih sela Dalmacije živio je u uvjetima *velike bijede i nevolje* (6)

„U jednoj prizemnoj kući s jednom prostorijom odjeljenom nekim ošitom od suhih grana u dva dijela živjeli su u jednoj polovici mlad tek oženjen čovjek sa ženom,

majkom i sestrom, a u drugoj polovini, stisnute jedna do druge, deset ovaca.“ (5), neznanja zbog nepismenosti (6)

Nepismenost u Hrvatskoj i Slavoniji prema popisu iz 1921. godine bila je 32,2 %, a u Dalmaciji 49,5 % (10). Pri tom u samoj Dalmaciji postojale su velike razlike. Tako je nepismenost na otocima bila između 5-10 %, dok se u Dalmatinskoj zagori kretala i do 90 % (6),

praznovjerja, nadriliječništva i raznih zlih običaja (6)

„Kod oboljelih od šarlaha neka seoska baba u jednom selu općine Trogir svojim prljavim prstima i noktima čistila je sekret s tonzila, i taj je rad obavljala od djeteta do djeteta, a da nije nikada ruke oprala i na taj način širila zarazu“ (5).

Dodatan problem stvarala je vodoopskrba. Vlastiti ili javni bunari često su presušivali. Lokve (prirodne i/ili umjetne) bile su ponegdje i jedini izlaz u opskrbi vodom pučanstva i stoke. U seoskim naseljima higijenskih vodoopskrbnih objekata nije bilo. Izvori vode bili su udaljeni od kuća i morala se donositi svakodnevno (7) (sl. 2).



Sl. 2. Donošenje vode u vučiji (Izvor: Fotodokumentacija Škole narodnog zdravlja Dr. Andrija Štampar u Zagrebu)

„Što to znači pitka voda, može da prosudi samo onaj, koji za života na satove išao da donese nešto vode, koja je često bila nečista i kaljužna. Narod je pio, a i danas u nekim krajevima još pije blatnu i kaljužnu vodu, u kojoj se nalaze žabe, štakori i ostala gamad uz životinjske i ljudske otpatke. Ta voda se filtrira, dotično samo oslobađa gamadi, kroz prljavo platno i tako pije.“

U takvim prilikama i u tim predjelima raditi i dovršiti jedan higijenski objekt sa pitkom vodom, znači osjećaj ispunjenja jedne ljudske dužnosti i osjećaj velikog zadovoljstva nad srećom i blaženstvom tog zapuštenog naroda, koji kad dobije tu vodu, često ne traži ništa više“ (6).

Osim toga, zbog slabe prometne infrastrukture, tek poneke ceste iz Napoleonovog doba, neredovitih parobrodskih linija, stanovništvo je bilo izolirano posebice u udaljenim selima (6,7). Stoga i ne iznenađuje tadašnje loše zdravstveno stanje stanovništva. Dalmacijom su harale akutne i kronične zarazne bolesti: malarija, tuberkuloza, trbušni tifus, amebna i bacilarna dizenterija, bruceloza, lishmanijaza i dječje zarazne bolesti, koje su imale i visoki letalitet oboljelog stanovništva. Pjegavi tifus također nije bio rijetkost, a broj slijepih osoba zbog trahoma nikad nije pravo zabilježen (11). Spolne bolesti bile su učestale. Tako je na primjer sifilis u nekim područjima Dalmacije i susjedne Bosne bio endemičan. Pretpostavlja se da je od malarije početkom 20. stoljeća u Dalmaciji bolovalo oko 100.000 ljudi te je bila najteži socijalno-zdravstveni problem. Endemski je postojala na području Sjeverne i Srednje Dalmacije kao i na području rijeke Neretve. (5). Znakove tuberkulozne bolesti imao je svaki deseti stanovnik Dalmacije (7). Epidemijska pojavnost bolesti „prljavih ruku“, crijevnih zaraza, bile su uobičajena sastavnica pobola stanovništva Dalmacije. Prema podacima zdravstvenih ustanova u Trogirskoj Zagori umire 60 do 100 djece do dobi od pet godina starosti zbog strašnih higijenskih prilika, nečistoće i slabe prehrane (12). Ovisnosti, posebice alkoholizam kao važan socijalno medicinski, ali i gospodarski problem, napose seoskog stanovništva, naglašen je u većini tadašnjih socijalno medicinskih izvješća (4-6,11), a sam Škarić navodi:

„Upotreba alkohola u Dalmaciji, mnogo više u zagorskim predjelima nego li u primorju i na otocima, taj bič ljudski bio je jedan od najopasnijih socijalnih zala.“ (5),

pri tom se složivši s Gladstoneom da

„Alkohol više hara od triju historičkih bičeva: glada, kuge i rata“ (5).

Zdravstvena je služba bila slabo organizirana, nerijetko nedostupna, a u zaleđu i ruralnim djelovima nije je ni bilo (4).

„Jedan nam je devedesetogodišnjak izjavio da u tim krajevima već 100 godina nije bio liječnik.“ (5).

Nedostatna zdravstvena služba bila je od presudne važnosti za nastanak i održavanje visokog pobola i pomora stanovništva ruralne Dalmacije tog doba (6,11). Trebalo ju je organizirati iz temelja izgradnjom i ustrojbom socijalno-medicinskih ustanova, asana-cijskih objekata te mijenjanjem higijenskih navika, tj. zdravstvenim prosjećivanjem širokih narodnih masa (8). Ove su temeljne odrednice reforme zdravstva na području Dalmacije provedene zahvaljujući osnutku i djelovanju dviju matičnih ustanova: Bakteriološke stanice i Antimalarične ustanove, utemeljenih 1922. godine (8) u čijem se radu prve istaknuo doktor Škarić.

BAKTERIOLOŠKA STANICA U SPLITU

Nakon završetka specijalizacije bakteriologije i serologije u Beču doktor Škarić vraća se u Split.

„Osjećao sam se zadovoljnim, sretnim i ponosnim na pomisao da ću organizirati i uvesti jednu novu, sasvim nepoznatu, najpozitivniju medicinsku disciplinu, u koju sam slijepo vjerovao, koju sam volio, bio uvjeren, da će ona biti od velike koristi našem narodu.“ (5).

No, otvoriti Stanicu nije bilo baš jednostavno. Pronalaženje prostora bio je mukotrpan posao.

„Obilazio sam dnevno Stambeni ured uvijek uzaludno, i kako mi je dao razumjeti simpatični tadašnji šef Stambenog ureda, i ubuduće uzaludno“ (5).

I vjerojatno bi tako i bilo da se nije poslužio lukavstvom i šefu Stambenog ureda rekao: „Upamtite da je u mojim rukama sudbina cijelog Splita.“ Nije me razumio i pitao me je razjašnjenje. Rekao sam mu, da sam ponio iz Beča kulture mnogih zaraznih bolesti, među ostalim i kolere. Kad bih par litara emulzije koleravibriona ubacio u gradski vodovod, proširila bi se tako epidemija kolere, da bi Split, za kratko vrijeme, bio decimiran. Već sutra je nađeno rješenje“ (5).

Bakteriološka stanica počela je radom početkom ožujka 1922. godine i u vrlo kratkom vremenu se jako popularizirala usprkos činjenici da je područje njenog rada u to vrijeme malo bilo poznato mnogim liječnicima, a kamoli laicima (5).

Obavljene su brojne bakteriološke analize koje su do tada obavljane u laboratorijima u Trstu ili Beču na koje se čekalo tjednima, često i ne dobivši rezultate, a bile su znatno skuplje (5,6).

Dijagnosticirane su mnoge bolesti od kojih su neke na određenim područjima bile endemične i iziskivale višegodišnju borbu do uspješnog rješenja. Deset godina je bilo potrebno kako bi se riješio problem s entamebom histolitikom u Primoštenu (5,6). Prvi slučajevi malteške groznice dijagnosticirani su u Dalmaciji, odnosno na cijelom prostoru tadašnje Kraljevine Jugoslavije u bakteriološkoj stanici u Splitu 1923. godine (5,6). Također, iste godine otkrivaju se i prvi slučajevi bruceloze u Dalmaciji, općenito u Hrvatskoj (5,6). Potom se otkriva prva lepra 1925. u selu Blizna kod Trogira te prvi slučaj kala azara u Dalmaciji (5,6).

HIGIJENSKI ZAVOD SPLIT

Godine 1928. u okviru reorganizacije javnozdravstvenih ustanova u državi vođenih Andrijom Štamparom Institut za malariju u Trogiru preimenuje se u Higijenski zavod Trogir, da bi nakon razdiobe države na banovine i odlukom o osnivanju higijenskih zavoda u glavnim gradovima banovina (devet higijenskih zavoda) te spajanjem s Bakteriološkom stanicom Split, 1929. godine, bio ujedno preseljen u bansko središte kao Higijenski zavod Split (13).

Za direktora je postavljen Josip Škarić, a da njegov odabir nije bio slučajan svjedoči sam Škarić:

„Kad je Štampar posjetio Bakteriološku stanicu primjetio me je na svoj specijalni način: „Što zurite uvijek u mikroskop? Ako ne gledate u mikroskop, onda ste epruvetom u ruci. Treba gledati teleskopom, a ne mikroskopom.“ Razumio sam što je htio reći.“ (5).

Škarić je postao prvi ravnatelj Higijenskog zavoda iako zapravo to i nije bio njegov izbor.

„Unaprijedio me i protiv moje volje imenovao direktorom higijenskog zavoda. Znao sam, da to znači napustiti mikroskop, moj dragi laboratorij sa svim instrumentima i aparatima, moje omiljene bakterije, parazite, mikroorganizme. Znao sam da ću biti zauzet nepreglednim spisima, obračunima, potpisivanjem, financijskim i personalnim pitanjima, aferama, sastancima, pozivima, proračunima, konferencijama, putovanjima. Bilo je teško sa Štamparom boriti se opirati mu se, osobito u ovom slučaju kad mi je u znak priznanja dan viši društveni položaj“ (5).

Njegov Izvještaj o rezultatu desetogodišnjeg rada Higijenskog Zavoda u Splitu bivšeg Instituta za malariju (Higijenskog zavoda) u Trogiru i područnih socijalno medicinski ustanova u Primorskoj banovini prikaz je postignuća na području javnog zdravstva Dalmacije u prvoj polovici dvadesetog stoljeća, točnije u razdoblju od 1922. do 1932. godine.

Higijenski zavod imao je mjerodavnosti nad tadašnjih 46 socijalnih ustanova (sl. 3):

- 1 higijenski zavod
- 4 doma narodnog zdravlja
- 2 dispanzera za grudne bolesti
- 25 zdravstvenih i antimalaričnih stanica
- 2 ambulante za venerične bolesti
- 2 ambulante za trahom
- 6 školskih poliklinika
- 1 lječilište i oporavište za malaričnu djecu
- 3 narodna kupatila.



Sl. 3. Socijalno-medicinske ustanove Primorske Banovine u mjerodavnosti Higijenskog zavoda Split (Izvor: Dr. Josip Škarić. Deset godina rada Higijenskog Zavoda 1922.-1932. Split, 1933)

„Idealna i svrsishodna bila je zamisao dra Štampara da organizira specijalni tip preventivne medicine s Higijenskim zavodom (na čelu), domovima narodnog zdravlja, koji su na svom užem teritoriju vršili vrlo važnu funkciju oko podizanja narodnog zdravlja, te specijalnim besplatnim ambulantama za suzbijanje veneričnih bolesti, dispanzerima za grudne bolesti, školskim poliklinikama s đачkim trpezama, dječjim dispanzerima, zdravstvenim i antimalaričnim stanicama. Sve su te ustanove bile u najužem dodiru s narodom, koji je osjećao da se za njega radi i i da se o njemu vodi briga. Ovakav tip preventivne zdravstvene organizacije bio je uveden i u nekim drugim državama po savjetu i sugestiji Štampara preko Rockefellerove fondacije“ (5).

U navedenom razdoblju postignuti su zavidni rezultati na ispitivanju i suzbijanju zaraznih bolesti, osobito kod grupe tifusa, bacilarne i amebne dizenterije difterije, tuberkuloze, sifilisa te malarije (6).

„Zalaženjem na teren ljekari bivše bakteriološke stanice kao i sadašnjeg Higijenskog Zavoda otkrili su razne zarazne bolesti, koje su već decenijama postojale, a bile su slabo ili nikako upoznate. Te bolesti liječilo se palijativno i pogriješno medikamentozno, uslijed čega su se dalje širile, prelazile u kroničnost i bile uzrokom velikog broja smrtnih slučajeva“ (6).

Napravljeni brojni sanitarno – tehnički radovi bili su od neprocjenjive i trajne koristi pučanstvu Primorske banovine (6) (tablica 1), (sl. 4).

Tablica 1.

Izgrađeni asanacijski objekti u razdoblju od 1922. do 1932.

1.	Sagrađeno vodovoda	17
2.	Opravljen vodovod	2
3.	Izgrađeno čatrnja	48
4.	Opravljen čatrnja	73
5.	Izgrađeno bunara	76
6.	Opravljen bunara	250
7.	Uređeno lokava	25
8.	Uređeno vrela	50
9.	Asanirano močvarnih terena i potoka	56
10.	Uređene i novosagrađene kanalizacije	5
11.	Sagrađeno higijenskih nužnika	13
12.	Sagrađeno javnih kupatila	9
13.	Uređeno grobišta	4
14.	Uređeno dubrišta	1
Ukupno		629

Izvor: Škarić J. Deset godina rada Higijenskog zavoda. Split: Primorska štamparija, 1933.



Sl. 4. Benkovac, kaptaža s pojilom (Izvor: Fotodokumentacija Škole narodnog zdravlja Dr. Andrija Štampar u Zagrebu)



Sl. 5. Narod čeka doktora radi predavanja o malariji (Izvor: Fotodokumentacija Škole narodnog zdravlja Dr. Andrija Štampar u Zagrebu)

Kako je jedna od važnih ideoloških točaka Štamparvog vremena bila i spoznaja o važnosti socijalne terapije, tj. zdravstvenog odgoja i prosvjećivanja održana su brojna predavanja i podijeljeni razni informativno-edukativni letci (sl. 5).

„Zdravstveno-propagandnom metodom rada trebalo je uvjeriti i pridobiti seljake, da oni žele njihovu suradnju, te dolaze čistim srcem i poštenom namjerom da im pomognu“ (14).

Dr. Andrija Šfarčić, direktor Instituta za praćenje i suzbijanje malarije u Trogiru, zapisao je: „Zdravstvena propaganda provadala se intenzivno, najviše u formi pučkih predavanja, pomoću filmova, projekcija, raznih brošura i karata, zdravstvenih izložba od raznih modela, slika, mlađa, nacrti i plakata. Ova su taktirala razna pitanja higijene, opšte i individualne. Najveća pažnja se je poklanjala problemima narodnih bolesti, a obzirom na važnost malarije ista je se pretresala sa raznih gledišta. Kako pitanje malarije nije samo medicinsko, nego u velikoj mjeri i ekonomsko-socijalno i kulturno-prosvjetno, nije se obaziralo samo na strogo medicinski rad, nego se nastojalo isti proširiti po mogućnosti i u kulturno-prosvjetnom i ekonomskom pravcu.

Širenju opće pučke prosvjete mnogo su doprinosili naši suradnici na selu: sveštenici, učitelji, općinski tajnici i pisari, koji su istodobno bili naši pomoćnici u dijeljenju kinina. Oni su naši zagovaratelji i posrednici kod naroda osobito u poslu doprinosa a manuelnog rada kod nabave pijaće vode i čišćenja jaruga.

Interes za zdravstveno prosvjećivanje dosta je živio. Mnoge čitaonice: gradske i seoske potražuju kod Zavoda knjige i brošure poučno-zdravstvenog štiva.

Higijenski Zavod Split je 1927. godine po nalogu Ministarstva Narodnog zdravlja i ministarstva prosvete, a u sporazumu sa oblasnim prosvjetnim inspektoratom, zaveo predavanje o higijeni, s osobitim obzirom na narodne bolesti u svim građanskim, srednjim i u nekim pučkim školama oblasti splitske i dubrovačke.

U cilju zdravstvenog prosvjećivanja naroda Higijenski Zavod Split je zasnovao jednu zdravstvenu dopisnu školu s osobitim obzirom na članove mjesnih odbora koji su na osnovu Uredbe Ministarstva Narodnog zdravlja u sporazumu sa Odborima splitske i dubrovačke oblasti i općinskim samoupravama bili imenovani“ (15).

ZAKLJUČNE MISLI

Uistinu, rezultati postignuti u razvoju javnog zdravstva u kratkom desetogodišnjem razdoblju su veliki.

čanstveni, posebice kad se uzme u obzir da je 1919. godine postojala samo jedna socijalno-medicinska ustanova južno od Save (ambulanta za trahom u Sarajevu) (4,16).

Pod vodstvom Andrije Štampara stvoren je originalni sustav zdravstva čije su čvorne točke bile na nižim razinama savjetovališta i dispanzeri integrirani u zdravstvene stanice i domove zdravlja, dok su na višim razinama čvorne točke bile higijenski zavodi (današnji zavodi za javno zdravstvo).

„Osnova nove zdravstvene službe je bila etatizirana, ali se individualnim akcijama u njenu okviru davalo široko polje djelovanja. Zdravstvena služba nije bila centralizirana, kao što je to bilo kod mnogih drugih grana javne službe. U središtu je bio opći okvir rada za sve, a svaka se ustanova mogla, bez smetanja, ravnavati prema lokalnim potrebama i prema njima izabirati akcije.“ (14).

U čemu se ogleda i Škarićev doprinos u razvoju javnog zdravstva što i sam potvrđuje:

„Bez mog znanja, privole, mišljenja i savjeta (Štampar) nije ništa poduzimao u Dalmaciji). Godine 1928. predložio sam izgradnju zdravstvenih stanica u Lećevici i Muću, najzabitijem kraju Dalmatinske zagore, što je s velikim odušuvljenjem prihvatio i odobrio kredite, kao i za vodovod u Nerežišću na otoku Braču i proširenje Zdravstvene stanice u Imotskom“ (5).

Zdravstvena zaštita postala je dostupna svim slojevima društva, što u svom izvješću Škarić ističe, a ne zanemaruje i vrlo važno ekonomsko značenje preventivnog rada koje se nerijetko danas u suvremenoj medicini zanemaruje.

„Sveukupni broj pregleda u svim ustanovama u Dalmaciji u desetogodišnjem razdoblju bio je 1,928.028.“

Ako se taj broj pomnoži na minimalnom ljekarskom taksom od 30 dinara po pregledu, i ako se uzme u obzir, da su svi ti ljekarski zahvati u spomenutim socijalno – medicinskim ustanovama u ogromnom procentu (95%) besplatno izvršeni, onda znači da je narodu uštedjena svota od 57,840.840 dinara samo za te preglede.

Ništa manju svotu iznašaju sva ona materijalna sredstva, koja su besplatno davana narodu u cilju suzbijanja socijalnih i zaraznih bolesti, kao kinin, salvarsan, Bismut-preparati, Jatren, Emetin, riblje ulje, terapijska sera, raskužna sredstva, svakovrsni ljekovi, poveljni materijal i t. d.“ (6).

Škarić je završio svoje *Izvješće* (6) citatima, a završava i ovaj prikaz o počecima razvoja javnog zdravstva u Dalmaciji, riječima Disraelija:

„Narodno zdravlje je temelj na kojemu počiva sreća naroda i moć države. S tog razloga prva dužnost državnog čovjeka mora biti misliti na narodnu higijenu.“

i Crispija:

„Trošak za uzdražavanje narodnog zdravlja nije nikad velik. Ljudski život je najdragocijeniji kapital, najunosniji od sviju, stvaraoc sviju kapitala“ (6).

ZAHVALA

Autori zahvaljuju prof. dr. sc. Ankici Senta Marić na ustupku korištenja fotodokumentacije Škole narodnog zdravlja Dr Andrija Štampar u Zagrebu.

L I T E R A T U R A

1. Grmek MD. Andrija Štampar u borbi za narodno zdravlje. U: Grmek MD, ur. Izabrani članci. Zagreb: Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“; 1966, 13-49.
2. Dugac Ž. Andrija Štampar i javnozdravstvena politika Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca-Jugoslavije. Lijec Vjesn 2005; 127(Supl. 5-6): 151-7.
3. Buljan Josip. Narodno zdravlje i liječništvo (Opća/obiteljska medicina) u doba Andrije Štampara i danas. U: Balen I, Kovačić L, ur. Andrija Štampar. Radovi sa znanstvenih skupova Dani Andrije Štampara u Slavonskom Brodu. Slavonski Brod: Opća bolnica „Dr Josip Benčević“ Slavonski Brod i Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, 2009, 37-48.
4. Štampar A. Pet godina socijalno-medicinskog rada u Kraljevini Srba, Hrvata i Slovenaca 1920.-1925. Zagreb: Institut za socijalnu medicinu, 1926.
5. Škarić J. Uspomene jednog liječnika. Split: vlastita naklada, 1965.
6. Škarić J. Deset godina rada Higijenskog zavoda. Split: Primorska štamparija, 1933.
7. Smoljanović A, Smoljanović M, Bočina I. Zasade Andrije Štampara u Dalmaciji. U: Balen I, Kovačić L, ur. Andrija Štampar. Radovi sa znanstvenih skupova Dani Andrije Štampara u Slavonskom Brodu. Slavonski Brod: Opća bolnica „Dr Josip Benčević“ Slavonski Brod i Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, 2009, 161-90.
8. Fatović-Ferenčić S, Bakić J. Razvitak Higijenskog zavoda Split, današnjeg Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije. U: Fatović-Ferenčić S, ur. 90 godina u službi zdravlja 1922.-2012. Od Higijenskog zavoda u Splitu do Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije. Split: Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, 2012, 55-126.

9. Definitivni rezultati popisa stanovništva od 31. marta 1931. godine – knjiga IV. Sarajevo: Državna štamparija.

10. Bilandžić D. Hrvatska moderna povijest. Zagreb: Golden marketing, 1999.

11. Štampar A. Socijalna medicina. Drugi dio. Zagreb: Institut za socijalnu medicinu, 1926.

12. Bičanić R. Kako živi narod? Život u pasivnim krajevima. Zagreb: Tipografija d.d., 1935.

13. Državni arhiv u Splitu. Fond Andrija Štampar. Doku-

ment ministarstva narodnog zdravlja Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca. Higijensko odjeljenje. H Br. 15.533 od 31.III.1928.

14. Štampar A. Deset godina unapređivanja narodnog zdravlja. U: Štampar A, ur. Deset godina unapređivanja narodnog zdravlja. Zagreb: Izdavači, 1934, 15-38.

15. Sfarčić A. Socijalno-medicinske ustanove Higijenskog zavoda Trogir-Split. Split: Higijenski zavod Trogir-Split; 1930.

16. Štampar A. Pet godina rada na higijeni. Glasnik ministarstva Narodnog zdravlja 1025; 6: 289-91.

SUMMARY

DOCTOR JOSIP ŠKARIĆ (1887-1975) – PIONEER VENTURES IN THE FIELD OF PUBLIC HEALTH IN DALMATIA IN THE FIRST HALF OF THE 20TH CENTURY

I. MARASOVIĆ ŠUŠNJARA¹, A. SMOLJANOVIĆ¹, M. SMOLJANOVIĆ^{1,2} and M. VEJIĆ³

¹Teaching Public Health Institute of Split and Dalmatia County, ²School of Medicine, University of Split, Split and ³University of Zagreb, Faculty of Humanities and Social Sciences, Department of Philosophy, Zagreb, Croatia

Public health emerged and started to grow within today Croatia in the first half of the 20th century and one of the pioneers in the area was Dr Josip Škarić. This paper portrays Dr Josip Škarić's life and work. Among other relevant sources of information, his autobiography was also used. Public health achievements in the first half of the 20th century in today Croatia, as well as in Dalmatia are respectable and deserve special attention by expert circles.

Key words: Croatia, Dalmatia, Josip Škarić, public health, first half of the 20th century

REMINISCENCIJE GINEKOLOGA (DR. MILAN PECIĆ)

DUBRAVKO HABEK

Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Sveti Duh, Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu i Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Dubravko Habek, prim., dr. med.
Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Sveti Duh
i Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu
E-pošta: dubravko.habek@os.t-com.hr

Poštovani Uredniče, dobivši memorabilija umirovljenog dugogodišnjeg samoborskog ginekologa i opstetričara dr. Milana Pecića, uz njegovu dozvolu uredio sam tekst smatrajući ga bitnim za objavu u našem časopisu. Ovaj izvorni tekst, koji zasigurno spada u našu povijest medicine, jasno ukazuje na stanje i probleme kliničke medicine i javnog zdravstva od prije pola stoljeća; opisuje poželjan i dobar model edukacije studenata medicine koji su poslani na praksu u manje bolnice diljem zemlje, prikazuje ondašnja zbivanja u provincijskoj bolnici s malim brojem liječnika s neizmjernim znanjem i iskustvom, naglašava zdravstvenu komunikaciju i organizaciju, zdravstvenu (ne)prosvjećenost te mogućnosti liječenja. Hvalevrijedan tekst donosim interesantan za našu struku s pojedinim komentarima čiji su literaturni podatci navedeni u bibliografiji.

„POGLED NA PROŠLOST ILI SJEĆANJE NA DJELIĆ MEDICINE OD PRIJE POLA STOLJEĆA“

„U osmom mjesecu 1954. godine našao sam se nakon osmoga semestra medicinskog fakulteta na obveznoj ljetnoj praksi u bjelovarskoj bolnici. Stara, povećana zgrada usred grada, dugačkih hodnika s prostranim visokim sobama, gdje je ležalo po šest do osam pacijenata. Koliko se sjećam, bili su odjeli interne, kirurgije, rodilište i ginekologija (u sklopu kirurgije), pa tuberkulozni odjel i laboratorij, rentgenološki odjel. Znam i imena dva liječnika: internist prim. dr. Franjo Fanton (op. a. šef odjela za interne i zarazne bolesti) i prim. dr. Josip Jagodić (op. a. kirurg i ginekolog, šef odjela za kirurgiju, ženske bolesti i rodilište, ravnatelj bjelovarske bolnice od 1940.-1957.).

Po dolasku javio sam se sekretaru bolnice. Neki visok, jak tip, otresit, razgovor vodimo na „ti, družo“. Rekao mi je neka se javim upravitelju đakčkog doma, gdje ću stanovati, a koji je nedaleko bolnice. A potom se moram javiti šefu internog odjela. Praksu provodim u jutarnjim satima, nema noćnih dežurstava.... Ne znam gdje sam se i kako hranio. Mislim u bolnici.... Dospio sam u dvokrevetnu sobu sa stolom, stolicom, jednim starim ormarom i lampom usred stropa. I sve bi bilo dobro, da nije bilo domaćih životinja: žohara i žutih „rusa“, a povremeno se pokazao i miš..... Kupio sam DDT, pa sam posipao na debelo oko nogu stola, kreveta i rubovima sobe....

U bolnici sam četrnaest dana trebao biti na internom i četrnaest dana na kirurgiji, a dio slobodnog vremena između 7-14 sati u prijamnoj ambulanti bolnice. I tako, svaki dan sa dr. Fantonom „prošetao vizitom“, složio ili upisao neke laboratorijske nalaze, dao nekoliko injekcija u pratnji sestre, a onda je on nekuda otišao, a ja u prijamnu ambulantu. Svašta sam vidio, ali iskreno govoreći nisam mnogo znao od kliničke medicine, jer sam tek odslušao predavanja iz interne, kirurgije i drugog, a učio i polagao ispite iz drugih predmeta. Imao sam položen kolokvij iz interne propedeutike. Takav je onda bio sustav studija. Npr. internu, kirurgiju, otorinolaringologiju i drugo moglo se polagati tek nakon svršetka X. semestra. Predavanja iz ginekologije i opstetricije bila su na petoj godini.....

Što sam vidio na odjelu, popodne sam pročitao u udžbeniku interne medicine koji sam ponio sa sobom: *ulcus duodeni, pneumonia, pleuritis, hepatitis, ciroza jetre*, nešto srčanih bolesti, kronične upale bubrega. Ne sjećam se detalja koje sam na odjelima vidio, ali mi je ponešto tipično - atipično ostalo u sjećanju. Vidio sam punkciju pleuralnog izljeva i punkciju ascitesa. Go-

dinama kasnije, radeći u općoj praksi, punkciju sam ascitesa kod ciroze jetre kroničnog alkoholičara izveo u kućnoj posjeti 2-3 puta. No, onda sam već imao završeni liječnički staž u bolnicama u Čakovcu i Puli. Bio je na odjelu pacijent sa sangvinirajućim ulkusom duodenuma i anemijom. Dr. Fanton mu je želio dati transfuziju krvi. Interesantan doživljaj za studenta medicine. Dr. Fanton je sam odredio krvnu grupu i onda od nekoliko njegovih rođaka ili znanaca, kad je našao odgovarajuću krvnu grupu, u jedan sterilni lončić uzeo 4-5 dcl krvi. Sa nekom velikom špricom uzeo je krv iz lončića i davao bolesniku u venu. Je li odredio Rhesus faktor? Ne znam. Onda sam znao premalo od medicine. A što bi na ovo danas rekli medicinari?...

Detalja boravka na kirurgiji slabo se sjećam, no jedna mi epizoda osta upečatljiva za cijeli život. Jednog vrućeg ljetnjeg dana dovezu na kolicima u kiruršku ambulantu odjela, ženu četrdesetih godina s tipičnim „*Facies Hippocratica*“ – mršava, sivo – blijeda, „ušiljena lica“, oblivena hladnim znojem. Stave ju na ginekološki stol. Već rekoh da je ginekološka kirurgija bila i nadležnosti kirurga dr. Jagodića. Bilo je tu i rodilište, ali bez liječnika ginekologa. (op. a. prim. dr. Jagodić je prvi specijalist kirurgije i ginekologije i osnivač samostalnog ginekološko-porođajnog odjela bjelovarske bolnice od 1. kolovoza 1956. godine).

Primarius dr. Jagodić već je znao nešto o pridošloj pacijentici. Palpirao joj je trbuh i onda uzeo ginekološki spekulum i oštar kirurški nož. Stajao sam uz njega i on mi se obrati. „Sada ćete vidjeti, kolega“. Uvede spekulum u rodnici i nožem probije stražnji forniks rodnice. Procuri gusti zeleni kao pasta za zube, smrdljivi gnoj. Intenzivan se smrad proširi prostorijom, a prisutna primalja hitro otvori prozor. Primarius nešto promrmlja, stavi dren u otvor, odredi terapiju, uz „smjestite je na odjel“. Umrla je iste noći. Što je bilo? Imala je četvero djece i ponovno ostala trudna 2-3 mjeseca trudnoće. Navodno je „nešto“ gurnula u rodnici ili maternicu, kako bi izazvala pobačaj. Nekoliko dana bila je doma uz visoku temperaturu, čekala rezultat zahvata, a onda u stvari „*ante finem*“, dovežena u bolnicu. Drugi dan me upita primarius jesam li položio patologiju? Odgovorih da jesam, a to je značilo da moram znati patološku obdukciju. Secirao sam na vježbama iz patologije, a i na ispitu. „Hajde, onda ide mo“ – reče on. U podrumu bolnice obavio sam sekciju. Primarius je stajao iza mene. Bila je to djelomična sekcija, tek da se nađe uzrok sepse. I što sam našao? U abdomenu upaljena potrbušnica, na dnu zdjelice puno gnoja, a sa vrha povećane maternice virio je neki čvrsti predmet. Vrh dvadeset i više centimetara dugog drvenog štapića probio je fundus trudnog uterusa! Što li su žene u to doba poduzimale da se riješe neželjene trudnoće? Svega i svašta – što sam mnogo kasnije doznao i vidio, koliko bi uporno, neodgovorno, ne sluteći straš-

ne posljedice koje su ih dovodile i do smrtne opasnosti..... Što li su sve radile same ili im uradile nestručne osobe – probijale rodnici ili / i maternicu kojekakvim perima, korjenima biljki, iglama za štrikanje, „inspirale maternicu“ otopinom rivanola, pile kinin, čajeve od šafrana, kupale se u vrućoj vodi, dizale teret, skakale s izvjesne visine i sl.

Dodat ću ovom prilikom jedan pomalo komičan slučaj, iako se desio mnogo kasnije. Dakle, 10-12 godina kasnije, doživio sam, a sjetio se Bjelovara, kada sam bio na specijalizaciji u Petrovoj klinici u Zagrebu. Dovežena je u prijamnu ambulantu dvadeset i nešto godišnja žena negdje iz Zagorja. Imao sam već nešto iskustva sa 2,5 godina rađaonice i ginekološkog odjela. Dijagnosticirao sam spontani inkompletni pobačaj koji je trebalo dovršiti, tj. iskiretirati zaostale dijelove trudnoće od oko dva mjeseca. Uzimajući joj anamnezu, dok je mjerila tjelesnu temperaturu, reče mi da je dva puta rodila i imala pet – šest pobačaja (u to vrijeme je arteficijski pobačaj bio u bolnicama zakonski dozvoljen). Bio sam zapanjen – tako mlada žena, pa već toliko pobačaja! Zato se detaljnije raspitah, a ona mi reče: „kada zatrudnim ne ide mi se doktoru već stavim korenček i usljedi pobačaj!“ „Pa kakav korijen?“ – upitah iznenađen i znatiželjan.

- „Imam na vrtu cijelu gredicu toga korijena!“ – reče žena.
- „Da li ga operete?“ – upitah.
- „O, da operem u toploj vodi i osušim“ – reče žena.

Ostadoh bez komentara, ali naknadno dokučih bit. Ona je i prije poroda imala neuredan menstrualni ciklus, mjesečnice su povremeno kasnile. I nakon dva poroda, kada joj je mjesečnica par dana kasnila, ona je stavljala „korenček“ u rodnici, misleći pritom da je trudna, a mjesečnica je za koji dan spontano došla. Tako nije niti bila više puta uopće trudna, osim sada kada je uz bolove i krvarenje uistinu bila trudna i došla u bolnicu.

Ovo tek usput, tek toliko spominjem što sam vidio i naučio na studentskoj ljetnoj praksi, ostalo mi u sjećanju. Možda bi bila bolja i više, da sam imao mentora. No, tada to nije bio običaj, pa ipak sam bio zadovoljan, jer sam stekao neka praktična saznanja, uvid i iskustvo, pa i zapamtio neke detalje iz medicine onoga doba.

BIBLIOGRAFIJA

1. Pecić M. Pogled na prošlost ili sjećanje na djelić medicine od prije pola stoljeća – 1954. godina. Rukopis, Samobor, siječnja 2006.
2. Habek D. Biografije bjelovarskih liječnika. Varaždinske Toplice i Zagreb: Tonimir i Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2015.

PREDMETNO KAZALO

Acidoza uzrokovana metforminom: jesmo li dorasli izazovu rastućeg problema? 293

Aleli – raspodjela glavnih alela sustava ABO krvnih grupa u hrvatskoj populaciji 235

Alergijske reakcije na polisulfonske dijalizne membrane – stari problem koji dobiva novu dimenziju? (Pismo Uredniku na engl.) 141

Analgezija pri porođaju – ima li alternative parenteralnoj ili neuroaksijalnoj? 303

Antibiotici – desetogodišnji trendovi potrošnje u Republici Hrvatskoj: studija utemeljena na rutinski prikupljenim podacima 263

Arbovirusi emergentni – Zika virus – nastavak trenda širenja ili globalna javnozdravstvena prijetnja 223

Brucela – akutni hepatitis 133

Bubrežno oštećenje akutno nakon kardijalnih zahvata – retrospektivna studija o incidenciji i postoperacijskim komplikacijama (na engl.) 285

Carski rez – nekardiogeni edem pluća nakon carskog reza (na engl.) 315

Defibrilator implantabilni kardioverter – personalizirana medicina kod pacijenta: važnost komunikacije i edukacije (na engl.) 311

Dr. Josip Škarić (1887.-1975.) – pionirski pothvati na polju javnog zdravstva na području Dalmacije u prvoj polovici 20. stoljeća 319

Edem pluća nekardiogeni nakon carskog reza (na engl.) 315

Elektronički zdravstveni zapis (EZZ) – smjernice za unaprjeđenje 79

Fizička aktivnost i šećerna bolest 57

Glomeruloskleroza fokalna segmentalna – transplantacija bubrega kod bolesnika (na engl.) 279

Hepatitis akutni uzrokovan brucelom 133

Hipertenzija primarna u djece i adolescenata 51

Hodgkinov limfom relapsni ili refraktorni – visokodozna terapija praćena autolognom transplantacijom može dovesti do izliječenja u 50 % bolesnika 39

Ibrutinib i venetoklaks, idelalisib – uloga 96

Karcinom prostate - Smjernice za dijagnozu, zdravstvenim stanjem uvjetovanu kvalitetu života i terapiju karcinoma prostate – proturječe urološke onkologije (na engl.) 3

Kemoterapija u kroničnoj limfocitnoj leukemiji – ulazimo li u eru bez kemoterapije 95

Kognitivne funkcije u bolesnika nakon nekardiokirurških zahvata – učestalost i karakteristike poslijeoperacijskog poremećaja u bolesnika nakon kardiokirurških zahvata 241

Kvaliteta života oboljelih od psorijaze u odnosu na težinu kliničke slike i prisutnost komorbiditeta 257

Kvaliteta života pacijentica s osteoporotičnim vertebralnim prijelomima (na engl.) 273

Leukemija kronična limfocitna – ulazimo li u eru bez kemoterapije? Uloga ibrutiniba i venetoklaksa, odnosno lekcija naučena od idelalisiba 95

Liraglutid, analog humanog glukagonu sličnog peptida-1 – ekstraglikemijski učinci 107

Magnetska rezonancija mozga pacijenata s multiplom sklerozom – ocjena mnogostrukih područja na srednjesagitalnim slikama (na engl.) 17

Makroamilazemija – dijagnosticiranje kod nerazjašnjene hiperamilazemije (na engl.) 63

Maslačak (*Taraxacum officinale*) kao mogući pokazatelj ratnih onečišćenja u istočnoj Hrvatskoj 25

Membrane polisulfonske dijalizne – alergijske reakcije – stari problem koji dobiva novu dimenziju (Pismo uredniku na engl.) 141

Metformin – metforminom uzrokovana laktacidoza: jesmo li dorasli izazovu rastućeg problema? 293

Migranti i izbjeglice – komunikacija s liječnikom 69

Multipla skleroza – magnetska rezonancija mozga pacijenata – ocjena mnogostrukih područja na srednjesagitalnim slikama (na engl.) 17

Onečišćenja ratna – maslačak (*Taraxacum officinale*) kao mogući pokazatelj u istočnoj Hrvatskoj 25

Onkologija urološka - Smjernice za dijagnozu, zdravstvenim stanjem uvjetovanu kvalitetu života i terapiju karcinoma prostate – proturječe (na engl.) 3

Ozljeda bubrega akutna – kontinuirano nadomještanje bubrega kod starijih bolesnika (na engl.) 33

Personalizirana medicina kod pacijenta s implantabilnim kardioverter defibrilatorom: važnost komunikacije i edukacije (na engl.) 311

Plagiranje u znanosti 127

Porodaj – ima li alternative parenteralnoj ili neuroaksijalnoj analgeziji? 303

Potrošnja antibiotika – desetogodišnji trendovi u Republici Hrvatskoj: studija utemeljena na rutinski prikupljenim podacima 263

Prijelomi osteoporotični vertebralni – kvaliteta života pacijentica (na engl.) 273

Psorijaza – kvaliteta života oboljelih u odnosu na težinu kliničke slike i prisutnost komorbiditeta 257

Reminiscencije ginekologa (dr. Milan Pecić) 327

Respiracijske komplikacije kod pretilih oralnokirurških bolesnika – identifikacija rizika (na engl.) 249

Sigurnost pacijenata – procjena na primjerima stope standardizirane bolničke smrtnosti 121

Sincicijski virus respiratorni – epidemiološke značajke infekcija u Zagrebu tijekom dviju uzastopnih zimskih sezona 115

Smjernice za dijagnozu, zdravstvenim stanjem uvjetovanu kvalitetu života i terapiju karcinoma prostate – proturječe urološke onkologije (na engl.) 3

Smjernice za unaprjeđenje elektroničkog zdravstvenog zapisa (EZZ) 79

Smrtnost bolnička standardizirana – procjena sigurnosti pacijenata na primjerima 121

Šećerna bolest i fizička aktivnost 57

Škarić dr. Josip (1887.-1975.) – pionirski pothvati na polju javnog zdravstva na području Dalmacije u prvoj polovici 20. stoljeća 319

Transplantacija autologna – visokodozna terapija praćena autolognom transplantacijom može dovesti do izliječenja u 50 % bolesnika s relapsnim ili refraktornim Hodgkinovim limfomom – iskustvo jednog centra 39

Transplantacija bubrega kod bolesnika s fokalnom segmentalnom glomerulosklerozom (na engl.) 279

Trombocitopenija teška izazvana vankomicinom kod 53-godišnje žene 137

Vankomicin – teška trombocitopenija kod 53-godišnje žene 137

Venetoklaks, ibrutinib, idelalisib – uloga. Ulazimo li u eru bez kemoterapije u kroničnoj limfocitnoj leukemiji 95

Zika virus – nastavak trenda širenja emergentnih arbovirusa ili globalna javnozdravstvena prijetnja 223

Znanost – plagiranje 127

AUTORSKO KAZALO

Aydin Turkoglu S. 17

Babić-Erceg A. 223

Bajramović-Omeragić L. 133

Barbić Lj. 223

Baretić M. 57

Bašić-Jukić N. 279

Baudoin Z. 285

Benceković Ž. 121

Bergman Marković B. 79

Bijelić L. 25

Bingulac-Popović J. 235

Bogeljić Patekar M. 39

Bošković K. 273

Braš M. 311

Brkić I. 303

Bulum T. 107

Čalkić L. 133

Čerfalvi V. 121

Čubrilo S. 273

Ćorić M. 279

Dagistan E. 17

Dangubić B. 241

Daus-Šebedak D. 263

Devčić B. 33, 63

Deželić Đ. 79

Dorčić G. 33

Duvnjak L. 107

Đogić V. 235

Dorđević V. 311

Erceg M. 79

Erić M. 273

Fišter K. 79

Fumić Dunkić L. 121

Gačo N. 241

Gellineo L. 279

Gvozdić V. 25

Habek D. 327

Hadžigrahić N. 257

Hećimović A. 235

Heim I. 79

Herceg-Čavrak V. 51

Ilakovac V. 79

Jeličić P. 223

Jelić V. 115

Jukić I. 235

Juranko V. 285

Kardum-Skelin I. 39

Katalinić L. 279

Katičić D. 293

Kern J. 79

Klancir T. 303

Klarić V. 249

Klobučar A. 223

Knežević A. 273

Kosif R. 17

Kuharić J. 241

Kurtalić N. 257

Kurtalić S. 257

Lampalo M. 235

Lončarek K. 79

Lončarić Z. 25

Ljutić D. I-27

Mađarić M. 79

Malkić Salihbegović E. 257

Mandac Rogulj I. 39, 95

Marasović Šušnjara I. 319

Margan Šulc A. 79

Merc V. 249

Milić M. 249

Miličić D. 311

Milunović V. 39, 95

Mlinarić-Galinović G. 115

Novkovski M. 285

Oberhofer D. 137

Omerkić E. 257

Ostojić Kolonić S. 39, 95

Pale P. 79

Pandak N. 223

Pavičić A. M. 137

Pavlović O. 3

Perica D. 39

Peršec J. 249

Petrić D. 241

Petrović G. 223

Planinc-Peraica A. 39, 95

Povšić-Čevra Z. 285

Prajdić-Predrijevac D. 285

Pristaš I. 79

Prlić D. 3

Prskalo M. 33

Puntarić A. 25

Puntarić D. 25

Puntarić E. 25

Puntarić I. 25

Rački S. 33, 63

Rački V. 33, 241

Rafaj G. 79

Rotar Pavlić D. 69

Rubinić N. 1-10

Rumboldt Z. 127

Sakan S. 285

Samardžija M. 235

Savić V. 223

Smoljanović A. 319

Smoljanović M. 319

Sotošek Tokmadžić V. 241

Stevanović V. 223

Strauss Patko M. 235

Sultan Bolac E. 17

Š eper S. 141, 293	Tomašević-Todorić M. 273	Vilibić-Čavlek T. 115, 223
Šerić M. 311	Tomičić M. 137	Vrcić Keglević M. 263
Šijanović S. 25	Tomulić Brusich K. 285	Vucelić V. 315
Šimac D. V. 63	Trnka B. 79	Vučičević Ž. 315
Šklebar I. 303	Tucak A. 3	Vučinić N. 273
Špelić M. 63	V ejnić M. 319	W inkler C. D. M. 3
Šribar A. 249	Vičić E. 69	Z agorac N. 39
T abain I. 115, 223	Vidosavljević D. 25	Zajc I. 249
Tokić Pivac A. 51	Vidosavljević M. 25	Zdenčar Z. 137
	Vidović L. 141, 293	

RECENZENTI RADOVA TISKANIH U 2017. GODINI

Velimir Altabas (2 x)	Josipa Kern (4 x)	Senija Rašić (3 x)
Iva Bačak	Petar Kes (10 x)	Damir Rebić (2 x)
Daniela Bandić Pavlović	Sanja Klobučar	Imre Romics
Marko Banić (2 x)	Branko Kolarić	Ika Rončević Gržeta
Jerko Barbić	Robert Kolundžić	Zvonko Rumboldt (2 x)
Nikolina Bašić Jukić (5 x)	Damir Kovačević	Tea Schurrer-Luke-Vrbanić
Vanja Bašić Kes (2 x)	Natalija Kučić	Dunja Skoko Poljak
Mladen Belicza (2 x)	Krunoslav Kuna	Vlatka Sotošek Tokmadžić (4 x)
Ante Bolanča (3 x)	Ilija Kuzman (3 x)	Borislav Spajić
Marija Bošnjak Pašić	Slavica Kvolik	Asja Stipić
Lovorka Brajković	Liborija Lugović Mihić	Mirna Sučić
Tomislav Bulum	Dragan Ljutić (3 x)	Milenka Šain
Mladen Bušić (2 x)	Marijeta Majer	Kata Šakić Zdravčević (3 x)
Mladen Carev (2 x)	Ivan Malčić	Tatjana Šimurina (2 x)
Danijel Crnković	Branka Maldini	Ivan Šklebar
Josip Čulig (2 x)	Ivo Matić	Jasna Špiček Macan
Iva Dekaris	Ratko Matijević (3 x)	Alan Šustić (2 x)
Branka Dmitrović	Valentina Matijević	Marina Titlić
Željko Drvar	Julije Meštrović	Martina Tomić
Marko Duvnjak	Slobodan Mihaljević	Dinko Tonković
Josip Đelmiš (2 x)	Damir Miletić	Zlatko Trkanjec
Pavo Filaković	Maja Miškulin (2 x)	Nada Turčić
Petar Gačina (2 x)	Ines Mrakovčić Šutić	Adrijana Vince (3 x)
Marija Graberski	Rosandra Mulić	Josip Vincelj
Simeon Grazio	Andrijana Muller-Vranješ	Ksenija Vitale
Tanja Grubić Kezele	Jadranka Mustajbegović (2 x)	Nada Vrkić
Marijana Gulin	Višnja Nesek Adam	Željko Vučićević (5 x)
Miroslav Harjaček	Draško Pavlović	Dina Vukičević Baudoin
Andrija Hebrang	Ivana Pavić	Jurica Vuković
Ino Husedžinović (3 x)	Vlatko Pejša (2 x)	Silvije Vuletić
Dubravka Ivić	Ivanka Petric Visković (2 x)	Iris Zavoreo
Marko Jakić (3 x)	Biserka Pigac	Zlatan Zvizdić
Iris Jeronić Tomić	Ana Planinc Peraica	Mia Zorić Geber
Tomislav Jukić	Sanja Popović Grle	Orjena Žaja
Božica Kanceljak-Macan	Neira Puzina Ivić (2 x)	Josip Žunić
Nenad Karanović	Sanjin Rački (2 x)	

Uredništvo zahvaljuje recenzentima na uloženom trudu i promptno napisanim recenzijama.

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 podatci. 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, Pećina 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. 4 • pp 221-336 • Zagreb, December 2017.

Table of Contents

Leading Article

- 223 Zika virus – a newly emerging arbovirus or global public health threat**
T. Vilibić-Čavlek, I. Tabain, A. Klobučar, G. Petrović, V. Stevanović, V. Savić, P. Jeličić, A. Babić-Erceg, N. Pandak, Lj. Barbić

Original Papers

- 235 Distribution of the main ABO blood group alleles in Croatian population**
I. Jukić, J. Bingulac-Popović, M. Samardžija, M. Lampalo, A. Hećimović, V. Đogić, M. Strauss Patko
- 241 Incidence and characteristics of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing noncardiac surgery**
N. Gačo, J. Kuharić, V. Sotošek Tokmadžić, B. Dangubić, V. Rački, D. Petrić
- 249 Identification of respiratory risk parameters in obese oral surgical patients**
V. Klarić, A. Šribar, M. Milić, V. Merc, I. Zajc, J. Peršec
- 257 Quality of life in people affected by psoriasis in relation to the severity of clinical features and presence of comorbidity**
N. Hadžigrahić, E. Malkić Salihbegović, N. Kurtalić, S. Kurtalić, E. Omerkić
- 263 Ten-year trends in the utilization of antibiotics in Croatia on the basis of routinely collected data**
D. Daus-Šebek, M. Vrcić Keglević

Professional Papers

- 273 Quality of life in female patients with osteoporotic vertebral fracture**
S. Tomašević-Todorović, K. Bošković, S. Čubrilo, A. Knežević, N. Vučinić, M. Erić
- 279 Kidney transplantation in patients with focal segmental glomerulosclerosis**
L. Katalinić, L. Gellineo, M. Čorić, N. Bašić-Jukić
- 285 A single center retrospective study of cardiac surgery associated acute kidney injury - incidence and outcomes**
S. Sakan, Z. Povšić-Čevra, K. Tomulić Brusich, V. Juranko, D. Prajdić-Predrijevac, M. Novkovski, Z. Baudoin

Reviews

- 293 Metformin-induced lactic acidosis: are we up to the challenge of a growing problem?**
L. Vidović, D. Katičić, S. Šefer
- 303 Is there alternative to parenteral or neuraxial analgesia for labor and delivery?**
I. Brkić, T. Klancir, I. Šklebar

Case Reports

- 311 Person-centered medicine in a patient with implantable cardioverter defibrillator: the importance of communication and education**
M. Šerić, M. Braš, V. Đorđević, D. Miličić
- 315 Noncardiogenic pulmonary edema after cesarean section**
V. Vucelić, Ž. Vučičević

From the History of Croatian Medicine

- 319 Doctor Josip Škarić (1887-1975) – pioneer ventures in the field of public health in Dalmatia in the first half of the 20th century**
I. Marasović Šušnjara, A. Smoljanović, M. Smoljanović, M. Vejić

Letter to the Editor

- 327 Reminiscences of a gynecologist (dr. Milan Pecić)**
D. Habek

- 329 Subjects and Authors Index for Volume 71/2017**

- 333 Reviewers of Articles Published in 2017**

- 335 Notes for Contributors**

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 71 Br. 4 • str. 221-336 • Zagreb, prosinac 2017.

Sadržaj

Uvodnik

- 223 **Zika virus – nastavak trenda širenja emergentnih arbovirusa ili globalna javnozdravstvena prijetnja**

T. Vilibić-Čavlek, I. Tabain, A. Klobučar, G. Petrović, V. Stevanović, V. Savić, P. Jeličić, A. Babić-Erceg, N. Pandak, Lj. Barbić

Izvorni radovi

- 235 **Raspodjela glavnih alela sustava ABO krvnih grupa u hrvatskoj populaciji**
I. Jukić, J. Bingulac-Popović, M. Samardžija, M. Lampalo, A. Hećimović, V. Đogić, M. Strauss Patko
- 241 **Učestalost i karakteristike poslijeoperacijskog poremećaja kognitivnih funkcija u bolesnika nakon nekardiokirurških zahvata**
N. Gačo, J. Kuharić, V. Sotošek Tokmadžić, B. Dangubić, V. Rački, D. Petrić
- 249 **Identifikacija rizika od respiracijskih komplikacija kod pretilih oralnokirurških bolesnika (na engl.)**
V. Klarić, A. Šribar, M. Milić, V. Merc, I. Zajc, J. Peršec
- 257 **Kvaliteta života oboljelih od psorijaze u odnosu na težinu kliničke slike i prisutnost komorbiditeta**
N. Hadžigrahić, E. Malkić Salihbegović, N. Kurtalić, S. Kurtalić, E. Omerkić
- 263 **Desetogodišnji trendovi potrošnje antibiotika u Republici Hrvatskoj: studija utemeljena na rutinski prikupljenim podacima**
D. Daus-Šebedak, M. Vrcić Keglević
- Stručni radovi**
- 273 **Kvaliteta života pacijentica s osteoporotičnim vertebralnim prijelomima (na engl.)**
S. Tomašević-Todorović, K. Bošković, S. Čubrić, A. Knežević, N. Vučinić, M. Erić
- 279 **Transplantacija bubrega kod bolesnika s fokalnom segmentalnom glomerulosklerozom (na engl.)**
L. Katalinić, L. Gellineo, M. Čorić, N. Bašić-Jukić
- 285 **Retrospektivna studija incidencije i poslijeoperacijskih komplikacija akutnog bubrežnog oštećenja nakon kardijalnih zahvata (na engl.)**
S. Sakan, Z. Povšić-Čevra, K. Tomulić Brusich, V. Juranko, D. Prajdić-Predrijevac, M. Novkovski, Z. Baudoin

Pregledi

- 293 **Metforminom uzrokovana laktacidoza: jesmo li dorasli izazovu rastućeg problema?**
L. Vidović, D. Katičić, S. Šefer
- 303 **Ima li alternative parenteralnoj ili neuroaksijalnoj analgeziji pri porođaju?**
I. Brkić, T. Klancir, I. Šklebar

Prikazi bolesnika

- 311 **Medicina usmjerena osobi kod pacijenta s implantabilnim kardioverter defibrilatorom: važnost komunikacije i edukacije (na engl.)**
M. Šerić, M. Braš, V. Đorđević, D. Miličić
- 315 **Nekardiogeni edem pluća nakon carskog reza (na engl.)**
V. Vucelić, Ž. Vučićević
- 319 **Iz povijesti hrvatske medicine**
Doktor Josip Škarić (1887.-1975.) – pionirski pothvati na polju javnog zdravstva na području Dalmacije u prvoj polovici 20. stoljeća
I. Marasović Šušnjara, A. Smoljanović, M. Smoljanović, M. Vejić

Pismo Uredniku

- 327 **Reminiscencije ginekologa (dr. Milan Pecić)**
D. Habek
- 329 **Predmetno i autorsko kazalo za volumen 71/2017**
- 333 **Recenzenti radova tiskanih u 2017. godini**
- 335 **Upute autorima**