

Acta Medica Croatica

Vol. 72 2018.

Broj 4

Zagreb

UDC 61 • AMCREF 72 (4)

453-556 (2018)

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 Dürrigl (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., Radnicka cesta 50, 10000 Zagreb, Croatia, SWIFT PBZGHR2X IBAN: HR6323400091110089793 (for Acta Medica Croatica).

Tisk – 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. 72 Br. 4 • Str. 453-556 • Zagreb, prosinac 2018.

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

IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF BROTHER OF THE REGULATOR OF IMPRINTED SITES (BORIS) IN TESTICULAR GERM CELL TUMORS

ANA MESIĆ¹, IVANA MILOŠEVIĆ², VIBOR MILUNOVIĆ³, MILAN MILOŠEVIĆ⁴,
MONIKA ULAMEC^{5,6,7} and BOŽO KRUSLIN^{5,6,7}

¹*Institute of Emergency Medicine, Krapina-Zagorje County, Krapina*, ²*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb*, ³*Merkur University Hospital, Department of Hematology, Zagreb*, ⁴*University of Zagreb, School of Medicine, Andrija Štampar School of Public Health, Zagreb*, ⁵*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology, Zagreb*, ⁶*University of Zagreb, School of Medicine, Department of Pathology, Zagreb* and ⁷*Scientific Center of Excellence for Regenerative and Reproductive Medicine, Zagreb, Croatia*

Brother of the Regulator of Imprinted Sites (BORIS) has a role in intracellular signalization and is important in epigenetic mechanism control, such as methylation/demethylation of DNA and histones. BORIS may deregulate some tumor suppressor genes. Immunohistochemical expression of BORIS was found in different tumors, some of them showing correlation with poor prognosis. The aim of this study was to determine immunohistochemical expression of BORIS in pure seminomas and different components of testicular mixed germ cell tumors (MGCT). In this study, immunohistochemical expression of BORIS in testicular germ cell tumors (TGCT) was analyzed. Staining intensity and percentage of positive staining cells were used to evaluate the level of expression. Tumor samples from 44 patients were analyzed; 26 pure seminomas and 18 MGCT. In MGCTs, seminoma component was found in 4, yolk sac in 7, teratoma in 11 and embryonal carcinoma in 13 samples. Expression of BORIS was strong in 80.8% of seminoma cases and in 76.9% of embryonal carcinoma component, 71.4% of yolk sac, 63.6% of teratoma component and 25% of seminomatous component of MGCT. In MGCT, positive correlation was found between BORIS expression in teratomatous component and presence of yolk sac component ($r_b=0.574$, $p<0.02$). Negative correlation was also observed between BORIS expression in teratomatous component and T stage ($r_b=0.559$, $p<0.02$). Positive correlation was found between BORIS expression in embryonal carcinoma component and T stage ($r_b=0.471$, $p<0.04$). There was no correlation of BORIS expression among different tumor components. These results show the potential role of determining BORIS expression and its possible contribution to improving the diagnosis and treatment of TGCTs.

Key words: BORIS, testicular germ cell tumors, immunohistochemistry, biomarkers

Address for correspondence: Prof. Božo Krušlin, MD, PhD
 Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology
 Sestre milosrdnice University Hospital Centre
 Vinogradnska c. 29
 10 000 Zagreb, Croatia
 Phone: 3851 3787 177; fax: 3851 3787 244
 e-mail: bozo.kruslin@kbcsm.hr

INTRODUCTION

Testicular germ cell tumors (TGCT) account for more than 98% of all testicular tumors, being most common in young male adults (1). An increased incidence in TGCTs has been recorded over the last 40 years, especially in western European countries, with Republic of Croatia and Republic of Slovenia having the highest increase in Europe (1-3).

Somatic mutations that lead to the development of germ cell tumors include mutations in more than one gene; nonseminomas are typically hypotriploid, whereas seminomas are usually hypertriploid. Isochromosome 12p is the most common alteration, which can be found in 80% of seminoma and nonseminoma cases (4,5). Loss of heterozygosity of CDKN2A and RB1 found in nonseminomas could play a role in higher malignant potential compared to seminomas (6,7).

Germ cells, during the early stages of their development (*in utero*), undergo a phase of generalized DNA demethylation (8). Most TGCTs develop from germ cell neoplasia *in situ* (GCNIS), previously known as intratubular germ cell neoplasia (2,5,9). In comparison to normal spermatogonia, GCNIS genome remains unmethylated in adult testis (10).

Brother of the Regulator of Imprinted Sites (BORIS) is the parologue of CCCTC-binding factor (CTCF), a highly conserved protein with functions including regulation of transcription and genomic imprinting. BORIS is specifically expressed in the embryo, skin, germ cells, and cancer. It acts as an antagonist to CTCF in normal and cancer cells by binding to the same target sequences. Epigenetic mechanisms such as methylation/demethylation of DNA and modification of histones are very important in BORIS function. The result of BORIS transcription is a protein homologous to the multifunctional transcriptional regulator CTCF (11-13). In other cell types, BORIS may be expressed only due to its abnormal activation, which is a result of DNA demethylation, knockout of CTCF and absence of functional p53 tumor suppressor (11,13-16).

Immunohistochemical expression of BORIS has been proven in some tumor types, e.g., laryngeal, esophageal, hepatocellular and breast carcinoma (12,13,17,18). However, currently there are no studies on immunohistochemical expression of BORIS in testicular tumors.

Despite the fact that the cure rate of TGCTs is about 95%, some tumors are cisplatin-resistant and long-term side effects occur as a result of treatment (2,19,20). Therefore, it is important to additionally investigate TGCT, its pathogenesis, as well as diagnostic and treatment possibilities.

OBJECTIVE

The aim of this study was to determine immunohistochemical expression of BORIS in pure seminomas and different components of mixed germ cell tumors (MGCT).

MATERIALS AND METHODS

MATERIALS

Material from 55 patients diagnosed with TGCT was retrieved from the Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology, Sestre milosrdnice University Hospital Centre tumor registry. Orchidectomy specimens were

from 44 patients treated in our institution during the period from 2000 to 2014 and 11 consultation cases from other institutions. Each patient included in the study was assigned a unique number, whereas the real identity was only known to the researchers. Retrieval of archival tissue was conducted under institutional review board approval. All cases were reevaluated by two pathologists (M.U. and B.K.) and met the WHO criteria for diagnosis. One to twelve blocks were available *per case*, one to three representative blocks of each case, with different tumor components selected for immunohistochemical study. Tissue microarray blocks were made based on marked areas, which was done by a pathologist.

METHODS

Specimens were fixed in 10% buffered formaldehyde, dehydrated in ascending series of alcohol, embedded in paraffin, cut at 5 µm, deparaffinized in xylol, and routinely stained with hematoxylin and eosin (H-E).

Histologic analysis

All slides were analyzed under low magnification (x40 and x100), and specific tumor components were marked and used for microarray analysis. Two pathologists (M.U. and B.K.) analyzed slides independently. A joint review board resolved all disagreements.

Immunohistochemical analysis

Rabbit polyclonal antibody BORIS (dilution 1:50, Santa Cruz biotechnology, Heidelberg, Germany) was used for immunohistochemical staining. Indirect ABC technique, LSAB method for visualization system on DakoTechMate TM automated immunostainer using Microwave Streptavidin Immuno Peroxidase was used for immunohistochemical staining. Breast cancer tissue was used as positive control for BORIS.

After immunohistochemical staining, the material was completely analyzed. The reaction was examined on 1000 cells under high magnification (x400) in so-called hot spots (highest reaction intensity). Hot spot areas were chosen under low power field. Staining intensity (SI) was semiquantitatively analyzed and graded on a 0-3 scale and expressed as 0, no reaction; 1, weak reaction; 2, moderate reaction; and 3, strong reaction. The percentage of positive staining cells (PPC) was graded on a 0-3 scale as follows: 0, no reactive cells; 1, <10% positive cells; 2, 10%-50% positive cells; and 3, >50% positive cells. For each sample, PPC and SI scores were multiplied to give the immunohistochemical staining index (ISI), which was labeled as follows: 0=zero, 1-4=

low, and 5-9=high. All samples were examined independently by three observers (I.M., A.M. and M.U.) and any differences were resolved by joint review.

Statistical analysis

Nonparametric test was used on statistical analysis due to the small number of patients. Kendal tau_b correlation coefficient was used to assess correlation of BORIS expression (in both seminomas and different MGCT components) with age, T stage and tumor size, as well as correlation of BORIS expression among different components of MGCTs. Absolute coefficient value ≥ 0.600 was considered a measure of strong correlation. All analyses were performed with IBM SPSS Statistics, version 21.0 (www.spss.com). The level of significance was set at $p<0.05$ in all cases.

RESULTS

Tumor samples from 55 patients were analyzed. T stage was known for 44 patients, of which 32 tumors were T1, 10 were T2 and 2 were T3. Eleven samples representing consultation cases for which the T stage was unknown were excluded from further statistical analysis. Patient age ranged from 19 to 58 (median 34.0); 25 tumors were in the 19-35 age group and 19 tumors in the 35-60 age group. Results are shown in Table 1 and Figure 1.

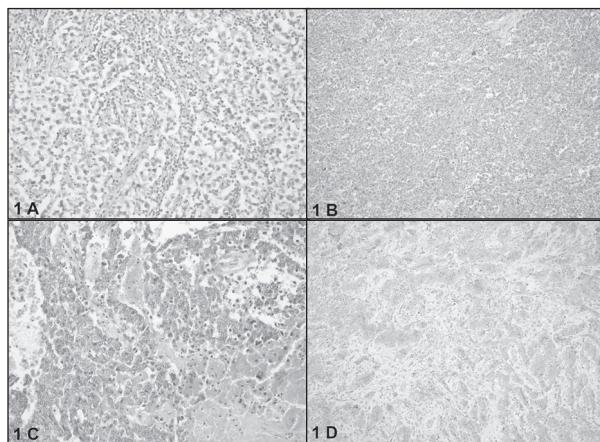


Fig. 1. (A) Microscopic appearance of pure seminoma (HE, x100); (B) immunohistochemical positive BORIS staining (x200); (C) microscopic appearance of mixed germ cell tumors, embryonal carcinoma component (HE, x100); (D) immunohistochemical positive BORIS staining (x200).

Table 1.
Immunohistochemical expression of BORIS in different components of MGCTs

ISI	Seminoma % (n=26)	MGCT-S % (n=4)	MGCT-YS % (n=7)	MGCT-T % (n=11)	MGCT-EC % (n=13)
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1	19.2 (5)	75 (3)	28.6 (2)	36.4 (4)	23.1 (3)
2	80.8 (21)	25.0 (1)	71.4 (5)	63.6 (7)	76.9 (10)

ISI, immunohistochemical staining index; MGCT-S mixed germ cell tumor – seminomatous component; MGCT-YS mixed germ cell tumor – yolk sac component; MGCT-T mixed germ cell tumor – teratomatous component; MGCT-EC mixed germ cell tumor – embryonal carcinoma component

Out of 44 samples, there were 26 pure seminomas and 18 mixed germ cell tumors (MGCT). Out of 18 MGCTs, seminomatous component was found in 4, yolk sac component in 7, teratoma component in 11 and embryonal carcinoma in 13 samples.

Expression of BORIS was found in both seminomas and MGCTs. Positive staining cells showed cytoplasmic staining; nuclear staining was not found. Of the seminomas analyzed, BORIS expression was strong in 80.8% of cases, whereas in the seminomatous component of MGCTs it was strong in only one case (25%). Strong expression of BORIS was found in 76.9% of embryonal carcinoma component, 71.4% of yolk sac component, and 63.6% of teratomatous component. Low expression of BORIS was found in the remaining percentage of MGCT components.

Statistical analysis showed a significant positive correlation between age and T stage in the group of pure seminomas ($\tau_b=0.402$, $p<0.02$). In the group of non-seminomas, there was a statistically significant positive correlation between BORIS expression in teratomatous component and presence of yolk sac component ($\tau_b=0.574$, $p<0.02$). Furthermore, there was a statistically significant negative correlation between BORIS expression in teratomatous component and T stage ($\tau_b=-0.559$, $p<0.02$). On the other hand, a statistically significant positive correlation was found between BORIS expression in embryonal carcinoma component and T stage ($\tau_b=0.471$, $p<0.04$). There was no statistically significant correlation between BORIS expression and tumor size in any group and no correlation of BORIS expression in different tumor components.

DISCUSSION

Despite many new findings in the field of germ cell testicular tumors during the last 10 years, the histopathologic diagnosis of different components of the tumor and TNM stage still plays the most important role in prognosis and therapy.

BORIS is detected in early stages of spermatogenesis, whereas in later stages, it is silenced due to reactivation of CTCF. In human testicular dissected tissue from the same male, the localization of BORIS was nuclear in spermatocytes but cytoplasmic in spermatogonia. In the nucleus, BORIS regulates gene expression, and in the cytoplasm, BORIS binds to RNA and associates with actively translating ribosomes (21-23). BORIS knock-out mice have defective spermatogenesis, small testes and increased cell death (11,21). In our study, BORIS expression was always placed in the cytoplasm of the tumor cells and it was found in all components of TGCT. Both groups analyzed (seminomas and MGCTs) showed BORIS expression. The possible explanation for BORIS expression in both types of TGCTs and all components of MGCTs is that BORIS expression is present during spermatogenesis and that the embryonal carcinoma cell represents a pluripotent testicular tumor containing stem cell that can differentiate into embryonic and extraembryonic tissues.

The lack of useful serum markers for seminoma and embryonal carcinoma is constantly present in disease diagnosing and monitoring. This obstacle has been significantly overcome by the discovery of serum miRNA. Combined AFP/hCG and miRNA test have led to increased sensitivity to up to 98%, independently of age and histologic tumor type (24).

To find appropriate markers for TGCT, it is important to understand the origin of the germ cell tumors, in which epigenetics has a huge role; in the future, epigenetic silencing of aberrantly demethylated epigenetic mediators may prove useful in the treatment of TGCTs. Epigenetic mechanisms such as methylation/demethylation of DNA and modification of histones are very important in BORIS function and it is considered to be a new oncogene, which is reactivated in cancer. BORIS may inhibit c-myc, induce the expression of TSP5 oncogene, and deregulate tumor suppressor genes such as CTCF2 and Rb2/p (8).

Overexpression of BORIS was found to correlate with hypomethylation of its promoter in primary testicular cancer patients, as shown in the study on cell lines (11,25). Other methods were also used to determine BORIS expression in many different tumors, e.g., head and neck squamous cell carcinoma, carcinomas of breast, lung, kidney, bladder, prostate, ovary, endometrium, cervix, colon, as well as in melanoma and leukemic cell lines (11,12,17,26-28). Partial demethylation of BORIS promoter was detected in ovarian, colon and lung cancer, and in leukemic cell lines (27). Colorectal cancer samples and colorectal cancer cell lines showed differential BORIS expression and different responses to BORIS alteration (29).

A recent study of BORIS expression in laryngeal squamous cell carcinomas found positive correlation between the expression of BORIS in laryngeal cancer cells and patient age under 59 years, as well as lower tumor differentiation and lethal outcome within 5 years of surgical procedure (17). Similarly, positive correlation was also found between BORIS expression in esophageal cancer cells and lethal outcome within 5 years (independently of T stage) and lymph node affection in early stage (12). A recent study on hepatocellular carcinoma reports on association between BORIS expression and tumor size, differentiation grade, satellite lesions, and recurrence (18). BORIS expression was found in prostatic cancer cells but not in benign prostatic hyperplasia. BORIS expression showed positive correlation with Gleason score, T stage and androgen receptor level. According to this, it was concluded that BORIS expression could indicate more aggressive prostate cancer behavior (30). Recently, association between BORIS expression and poorer prognosis in lung cancer has been reported, suggesting that BORIS could be used in lung cancer immunotherapy (31).

Similarly, our study also showed positive correlation between BORIS expression in embryonal component of MGCTs and T stage. Interestingly, there was negative correlation between BORIS expression in teratomatous component of MGCTs and T stage.

CONCLUSION

In conclusion, it is important to stress out incomplete understanding of the pathogenetic mechanisms of TGCT development, with current focus being on the role of epigenetic modification. DNA hypomethylation is one of the pathogenetic mechanisms for TGCT development, which is also involved in abnormal BORIS activation. BORIS activation may also be a result of tumor-suppressor p53 absence and it is known that p53 silencing can cause complete cisplatin resistance (32).

In our study, BORIS expression was confirmed in both pure seminomas and MGCTs, with pure seminomas having the highest expression of BORIS, which differed to some extent compared to seminomatous component of MGCTs. The expression of BORIS in various TGCTs and their different components may indicate its role in TGCT development. The role of BORIS in the pathogenesis, developmental capacity and differentiation of TGCTs into their various subtypes still remains largely unknown.

REFERENCE S

1. Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. *Andrology* 2015; 3: 4-12.
2. Litchfield K, Shipley J, Turnbull C. Common variants identified in genome-wide association studies of testicular germ cell tumour: an update, biological insights and clinical application. *Andrology* 2015; 3: 34-46.
3. Sincic N, Kulis T, Znaor A, Bray F. Time trends in testicular cancer in Croatia 1983-2007: rapid increases in incidence, no declines in mortality. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: 11-5.
4. Gilbert D, Rapley E, Shipley J. Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 278-88.
5. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs – Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016; 70: 93-105.
6. Vladušić T, Hraščan R, Krušlin B et al. Histological groups of human postpubertal testicular germ cell tumours harbour different genetic alterations. *Anticancer Res* 2014; 34 : 4005-12.
7. Vladusic T, Hrascan R, Pecina-Slaus N et al. Loss of heterozygosity of CDKN2A (p16INK4a) and RB1 tumor suppressor genes in testicular germ cell tumors. *Radiol Oncol* 2010; 44: 168-73.
8. Nettersheim D, Jostes S, Sharma R et al. BMP Inhibition in Seminomas Initiates Acquisition of Pluripotency via NOTCH Signaling Resulting in Reprogramming to an Embryonal Carcinoma. Kwiatkowski DJ, editor. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005415.
9. Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol* 2005; 18 Suppl 2: S51-60.
10. Almstrup K, Nielsen JE, Mlynarska O et al. Carcinoma *in situ* testis displays permissive chromatin modifications similar to immature foetal germ cells. *Br J Cancer* 2010; 103: 1269-76.
11. Martin-Kleiner I. BORIS in human cancers – a review. *Eur J Cancer* 2012; 48: 929-35.
12. Okabayashi K, Fujita T, Miyazaki J et al. Cancer-testis antigen BORIS is a novel prognostic marker for patients with esophageal cancer. *Cancer Sci* 2012; 103: 1617-24.
13. D'Arcy V, Pore N, Docquier F et al. BORIS, a parologue of the transcription factor, CTCF, is aberrantly expressed in breast tumours. *Br J Cancer* 2008; 98: 571-9.
14. Loukinov DI, Pugacheva E, Vatolin S et al. BORIS, a novel male germ-line-specific protein associated with epigenetic reprogramming events, shares the same 11-zinc-finger domain with CTCF, the insulator protein involved in reading imprinting marks in the soma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 6806-11.
15. Klenova EM, Morse HC, Ohlsson R, Lobanenkov V V. The novel BORIS + CTCF gene family is uniquely involved in the epigenetics of normal biology and cancer. *Semin Cancer Biol* 2002; 12: 399-414.
16. Recillas-Targa F, De La Rosa-Velázquez IA, Soto-Reyes E, Benítez-Bribiesca L. Epigenetic boundaries of tumour suppressor gene promoters: the CTCF connection and its role in carcinogenesis. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 554-68.
17. Novak Kujundžić R, Grbeša I, Ivkić M et al. Possible prognostic value of BORIS transcript variants ratio in laryngeal squamous cell carcinomas – a pilot study. *Pathol Oncol Res* 2014; 20: 687-95.
18. Zhao R, Chen K, Zhou J et al. The prognostic role of BORIS and SOCS3 in human hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e6420.
19. Ehrlich Y, Margel D, Lubin MA, Baniel J. Advances in the treatment of testicular cancer. *Transl Androl Urol* 2015; 4: 381-90.
20. Feldman DR. Update in germ cell tumours. *Curr Opin Oncol* 2015; 27: 177-84.
21. Nguyen P, Bar-Sela G, Sun L et al. BAT3 and SET1A form a complex with CTCFL/BORIS to modulate H3K4 histone dimethylation and gene expression. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 6720-9.
22. Campbell AE, Martinez SR, Miranda JL. Molecular architecture of CTCFL. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396: 648-50.
23. Ogunkolade BW, Jones TA, Aarum J et al. BORIS/CTCFL is an RNA-binding protein that associates with polysomes. *BMC Cell Biol* 2013; 14: 52.
24. Looijenga LHJ, Stoop H, Biermann K. Testicular cancer: biology and biomarkers. *Virchows Arch* 2014; 464: 301-13.
25. Hoffmann MJ, Müller M, Engers R, Schulz WA. Epigenetic control of CTCFL/BORIS and OCT4 expression in urogenital malignancies. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1577-88.
26. Link PA, Zhang W, Odunsi K, Karpf AR. BORIS/CTCFL mRNA isoform expression and epigenetic regulation in epithelial ovarian cancer. *Cancer Immun* 2013; 13: 1-9.
27. Renaud S, Loukinov D, Alberti L et al. BORIS/CTCFL-mediated transcriptional regulation of the hTERT telomerase gene in testicular and ovarian tumor cells. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 862-73.
28. Hong JA, Kang Y, Abdullaev Z et al. Reciprocal binding of CTCF and BORIS to the NY-ESO-1 promoter coincides with derepression of this cancer-testis gene in lung cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 7763-74.
29. Zhang Y, Fang M, Song Y et al. Brother of Regulator of Imprinted Sites (BORIS) suppresses apoptosis in colorectal cancer. *Sci Rep* 2017; 7: 40786.
30. Cheema Z, Hari-Gupta Y, Kita G-X et al. Expression of the cancer-testis antigen BORIS correlates with prostate cancer. *Prostate* 2014; 74: 164-76.
31. Horibe R, Hirohashi Y, Asano T et al. Brother of the regulator of the imprinted site (BORIS) variant subfamily 6 is a novel target of lung cancer stem-like cell immunotherapy. *PLoS One* 2017; 12: 1-14.
32. Gonzalez-Exposito R, Merino M, Aguayo C. Molecular biology of testicular germ cell tumors. *Clin Transl Oncol* 2016; 18: 550-6.

S A Ž E T A K

IMUNOHISTOKEMIJSKA IZRAŽENOST PROTEINA BORIS U TUMORIMA ZAMETNIH STANICA TESTISA

A. MESIĆ¹, I. MILOŠEVIC², V. MILUNOVIĆ³, M. MILOŠEVIC⁴, M. ULAMEC^{5,6} i B. KRUŠLIN^{5,6}

¹Zavod za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije, Krapina, ²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, ³Klinička bolnica Merkur, Zavod za hematologiju, Zagreb, ⁴Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar", Zagreb, ⁵Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zavod za patologiju i citologiju, Zagreb i ⁶Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za patologiju, Zagreb, Hrvatska

BORIS (engl. *Brother of the Regulator of Imprinted Sites*) sudjeluje u unutarstaničnoj signalizaciji i kontrolira epigenetske mehanizme kao što su metilacija/demetilacija DNK i histona. Aktivacija BORIS-a dovodi do poremećaja određenih tumorskih supresora. Imunohistokemijska izraženost BORIS-a utvrđena je u različitim tumorima. U nekim tumorima nađena je korelacija s lošijom prognozom. Cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi imunohistokemijsku izraženost BORIS-a u čistim seminomima i različitim komponentama miješanih tumora zametnih stanica testisa (engl. *mixed germ cell tumors*, MGCT). *Materijal i metode:* Analizirana je imunohistokemijska izraženost BORIS-a u tumorima zametnih stanica testisa (engl. *testicular germ cell tumors*, TGCT), a intenzitet bojenja i postotak reaktivnih stanica korišten je za evaluaciju razine ekspresije. Analizirani su uzorci tumora 44 bolesnika; 26 čistih seminoma i 18 MGCT. Kod MGCT-a komponenta seminoma nađena je u 4, *yolk sac*-a u 7, teratoma u 11 te embrionalnog karcinoma u 13 uzoraka tumora. *Rezultati:* Imunohistokemijska izraženost bila je jaka kod 80,8% čistih seminoma te kod 76,9% komponente embrionalnog karcinoma, 71,4% *yolk sac*-a, 63,6% teratoma i 25% seminomske komponente MGCT-a. Dobivena je pozitivna korelacija izraženosti BORIS-a teratomske komponente i prisutnosti komponente *yolc sac* ($\tau b=0,574$, $p<0,02$). Također je uočena negativna korelacija izraženosti BORIS-a u teratomu i T stadiju bolesti ($\tau b=0,559$, $p<0,02$). Između imunohistokemijske izraženosti BORIS-a u embrionalnom karcinomu i T stadiju bolesti dobivena je pozitivna korelacija ($\tau b=0,471$, $p<0,04$). Povezanost izraženosti BORIS-a u različitim komponentama tumora nije pronađena. *Zaključak:* Ovi rezultati pokazuju potencijalnu važnost određivanja ekspresije BORIS-a te mogući doprinos u poboljšanju dijagnosticiranja i moguće terapije tumora zametnih stanica testisa.

Ključne riječi: BORIS, tumori zametnih stanica testisa, imunohistokemija, biomarkeri

URINE CONCENTRATIONS OF HIGH-SENSITIVITY CARDIAC TROPONIN I IN HEALTHY ADULTS – PRELIMINARY REFERENCE INTERVALS

PETRA PERVAN¹, TOMO SVAGUŠA^{2,3}, INGRID PRKAČIN^{2,4}, JURICA VUKOVIĆ⁵,
ANDREA RADELJAK⁶ and SONJA PERKOV⁶

¹Zagreb-Center Health Centre, ²University of Zagreb, School of Medicine, ³Dubrava University Hospital, Department of Internal Medicine, ⁴Merkur University Hospital, Department of Internal Medicine, ⁵Merkur University Hospital, Department of Urology, ⁶Merkur University Hospital, Department of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine, Reference Center for the Production of Reference Values in the Field of General Medical Biochemistry of the Ministry of Health of the Republic of Croatia, Zagreb, Croatia

Recent studies have shown the presence of troponin molecules in urine, with kidneys considered the main organs of elimination. Availability of the new generation of high-sensitivity assays has enabled detection of low concentrations of circulating cardiac troponins, but the high-sensitivity troponin assays are not designed for analysis of urine specimens. The aim of this study was to establish preliminary reference intervals for the high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) concentrations in urine of healthy adults in Croatia. A total of 60 reference persons were selected (30 males and 30 females) and the concentrations of hs-cTnI in random urine samples were determined on the Abbott Architect i1000SR (Abbott Laboratories) analytical system with chemiluminescent immunochemical method on microparticles (CMIA, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I), accredited according to the HR EN ISO 15189:2012 standard (Medical laboratories – requirements for quality and competence. Geneva, International Organization for Standardization, 2012). We determined the limit of detection, total laboratory precision, expanded measurement uncertainty and preliminary estimates of the gender-specific 99th percentile of the upper reference limit (URL) using nonparametric analysis (methods). The male and female 99th percentile cut-off values were 39.3 and 35.2 pg/mL, respectively. The results of this pilot study suggest that troponin I is removed from the blood by the kidneys and can be determined in the urine with CMIA, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I assays. Further research is focused on detailed studies of biochemistry and determination of troponin I in the urine as a new biological marker.

Key words: troponin I, determination in urine

Address for correspondence: Prof. Ingrid Prkačin, MD, PhD
Merkur University Hospital
Ivana Zajca 19
10000 Zagreb, Croatia
Tel: 0038512353-470; fax: 0038512431-393
E-mail: ingrid.prkacin@gmail.com

INTRODUCTION

Troponin is a protein molecule that makes the troponin complex. The troponin complex is made up of three types of troponin: troponin I, troponin T and troponin C. Troponin T is part of the troponin complex linked to tropomyosin, troponin I is an ATP-ase activity inhibitor and prevents ATP consumption, while troponin C is part of the complex to which cal-

cium (Ca^{2+}) is attached (1). Troponin I has a molecular weight of about 22.5 kDa (2). There are numerous conditions that can increase troponin (myocardial infarction, pulmonary embolism, cardiac damage), but they all are commonly associated with cardiovascular damage (cardiomyocyte necrosis) (3). Troponin grows 2-3 hours after heart failure, reaching maximal value approximately 24 hours of the damage and remaining elevated for up to 8 days (4).

Within heart cells, daily exchanges of old proteins with new ones, including troponin, occur. There is also a natural daily loss of cardiac cells. These facts are one of the reasons why troponin molecules are present in the blood of healthy population. These concentrations are not large and range around 0.1-0.2 ng/L (5). While the synthesis and presence of troponin molecules in the blood is well known today, the method of secretion from the blood is still relatively unknown. Several research papers have recently tried to explain how it is removed from the blood. Some data indicate that troponin is removed in the reticuloendothelial system where it is cleaved into smaller fragments (5). There are also studies showing that enzymes such as caspases and calpain cleave the troponin molecule into small fragments that are then removed from the circulation (4). In the literature, so far there are only two statements about the presence of troponin in the urine (7,8). The first one shows that it is possible to prove troponin T and troponin I, while the second one is a summary dealing only with troponin I (7,8).

The hypothesis of this pilot study was that troponin detection in urine would be more appropriate for troponin I because it breaks in blood into smaller molecules and the likelihood of detection of these smaller immunoreactive particles is higher than for troponin T (9).

The primary purpose of this study was to confirm the presence of troponin I molecule in urine. The secondary aim was to establish preliminary reference intervals for the highly sensitive cardiac troponin I (hs-cTnI) concentrations in (first morning or randomly collected) urine of healthy adults in Croatia and to assess its potential as a new biological marker.

PATIENTS AND METHODS

The reference interval of hs-cTnI in urine was determined in the Department of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine, Merkur University Hospital, Zagreb, Reference Center of the Ministry of Health of the Republic of Croatia for the production of reference values in the field of general medical biochemistry on a preliminary sample of 60 healthy subjects (30 men and 30 women). The reference persons were selected using the following criteria: non-smoker aged 25-65, body weight index <30 kg/m², absence of acute and chronic diseases (heart disease and thyroid disease, hypertension, hyperlipidemia), and avoiding more severe physical activity for the last 7 days and night work during the last 30 days. All participants signed their informed consent for participation in the research.

The concentrations of hs-cTnI in random urine samples were determined on the Abbott Architect i1000SR (Abbott Laboratories) analytical system with chemiluminescent immunochemical method on micro-particles (CMIA, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I), accredited according to the HR EN ISO 15189:2012 norm (10). According to the manufacturer's insert, this assay uses a sample volume of 160 µL. In the first step, cTnI present in the sample binds to the specific mouse monoclonal anti-cTnI (capture) antibody coated microparticles, the epitope binding specificity of which is directed against amino acids 24-40 on the TnI protein. In the second step, a specific mouse-human chimeric, monoclonal anti-troponin I acridinium-labeled antibody acts as a detection antibody. This chimeric antibody, which has an epitope binding specificity directed against amino acids 41-49 on the cTnI molecule, was designed to minimize the susceptibility to interferences by heterophilic antibodies (11). The method is traceable to NIST SRM 2921 and is linear in the range of 1.2 ng/L (detection limit) to 50,000 ng/L. The limit of quantification (LoQ) declared by the manufacturer is 10.0 ng/L, but there is a possible range of quantification limit of 4.0-10.0 ng/L, depending on the combination of Lot reagents and series of analyzers.

The LoQ was determined according to the CLSI EP17-A2 (11), precision was assessed based on CLSI EP15-A2 guidelines (12), and linearity was confirmed by the multicalibration curve. Expanded measurement uncertainty was estimated based on the calculated within-laboratory precision and measurement uncertainty of calibrators. The 99th percentile upper reference limit of the interval was calculated by nonparametric statistical analysis, according to the CLSI C28-A3 guidelines (13), using the MedCalc ver. 10.0.2.0 statistical program.

RESULTS

Total laboratory precision was calculated according to the CLSI EP15-A2 guidelines (12) and was 2.23% (coefficient of variation, CV) in the normal range and 1.45% (CV) in the pathological area. The linearity of the methods in the declared area is confirmed by the multicalibration curve. The LoD is the lowest detectable cardiac troponin concentration reliably distinguished from the highest cardiac troponin concentration expected to be found when replicates of a sample containing the zero calibrator for a cardiac troponin assay are tested in a sample containing a low cardiac troponin concentration that can confidently be reported for clinical use. The quantification limit was determined according to the CLSI EP17-A2 guidelines (11)

and with the precision criteria for the highly sensitive test ($CV < 10\%$) (2). LoQ was verified at the concentration of 4.71 ng/L with $CV\% 8.41\%$ (15). The expanded measurement uncertainty ($k=2$) is calculated from the total laboratory precision and calibration uncertainty and is $\pm 4.5\%$ for the normal range and $\pm 2.9\%$ for the pathological area.

Demographic characteristics and hs-cTnI concentrations in random urine samples of the 60 reference persons (30 males and 30 females) are shown in Table 1. The hs-cTnI concentration was detectable in 59 (98.3%) and quantified in 51 (85.0%) random urine samples from the selected reference population, ranging from 0.3 to 39.3 ng/L. The measured values of TnI in urine were above the detection limit (1.2 ng/L) in 59 (98.3%) subjects and above the quantification limit (4.7 ng/L) in 51 (85.0%) subjects.

The 99th percentile of the upper limit of the reference interval was calculated by nonparametric statistical analysis, in accordance with the CLSI C28-A3 guidelines (13), using the MedCalc ver. 10.0.2.0 statistical program (Table 2). The 99th percentile of the upper limit of the reference interval was 39.3 ng/L for males and 35.2 ng/L for females.

Table 1.
Demographic characteristics and hs-cTnI concentrations in random urine samples of the selected reference persons

Subject number	Gender	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	Body mass index (kg/m^2)	hs-cTnI (ng/L)
1	Female	25	153	50	21.4	14.4
2	Female	31	158	50	20	19.3
3	Female	39	168	54	19.1	8.0
4	Female	25	164	50	18.6	29.7
5	Female	25	166	58.5	21.2	15.9
6	Female	57	160	53	20.7	5.1
7	Female	38	164	75	27.9	20.6
8	Female	57	165	69	25.3	28.7
9	Female	44	161	62	23.9	18.9
10	Female	48	170	65	22.5	0.3
11	Female	62	165	67	24.6	15.7
12	Female	51	170	70	24.2	19.7
13	Female	30	170	68	23.5	20.8
14	Female	44	165	80	29.4	20.5
15	Female	56	175	70	22.9	6.7
16	Female	59	175	86	28.1	3.3
17	Female	49	170	60	20	20.5
18	Female	47	171	73	25	16.8

19	Female	28	170	63	21.8	7.3
20	Female	29	181	63	19.2	15.6
21	Female	27	182	65	19.6	7.3
22	Female	51	164	66	24.5	27.3
23	Female	63	164	70	26	35.2
24	Female	63	164	69	25.7	19.1
25	Female	58	169	66	23.1	30.9
26	Female	35	172	54	18.3	27.2
27	Female	42	176	78	25.2	29.9
28	Female	27	168	58	20.5	26.2
29	Female	35	170	65	22.5	14.2
30	Female	37	173	75	25.1	7.0
31	Male	32	192	105	28.5	9.9
32	Male	51	183	93	27.8	39.3
33	Male	25	184	80	23.6	16.3
34	Male	55	180	85	26.2	9.2
35	Male	55	190	95	26.3	31.6
36	Male	45	177	88	28.1	7.2
37	Male	33	184	97.5	28.8	25.8
38	Male	26	171	75	25.6	3.9
39	Male	54	188	102	28.9	23.9
40	Male	32	179	76	23.7	3.4
41	Male	28	190	109	30	8.5
42	Male	31	191	94	25.8	1.8
43	Male	25	176	73	23.6	29.3
44	Male	28	191	92	25.2	35.0
45	Male	58	170	61	21.1	36.8
46	Male	46	183	90	26.9	2.3
47	Male	28	185	83	24.3	5.8
48	Male	28	189	92.5	25.9	14.7
49	Male	28	205	118	28.1	2.7
50	Male	40	183	96	28.7	12.4
51	Male	24	177	77	24.6	38.5
52	Male	29	190	84	23.3	3.8
53	Male	29	178	84	26.5	19.1
54	Male	32	192	96	26	27.9
55	Male	40	181	89	27.2	18.9
56	Male	26	190	91	25.2	13.3
57	Male	43	187	104	29.7	2.0
58	Male	29	182	86	26	20.2
59	Male	26	185	85	24.8	38.5
60	Male	36	182	80	24.2	9.2

Table 2

Reference intervals of hs-cTnI concentrations in random urine samples of the selected reference persons

Methods/Assay/ Platform	Gender	Number (n)	99 th percentile of the upper limit of the reference interval (ng/L)
ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I/Abbott Architect i1000SR	Male	30	39.3
	Female	30	35.2

DISCUSSION

Clinical application of the results of the determination of cTnI concentration is very often limited if older generation methods are used because of their low analytical sensitivity. The term "high sensitivity" refers to the analytical characteristics of the same method, not to the measurement of some other form of cardiac troponin I (15). These methods must meet the two basic criteria: they must be able to reliably measure (values above the detection limit) the concentration of cTnI in at least 50% of a healthy population with a variation coefficient of <10% at the 99th percentile of the upper limit of the reference interval, which represents great improvement over older methods that detect values in <20% of healthy population (15).

The restriction of the older generation method did not allow determination of biological variability (16), which has become usable by the introduction of highly sensitive methods. Clinical application of the results of the determination of hs-cTnI has a strong influence on short-term intra-individual (CVI) and inter-individual (CVG) variability. Values for CVI (%) are 15.2-24.4 and for CVG (%) 70.5-124 (17,18). Despite the improved analytical characteristics of highly sensitive methods (analytical sensitivity and precision), there is still a problem when comparing the results of different tests due to non-standardization of the methods. The reason for this is the lack of a commutable certified reference material that would provide metrological traceability (15). Despite the use of monoclonal proteins that have contributed to better specificity and sensitivity, the interpretation of results should have in mind both posttranslational and proteolytic modifications and polymorphisms of a single nucleotide affecting the structure of the cardiac troponin I molecule and may affect its immunoreactivity in human samples (15).

CONCLUSION

Using the chemiluminescent immunochemical method on microparticles (CMIA, ARCHITECT STAT

High Sensitive Troponin-I) on the Abbott Architect i1000SR (Abbott Laboratories) analytical system, we established 39.3 ng/L for males and 35.2 ng/L for females as a preliminary 99th percentile of the upper limit of the reference interval in random urine samples of the selected reference persons from Croatia. The preliminary results obtained show that troponin I is removed from the blood via kidneys and can be determined in the urine by the CMIA, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I used to determine TnI in plasma.

R E F E R E N C E S

1. Farah CS, Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle contraction. *Faseb J* 1995; 9: 755-67.
2. Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin T and I modification detected in serum from patient with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1221-6.
3. Wu AH, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19: 25-9.
4. McDonough JL, Labugger R, Pickett W et al. Cardiac troponin I is modified in the myocardium of bypass patients. *Circulation* 2001; 103: 58-64.
5. Missov ED, De Marco T. Clinical insights on the use of highly sensitive cardiac troponin assays. *Clin Chim Acta* 1999; 284 (2): 175-85.
6. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (12): 2065-71.
7. Ziebig R, Lun A, Hocher B, Priem F, Altermann C, Assmus G et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem* 2003; 49 (7): 1191-3.
8. Maruta T, Li T, Morrissey J et al. Urinary cardiac troponin I is detectable in patients with myocardial injury using a high-sensitive immunoassay. *Crit Care Med* 2012; 40 (12): 1-328 (Abstract).
9. Bjurman C, Petzold M, Venge P, Farbemo J, Fu ML, Hammarsten O. High-sensitive cardiac troponin, NT-proBNP, hFABP and copeptin levels in relation to glomerular filtration rates and a medical record of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2015; 48: 302-7.
10. ISO 15189:2012. Medical laboratories – requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization, 2012.
11. Krintus M, Kozinski M, Boudry P et al. European multicenter analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT STAT high sensitive troponin I immunoassay. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52 (11): 1657-65.

12. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
13. CLSI. User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP15-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
14. CLSI. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
15. Radeljak A, Prkačin I, Mileta D, Herceg I, Starčić J, Perkov S. The significance of high sensitivity cardiac troponin I in coronary and non-coronary disease Biochem Med 2015; 25 (Suppl 1): S37.
16. Kozinski M, Krintus M, Kubica J, Sypniewska G. High-sensitivity cardiac troponin assays: from improved analytical performance to enhanced risk stratification. Crit Rev Clin Lab Sci 2017; 54 (3): 143-72.
17. Apple FS, Collinson PO, for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. Clin Chem 2012; 58 (1): 54-61.
18. Apple FS, Murakami MM, Wians FH, Ler R, Kaczmarek JM, Wu AHB. Short-term biological variation of cardiac troponin I measured with three high-sensitivity assays [Abstract]. Clin Chem 2011; 57: C05.
19. Goldberg J, Iriarte B, Prostko J, Frias E, Ravalico T, Hebbard S. Short- and long-term biological variability of troponin I determined using the ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin I assay [Abstract]. Clin Chem 2011; 57: C04.

S AŽE TAK

KONCENTRACIJE SRČANOG VISOKOOSJETLJIVOGL TROPONINA I U MOKRAĆI ZDRAVIH OSOBA – PRELIMINARNI REFERENTNI INTERVALI

P. PERVAN¹, T. SVAGUŠA^{2,3}, I. PRKAČIN^{2,4}, J. VUKOVIĆ⁵, A. RADELJAK⁶ i S. PERKOV⁶

¹Dom zdravlja Zagreb-Centar, ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, ³Klinička bolnica Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti, ⁴Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, ⁵Klinička bolnica Merkur, Odjel za urologiju, i ⁶Klinička bolnica Merkur, Klinički zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za izradu referentnih vrijednosti u području opće medicinske biokemije, Zagreb

Cilj ovoga istraživanja bio je odrediti preliminarne referentne intervale visokoosjetljivog troponina I u mokraći zdravih osoba. Koncentracije srčanog visokoosjetljivog troponina I u slučajnim uzorcima mokraće određene su na analitičkom sustavu Abbott Architecti1000SR (Abbott Laboratories) kemiluminiscentnom imunokemijskom metodom na mikročesticama (CMIA, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I), akreditiranom prema HR EN ISO 15189. Referentni interval izrađen je u Referentnom centru Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za izradu referentnih vrijednosti u području opće medicinske biokemije na uzorku od 30 referentnih osoba po spolu sljedećih karakteristika: nepušač, 25-65 godina, indeks tjelesne mase <30 kg/m², odsutnost akutne i kronične bolesti, bez noćnog rada tijekom zadnjih 30 dana. Granica kvantifikacija određena je sukladno smjernicama CLSI EP17-A2 i uz zadovoljavanje kriterija za preciznost za visokoosjetljivi test (KV<10%). Linearnost metode u deklariranom području potvrđena je multikalibracijskom krivuljom. Ukupna laboratorijska preciznost izračunata je sukladno smjernicama CLSI EP15-A2 i iznosi 2,23 % (KV) u normalnom području i 1,45% (KV) u patološkom području. Proširena mjerna nesigurnost (k=2) izračunata je iz ukupne laboratorijske preciznosti i mjerne nesigurnosti kalibratora i iznosi ±4,5 % za normalno područje i ±2,9 % za patološko područje; 99. percentila gornje granice referentnog intervala izračunata je neparametarskom statističkom analizom, sukladno smjernicama CLSI C28-A3. Određena 99. percentila gornje granice referentnog intervala za visokoosjetljivi troponin I u mokraći iznosi 39,3 ng/L za muškarce i 35,2 ng/L za žene. Dobiveni preliminarni rezultati ukazuju na to da se troponin I odstranjuje iz krvi putem bubrega i da se može pouzdano mjeriti na analitičkom sustavu Abbott Architecti1000SR (Abbott Laboratories) kemiluminiscentnom imunokemijskom metodom na mikročesticama.

Ključne riječi: troponin I, određivanje u mokraći

RAZLIKE U STAVOVIMA I ZNANJU O GRIPI CIJEPLJENIH I NECIJEPLJENIH OSOBA

ZRINKA PUHARIĆ, ANDREA HORVAT¹, MARIJA PETEK, TOMISLAV FILIPOVIĆ i MIRNA ŽULEC

Veleučilište u Bjelovaru, Stručni studij sestrinstva i ¹Opća bolnica "Dr.Tomislav Bardek", Koprivnica, Hrvatska

Gripa je akutna zarazna bolest od koje u Hrvatskoj godišnje oboli oko 50 000 a umre 30 osoba. Najučinkovitija preventivna mjera u borbi protiv gripe je cijepljenje. Proteklih deset godina broj cijepljenih osoba u Hrvatskoj u stalnom je padu. Cilj istraživanja bio je utvrditi razlike u stavovima i znanju o gripi cijepljenih i necijepljenih osoba. Istraživanje je provedeno u Domu zdravlja Đurđevac od 1. 10. 2015 do 1. 3. 2016. godine anonimnim anketiranjem 200 ispitanika. Ispitanici su bili pretežno ženskog spola 63 (63 %), srednje životne dobi 51 (51 %), nastanjeni u gradu 60 (60 %), sa završenom srednjom školom 58 (58 %). Statistički značajna razlika u znanju cijepljenih i necijepljenih ispitanika pronađena je u pitanjima „Je li cijepljenje učinkovita preventivna mjera?“, gdje trostruko više cijepljenih ispitanika misli da je cijepljenje učinkovita preventivna mjera ($\chi^2=31,7386$, ss=2, a $p < 0,00001$), „Iz kojeg izvora ste dobili najviše informacija o gripi?“ gdje je vidljivo da su necijepljene osobe najviše informacija o cijepljenju dobjale gledajući televiziju a najmanje od obiteljskog liječnika ($\chi^2=21,421$, ss=5, a $p=0,0007$) te na pitanje „Gripa se može dobiti i nakon cijepljenja“, što zna značajno više necijepljenih ispitanika ($\chi^2=13,4944$, ss=4, a $p=0,7221$). Testovima statističke značajnosti dokazana je statistički značajna razlika u stavovima cijepljenih i necijepljenih ispitanika: osobe koje se nisu cijepile u većoj mjeri smatraju da cjepivo protiv gripe nije kvalitetno ($\chi^2=12,4944$, ss=5, a $p=0,0071$) i da je cjepivo farmaceutska varka te da stvarnog učinka nema ($\chi^2=23,9104$, ss=4, a $p=0,0001$). Može se zaključiti da razlike u stavovima i znanju o gripi utječu na procijepljenost pučanstva protiv gripe. Stoga valja uložiti više napora na podizanje razine znanja i promjeni stavova o gripi u cilju povećanja stope procijepljenosti pučanstva protiv gripe.

Ključne riječi: gripa, cijepljenje, stavovi, znanje

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Zrinka Puharić, dr. med.
Veleučilište u Bjelovaru
Studij sestrinstva
Trg Eugena Kvaternika 4
43 000 Bjelovar, Hrvatska
Tel: 091 798 1653
E-pošta: zpuharic@vtsbj.hr

UVOD

Gripa (influenca) je akutna zarazna bolest uzrokvana jednim od tri tipa virusa gripe, koja se pojavljuje sezonski u većim ili manjim oblicima epidemije (1). Procjenjuje se da oko 15 % europskog stanovništva svake godine bude zaraženo virusom gripe s većim brojem oboljelih u populaciji mlađe životne dobi (2,3). Virus gripe se lako prenosi s osobe na osobu putem kapljica i malih čestica sekreta dišnog sustava tijekom govora, kihanja i kašljana zaražene osobe. Zaražena osoba može širiti virus 24 sata prije i do 7 dana nakon pojave prvih simptoma bolesti (4). U većine zaraženih osoba u roku od jednog do dva tjedna dolazi do sa-

moizlječenja. Kod male djece i starijih osoba te osoba s kroničnim bolestima tijek bolesti može biti komplikiran pojavom različitih i ozbiljnih komplikacija od kojih je upala pluća najozbiljnija, jer može rezultirati i smrću oboljele osobe (5). U sezoni 2015./16. godine u Hrvatskoj je registrirano 78 137 osoba oboljelih od gripe, a prijavljeno je pet smrtnih ishoda (6). Smrt je najčešće posljedica primarne virusne pneumonije ili sekundarnih respiratornih bakterijskih infekcija (4). Da bi se spriječila zaraza gripom, postoje neke opće higijenske mjere kojih se treba pridržavati. Za preventiju je bitno redovito pranje ruku vodom i sapunom, izbjegavanje bliskog kontakta s osobama zaraženima gripom pravilna prehrana, redovito vježbanje i odmor.

Ako do zaraze dođe, najbolje je mirovati, piti dovoljno tekućine i provoditi lagantu dijetu. Da bi se spriječilo širenje gripe, zaražena osoba bi trebala koristiti masku ili stavljati ruku na nos i usta prilikom kihanja i brišanja nosa, a zatim oprati ruke. Ako osoba radi, ide u školu ili vrtić, trebala bi ostati kod kuće (5). S obzirom da je nemoguće izolirati ljude zaražene virusom gripe, cijepljenje se smatra najboljom preventivnom mjerom (7). U Hrvatskoj cijepljenje nije obavezno, ali se preporuča sljedećim osobama: osobama životne dobi 65 godina i starijima, štićenicima domova za starije osobe te institucijama za njegu kroničnih bolesnika (bez obzira na dob, uključujući i djecu), pacijentima s kroničnim bolestima posebice bolestima srca i pluća uključujući i djecu, a posebno djecu s oštećenom plućnom funkcijom (cistična fibroza, kronična astma, bronhopulmonalna displazija) i s kongenitalnim manama, odraslima i djeci s kroničnim bolestima metabolizma (uključujući dijabetes melitus), kroničnim bolestima bubrega, hemoglobinopatijama i oštećenjem imunog sustava (uključujući HIV infekciju) djeci i adolescentima (6 mjeseci do 18 godina) na dugotrajnoj terapiji lijekovima koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu (radi izbjegavanja nastanka Reyeva sindroma uz influencu). U slučaju da se neka od osoba za koju je cijepljenje preporučljivo, zbog svog zdravstvenog stanja ne može cijepiti (kontraindikacija), umjesto takvih osoba se pod istim uvjetima treba cijepiti osobe iz njihove bliske okoline, npr. kućni kontakti (uključujući djecu), osobe koje pružaju kućnu medicinsku njegu i sl., dje-latnici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika, zdravstveni djelatnici, trudnice nakon prvog tromjesečja trudnoće koje imaju kronične bolesti (4,8).

U proteklih 10 godina broj cijepljenih osoba u Republici Hrvatskoj u konstantnom je padu. U sezoni 2006./07. cijepljeno je 542 270 osoba (305 860 starijih od 65 godina, 195 520 kroničnih bolesnika, 22 570 zdravstvenih djelatnika te 18 320 stanovnika izvan navedenih kategorija), a u sezoni 2015./16. cijepljeno je 46,3 % manje osoba, 250 826 (152 499 starijih od 65 godina, 89 532 kroničnih bolesnika, 7756 zdravstvenih djelatnika te 1039 stanovnika izvan navedenih kategorija) (9). Po-krivenost čitave populacije u sezoni 2006./07. bila je 12,27 %, osoba starijih od 65 godina 43,9 % a zdravstvenih djelatnika 32,05 %, dok je procijenjena za sezonom 2015./16. čitave populacije 6,1 %, osoba starijih od 65 godina 20,1 %, a zdravstvenih djelatnika 11,53 % (6). Gledajući procijenjenu zdravstvenih djelatnika u razdoblju 2006.-2011. godine, zamjetan je pad udjela procijenjenih sa 36 % na 15 % (10).

Najvišu procijenjenu populaciju starije od 65 godina u zemljama Europske unije imaju Ujedinjeno Kraljevstvo i Nizozemska, i to preko 70 % (11). U Sjedinjenim Američkim Državama procijenjena je godinama

konstantna i iznosi oko 60 % za djecu i mlade do 18 godina života, 41 % za odraslu populaciju i 63 % za populaciju od 65 godina naviše (12).

Katkada može doći do određenih nuspojava cjepliva, a to su povisena temperatura, glavobolja, bolovi u mišićima, umor i lokalna reakcija na mjestu cijepljenja. Posljednji dostupni podatci za Hrvatsku pokazuju da su za 2014. godinu prijavljene samo dvije nuspojave nakon cijepljenja cjeplivom protiv gripe, a u 2015. godini jedanaest (13). U sezonom kada se sojevi dobro poklapaju, učinkovitost cjepliva se kod zdravih odraslih kreće u prosjeku oko 70 %, a kod starijih osoba i osoba s kroničnim bolestima učinkovitost je u pravilu niža, a u nekim sezonom može biti vrlo niska poput 20-30 % (14).

CILJ RADA

Cilj rada bio je utvrditi razlike u stavovima i znanju o gripi cijepljenih i necijepljenih osoba cjeplivom protiv gripe.

ISPITANICI I METODE

Anonimnom posebno konstruiranom anketom anketirano je 200 osoba koje su potpisale informirani pristanak u čekaonici ordinacije obiteljske medicine Doma zdravlja Đurđevac od 1. 10. 2015. do 1. 3. 2016. godine. Sudjelovalo je 75 (37,5 %) muškaraca i 125 (62,5 %) žena, 101 (50,5 %) ispitanik živi u gradu, a 99 (49,5 %) na selu, dobnoj skupini 18-40 pripada 67 (33,5 %) ispitanika, u skupinu 41-65 godina 51 (25,5 %) ispitanika, a 66-85 godina 44 (22,0 %) ispitanika. Završenu osnovnu školu ima 56 (28,0 %) ispitanika, srednju 105 (52,5 %) a višu/visoku 39 (19,5 %) ispitanika. Za obradu podataka koristile su se deskriptivne statističke metode, a za testiranje statističke značajnosti χ^2 -test.

REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 100 osoba koje se nisu cijepile i 100 osoba koje su se cijepile protiv gripe pro-tekle sezone. Dakle, ispitivane skupine bile su sukladne. Među cijepljenima je bilo pretežno osoba ženskog spola 62 (62 %), raspon dobi 18-85 godina, medijan 41 godina, nastanjenih u gradu 60 (60 %) i selu 40 (40 %), sa završenom osnovnom 25 (25 %) i srednjom školom 58 (58 %) te višom/visokom školom 17 (17 %), te 100 osoba cijepljenih protiv gripe, pretežito žena 63 (63 %), raspon dobi 18-85 godina, medijan 50 godina, nastanjenih u gradu 41 (41 %) i selu 59 (59 %), sa za-

vršenom osnovnom 31 (31 %) i srednjom školom 47 (47 %) te višom/visokom školom 22 (22 %), Većina ih se cijepila u ordinaciji svog obiteljskog liječnika 63 (63 %). Prigodom cijepljenja cjepitelji nisu pružili nikakve informacije o cijepljenju i mogućim nuspojavama 30-torici (30 %) ispitanika. Blage nuspojave nakon cijepljenja koje nisu prijavljene cjepitelju imala su 25 (25 %) cijepljenih te se sljedeće godine neće cijepiti 37 (37 %) ispitanika koji su se cijepili ove sezone. Kao glavne razloge zašto se nisu cijepili ispitanici navode da su savršeno zdravi te im cijepljenje ne treba 50 (50 %), da se cjepivo plaća pa ga ne mogu kupiti iz finansijskih razloga 27 (27 %), straha od igle 13 (13 %), nedostatka vremena 7 (7 %) i alergije na sastojke cjepiva 3 (3 %).

Tablica 1.
Znanje o gripi cijepljenih i necijepljenih ispitanika

Broj (udio) ispitanika koji su točno odgovorili na pitanje			
Pitanje o gripi (odgovor koji se smatrao točnim)	Cijepljeni ispitanici Br. (%)	Necijepljeni ispitanici Br. (%)	P vrijednost $p>0,05$
Koji mikroorganizam uzrokuje gripu (virus)?	83 (83)	91 (91)	($\chi^2=3,8678$ ss=2, a $p=0,1446$)
U kojem godišnjem dobu ima najviše oboljelih (zima)?	68 (68)	74 (74)	($\chi^2=10,4319$, ss=4, a $p=0,8221$)
Koji sustav ljudskog tijela zahvaća gripa (respiratorični sustav)?	92 (92)	95 (95)	($\chi^2=14,4318$, ss=4, a $p=0,6341$)
Koliko prosječno traje gripa (7dana)?	51 (51)	48 (48)	($\chi^2=9,4318$, ss=4, a $p=0,9231$)
Je li kod uobičajenog tijeka bolesti preporučeno uzimati antibiotike (ne)?	62 (62)	63 (63)	($\chi^2=0,6651$, ss=2, a $p=0,7171$)
Koja je najčešća komplikacija (upala pluća)?	89 (89)	96 (96)	($\chi^2=6,4318$, ss=4, a $p=0,8245$)
Je li pranje ruku sapunom i tekućom vodom učinkovita preventivna mjera (da)?	74 (74)	67 (67)	($\chi^2=2,7665$, ss=4, a $p=0,5976$)
Je li cijepljenje učinkovita preventivna mjera (da)?	60 (60)	21 (21)	($\chi^2=31,7386$, ss=2, a $p=0,00001$)
Kojoj populacijskoj skupini je preporučeno cijepljenje (starije osobe i kronični bolesnici)?	51 (51)	52 (52)	($\chi^2=21,7336$, ss=2, a $p=0,00011$)
Iz kojeg izvora ste dobili najviše informacija o gripi?	Televizija 40 (40) Obiteljski liječnik 35 (35) Internet 9 (9) Ljekarnik 6 (6) Ostalo 10 (10)	Televizija 48 (48) Internet 17 (17) Prijatelji 11 (11) Obiteljski liječnik 9 (9) Ostalo 15 (15)	($\chi^2=21,421$, ss=5, a $p=0,0007$).
Gripa se može dobiti i nakon cijepljenja	61 (61)	85 (85)	($\chi^2=13,4944$, ss=4, a $p=0,0091$).
Nakon cijepljenja moguće su nuspojave i zdravstveni problemi	92 (92)	95 (95)	($\chi^2=11,4318$, ss=4, a $p=0,7221$)

Testovima statističke značajnosti kojima su podvrgnuti odgovori iz tablice 1. statistički značajna razlika u znanju cijepljenih i necijepljenih ispitanika pronađena je u pitanjima „Je li cijepljenje učinkovita preventivna mjera?“ gdje trostruko više cijepljenih ispitanika misli da je cijepljenje učinkovita preventivna mjera ($\chi^2=31,7386$, ss=2, a $p<0,00001$), „Iz kojeg izvora ste dobili najviše informacija o gripi?“ gdje je vidljivo da su necijepljene osobe najviše informacija o cijepljenju dobile gledajući televiziju, a najmanje od obiteljskog liječnika ($\chi^2=21,421$, ss=5, a $p=0,0007$) te na pitanje „Gripa se može dobiti i nakon cijepljenja“, što značajno više necijepljenih ispitanika ($\chi^2=13,4944$, ss=4, a $p=0,7221$).

Tablica 2.
Stavovi o gripi cijepljenih i necijepljenih ispitanika

Broj (udio) ispitanika koji su točno odgovorili na pitanje			
	Cijepljeni ispitanici Br. (%)	Necijepljeni ispitanici Br. (%)	P vrijednost $p>0,05$
Cjepivo nije kvalitetno	7 (7)	55 (55)	($\chi^2=12,4944$, ss=5, a $p=0,0071$)
Cjepivo je farmaceutska varka bez stvarnog učinka	29 (29)	85 (85)	($\chi^2=23,9104$, ss=4, a $p=0,0001$)
Sredstva za ublažavanje simptoma gripe previše se reklamiraju	68 (68)	75 (75)	($\chi^2=2,7885$, ss=4, a $p=0,6976$)

Testovima statističke značajnosti kojima su podvrgnuti odgovori iz tablice 2. dokazana je statistički značajna razlika u stavovima cijepljenih i necijepljenih ispitanika: osobe koje se nisu cijepile u većoj mjeri smatraju da cjepivo protiv gripe nije kvalitetno ($\chi^2=12,4944$, ss=5, a $p=0,0071$) i da je cjepivo farmaceutska varka i da stvarnog učinka nema ($\chi^2=23,9104$, ss=4, a $p=0,0001$).

RASPRAVA

Rezultati pokazuju da postoje veće razlike u stavovima osoba cijepljenih i necijepljenih cjepivom protiv gripe nego razlike u znanju. Dakle, stanovnici su informirani o uzroku bolesti, kliničkom tijeku, komplikacija i liječenju, no važnost o prevenciji obolijevanja i cijepljenja još je relativno niska u najvećoj mjeri zbog porasta nepovjerenja prema farmaceutskoj industriji, informacijama iz medija, različite javnozdravstvene politike te nedostatnog obavještavanja javnosti o mogućim komplikacijama cjepiva, iako je najučinkovitija preventivna mjera u borbi protiv gripe cijepljenje. Osobe koje se nisu cijepile u ovom istraživanju kao glavni razlog svoje odluke navode tvrdnju “da su zdrave“ te se samim tim ne žele i ne moraju cijepiti (50 %) ili im je cjepivo preskupo (27 %). Ispitanici ovog istraživanja pokazuju nedostatak znanja na određena pita-

nja, no zanimljivo je navesti da na neka pitanja (tablica 1) više točnih odgovora pokazuju necijepljeni ispitanici što pokazuje da na odluku utječe više stav nego znanje, što je vidljivo u razlici odgovora iz tablice 2.

Zabrinjava i kontinuirani pad procijepljenosti zdravstvenih djelatnika (u posljednjem desetljeću sa 36 % na 15 %, koji bi svojim primjerom trebali biti glavni promotori i pokretači kampanje što daje negativan primjer ostaloj populaciji (10). Najčešći razlozi za necijepljenje su strah od nuspojava, nezabrinutost i neadekvatna dostava cjepiva (10).

Istraživanje provedeno u Italiji nadzorom nad ključnim riječima koje stanovnici upisuju u internet pretraživače pokazuje da je najčešće tražena informacija o cjepivu upravo ona o sezonskom cjepivu protiv gripe (15). Istraživanje u Austriji na općoj populaciji ispitanika pokazuje da 11,4 % ispitanika kategorički odbija cijepljenje, najčešće zbog straha od nuspojava (35,9 %) i sumnju u učinkovitost cjepiva (35,9 %). Manje od polovice ispitanika (42,3 %) smatra da je dovoljno informirano o cijepljenju, a najčešći izvor informacija im je obiteljski liječnik (73,1 %) (16).

Veliko istraživanje u Jordanu na 3900 ispitanika, pokazuje procijepljenost populacije 9,9-27,5 %, i to najviše muškaraca zanimanjem poduzetnika, starijih od 45 godina te studenata i osoba sa završenom visokom školom. Neprocijepljeni ispitanici kao glavni razlog svoje odluke navode strah od nuspojava (17). Istraživanje u Puerto Ricu pokazuje da necijepljene osobe u najvećoj mjeri nemaju pristup cjepivu (38 %), zdrave su i zato se ne žele cijepiti (24 %) ili se boje nuspojava (20 %) (18). Istraživanje u Poljskoj pokazuje da 79,2 % slučajno odabranih ispitanika nije cijepljeno protiv gripe, a kao glavne razloge navode tvrdnju „da su zdrave“ te se samim tim ne žele i ne moraju cijepiti (27,6 %), ne vjeruju u učinkovitost cjepiva (16,8 %) ili im je pre-skupo (9,7 %) (19). Zaposlenici velikih korporacija u Indiji su na testu znanja o gripi u 50,8 % pokazali loše, 34 % srednje i 15,2 % visoko znanje (21). Istraživanje u Libanonu pokazuje da cijepljeni ispitanici pokazuju veće znanje o gripi i cjepivu od ispitanika koji se nisu cijepili kao i da su glavni izvor informacija zdravstveni djelatnici, dok mediji imaju zanemarivu ulogu (21).

U Maleziji je polovica ispitanika triju kliničkih bolnica neprocijepljena, jer djelatnici nisu sigurni u neškodljivost i svrshodnost cjepiva (22). U kliničkoj bolnici u Izraelu procijepljenost zdravstvenih djelatnika bila je 42 %, (najviša među liječnicima), polovica ispitanika smatra da se gripe može dobiti cjepivom, ali i nakon cijepljenja, 53 % zdravstvenih djelatnika zalaže se za obvezno cijepljenje protiv gripe, 66 % necijepljenih zdravstvenih djelatnika nije se cijepilo jer se boji nuspojava (23). Stoga ostaje otvoreno pitanje na koji način

povećati znanje i stavove populacije o važnosti sezonskog cijepljenja protiv gripe. U Americi su učenicima u dobi 8-10 godina u sklopu zdravstvenog odgoja održavani 12 - dnevni tečajevi u suradnji s Mayo klinikom nakon čega je razina znanja o važnosti pranja ruku sapunom i tekućom vodom u prevenciji gripe porasla sa 43 % na 77 %, a važnost cijepljenja sa 5 % na 38 % (24) što pokazuje da se stavovi formiraju u ranijoj životnoj dobi. Budući da sezonsko cijepljenje protiv gripe prevenira nastanak kliničkog oblika bolesti kod 1,6-2,1 milijuna ljudi u Europi, kao i 25 200-37 200 smrtnih slučajeva ali i potrošnju zdravstvenog sustava između 248 - 332 milijuna eura, cijepljenje je nužno i preporučljivo (26). S obzirom da su mediji navedeni kao vrlo važan izvor informacija našim ispitanicima (tablica 1), suradnja medija sa zdravstvenim i obrazovnim ustanovama preporučeni su način povećanja svijesti ljudi o njegovoj nužnosti.

ZAKLJUČAK

Može se zaključiti da razlike u stavovima i znanju o gripi utječu na procijepljenost pučanstva protiv gripe. Stoga valja uložiti više napora na podizanje razine znanja i promjeni stavova o gripi u cilju povećanja stopa procijepljenosti pučanstva protiv gripe.

LITERATURA

1. Kaić B. Cijepljenje protiv influenza. Medicus 2011; 20 (1): 101-8.
2. Hayward AC, Frangaszy EB, Biormingham A i sur. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: Results of the Flu Watch cohort study. Lancet Respir Med 2014; 2(6): 445-54.
3. Draženović V. Knjiga o gripi. Zagreb: Naklada Ljevak, 2006.
4. Cijepljenje protiv sezonske grupe 2017/18 (Internet). Dostupno na URL adresi: <http://www.zzzjzdnz.hr/hr/zdravlje/prevencija-zaraznih-bolesti/722>. Datum pristupa informaciji 7.02.2018.
5. World Health Organisation (Internet). Influenza Dostupno na URL adresi: <http://www.who.int/topics/influenza/en/> Datum pristupa informaciji 7.02.2018.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstveno - statistički ljetopis za 2015. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2015. Dostupno na URL adresi :http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/04/ljetopis_20141.pdf. Datum pristupa informaciji 7.02.2018.
7. Radiček D. Gripa-influenza. Nove staze 2011; 27 (21): 28-9.

8. Tešović G. Virusna cjepiva-stanje u Hrvatskoj sredinom 2005. godine. *Medix* 2005; 11(59): 122-26.
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Služba za epidemiologiju, Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2017.
10. Čivljak R. Zdravstveni radnici i cijepljenje protiv influenza. *Medicus* 2011; 20(1): 115-22.
11. Eurostat- European statistics (Internet). Dostupno na URL adresi: http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Respiratory_diseases_statistics. Datum pristupa informaciji 21.12.2016.
12. Centers for Disease Control and Prevention (Internet): Influenza Vaccination Coverage. Dostupno na URL adresi: <https://www.cdc.gov/flu/fluview/>. Datum pristupa informaciji 21.12.2016.
13. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2014.i 2015. godini, Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2016.
14. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (Internet). Informacije o cijepljenju protiv gripe. Dostupno na URL adresi <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/informacije-o-cijepljenju-protiv-gripe-2/>. Datum pristupa informaciji 8.2.2018.
15. Bragazzi NL, Barberis J, Rosselli R i sur. How often people google for vaccination: qualitative and quantitative insights from a systematic search of the web-based activities using Google Trend. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 13(2): 464-9.
16. Sandhofer MJ, Robak O, Frank H, Kulnig J. Vaccine hesitancy in Austria: A cross-sectional survey. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 26. [Epub ahead of print]
17. Assaf AM, Hammad EA, Haddadin RN. Influenza Vaccination Coverage Rates, Knowledge, Attitudes, and Beliefs in Jordan: A Comprehensive Study. *Viral Immunol* 2016; 29(9): 516-25.
18. Arriola CS, Vascomez N, Thompson N i sur. Reasons for low influenza vaccination coverage among adults in Puerto Rico, influenza season 2013-2014. *Vaccine* 2015; 33(32): 3829-35.
19. Kardas P, Zasowska A, Dec J, Stachurska M. Reasons for low influenza vaccination coverage—a cross-sectional survey in Poland. *Croat Med J* 2011; 52(2): 126-33.
20. Koul PA, Bali NK, Sonawane S. Knowledge, Attitude, and Behavioural Response of Corporate Employees in India towards Influenza: A Questionnaire Based Study. *J Assoc Physicians India* 2016; 64(11): 44-50.
21. Khoury G, Salameh P. Influenza Vaccination: A Cross-Sectional Survey of Knowledge, Attitude and Practices among the Lebanese Adult Population. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12(12): 15486-97.
22. Hudu SA, Harmal NS, Malina O, Sekawi Z. Influenza vaccination among Malaysian healthcare workers: a survey of coverage and attitudes. *Med J Malaysia* 2016; 71(5): 231-37.
23. Nutman A, Yoeli N. Influenza vaccination motivators among healthcare personnel in a large acute care hospital in Israel. *Isr J Health Policy Res* 2016; 5: 52.
24. Koep TH, Jenkins S, Wammerlund ME i sur. Promotion of Influenza Prevention Beliefs and Behaviors through Primary School Science Education. *J Community Med Health Educ* 2016; 6(3): 444.
25. Preaud E, Durand L, Macabeo B i sur. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. *BMC Public Health* 2014; 14: 813.

S U M M A R Y

DIFFERENCES IN ATTITUDES TO AND KNOWLEDGE OF INFLUENZA BETWEEN VACCINATED AND UNVACCINATED PERSONS

Z. PUHARIĆ, A. HORVAT¹, M. PETEK, T. FILIPOVIĆ and M. ŽULEC

University of Applied Health Sciences in Bjelovar, Study of Nursing, Bjelovar and ¹Dr Tomislav Bardek General Hospital, Koprivnica, Croatia

Influenza is an acute infectious disease that affects about 50 000 people per year in Croatia and 30 people die. The most effective preventive measure is vaccination. Over the past ten years, the number of vaccinated persons in Croatia has been steadily declining. The aim of the study was to determine differences in the attitudes to and knowledge of influenza between vaccinated and unvaccinated persons. The study was conducted at the Đurđevac Health Center from October 1, 2015 to March 1, 2016, by anonymous survey of 200 respondents. The respondents were predominantly female 63 (63%), mean age 51 (51%), living in urban area 60 (60%), and with completed secondary school 58 (58%). There was a statistically significant difference in the knowledge between vaccinated and unvaccinated subjects; three times more vaccinated subjects thought that vaccination was an effective preventive measure ($\chi^2=31.7386$, ss=2, p=<0.00001), unvaccinated persons received most information on vaccination by watching TV and least from family physician ($\chi^2=21.421$, ss=5, p=0.0007), and significantly more unvaccinated subjects knew that one could be affected with influenza after vaccination ($\chi^2=13.4944$, ss=4, p=0.7221). There was a statistically significant difference in the knowledge between vaccinated and unvaccinated subjects: unvaccinated persons believed that the vaccine was not of highest quality ($\chi^2=12.4944$, ss=5, p=0.0071) and that the vaccine was a pharmacy delusion with no real effect ($\chi^2=23.9104$, ss=4, p=0.0001). It is concluded that differences in the attitudes to and knowledge about influenza influence the number of vaccinated population. Therefore, more efforts should be invested to raise the level of knowledge and to change the attitudes to influenza vaccination in order to increase the rate of vaccinated population.

Key words: influenza, vaccination, attitudes, knowledge

PREVALENCE OF CARPAL TUNNEL SYNDROME IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

VIKTOR VIDOVIĆ¹, MERISANDA ČASAR ROVAZDI¹, SENKA RENDULIĆ SLIVAR^{1,2},
VANJA BAŠIĆ KES³, BOSILJKA NJEŽIĆ¹, MARICA TOPIĆ¹ and KRISTINA DUMANČIĆ¹

¹*Lipik Special Hospital for Medical Rehabilitation, Lipik,* ²*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Osijek, and* ³*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Zagreb, Croatia*

Objective: The aim of the study was to determine the prevalence of carpal tunnel syndrome (CTS) in patients with multiple sclerosis (MS). **Patients and Methods:** The study included MS patients older than 18 that underwent inpatient rehabilitation at the Lipik Hospital in the period from November 1, 2017 to 31 May 31, 2018. Those patients that had clinical symptoms of CTS were referred to neurologist for electrodiagnostic evaluation. **Results:** Out of 75 study patients, 21 (28.0%) had CTS. There were no statistically significant differences between the groups of patients with and without CTS according to age ($t=0.582$, $p=0.562$), gender ($t=0.43$, $p=0.669$), disease duration ($t=0.669$, $p=0.506$), level of disability ($t=0.094$, $p=0.926$), and course of disease ($t=0.572$, $p=0.569$). There was positive correlation between CTS prevalence and EDSS score ≥ 6 ($rs=0.34$, $p=0.030$) and between CTS severity and age ($rs=0.464$, $p=0.034$). **Conclusion:** Given the high prevalence and the fact that CTS symptoms could be misunderstood as MS symptoms, there is the need to actively look for CTS in patients with MS, especially those using assistive walking devices.

Key words: multiple sclerosis, carpal tunnel syndrome, electrodiagnostic evaluation

Address for correspondence: Prim. Viktor Vidović, dr. med.
Marije Terezije 13

34 551 Lipik, Croatia

E-mail: viktor.vidovic@bolnica-lipik.hr

INTRODUCTION

Carpal tunnel syndrome (CTS) is a common medical problem caused by compression of the median nerve as it passes beneath the transverse carpal ligament at the wrist (1). CTS is estimated to occur in 1%-4% of the general population, with the reported annual incidence of up to 276/100,000 population (2-5). Its more frequent occurrence in women has also been noted, with the female/male distribution of two-thirds to one-third in most studies (2). Although CTS has been observed in all age groups, it occurs within the peak range of 40-60 years (4,5). The usual presentation includes paresthesias affecting the thumb and the second, third and half of the fourth finger, while some patients may complain of paresthesias affecting the whole hand, or pain and paresthesias radiating up the arm to the shoulder (6), and less commonly, weakness and muscle wasting in the median nerve innervated muscles. In the majority of patients, the exact cause and pathogenesis of CTS is unclear, although some risk factors have been associated with it (7). CTS is sometimes caused by physical occupational activities

such as repeated and forceful movements of the hand and wrist, or the use of hand-held, powered, vibratory tools (8-11). Carpal tunnel is narrower in some people than in others (12,13). Various space occupying lesions such as persistent median artery, ganglion cyst, or tumor can increase interstitial fluid pressure in the carpal tunnel (14). Trauma may also cause CTS because of canal volume restriction as a result of hemorrhage, distorted anatomy, or scar formation (15). Furthermore, CTS can be associated with a number of medical conditions, including obesity, drug toxicity, alcoholism, diabetes, hypothyroidism, rheumatoid arthritis, primary amyloidosis, and renal failure (2,14,16). Thorough history and physical examination are key to making the diagnosis, but their results should be confirmed by electrophysiological testing (2,3,17). Prolonged motor latency of the median nerve and reduced sensory conduction velocity in properly performed electrophysiological testing are accepted as diagnostic criteria for CTS (18).

The aim of the study was to determine the prevalence of CTS in patients with MS.

PATIENTS AND METHODS

The study included 75 patients with MS that underwent inpatient rehabilitation at the Lipik Special Hospital for Medical Rehabilitation in the period from November 1, 2017 to May 31, 2018. Participating in the study were patients older than 18 and diagnosed with MS according to the revised McDonald criteria (19). The exclusion criteria were serious cognitive impairment, diabetes mellitus, positive history of alcoholism, hypothyroidism, rheumatoid disease, positive history of polyneuropathy, prolonged ulnar nerve distal latency and/or ulnar sensory and motor nerve conduction velocity slowing, feet numbness, previous wrist fracture, and carpal tunnel surgery. Data on patient age, gender, degree of disability, clinical course of MS, and time elapsed from MS diagnosis were collected. The degree of disability for all study subjects was based on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) (20) and assessment of cognitive status was performed using the Mini Mental Status Exam (MMSE) (21). Those patients with suspected CTS symptoms (hand paresthesias ± hand pain with or without arm paresthesias and pain) were referred to neurologist for electrodiagnostic evaluation. Both median and ulnar nerve motor and sensory conduction studies were done on the affected hand. Electrodiagnostic studies were performed on the Natus UltraPro S 100 machine. The settings of electromyography are as follows: pulse duration: 0.1 ms; stimulus speed: 2 ms/division; sensitivity: 10 μ V/division for sensory, 1 mV/division for motor; filter settings were 3 Hz to 10 kHz in motor and 10 Hz to 3 kHz in sensory study. Median motor nerve conduction was recorded by a surface electrode placed at the center of the abductor pollicis brevis muscle and through stimulation at the hand wrist (8 cm distance) and antecubital fossa. Distal motor latency and combined muscle action potential (CMAP) amplitude were measured and motor conduction velocity was calculated. The sensory nerve conduction study was done from the second finger by recording orthodromically from the wrist. Ulnar motor nerve conduction was recorded by a surface electrode placed at the center of the abductor digiti V muscle and through stimulation at the hand wrist and above the elbow. The sensory nerve conduction study was done from the fifth finger by recording orthodromically from the wrist. All measurements were taken at room temperature and when skin temperature was above 32 °C. Bland's neurophysiological grading scale was used to assess existence and degree of median nerve compression (22). The scale is as follows: normal finding (grade 0); very mild CTS (grade 1); CTS demonstrable only with the most sensitive tests, mild (grade 2); sensory nerve conduction velocity slow on finger/wrist measurement, normal terminal motor latency, moderate (grade 3); sensory potential preserved with motor slowing, distal motor latency to

abductor pollicis brevis (APB) <6.5 ms, severe (grade 4); sensory potentials absent but motor response preserved, distal motor latency to APB <6.5 ms, very severe (grade 5); and terminal latency to APB >6.5 ms, sensory and motor potentials effectively unrecordable (surface motor potential from APB <0.2 mV amplitude), extremely severe (grade 6). The cut off value for median nerve terminal latency was ≥3.9 ms, and for sensory nerve slowing <50 ms.

All respondents were divided into two groups according to the presence or absence of median nerve compression, and into the groups with EDSS score ≥6 and 6. The study was approved by the Hospital Ethics Committee and patients were required to provide written consent for their participation. Independent t-test was used to determine if difference existed between the groups of patients, and Spearman's correlation coefficient as a measure of strength of the association between variables. In all analyses, the level of significance was set at $p<0.05$. Statistical analysis was performed using the SOFA Stat. for Windows.

RESULTS

The study included 75 patients, 62 (82.7%) female and 13 (17.3%) male, mean age 49.4 years, age range 31-68 years. The mean time elapsed from MS diagnosis was 9.9 years (range, 1 year to 32 years). The relapsing-remitting course of the disease (RRMS) was diagnosed in 55 (73.3%), secondary progressive MS (SPMS) in 16 (21.3%), and primary progressive MS (PPMS) in four (5.4%) patients. The median EDSS was 4.45, range 1 to 7. Out of 75 study patients, 45 had hand paresthesias ± hand pain with or without arm paresthesias and pain, and they were referred to neurologist for electrodiagnostic evaluation.

Electrodiagnostic evaluation confirmed CTS in 21 of them, which means that 21 (28%) of 75 study patients had electrophysiologically confirmed CTS (34 hands). Thirteen (17.3%) patients had bilateral positive finding.

There were no statistically significant between-group differences according to age ($t=0.582$, $p=0.562$), gender ($t=0.43$, $p=0.669$), disease duration ($t=0.669$, $p=0.506$), level of disability ($t=0.094$, $p=0.926$), and course of disease ($t=0.572$, $p=0.569$).

The number of affected hands according to relative frequency distribution of CTS with regard to severity is shown in Table 1. Moderate (grade 3) level of compression was most common.

There was positive correlation between CTS prevalence and EDSS score ≥6 ($r_s=0.34$, $p=0.030$) and between CTS severity and age ($r_s=0.464$, $p=0.034$).

Table 1.
Relative frequency distribution of carpal tunnel syndrome according to severity

Bland's scale level	1	2	3	4	5	6
Affected hand, n (%)	0 (0)	4 (11.8)	24 (70.5)	4 (11.8)	2 (5.9)	0 (0)

Correlation of CTS severity with the level of disability ($r_s=0.269$, $p=0.238$) and duration of illness ($r_s=0.062$, $p=0.415$) did not reach statistical significance.

Due to the small number of patients that suffered from PPMS, only patients with RRMS and SPMS were included in the analysis of the relationship of CTS and MS course.

DISCUSSION

In our study, the prevalence of CTS in MS patients was 28%. There were no significant differences between patient groups with and without CTS according to age. The mean age of patients with CTS was 50.2 years, which is in the age range when CTS reaches its peak prevalence in the general population in most of studies (4,5). CTS occurs within the peak range of 41-60 years in Croatia (23). Therefore, the absence of between-group differences was an expected finding, since the mean age of patients in the CTS negative group was similar, 49.4 years.

We found no significant between-group gender difference. The more frequent presentation of CTS in women has been noted in most of studies (2,23); however, there is a study which concluded that gender was not a risk factor in the prevalence of CTS in obese subjects (24). CTS has multifactorial etiology, and systemic, idiopathic, and ergonomic factors could be significant in its pathogenesis. Certain conditions such as hypothyroidism, rheumatoid arthritis, obesity and pregnancy can predispose to CTS (25-27). Some of these conditions, which have a higher prevalence in female gender, were among the exclusion criteria in our study (hypothyroidism and rheumatoid arthritis), while others were not analyzed or were not represented in the sample (body mass index and pregnancy).

The prevalence of CTS in the general population varies in published studies between 1% and 4% (2-5). On systematic search of medical databases ([PubMed](#), [Current Contents](#), [Web of Science](#), [Scopus](#), [Cochrane Database of Systematic Reviews](#)), we found no articles investigating the prevalence of CTS in patients with MS, although there are studies which suggest the presence of motor or sensorimotor polyneuropathy in MS patients, ranging from 5% to 45.5% (28-32). In our study, we excluded

patients with known polyneuropathy and conditions in which polyneuropathy could be expected (diabetes, hypothyroidism, feet numbness, prolonged ulnar nerve distal latency and ulnar motor and sensory nerve conduction velocity slowing). Compared with the prevalence of CTS in the general population, it is obvious that CTS was by far more common in our MS patients. We can only speculate about the reasons for the increased prevalence in our study. Prolonged postures in extremes of wrist flexion or extension and repetitive use of flexor muscles are known risk factors for CTS development (8-10). It has also been reported that the prevalence of CTS among long-term manual wheelchair users with spinal cord injury is 49%-73% (33-36). According to the findings of these studies, we can assume that the use of crutches or walker could be a predisposing factor for development of CTS symptoms. Patients with EDSS 6, 6.5 and 7 have to use crutch/crutches, walker or wheelchair by definition, and we found positive correlation between CTS prevalence and EDSS score ≥ 6 . We did not have patients with EDSS > 7 among our respondents.

The absence of difference between the groups according to the duration and course of the disease when these two parameters were observed independently of other parameters was expected, since MS is a disease of the central nervous system but not a disease characterized by progressive peripheral nervous system involvement. The absence of difference between the groups according to the level of disability as measured by EDSS could be explained by the fact that the mean EDSS score was very similar in both patient groups. However, there was positive correlation between CTS prevalence and EDSS score ≥ 6 , as mentioned above. Our study demonstrated a statistically significant relationship between age and CTS severity, with CTS severity increasing with advancing age. This finding is compatible with other studies (37,38). There are statements with respect to the potential CTS risk increase with the loss of axons and vascular abnormalities due to aging (38-40).

Our study suffered from some limitations, which could have had an impact on the results. Our respondents were MS patients referred for inpatient rehabilitation, which means that the analysis excluded some of those with short disease duration associated with low functional deficit, younger age, and RRMS because these patients are rarely treated as inpatients. Furthermore, we did not use provocative test for development of CTS symptoms (Tinel's, Phalen's and reverse Phalen's test) as inclusion criteria for the study. The reasons for that was the fact that some patients had wrist contracture due to inactivity or severe arm weakness, which hampers proper performance of these tests, and difficulties in explaining negative findings of provocative tests in patients who have hypoesthetic arm due to

central lesions. Hypoesthesia in the skin areas of the hand innervated by median nerve was not an inclusion criterion for electrodiagnostic evaluation because of the possible presence of whole arm hypoesthesia due to central lesion, which would interfere with interpretation of hypoesthesia due to median nerve compression.

We also have to mention that the number of patients with CTS may have been underestimated because electrodiagnostic evaluation was only performed in patients with paresthesia or pain, thus asymptomatic individuals with CTS were not included in the group of patients with CTS.

Finally, out of 75 study patients, 45 had hand paresthesias ± hand pain with or without arm paresthesias and pain. We confirmed CTS in 21 of them, which means that 46.7% of patients with suspected CTS symptoms had electrophysiologically confirmed CTS. In the rest of patients with suspected CTS, the possible causes of symptoms suggestive of CTS most likely were central lesions due to MS, cervical radiculopathy or mild form of CTS, which cannot be proven by electrodiagnostic evaluation.

CONCLUSION

In the present study, the prevalence of CTS in patients with MS was 28%. Given the high prevalence and the fact that hand paresthesias and pain could be misunderstood as MS symptoms, there is the need to actively look for CTS in patients with MS, especially those using assistive walking devices.

R E F E R E N C E S

1. Alanazy MH. Clinical and electrophysiological evaluation of carpal tunnel syndrome: approach and pitfalls. Neurosciences (Riyadh) 2017; 22: 169-80.
2. Ibrahim I, Khan WS, Goddard N, Smitham P. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature. Open Orthop J 2012; 6: 69-76.
3. Ghasemi M, Nosair E, Vegh A *et al.* A handy review of carpal tunnel syndrome: from anatomy to diagnosis and treatment. World J Radiol 2014; 6: 284-300.
4. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R *et al.* Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. JAMA 1999; 282: 153-8.
5. Mondelli M, Giannini F, Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. Neurology 2002; 58: 289-94.
6. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. BMJ 2007; 335: 343-6.
7. Aroori S, Spence R AJ. Carpal tunnel syndrome. Ulster Med J 2008; 77: 6-17.
8. Chell J, Stevens A, Davis TR. Work practices and histopathological changes in the tenosynovium and flexor retinaculum in carpal tunnel syndrome in women. J Bone Joint Surg Br 1999; 81: 868-70.
9. Martin S. Carpal tunnel syndrome: a job-related risk. Am Pharm 1991; 31: 21-4.
10. Nathan PA, Meadows KD, Doyle LS. Occupation as a risk factor for impaired sensory conduction of the median nerve at the carpal tunnel. J Hand Surg Br 1988; 13: 167-70.
11. Pelmear PL, Taylor W. Carpal tunnel syndrome and hand-arm vibration syndrome. A diagnostic enigma. Arch Neurol 1994; 51: 416-20.
12. Bleeker ML, Bohlman M, Moreland R, Tipton A. Carpal tunnel syndrome: role of carpal canal size. Neurology 1985; 35: 1599-604.
13. Hakim AJ, Cherkas L, El Zayat S *et al.* The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: a twin study. Arthritis Rheum 2002; 47: 275-9.
14. Michelsen H, Posner MA. Medical history of carpal tunnel syndrome. Hand Clin 2002; 18: 257-68.
15. MacDermid JC, Doherty T. Clinical and electrodiagnostic testing of carpal tunnel syndrome: a narrative review. J Orthop Sports Phys Ther 2004; 34: 565-88.
16. Komurcu HF, Kilic S, Anlar O. Relationship of age, body mass index, wrist and waist circumferences to carpal tunnel syndrome severity. Neurol Med Chir (Tokyo) 2014; 54: 395-400.
17. Padua L, Padua R, Aprile I, D'Amico P, Tonali P. Carpal tunnel syndrome: relationship between clinical and patient-oriented assessment. Clin Orthop 2002; 395: 128-34.
18. Swash M, Schwartz M. Nerve Entrapment and Compression Syndromes and Other Mononeuropathies. Berlin: Springer, 1997.
19. Polman CH, Reingold SC, Banwell B *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revision to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 69: 292-302.
20. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-52.
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189-98.
22. Bland JD. A neurophysiological grading scale for carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 2000; 23: 1280-3.
23. Čerimagić D, Glavić J. Assessment of validity of clinical examination used in diagnosis of carpal tunnel syndrome. Neurol Croat 2005; 54 (Supl.4): 135.
24. Moghtaderi A, Izadi S, Sharafadinzadeh N. An evaluation of gender, body mass index, wrist circumference and wrist

- ratio as independent risk factors for carpal tunnel syndrome.
Acta Neurol Scand 2005; 112: 375-9.
25. De Krom MC, Knipschild PG, Kester AD *et al.* Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. J Clin Epidemiol 1992; 45: 373-6.
26. Becker J, Nora DB, Gomes I *et al.* An evaluation of gender, obesity, age, and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. Clin Neurophysiol 2002; 11: 1429-34.
27. Ažman D, Bitunjac M, Hrabač P *et al.* Influence of anthropometric measures on carpal tunnel syndrome. [cited 2017 Nov 15]. Available from: <https://hrvatski-neuroloski-kongres.com/posteri/>.
28. Misawa S, Kuwabara S, Mori M *et al.* Peripheral nerve demyelination in multiple sclerosis. Clin Neurophysiol 2008; 119: 1829.
29. Pogorzelski R, Baniukiewicz E, Drozdowski W. Subclinical lesions of peripheral nervous system in multiple sclerosis patients. Neurol Neurochir Pol 2004; 38: 257-64.
30. Sarova-Pinhas I, Achiron A, Gilad R, Lampl Y. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis: a clinical and electrophysiologic study. Acta Neurol Scand 1995; 91: 234-8.
31. Gartzen K, Katzarava Z, Diener HC, Putzki N. Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. Eur J Neurol 2011; 18: 789-91.
32. Ayromlou H, Mohammad-Khanli HM, Yazdchi-Marandi M *et al.* Electrodiagnostic evaluation of peripheral nervous system changes in patients with multiple sclerosis. Malays J Med Sci 2013; 20: 32-8.
33. Aljure J, Eltorai I, Bradley WE, Lin JE, Johnson B. Carpal tunnel syndrome in paraplegic patients. Paraplegia 1985; 23: 182-6.
34. Davidoff G, Werner R, Waring W. Compressive mononeuropathies of the upper extremity in chronic paraplegia. Paraplegia 1991; 29: 17-24.
35. Tun CG, Upton J. The paraplegic hand: electrodiagnostic studies and clinical findings. J Hand Surg Am 1988; 13: 716-9.
36. Asheghian M, Hollisaz MT, Taheri T *et al.* The prevalence of carpal tunnel syndrome among long-term manual wheelchair users with spinal cord injury: a cross-sectional study. J Spinal Cord Med 2016; 39: 265-71.
37. Kouyoumdjian JA, Zanetta DM, Morita MP. Evaluation of age, body mass index, and wrist index as risk factors for carpal tunnel syndrome severity. Muscle Nerve 2002; 25: 93-7.
38. Kouyoumdjian JA. Carpal tunnel syndrome. Age, nerve conduction severity and duration of symptomatology. Arq Neuropsiquiatr 1999; 57: 382-6.
39. Kommalage M, Pathirana KD. Influence of age and the severity of median nerve compression on forearm median motor conduction velocity in carpal tunnel syndrome. J Clin Neurophysiol 2011; 28: 642-6.
40. Radecki P. Variability in the median and ulnar nerve latencies: implications for diagnosing entrapment. J Occup Environ Med 1995; 37: 1293-9.

S A Ž E T A K

UČESTALOST SINDROMA KARPALNOG KANALA KOD OBOLJELIH OD MULTIPLE SKLEROZE

V. VIDOVIC¹, M. ČASAR ROVAZDI¹, S. RENDULIĆ SLIVAR^{1,2}, V. BAŠIĆ KES³, B. NJEŽIĆ¹, M. TOPIĆ¹
i K. DUMANČIĆ¹

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Lipik, Lipik, ²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku,
Medicinski fakultet, Katedra za neurologiju, Osijek i ³Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice,
Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

Cilj rada: Cilj rada bio je odrediti učestalost sindroma karpalnog kanala kod oboljelih od multiple skleroze (MS). **Ispitanici i metode:** Ispitivanjem su obuhvaćeni bolesnici s MS stariji od 18 godina koji su bili u razdoblju od 1. studenoga 2017. do 31. svibnja 2018. god. na stacionarnoj rehabilitaciji u Bolnici Lipik. Dijagnoza MS postavljena je sukladno revidiranim McDonaldovim kriterijima. Prikupljeni su podatci o dobi, spolu, stupnju onesposobljenosti, kliničkom tijeku MS i vremenu proteklom od postavljanja dijagnoze MS. Bolesnici koji su imali kliničke simptome sindroma karpalnog kanala (parestezije u šaci ± bolovi u šaci s parestezijama ili bez parestezija i bolova u ruci) upućeni su neurologu na elektrofiziološku procjenu. Ispitanike smo podijelili u skupine ovisno o prisutnosti ili odsutnosti kompresije medijalnog živca u karpalnom kanalu i na skupine sa zbrojem na ljestvici EDSS ≥6 i <6. Za procjenu postojanja i stupnja težine sindroma karpalnog kanala rabili smo Blandovu neurofiziološku ljestvicu prema kojoj se sindrom karpalnog kanala dijeli u stupnjeve 0-6. **Rezultati:** Ukupan broj ispitanika bio je 75, od kojih je 21 (28,0 %) imao elektrofiziološki potvrđen sindrom karpalnog kanala. Trinaest (17,3 %) ispitanika imalo je obostrano pozitivan nalaz. Nije nađena statistički značajna razlika između skupina bolesnika sa sindromom karpalnog kanala i bez njega u odnosu na dob ($t=0,582$, $p=0,562$), spol ($t=0,43$, $p=0,669$), trajanje bolesti ($t=0,669$, $p=0,506$), stupanj onesposobljenosti ($t=0,094$, $p=0,926$) i klinički tijek bolesti ($t=0,572$, $p=0,569$). Nađena je pozitivna korelacija između učestalosti sindroma karpalnog kanala i zbroja na ljestvici EDSS ≥6 ($r_s=0,34$, $p=0,030$) te između stupnja težine sindroma karpalnog kanala i dobi ($r_s=0,464$, $p=0,034$). Najčešće je bio dijagnosticiran umjeren stupanj (3. stupanj) kompresije živca. **Rasprava:** Učestalost sindroma karpalnog kanala među ispitanicima bila je 28 %. Nije nađena razlika između skupina ispitanika sa sindromom karpalnog kanala i bez njega u odnosu na dob i spol. Prosječna dob u skupini ispitanika sa sindromom karpalnog kanala bila je 50,2 godine, što je u okviru dobne granice kada se sindrom karpalnog kanala najčešće javlja i u općoj populaciji (40-60 godina). Stoga je nepostojanje razlike između skupina očekivano, jer je prosječna životna dob u objema skupinama bila slična (50,2:49,4 godine). U većini studija sindrom karpalnog kanala češći je u žena, ali neka od stanja koja su češća u žena bila su isključni kriteriji za ulazak u našu studiju (hipotireoza, reumatoидni artritis), neka stanja nisu analizirana (indeks tjelesne mase), a neka nisu bila zastupljena u uzorku (trudnoća). Nepostojanje razlike između skupina u odnosu na zbroj na ljestvici EDSS može se objasniti činjenicom da je u objema skupinama srednja vrijednost zbroja bila gotovo jednaka (4,48:4,44). Veća učestalost sindroma karpalnog kanala u odnosu na opću populaciju, gdje se učestalost procjenjuje na 1 %-4 %, mogla bi biti uzrokovana upotreborom pomagala za hod (štap, štakе, hodalica, invalidska kolica), budući da je učestalost sindroma karpalnog kanala bila značajno viša u onih sa zbrojem 6 i više na ljestvici EDSS. Radi se o bolesnicima koji moraju koristiti pomagalo za hod (6 - štap ili štaka, 6,5 - dvije štakе ili hodalica, 7 - invalidska kolica). U uzorku nismo imali zastupljene bolesnike sa zbrojem na ljestvici EDSS većim od 7. Nepostojanje razlike između skupina s obzirom na trajanje bolesti i tijek bolesti očekivani je nalaz, budući da je MS bolest središnjeg živčanog sustava, a ne progresivna bolest perifernoga živčanog sustava. Pozitivna korelacija između stupnja sindroma karpalnog kanala i porasta životne dobi u skladu je s rezultatima drugih istraživanja s obzirom na gubitak aksona i poremećaje u krvnim žilama živca sukladno s porastom dobi. **Zaključak:** S obzirom na visoku učestalost i činjenicu da simptomi sindroma karpalnog kanala mogu biti zamijenjeni simptomima MS potreban je aktivni pristup u dijagnostici sindroma karpalnog kanala kod oboljelih od MS, osobito onih koji koriste pomagala za hod.

Ključne riječi: multipla skleroza, sindrom karpalnog kanala, elektrofiziološko testiranje

EVALUACIJA ISPRAVNE UPORABE INHALATORA KOD BOLESNIKA S KRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA U AMBULANTAMA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE NA PODRUČJU GRADA VARAŽDINA

KRISTINA SAMBOL i TATJANA CIKAČ¹

Dom zdravlja Varaždinske županije, Varaždin i ¹Specijalistička ordinacija obiteljske medicine prim. Tatjana Cikač, dr. med., Varaždin, Hrvatska

Uvod: Ispravnom upotrebom inhalatora omogućuje se maksimalni prijenos lijeka u pluća čime se postiže terapijski učinak. Na taj način dolazi do bolje kontrole simptoma bolesti, naročito noćnih simptoma i kašla. S obzirom na to da je kvalitetan dotok lijeka u pluća ključan za dobru kontrolu plućnih bolesti, kod nedovoljno dobro reguliranih pacijenata prije promjene doze ili skupine lijeka potrebno je provjeriti ispravnost korištenja inhalatora i inhalatornu tehniku. **Cilj** ovog rada bio je procijeniti znanje o pravilnoj upotrebi inhalatora među pacijentima za koje se skrbi na području grada Varaždina. **Metode rada:** Ovom prospektivnom studijom obuhvaćeno je 100 pacijenata s dijagnozom astme ili KOPB-a koji su od listopada 2016. godine do travnja 2017. godine koristili zdravstvene usluge u ambulantama obiteljske medicine. Praktična upotreba inhalatora procijenjena je tako da su pacijenti zamoljeni da demonstriraju svoju tehniku uzimanja lijeka pomoću placebo-uređaja, a ispravnost upotrebe procjenjivao je liječnik obiteljske medicine. Inhalatori su prema specifičnim karakteristikama bili podijeljeni u dvije velike skupine: engl. *dry powder inhaler* (DPI) i engl. *metered-dose inhaler* (MDI). Svi su ispitanici ispunili upitnik koji je sadržavao pitanja koja su se, između ostalog, odnosila i na način stjecanja znanja o inhalatorima te na edukaciju o pravilnoj upotrebi inhalatora. Za opis karakteristika varijabli ispitanika te za njihov prikaz u obliku tablica korištena je deskriptivna statistika. **Rezultati:** U istraživanje je bilo uključeno 100 pacijenata, 39 muškaraca i 61 žena. Dijagnozu astme imalo je 76 pacijenata, a njih 24 KOPB. Nešto više od polovice pacijenata (53 %) pokazalo je loše znanje o pravilnoj upotrebi inhalatora. Najčešće greške u koracima koje su zajedničke za oba tipa inhalatora su sljedeće: pacijenti nisu prije inhalacije lijeka izdahnuli rezidualni volumen (64 %) te nisu zadržali dah 5-10 sekundi nakon inhalacije (56 %). **Zaključak:** Rezultati istraživanja pokazuju da je najčešće korišteni uredaj pMDI, a najučestalija pogreška kod upotrebe je izostanak izdisaja rezidualnog volumena zraka iz pluća prije primjene doze lijeka. Redovita i česta edukacija pacijenata o novostima i pravilnoj upotrebi inhalatora pridonijela bi poboljšanju kontrole plućnih bolesti pacijenata.

Ključne riječi: kronična opstruktivna plućna bolest, astma, inhalatorni uređaji, obiteljska medicina

Adresa za dopisivanje: Kristina Sambol, dr. med., spec. obiteljske med.
Dom zdravlja Varaždinske županije
Kolodvorska 20
42 000 Varaždin, Hrvatska
E-pošta: kristina.sambol@gmail.com

UVOD

Istraživanja su pokazala da 85 % pacijenata koji boluju od astme ili kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB-a) neispravno koristi inhalator (1). Ako se uzme u obzir da je prevalencija astme u djece i srednjoškolske mladeži 5-8 %, pretpostavlja se da prevalencija u općoj populaciji u Hrvatskoj iznosi 3-4 % (2). U Hrvatskoj se procjenjuje da je prevalencija KOPB-a 10 % do 15 % u odrasloj populaciji, osobito u gradskim uvjetima

života gdje je veće zagađenje okoliša (3).³S obzirom da je kvalitetan dotok lijeka u pluća ključan za dobru kontrolu plućnih bolesti, kod pacijenata sa slabo reguliranom plućnom bolesti prije primjene doze ili skupine lijeka potrebno je provjeriti ispravnost korištenja inhalatora i inhalatornu tehniku. Uzveši u obzir spomenuto, edukacija bolesnika o pravilnoj upotrebi lijeka je najučinkovitija strategija za reduciranje grešaka i postizanje što bolje razine samokontrole bolesti.

METODE RADA I ISPITANICI

Ova je studija provedena u pet ambulanti obiteljske medicine na području grada Varaždina koje su udržene u skupnu praksu. Obuhvaćeno je 100 uzastopnih punoljetnih pacijenata s dijagnozom astme ili KOPB-a koji su koristili zdravstvene usluge u ambulantama obiteljske medicine od listopada 2016. do travnja 2017. godine, a koristili su bilo koju vrstu inhalatora. Svi su ispitanici pristali na sudjelovanje u ovom istraživanju potpisivanjem informiranog pristanka. Prije potpisivanja informiranog pristanka pacijenti su pročuli obrazac te im je odgovoreno na sva pitanja u vezi istraživanja. Dijagnoza astme i KOPB-a postavljena je prema smjernicama GINA (engl. *Global Initiative for Asthma*) i GOLD (engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) iz 2017. godine, koje je potvrdilo Hrvatsko pulmološko društvo. Praktična upotreba inhalatora ispitana je promatranjem pacijentove tehnike uzimanja lijeka pomoću placebo-uređaja. Procjenjuje se obavlja liječnik obiteljske medicine koji je bio upoznat s ispravnom tehnikom korištenja inhalatora i s pravilnom procjenom ispravnosti svakog koraka pacijentove inhalacijske tehnike. Postupak je procijenjen ispunjavanjem upitnika na temelju podataka iz literature koji je sadržavao sve korake ispravnog korištenja različitih inhalatora. Inhalatori su prema specifičnim karakteristikama podijeljeni u dvije velike skupine: engl. *dry powder inhaler* (DPI) i engl. *metered-dose*

inhaler (MDI). Za svaki ispravno provedeni korak dodijeljen je jedan bod, a maksimalni broj bodova bio je osam. Za svaki tip inhalatora definirana su tri ključna koraka koje je bilo potrebno provesti da bi prijenos lijeka u pluća bio optimalan. Ako je ukupan zbroj bodova bio visok, a pacijent je pogrešno izveo jedan od tih koraka, inhalacijska tehnika definirana je kao loša. Da bi se korištenje inhalatora smatralo ispravnim, pacijent je morao prikupiti pet od osam bodova i pri tome zadovoljiti sva tri ključna koraka. S obzirom na rijetko korištenje volumatika u ispitivanoj populaciji, oni nisu uključeni u studiju. Neki pacijenti su istovremeno koristili dva tipa inhalatora te je u tom slučaju ispitivanje ograničeno samo na jedan tip uređaja. Kada je kod pacijenta uočeno neispravno korištenje inhalatora, ispitivač je prije završetka intervjua upozorio pacijenta na neispravan korak i demonstrirao mu ispravno korištenje inhalatora. Prikupljeni su i demografski podatci pacijenata: dob i spol. Ostali prikupljeni podatci odnosili su se na tip opstruktivne plućne bolesti koju pacijent ima, duljinu trajanja bolesti i korištenje trenutačnog tipa inhalatora. Od pacijenata je zatraženo da navedu tko ih je educirao o upotrebi inhalatora, kada im je on prvi put dodijeljen te je li nakon toga bila ponovljena edukacija. Kao DPI prototip korišten je diskus, kao najčešći DPI uređaj korišten u našim ambulantama. Unos podataka i njihova analiza provedeni su u programu Microsoft Excel 2013. Podatci su analizirani korištenjem deskriptivne statistike.

Tablica 1.
Demografski podatci ispitanika

Ukupan broj bolesnika	Prosječna dob bolesnika	Spol bolesnika		Dijagnoza (n)		Prosječna trajanja bolesti	Vrsta inhalatora (n)	Duljina korištenja inhalatora (g)	Prva edukacija %		Reeduksacija %			
		M	Ž	Astma	KOPB				L	MS	LJ	DA	NE	
100	56,84±(18-87)	39	61	76	24	11,4±(1-40)	30	70	6,35	73	12	15	30	70

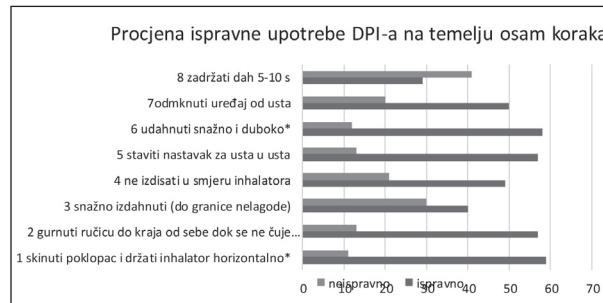
M – muškarci; Ž – žene; KOPB – kronična opstruktivna bolest pluća; MDI – engl. metered-dose inhaler; DPI – engl. dry powder inhaler; L – liječnik; MS – medicinska sestra; LJ – ljekarnik

REZULTATI

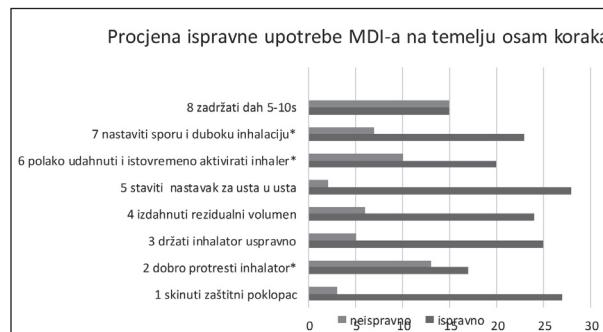
U istraživanje je bilo uključeno 100 pacijenata, 39 muškaraca i 61 žena. Dijagnozu astme imalo je 76 pacijenata, a njih 24 KOPB. Demografski podatci pacijenata, vrsta inhalatora koju koriste i duljina trajanja bolesti prikazani su u tablici 1. Od ukupnog broja pacijenata s astmom, 23 koristilo je MDI, a 53 DPI uređaj. S druge strane, 7 pacijenata s KOPB-om koristilo je MDI, a 17 DPI inhalator. Svi su ispitanici tijekom prvog propisivanja inhalatora bili educirani o njegovoj pravilnoj upotrebi. Najveći broj pacijenata educirali su liječnici (73 %), dok su ostali odgovorili da su ih educirale medicinske sestre (12 %) ili ljekarnici (15 %), što je prikazano u tablici 1. Na pitanje o ponovljenoj

edukaciji o pravilnoj upotrebi inhalatora 70 % pacijenata odgovorilo je negativno. Barem jednu grešku prigodom demonstracije upotrebe inhalatora imalo je 85 % pacijenata, dok ih je 45 % napravilo najmanje jednu ključnu grešku. Postotci pogrešaka po koracima u upotrebi MDI-a i DPI-a prikazani su na sl. 1. i sl. 2. Najveći broj pacijenata nije ispravno proveo posljednji korak, odnosno nakon inhalacije lijeka nisu zadržali dah 5-10 sekundi. Najčešća greška u ključnim koracima ispravne upotrebe MDI bila je da pacijenti nisu dobro protresli inhalator ili su ga aktivirali istovremeno s inhalacijom. Najčešći ključni korak koji su pacijenti pogrešno demonstrirali tijekom upotrebe DPI-a bio je da nisu gurnuli ručicu inhalatora do kraja od sebe kako bi ga aktivirali. Nešto više od pola pacijenata (53

%) pokazalo je loše znanje o pravilnoj upotrebi inhalatora što je prikazano u tablici 2. Bolju tehniku upotrebe inhalatora pokazali su pacijenti koji koriste DPI. Gotovo su svi pacijenti (86 %) ispravno proveli prvi korak, odnosno skinuli su zaštitni poklopac s inhalatora. Analizirajući najčešće greške u koracima koji su zajednički za oba tipa inhalatora ističe se da pacijenti nisu prije inhalacije lijeka izdahnuli rezidualni volumen (64 %) te nisu zadržali dah 5-10 sekundi nakon njegove inhalacije (56 %).



Sl. 1. Ispravna upotreba DPI-a



Sl. 2. Ispravna upotreba MDI-a

Tablica 2.
Procjena znanja o pravilnoj upotrebi inhalatora

	MDI (n)	DPI (n)	Ukupno (n)
Dobro	11	36	47
Loše	19	34	53

RASPRAVA

Astma i KOPB spadaju među najčešće kronične bolesti zbog kojih se pacijenti učestalo javljaju u ambulantu liječnika obiteljske medicine (LOM) (4). Astma je kronična upalna bolest koja je povezana s hiperreaktivnošću što dovodi do reverzibilne opstrukcije dišnih puteva (5). KOPB je, s druge strane, kronična bolest koja se može prevenirati i liječiti te u kojoj dolazi do progresivnog propadanja plućne funkcije (6). Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO),

KOPB je četvrti vodeći uzrok smrti u svijetu, unatoč tome što se radi o bolesti koja se može spriječiti i liječiti (7). Jedan od ključnih čimbenika koji utječu na prevenciju egzacerbacije astme i KOPB-a je pravilna upotreba inhalatora. Više je studija pokazalo da neadekvatna upotreba inhalatora doprinosi lošoj kontroli bolesti (4). Distribucija lijeka ovisi o ispravnoj upotrebi inhalatora što je nekim pacijentima, naročito onima starije životne dobi, problem. Iako su stariji bolesnici većinom sposobni za samostalnu i pravilnu primjenu lijeka, vjerojatno će biti i onih koji će imati problema s njegovom dosljednom primjenom na odgovarajući način (8). Neadekvatna kontrola bolesti dovodi do smanjenja kvalitete života pacijenata, učestalijeg izostanka s posla što je teret za čitavo društvo, jer dolazi do povećanja troškova u zdravstvenom sustavu.

Sukladno istraživanjima koja su provedena u drugim zemljama, više od polovice ispitanika pokazalo je nezadovoljavajuće znanje o pravilnoj upotrebi inhalatora (9). Najčešća uočena pogreška je da ispitanici prije uzimanja lijeka nisu izdahnuli rezidualni volumen (10,11). Kao i u drugim zemljama, većinu pacijenata educira njihov liječnik, dok je manji broj početnu edukaciju primio od medicinske sestre ili od ljekarnika (12). U našem istraživanju 45 % pacijenata učinilo je barem jednu ključnu pogrešku tijekom demonstracije upotrebe inhalatora, a slične je rezultate opisao i Rootmesen (13). Kao i kod drugih istraživanja koja su uključivala pacijente koji koriste različite tipove uređaja, upotreba MDI inhalatora bila je povezana sa znatno većim brojem neispravno demonstriranih koraka korištenja u odnosu na upotrebu DPI uređaja (13,14). U skladu s prethodnim istraživanjima, najčešće pogreške tijekom korištenja MDI inhalatora koje su naši pacijenti učinili bile su da nisu istovremeno udahnuli i aktivirali inhalator te su nastavili sporu i duboku inhalaciju (13,15). Najmanje pogrešaka imali su pacijenti koji su koristili DPI uređaj što se može povezati sa značajnom negativnom korelacijom između neispravnog korištenja te vrste uređaja i revalorizacije kako se on koristi (16). Edukacija pacijenata o pravilnoj upotrebi inhalatora, naročito u rizičnim skupinama, može imati brojne pozitivne učinke, kao što su smanjenje broja hospitalizacija, pregleda u ordinacijama i u hitnim službama zbog neregulirane bolesti (8). Prepreke zbog kojih savjetovanje nije učinkovito su nedostatak vremena, nezainteresiranost pacijenata, nedostatak uređaja za demonstraciju te izostanak podrške od zdravstvenog sustava (17). Ispravna inhalatorna tehnika važna je kako bi se osiguralo da optimalna doza lijeka dođe do pluća i da se postigne očekivani učinak (18). Studije su pokazale da gotovo svatko može naučiti kako ispravno koristiti inhalator uz odgovarajuću obuku i praksu (19). Prigodom odlike o vrsti inhalatora koji će se odabrati za pacijenta, u obzir se treba uzeti njegovu dob, vještine i potrebe

(20). Važno je dobro educirati pacijenta tijekom prvog propisivanja uređaja te periodično provjeravati je li i dalje provedba ispravna. Edukacija o pravilnoj upotrebi inhalatora uključuje dva bitna koraka: evaluaciju inhalatorne tehnike i pružanje povratne informacije o pogrešno izvedenim koracima (19). Prema rezultatima nekoliko europskih studija, 50-60 % pacijenata s astmom ili s KOPB-om loše su regulirani, najvjerojatnije zbog loše adherencije na liječenje, a koja se najviše odnosi na neadekvatnu upotrebu inhalatora (5).

Ovo je istraživanje pokazalo da značajan broj pacijenata neispravno koristi inhalator. Uloga liječnika u edukaciji pacijenta izrazito je važna, jer doprinosi razvoju boljeg odnosa i povjerenja koji su ključni za liječenje pacijenata koji boluju od kroničnih bolesti. Iako je ovo istraživanje indikativno i pruža uvid u problem na razini populacije za koju skrbimo, ono također ima i brojna ograničenja. Jedno od njih je mali broj ispitanika, kao i kratko razdoblje u kojem je istraživanje provedeno. Evaluacija inhalatorskih tehnika na većem broju pacijenata omogućila bi prepoznavanje ključnih problema njihove pravilne upotrebe, uključujući i druge inhalatore koji se koriste u našoj populaciji, a u našem radu nisu bili promatrani. Osim toga, korišteni upitnik nije standardiziran i validiran. Istraživanje ističe potrebu za kontinuiranom edukacijom pacijenata o pravilnoj upotrebi inhalatora i služi kao podsjetnik liječnicima na važnost redovitog provjeravanja inhalatornih tehnika kod pacijenata. Unatoč tome što je pacijent pokazao da je savladao upotrebu uređaja, potrebno je povremeno provjeriti njegovu tehniku, jer se uvidjelo da se vremenom gubi odgovarajuća tehnika (21). Pokazalo se da pacijenti najbolje savladavaju pravilnu upotrebu inhalatora kod ponovljenih demonstracija koje izvodi zdravstveno osoblje tijekom kojih se dopušta pacijentu da postavlja pitanja i da mu se razjasne sve nedoumice i isprave pogrešno izvedeni koraci.

ZAKLJUČAK

Edukacija, procjena i praćenje pravilne upotrebe inhalatora sastavni su dio liječenja i trebali bi biti dio svake konzultacije s pacijentima koji boluju od kroničnih plućnih bolesti. Reeducacija medicinskih djelatnika o pravilnoj upotrebi i propisivanju adekvatnog inhalatora koji će bolesnik prihvati također je ključni element u ovom procesu. Cilj edukacije je poboljšanje inhalatorne tehnike i postizanje suradničkog odnosa s pacijentom kako bi bolest držao pod kontrolom.

LITERATURA

- Bryant L, Bang C, Shew C, Hee Baik S, Wiseman D. Adequacy of inhaler technique used by people with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J Prim Health Care* 2013; 5(3): 191-8.
- Popović-Grtle S. Epidemiologija i značenje astme. *Medicus* 2013; 22(1): 7-12.
- Antoljak N. Kronična opstruktivna plućna bolest i astma. *HČJZ* 2011; 28(7).
- Micallef LA. A review of the metered dose inhaler technique in asthmatic and COPD patients. *Malta Medical Journal* 2015; 27(1): 23-8.
- Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention, 2017. Dostupno na: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017. Dostupno na: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
- World Health Organisation, 'Top 10 Causes of Death'. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- Steinberg M, Pervanas H. Assessment of Proper Medication Inhaler Technique in Adult Patients. *J Pharm Technol* 2014; 30(6): 195-200.
- Melani A, Bonavia M, Cilenti V i sur. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105(6): 930-8.
- van Beerendonk I, Mesters I, Mudde AN, Tan TD. Assessment of the inhalation technique in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease using a metered-dose inhaler or dry powder device. *J Asthma* 1998; 35(3): 273-9.
- Magnan A, Dubus J, Voshaar T i sur. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008; 102(4): 593-604.
- Shah S, Roydhouse JK, Sawyer SM. Asthma education in primary healthcare settings. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(6): 705-10.
- Rootmensen G, van Keimpema A, Jansen H i sur. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: A study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23: 1-6.
- Aurora P, Kumar L, Vohra V i sur. Evaluating the technique of using inhalation device in COPD and bronchial asthma patients. *Respir Med* 2014; 108: 992-8.
- Khassawneh BY, Al-Ali MK, Alzoubi KH i sur. Handling of inhaler devices in actual pulmonary practice: metered-doseinhaler versus dry powder inhalers, *Respir Care* 2008; 53: 324-8.

16. Madkour A, Galal I. Do Egyptian patients use their inhalers correctly? A checklist auditing for inhalation devices usage techniques. Egypt J Chest Dis Tuberculosis 2015; 64: 497-504.
17. Klijn SL, Hiligsmann M, Evers SMAA, Roman-Rodriguez M, van der Molen T, van Boven JFM. Effectiveness and success factor of educational inhale technique interventions in asthma & COPD patients: asystematic review. Primary Care Respir Med 2017; 24: 1-10.
18. Dudvarski Ilic A, Zugic V, Zvezdin B i sur. Influence of inhaler technique on asthma and COPD control: a multicenter experience. Int J COPD 2016; 11: 2509-17.
19. Rehman S, Usman M, Mehboob A, Zubair T, Adir Sardar M. Adequacy of inhaler technique in the patients of COPD and asthma. KJMS 2015; 8(2): 221-5.
20. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR i sur. Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines. Chest J 2005; 127: 335-371.
21. Klijn SL, Hiligsmann M, Evers SMAA, Roman-Rodriguez M, van der Molen T, van Boven JFM. Effectiveness and success factors of educational inhaler technique interventions in asthma & COPD patients: asystematic review. Primary Care Respir Med 2017; 24: 1-10.

S U M M A R Y

EVALUATING INHALER USE TECHNIQUE IN ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS IN FAMILY MEDICINE PRACTICE IN VARAŽDIN COUNTY

K. SAMBOL and T. CIKAČ¹

Varaždin County Health Centre, Varaždin and ¹Dr Tatjana Cikač Outpatient Clinic, Varaždin, Croatia

Introduction: Correct use of inhalers allows maximum delivery of the drug to the lungs, thus achieving therapeutic effect that leads to better control of disease symptoms, especially night time symptoms and coughs. Since optimal drug delivery is a key to good control of lung disease, it is necessary to check the correctness of the use of inhalers and inhalation techniques in patients with insufficiently regulated disease before changing the dose of medication or drug group. The aim of this study was to evaluate the knowledge about proper use of inhalers among patients in Varaždin County. **Methods:** This prospective study included one hundred patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who used healthcare services in family medicine practice from October 2016 to April 2017. Practical use of the inhaler was evaluated by asking the patients to demonstrate their drug-taking technique using a placebo-controlled device, and a family medicine physician evaluated the correct use. The inhalers, according to their specific characteristics, were divided into two large groups of dry powder inhaler (DPI) and metered dose inhaler (MDI). All patients completed a questionnaire that included questions about how they acquired knowledge of the proper use of inhalers. Data were analyzed using descriptive statistics. **Results:** The study comprised 39 males and 61 females. There were 76 patients diagnosed with asthma and 24 patients with COPD. More than half of the patients (53%) reported poor knowledge of the proper use of the inhaler. The most common mistakes in using both types of inhaler were that the patients did not exhale the residual volume (64%) before inhalation of the drug and sustained for 5-10 s after inhalation (56%). **Conclusion:** The most commonly used device was pMDI, and the most common error in their use was the absence of exhalation of residual lung volume before inhalation of the drug. The study emphasized the need to conduct a larger research on the issue to get better insight into it with the aim of improving the quality of life in asthma and COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, inhalation devices, family medicine

IMPLEMENTATION OF PATIENT CATEGORIZATION MODEL BASED ON THEIR NEED FOR MEDICAL CARE AS AN INDICATOR OF EFFICIENCY AND EFFECTIVENESS OF NURSING CLINICAL PRACTICE

AMER OVČINA, SEBIJA IZETBEGOVIĆ and ERNELA EMINOVIĆ

Sarajevo University Clinical Center, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Introduction: Evaluation and categorization of patients enable us to determine the number of hours required for their medical treatment, to calculate the number of required nursing staff, to monitor and evaluate results, and to determine financing of services. Standardized forms are used for appropriate assessment of patient condition and need for medical care. Categorization of patients contains comprehensive data related to patient condition based on 16 risk factors. **Objective of the study:** to determine the number of hospitalized patients categorized in the group of patients in high demand for progressive care; to show care evaluation and treatment outcome of highly categorized patients; and to examine the ratio of medical care providers in relation to the number of highly categorized patients. **Methods:** the study was conducted among patients hospitalized at the Sarajevo University Clinical Center in the period from January 1 to December 31, 2017. The research used standardized nursing documentation, patient categorization forms, monthly evaluation reports and other relevant documentation. The study included 25 organizational units. Analysis of highly categorized patients requiring progressive medical care was conducted in 15 organizational units of the Sarajevo University Clinical Center. In the course of the study, identity and other personal data of patients were protected. This was a retrospective study. **Study results and discussion:** patients were categorized in one of four categories, in accordance with the methodology described. Most of the total of 28097 patients were category 1 patients where self care sufficed (40.7%), while there were 22.4% of patients in category 4, the majority of them hospitalized at the Department of Neurology (n=1300). Based on the number of patients from different categories and the time required for their treatment, we gave an estimate of the number of nurses required for providing quality medical care. Their number was by 50% lower than their actual number. The percentage of cured patients at the Sarajevo University Clinical Center was 75%. **Conclusions:** categorization of patients should have its purpose and final objective directed at strategic planning of human resource in the field of nursing, monitoring the course and outcome of health care processes, and analysis of nursing clinical practice efficiency and effectiveness. Study results showed realistic need for medical care providers at different departments where patients were categorized for progressive care. Analysis of the results confirmed that the percentage of cured patients was higher at departments with a higher number of nurses in respect to their estimated number.

Key words: categorization, patients, nurses, efficiency, effectiveness, outcome

Address for correspondence: Assistant Professor Amer Ovčina, PhD
 Sarajevo University Clinical Center
 Bolnička 25
 71 000 Sarajevo
 Bosnia and Herzegovina
 Phone: +387 332 97 000
 E-mail: amer.ovcina@konus.ba

INTRODUCTION

The history of patient categorization depending on the amount of care provided dates back to 1863 when Florence Nightingale used an informal classification method reflecting nursing workload. For the most difficult

patients, open units were located closest to the office of the main nurse in order to facilitate their observation. On the other hand, self-care patients were mainly accommodated at the far end of the department, which reflected their reduced dependence on nurses (1).

The primary purpose of categorizing patients is to respond to the changing nature of health care requirements. Categorization does not necessarily mean that patients from the same category are identical but that they are similar to each other by certain characteristics in relation to patients from another category (2).

The patient categorization system enables us to determine the actual need of each individual patient for health care, to quantify that need, and to convert it into the time spent for patient care, and based on the calculation, to determine the exact number of nurses in each department. Such approach allows us to keep distance from the previous decision-making process, which was based on intuition, pressure and previous cases (3,4).

Previous appointment and distribution of nurses relied on the fixed staff and patient ratio (4). The nursing workload surveys were initiated in the 1970s due to the need to determine the severity of the disease and to analyze the costs and effectiveness of the medical intensive care unit. The optimum number of nurses is a prerequisite for a good quality care in intensive care units (5).

Various international organizations emphasized the importance of an optimal number of employees in order to increase patient safety and reduce the number of complications and costs. Increased nursing workload has an impact on burnout syndrome and more frequent requests for relocation or change of career (6).

Measuring health care costs and the use of human resources in the health care system is a demanding task, and the use of resources in the health care system and clinical outcomes are difficult and costly to measure (7).

Increased number of jobs significantly increases operating costs, and limited financial resources are an obstacle for appointing sufficient number of nurses at provided working positions. As a consequence of the said disproportion, personalized therapeutic indexes have been developed for optimal numbering, assessment and allocation of nurses (8). In this regard, the world has developed scoring systems needed for determining the level of the intensive care performed, which can provide useful additional information regarding severity and prognosis of the disease, required number of nurses and their workload (9).

One of the most common is NEMS (the nine equivalents of nursing manpower use score). The NEMS scoring system comprises nine general categories of nursing activities and factors related to patients which influence the nursing workload (9,10).

What is known and actual nowadays are two basic types of system categorization. Abdellah and Levine

Stevenson have defined those types as "a prototype and factor evaluation" (11). The difference between the two is in the actual design of the categorization instrument and objectivity of each type (13).

Evaluation of factors is most often used in practice. Categorization of patients is performed by nurses-tecnicians at clinical departments (3,13).

Categorization of patients contains overall data on the patient condition reviewed through 16 risk factors: assessment of patient autonomy (hygiene, dressing, feeding and elimination), assessment of patient physical activity (walking, standing, sitting, moving and turning), assessing patient risk of falling, evaluation of patient state of mind, pressure ulcer risk assessment, frequency of vital sign monitoring, assessing patient communication ability, assessing specific procedures in patient health care, evaluation of diagnostic techniques performed, evaluation of therapeutic procedures performed, and intensity of education provided to patient and his/her family (4,13,14).

Based on the patient categorization data and evaluation of the said physical factors, the patient is placed in a particular category depending on his/her needs (13). In this way, the recommended time is obtained for patient care in a particular category during 24 h, as follows:

category 1 – self-care 1-2 h,
category 2 – minimum care 3-5 h,
category 3 – intermediate care 6-9 h, and
category 4 – intensive care 10 and more hours.

In addition, applying this procedure will ensure patient satisfaction with proper distribution and adequate amount of health care provided (13,15).

It has been noted that the lack of patient classification according to their needs for health care results in a number of difficulties regarding evaluation of nursing work and services, estimation in respect of a larger number of nurses, and inadequate funding of nursing services.

Lack of patient categorization leads to an inappropriately long patient hospital stay in intensive care unit, transforming a standard care unit into palliative care unit, inadequate redistribution of nurses, and increase in administrative work.

OBJECTIVES OF THE STUDY

1. To determine the number of hospitalized patients based on health care categorization.
2. To show care evaluation and treatment outcome of highly categorized patients.

3. To examine the ratio of medical care providers in relation to the number of highly categorized patients.

METHODS

The study was conducted among patients hospitalized at the Sarajevo University Clinical Center (SUCC) in the period from January 1 to December 31, 2017. It used standardized nursing documentation, patient categorization forms, monthly evaluation reports, and

other relevant documentation. The study included 25 organizational units. In 15 organizational units of the SUCC, analysis of highly categorized patient needs for progressive health care was performed. During the study, the identity and other personal data of patients were protected. Statistical analysis was descriptive-inferential. Patients were randomly selected and categorized based on a regular variable, prospectively. The number of nurses included in health care and duration of treatment were determined retrospectively, using the available archive. The level of significance was set at $\alpha=0.05$.

RESULTS

Table 1

Overview of patients categorized at the Sarajevo University Clinical Center (total number of different category patients at certain departments (n), relative proportion expressed in percentage and total number of patients Σn)

	Department	Category 1		Category 2		Category 3		Category 4		Total
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Surgery	Neurosurgery Department	713	(57.8)	0	(0)	94	(7.6)	427	(34.6)	1234
	General and Abdominal Surgery Department	297	(15)	883	(44.6)	594	(30)	206	(10.4)	1980
	Thoracic Surgery Department	505	(90)	0	(0)	28	(5)	28	(5)	561
	Urology Department	426	(44.8)	321	(33.8)	119	(12.5)	84	(8.8)	950
	Pediatric Surgery Department	242	(47.3)	177	(34.6)	91	(17.8)	2	(0.4)	512
	Anesthesia and Resuscitation Department	0	(0)	0	(0)	221	(32.4)	461	(67.6)	682
	Orthopedics and Traumatology Department	0	(0)	396	(22.8)	407	(23.4)	937	(53.9)	1740
	Plastic and Reconstructive Surgery Department	56	(45.9)	29	(23.8)	25	(20.5)	12	(9.8)	122
	Ear, Nose and Throat Department	295	(78.5)	34	(9)	21	(5.6)	26	(6.9)	376
Internal Medicine	Eye Disease Department	728	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	728
	Cardiovascular Surgery Department	2	(0.2)	3	(0.3)	390	(40.1)	578	(59.4)	973
	Department of Gastroenterohepatology	124	(15.5)	165	(20.6)	171	(21.3)	341	(42.6)	801
	Lung Disease Department	301	(10.4)	725	(25)	1362	(47)	512	(17.7)	2900
	Department of Cardiovascular Diseases and Rheumatism	130	(5.7)	730	(32.2)	773	(34.1)	633	(27.9)	2266
	Dermatovenereology Department	389	(82.8)	63	(13.4)	0	(0)	18	(3.8)	470
	Infectious Disease Department	441	(58)	45	(5.9)	82	(10.8)	193	(25.4)	761
	Hematology Department	595	(70)	136	(16)	42	(4.9)	77	(9.1)	850
	Physical Medicine and Rehabilitation Department	272	(58.6)	61	(13.1)	74	(15.9)	57	(12.3)	464
Neuropsy-chiatry	Nuclear Medicine and Endocrinology Department	195	(52)	20	(5.3)	27	(7.2)	133	(35.5)	375
	Oncology Department	472	(25.4)	1139	(61.2)	58	(3.1)	191	(10.3)	1860
	Hemodialysis Department	8	(11.8)	15	(22.1)	5	(7.4)	40	(58.8)	68
	Psychiatry Department	0	(0)	0	(0)	0	(0)	18	(100)	18
Gynecology and Obstetrics	Neurology Department	0	(0)	0	(0)	818	(38.6)	1300	(61.4)	2118
	Gynecology Department	1097	(97.2)	0	(0)	25	(2.2)	7	(0.6)	1129
	Obstetrics Department	4159	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	4159
Sarajevo University Clinical Center		11447	(40.7)	4942	(17.6)	5427	(19.3)	6281	(22.4)	28097

Table 2

Number of patients discharged in 2017, number of beds and average duration of treatment at different departments of the Sarajevo University Clinical Center.

	Department	No. of discharged patients		Number of beds		Duration of treatment (days)	Category
		n	(%)	n	(%)	\bar{x}	Mo
Surgery	Neurosurgery Department	1113	(2.5)	42	(2.6)	7.9	1
	General and Abdominal Surgery Department	2497	(5.6)	103	(6.3)	7.5	2
	Thoracic Surgery Department	543	(1.2)	23	(1.4)	10.0	1
	Urology Department	2137	(4.8)	53	(3.2)	4.8	1
	Pediatric Surgery Department	900	(2)	25	(1.5)	3.5	1
	Anesthesia and Resuscitation Department	696	(1.6)	19	(1.2)	58.4	4
	Orthopedics and Traumatology Department	1653	(3.7)	147	(8.9)	18.0	4
	Plastic and Reconstructive Surgery Department	1049	(2.4)	39	(2.4)	4.7	1
	Ear, Nose and Throat Department	716	(1.6)	25	(1.5)	6.3	1
	Eye Disease Department	1329	(3)	52	(3.2)	4.2	1
Internal Medicine	Cardiovascular Surgery Department	1084	(2.4)	62	(3.7)	7.1	4
	Maxillofacial Surgery Department ¹	933	(2.1)	26	(1.6)	5.2	
	Emergency Medicine Department ¹	0	(0)	7	(0.4)	.	
	Department of Gastroenterohepatology	1216	(2.7)	37	(2.3)	6.3	4
	Lung Disease Department	2893	(6.5)	90	(5.5)	7.2	3
	Department of Cardiovascular Diseases and Rheumatism	3549	(8)	115	(7)	8.7	3
	Dermatovenereology Department	489	(1.1)	27	(1.6)	8.1	1
	Infectious Disease Department	1452	(3.3)	80	(4.9)	9.2	1
	Hematology Department	1215	(2.7)	50	(3)	10.4	1
	Physical Medicine and Rehabilitation Department	488	(1.1)	26	(1.6)	19.8	1
Neuropsychiatry	Nuclear Medicine and Endocrinology Department	723	(1.6)	30	(1.8)	7.5	1
	Oncology Department	3453	(7.8)	89	(5.4)	6.9	2
	Hemodialysis Department	64	(0.1)	5	(0.3)	6.7	4
	Nephrology Department ¹	695	(1.6)	30	(1.8)	10.8	
	Psychiatry Department	583	(1.3)	77	(4.7)	33.8	4
	Neurology Department	2041	(4.6)	102	(6.2)	12.3	4
Gynecology and Obstetrics	Gynecology Department	1051	(2.4)	34	(2.1)	4.7	1
	Obstetrics Department	4267	(9.6)	69	(4.2)	3.1	1
Child Health	Pediatric Department ¹	2795	(6.3)	47	(2.9)	2.8	
	Pediatric Department ¹	2819	(6.3)	113	(6.9)	13.1	
Sarajevo University Clinical Center		44443	(100)	1644	(100)	10.5	

The table does not contain data from Diagnostic Department with no hospitalized patients; ¹the department was not included in categorization (Table 1)

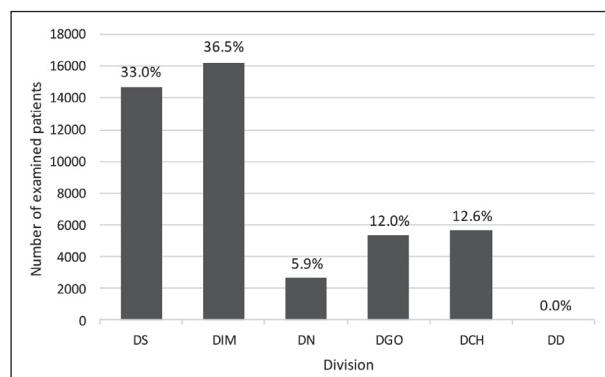


Fig. 1. Number of patients discharged from Surgery (DS), Internal Medicine (DIM), Neuropsychiatry (DN), Gynecology and Obstetrics (DGO) and Child Health (DCH); Diagnostic Department does not have hospitalized patients.

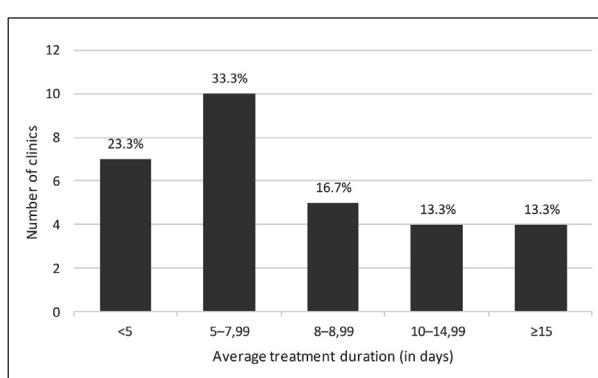


Fig. 2. Number of departments in different groups of patients with mean duration of treatment. Duration of treatment in the majority of departments (10 or 33%) was in the range from 5 to 7.99 days. The longest hospital stay was recorded at the Anesthesia and Resuscitation Department (mean, 58.4 days), which together with other three departments was classified in the group of departments with treatment duration of over 15 days.

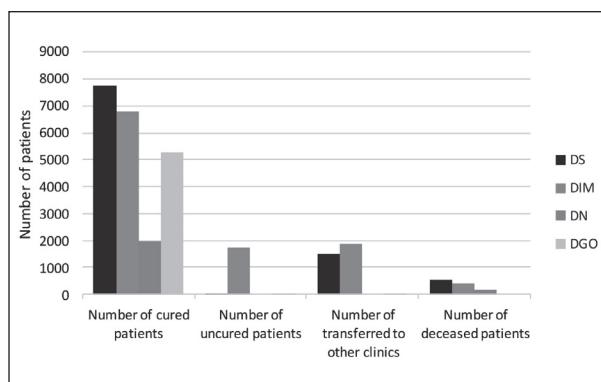


Fig. 3. Number of cured, uncured, transferred and deceased patients from different departments of the Sarajevo University Clinical Center.

Table 2 gives an overview of patients discharged from the SUCC in 2017, based on data provided by the Planning and Analysis Service. Given that the number was obtained from the software for recording the services provided, it could be considered most accurate. On the other hand, Table 1 gives an overview of patients categorized by different clinical staff. The two tables should coincide in total number, but it is not always the case. Discrepancies might occur if a patient hospitalized at a department was not categorized.

Taking into account the categorization presented in Table 1 and data obtained from the literature regarding the time required for treatment of different category patients and duration of their hospital stay (Table 3), it is possible to estimate the optimal number of nurses required at each department of the SUCC.

In order for the estimated number not be affected by the number of uncategorized patients, we decided to use the product of different categories relative share in the total number of categorized patients (Table 1) and actual number of discharged patients (Table 2). Thus, we obtained the number of hospitalized patients belonging to particular category (n_i), which better corresponds to their actual number, as shown in Table 4.

Table 3
Duration of daily care and duration of hospital stay for different category patients

Category	No. of points	Duration of daily care per patient (h), t_i	Duration of patient hospitalization, T_i
1	21	2	5
2	33.5	4	8
3	47	8	10
4	59	12	15

Annual number of particular category patients (n_i) is multiplied by the time required for patient daily care (t_i) and overall duration of hospital stay (T_i).

$$T = \sum_{i=1}^4 n_i t_i T_i$$

The obtained product is summarized in all categories (4 of them) and the result is the overall duration of care required for all patients expressed in hours.

Total working hours of the staff working in shifts does not differ from others. Therefore, the additional calculation may take into account that a nurse or technician works 8 hours a day for 5 days in the week and that during the year they are allowed to vacation and holiday in the minimum duration of 5 weeks. Accordingly, the total number of working hours is calculated as follows: $T_{year} = 47 \text{ weeks} \times 5 \text{ days} \times 8 \text{ h} = 1880 \text{ h}$

Thus, the total estimated number of nurses is:

$$N = \frac{T}{T_{year}}$$

Table 4 gives estimated value of the number of nurses and technicians (N), their actual number at different departments of the SUCC (N_o), and relative deviation between the two numbers ($\Delta N/N$).

The study also analyzed to which extent the actual duration of hospitalization corresponded to the literature model.

Table 5 shows actual and estimated average duration of treatment *per* patient, T_0 and T , and mutual relative deviation $\Delta T/T$ expressed in percentage.

In order to recognize the impact of the number of nurses on the quality of the service provided, we performed comparison of the cured patient percentage, depending on whether the number of nurses was higher or lower than their estimated number. Figure 4 clearly shows that the mean value of the cured patient percentage is higher at departments with greater number of nurses, both in respect of departments with seriously ill patients and those with smaller number of such patients.

Table 4

Review of corrected number of patients categorized at different departments of the Sarajevo University Clinical Center in accordance with the total number of discharged patients (total number of different category patients hospitalized at various departments n , estimated number of nurses/technicians N and actual number of direct care providers N_0 , relative deviation between the two numbers expressed in percentage $\Delta N/N$), as well as the reported percentage of cured patients

		Cat. 1	Cat. 2	Cat. 3	Cat. 4	Estimated no. of nurses	Actual number of nurses providing care	Deviation	Percentage of cured
		n_1	n_2	n_3	n_4	N (%)	N_0 (%)	$\Delta N/N$	(%)
Surgery	Neurosurgery Department ¹	643	0	85	385	44 (3.6)	28 (4.5)	-36%	68%
	General and Abdominal Surgery Department	375	1114	749	260	78 (6.3)	31 (5.0)	-60%	65%
	Thoracic Surgery Department ¹	489	0	27	27	6 (0.5)	12 (1.9)	+89%	95%
	Urology Department	958	722	268	189	47 (3.8)	22 (3.6)	-53%	100%
	Pediatric Surgery Department	425	311	160	4	15 (1.1)	10 (1.6)	-32%	100%
	Anesthesia and Resuscitation Department ¹	0	0	226	470	55 (4.5)	30 (4.8)	-45%	4%
	Orthopedics and Traumatology Department ¹	0	376	387	890	108 (9)	49 (7.9)	-55%	94%
	Plastic and Reconstructive Surgery Department	482	249	215	103	26 (2.1)	13 (2.1)	-50%	91%
	Ear, Nose and Throat Department	562	65	40	50	11 (0.8)	12 (1.9)	+14%	98%
	Eye Disease Department	1329	0	0	0	7 (0.4)	8 (1.3)	+13%	100%
Internal Medicine	Cardiovascular Surgery Department	1	2	237	352	44 (3.6)	28 (4.5)	-36%	82%
	Department of Gastroenterohepatology	188	250	260	518	66 (5.4)	11 (1.8)	-83%	87%
	Lung Disease Department ¹	300	723	1359	511	121 (9.8)	30 (4.8)	-75%	49%
	Department Cardiovascular Diseases and Rheumatism	204	1143	1211	991	167 (14)	32 (5.2)	-81%	76%
	Dermatovenereology Department ¹	405	66	0	19	5 (0.4)	4 (0.6)	-21%	0%
	Infectious Disease Department	841	86	156	368	48 (3.9)	28 (4.5)	-41%	79%
	Hematology Department	851	194	60	110	21 (1.6)	28 (4.5)	+34%	4%
	Physical Medicine and Rehabilitation Department ¹	286	64	78	60	12 (0.9)	16 (2.6)	+37%	94%
	Nuclear Medicine and Endocrinology Department	376	39	52	256	29 (2.4)	13 (2.1)	-56%	89%
	Oncology Department	876	2114	108	355	79 (6.5)	21 (3.4)	-73%	80%
Neuro-psychiatry	Hemodialysis Department ¹	8	14	5	38	4 (0.3)	48 (7.8)	1075%	100%
	Psychiatry Department ¹	0	0	0	583	56 (4.7)	55 (8.9)	-1%	0%
	Neurology Department ¹	0	0	788	1253	153 (13)	48 (7.8)	-69%	92%
Gynecology and Obstetrics	Gynecology Department ¹	1021	0	23	7	7 (0.5)	13 (2.1)	+84%	98%
	Obstetrics Department ¹	4267	0	0	23	1230 (100)	29 (4.7)	+28%	100%
Sarajevo University Clinical Center		14886	7533	6492	7797	619 (100)	619 (100)	-50%	75%

¹Department with the share of categorized patients in the total number higher than 95%.

The difference between the estimated and actual number of nurses providing care is significant (Wilcoxon test for paired samples, p=0.007).

Table 5
Mean duration of treatment at different departments of the Sarajevo University Clinical Center T_0 compared to the estimated model T

Department		Treatment duration (days)		Deviation $\Delta T/T$
		T_0	T	
Surgery	Neurosurgery Department	7.9	8.8	-10%
	General and Abdominal Surgery Department	7.5	8.9	-16%
	Thoracic Surgery Department	10.0	5.7	75%
	Urology Department	4.8	7.5	-36%
	Pediatric Surgery Department	3.5	7.0	-50%
	Anesthesia and Resuscitation Department	58.4	13.4	336%
	Orthopedics and Traumatology Department	18.0	12.2	48%
	Plastic and Reconstructive Surgery Department	4.7	7.7	-39%
	Ear, Nose and Throat Department	6.3	6.2	2%
	Eye Disease Department	4.2	5.0	-16%
	Cardiovascular Surgery Department	5.9	13.0	-45%
Child Health	Maxillofacial Surgery Department	5.2	.	.
	Emergency Medicine Department	.	.	.
	Pediatric Department	2.8	.	.
Internal Medicine	Department of Gastroenterohepatology	6.3	10.9	-42%
	Lung Disease Department ¹	7.2	9.9	-27%
	Department of Cardiovascular Diseases and Rheumatism	8.7	10.5	-17%
	Dermatovenereology Department ¹	8.1	5.8	40%
	Infectious Disease Department	9.2	8.3	11%
	Hematology Department	10.4	6.6	58%
	Physical Medicine and Rehabilitation Department ¹	19.8	7.4	168%
	Nuclear Medicine and Endocrinology Department	7.5	9.1	-18%
	Oncology Department	6.9	8	-14%
	Hemodialysis Department ¹	6.7	11.9	-44%
Neuropsychiatry	Psychiatry Department ¹	33.8	15.0	125%
	Neurology Department ¹	12.3	13.1	-6%
Gynecology and Obstetrics	Gynecology Department ¹	4.7	5.2	-10%
	Obstetrics Department ¹	3.1	5.0	-38%
Sarajevo University Clinical Center	Pediatric Department	13.1	.	.
	Sarajevo University Clinical Center	10.5	8.7	21%

¹Department with the share of categorized patients in the total number higher than 95%.

The difference between the mean and estimated treatment duration is not significant (Wilcoxon test for paired samples, p=0.667).

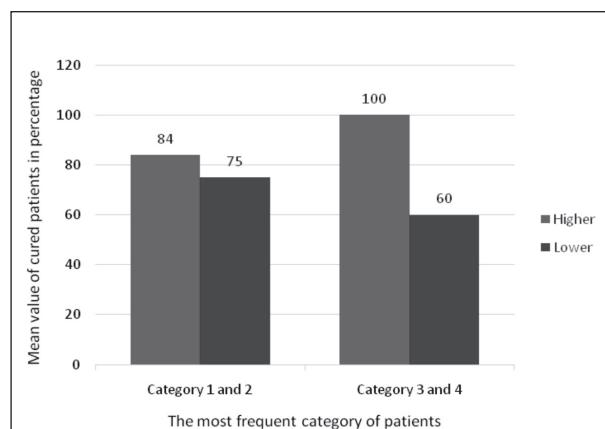


Fig. 4. Comparison of departments where the actual number of nurses in medical care is higher or lower than the estimated one. Departments were classified into two groups: departments with the majority of patients classified in category 1 or 2, and those with the majority of patients classified in category 3 or 4. It is observed that, regardless of the department group, the percentage of cured patients was higher in departments with a higher number of nurses in respect to their estimated number.

DISCUSSION

The study was conducted in 2017 at the SUCC and included implementation and evaluation of categorized patients. Study results showed that patient selection according to health care category had multiple relevance for both the patients and health care providers.

Most of the total of 28097 patients were category 1 patients where self care sufficed (40.7%), while there were 22.4% of patients in category 4. The largest share in the total number of patients hospitalized at various departments and classified in group 4, specifically patients requiring progressive health care, was recorded at the Anesthesia and Resuscitation Department (67.6%), Neurology Department (61.4%), Cardiovascular Surgery Department (59.4%) and Orthopedic and Traumatology Department (53.9%). The number of nurses required for quality care was estimated based on the number of patients from different categories and time needed for their treatment. Their number was by 50% lower than the actual number. The percentage of patients cured at the SUCC was 75%.

The mean duration of hospital stay at the Anesthesiology and Resuscitation Department is 58.4 days, which is by 336% more than the estimated time. The reason is the lack of palliative care department.

The actual planning of nursing is based on the staff workload *per* total number of beds, occupancy of bed capacities in the observed period, but not on clinical condition of patients and number of nursing services provided, etc.

The actual number of nurses at a department does not mean that they are all involved in the process of health care.

A large number of nurses have been allocated to other duties such as theatre nurses, nurses in specialized health care departments, administration, etc. In addition, there is a number of nurses with disabilities engaged in less demanding jobs within the health care process, mainly in administrative jobs.

As evident in a number of surveys, nurses are resentful by the fact that they are not allowed to do what they have chosen as their career and what they have been trained for, i.e. providing health care to hospitalized patients. Given that nurses perform tasks not contained in their job description, it could negatively reflect on the outcome of health care itself (16).

Mary Warstler (1972) recognized and classified patients into categories based on health care needs, with category 4 requiring most time for providing intensive health care, specifically 10 to 14 hours (600-800 minutes) (13).

A study conducted in 2010 in the United States of America (National Center for Biotechnology Information, U. S. National Library of Medicine) included 402 patients of which 216 (54%) were females. The results showed that according to the ASA classification, patients in semi intensive care had a degree of dependence of medical staff between one and three. There was a significant link between dependency level and ASA classification. The study revealed that the semi intensive unit accepted patients with moderate anesthetic risk (17).

In the studies conducted in 2009 and 2010 in hospitals in Austria and The Netherlands (Institute of Nursing Science, Medical University of Graz, Graz, Austria, and Department of Health Services Research, Maastricht University, Caphri, Maastricht, The Netherlands), the majority of patients were males (65.1%) diagnosed with ischemic stroke (71.5%). The results showed that dependence of patients with stroke significantly decreased from their admission to discharge, and from week 5 to week 13 based on CDS measurement. On admission, 23.0% of patients were fully dependent of medical staff, but after 13 weeks that proportion decreased to 1.0%. Patient dependence of health care significantly decreased in all items (18).

A study conducted in 1999 in the United States of America by the American Society of Clinical Oncology included 670 patients with advanced renal cell carcinoma. Five prognostic factors were defined for predicting survival in those patients and for categori-

zing patients into three risk groups. Patients were divided into two groups (6-month survival and >6-month survival). There was good prognosis for two-year survival in 45% of patients, in 17% of patients the prognosis was fifty-fifty, and 3% of patients did not have optimistic prognosis for two-year survival. This study related to categorization of oncologic patients proved that a small number of patients achieved long-term survival and that more efficient therapy was required (19).

A study conducted in 2016 at the Intensive Care Unit of Dubrovnik General Hospital comprising 6 beds showed that 98.6% of patients required intensive care, which involved a higher level of nursing competence. Based on the scoring system, it was concluded that four nurses-technicians working in shifts were required for providing quality health care (20).

A study conducted in 2014 at the Surgical Department of Zadar General Hospital showed that the ratio of the number of nurses-technicians at the Abdominal Surgery Department II and General Surgery was inadequate in the sense that two workers were lacking in order to meet health care requirements at the said department. The results showed that 62% of patients required health care involving higher levels of nursing competence (21).

Comparison of our study with the studies of different authors showed similar results. The main problem in the strategic human resource nursing management is inadequate and arbitrary assessment of the needs for nurses-technicians.

CONCLUSIONS

Our study showed that the majority of patients hospitalized at department within the Surgery Department required progressive health care, including Neurology Department. Although the number of health care providers is lower than their estimated number, the outcome of treatment and health care may be considered successful. Treatment success would significantly improve by the increase of nurses, especially at departments that hospitalize patients requiring progressive health care. The workload of nurses would decrease by transfer of patients requiring permanent care into palliative care centers. The efficiency of nursing clinical practice would significantly improve by appropriate staff redistribution within the institution (nurses-disabled staff, administrative staff, etc.), who could perform tasks outside of health care.

R E F E R E N C E S

1. McDonald L. Florence Nightingale. Passionate statistician. *J Holist Nurs* 1998; 16 (2): 267-77; discussion 278-80. doi: 10.1177/089801019801600215
2. Fučkar GA. Proces zdravstvene njegi. 2nd unchanged edition. Zagreb: School of Medicine, University of Zagreb; 1995. (Biblioteka Udžbenici i priručnici Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Vol. 61) (in Croatian)
3. Čuklje S. Osnovi zdravstvene njegi: priručnik za studij sestrinstva. Zagreb: Zdravstveno veleučilište; 2005. (Udžbenici i priručnici Zdravstvenog sveučilišta; Vol. 2). (in Croatian)
4. De Groot HA. Patient classification system evaluation. Part Two: System selection and implementation. *J Nurs Adm* 1989; 19 (6): 30-5.
5. Needleman J, Buerhaus P, Mattke S, Stewart M, Zelevinsky K. Nurse-staffing levels and the quality of care in hospitals. *N Engl J Med* 2002; 346 (22): 1715-22.
6. Van Bogaert P, Clarke S, Willems R et al. Nurse practice environment, workload, burnout, job outcomes, and quality of care in psychiatric hospitals: a structural equation model approach. *J Adv Nurs* 2013; 69 (7): 1515-24. doi: 10.1111/jan.12010. Epub 2012 Sep 19. doi: 10.1111/jan.12010
7. Junger A, Brench F, Hartmann B et al. Automatic calculation of the nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS) using a patient data management system. *Intensive Care Med* 2004; 30 (7): 1487-90. Epub 2004 Apr 15. doi: 10.1007/s00134-004-2239-z
8. Perren A, Previsdominia M, Perren I, Merlanib P. High accuracy of the nine equivalents of nursing manpower use score assessed by critical care nurses. *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13555. doi: 10.4414/smw.2012.13555
9. Rothen UH. Organising the workflow in an ICU. In: The Book Works: Organisation and Management of Intensive Care. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2010, p. 225-41.
10. Rogers AE, Hwang WT, Scott LD, Aiken LH, Dinges DF. The working hours of hospital staff nurses and patient safety. *Health Affairs* 2004; 23: 202-12.
11. Abdellah FG, Levine Stevenson B. Better patient care through nursing research. New York: Macmillan, 1986, p. 419.
12. Lewis EN. Manual of patient classification: systems and techniques for practical application. Rockville, MD: Aspen Publishers, Inc., 1988.
13. Warstler ME. Some management techniques for nursing service administrators. *J Nurs Admin* 1972; 2 (6): 25-6.
14. Tomek-Roksandić S, Šostar Z, Fortuna V, editors. Četiri stupnja gerijatrijske zdravstvene njegi sa sestrinskom dokumentacijom i postupkom opće/obiteljske medicine u Domu za starije osobe. 2nd amended edition. Zagreb: Zavod za javno zdravstvo Dr Andrija Štampar, Centar za gerontologiju, Zagreb, 2012. (in Croatian)

14. Haupt MT, Bekes CE, Brilli RJ *et al.* Guidelines on critical care services and personnel: recommendations based on a system of categorization of three levels of care. Crit Care Med 2003; 31: 2677-83.
15. Drucker FP. Menadžment za budućnost. Beograd: Poslovni sistem "Grmeč": Privredni pregled Beograd, 1995. (in Serbian)
16. De Lima LB, Borges D, Da Costa S, Rabelo ER. Classification of patients according to the degree of dependence on nursing care and illness severity in a post-anesthesia care unit. Rev Lat Am Enfermagem 2010; 18 (5): 881-7.
17. Nursiswati N, Halfens RJJG, Lohrmann C. Change in care dependency of stroke patients: a longitudinal and multi-center study. Asian Nurs Res 2017; 11 (2): 113-8.
18. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999; 17: 2530-40.
19. Čikeš M. Utvrđivanje potreba za zdravstvenom njegovom primjenom kategorizacije pacijenta. Graduation thesis. Dubrovnik: Sveučilište u Dubrovniku; Odjel za stručne studije, 2017. (in Croatian)
20. Katuša D. Ispitivanje povezanosti između postojećeg i potrebnog broja medicinskih sestara na temelju izračuna kategorizacije bolesnika kod kirurških bolesnika u Općoj bolnici Zadar. Graduation thesis. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet Zagreb, 2015. (in Croatian)

S A Ž E T A K

PRIMJENA MODELA KATEGORIZACIJE BOLESNIKA PREMA POTREBAMA ZA ZDRAVSTVENOM SKRBI KAO POKAZATELJ EFIKASNOSTI I EFEKTIVNOSTI SESTRINSKE KLINIČKE PRAKSE

A. OVČINA, S. IZETBEGOVIĆ i E. EMINOVIĆ

Univerzitet u Sarajevu, Klinički bolnički centar Sarajevo, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Uvod: Procjena trijažiranja bolesnika u kategorije omogućava nam utvrditi broj sati potrebnih za zdravstvenu skrb bolesnika, proračun potrebnog sestrinskog osoblja, praćenje i evaluiranje ishoda i financiranje usluga. Za odgovarajuću procjenu stanja bolesnika i potreba za zdravstvenom skrbi koriste se standardizirani obrasci. Kategorizacija bolesnika sadrži sveobuhvatne podatke o stanju bolesnika sagledanom u 16 čimbenika rizika u zdravstvenoj njezi. **Cilj rada:** Utvrditi broj hospitaliziranih bolesnika kategoriziranih visokom ocjenom za progresivnu zdravstvenu skrb; prikazati evaluaciju zdravstvene skrbi i ishod liječenja visoko kategoriziranih bolesnika; ispitati omjer izvršitelja zdravstvene skrbi u odnosu na broj visoko kategoriziranih bolesnika. **Metode:** Istraživanje je provedeno među hospitaliziranim bolesnicima u Kliničkom centru Sveučilišta u Sarajevu od 1. siječnja do 31. prosinca 2017. godine. Za istraživanje je korištena standardizirana sestrinska dokumentacija, obrasci kategorizacije bolesnika, mjesечna izvješća i druga relevantna dokumentacija. Istraživanje je provedeno u 25 organizacijskih jedinica ustanove. Analizirani su visoko kategorizirani bolesnici za potrebe progresivne zdravstvene skrbi u 15 organizacijskih jedinica Kliničkoga centra Sveučilišta u Sarajevu. Za vrijeme provođenja istraživanja identitet i drugi osobni podatci o bolesnicima bili su zaštićeni. Istraživanje je retrospektivno. **Rezultati i rasprava:** Bolesnici su svrstani u jednu od četiri kategorije sukladno metodi opisanoj u radu. Od 28.097 bolesnika najviše ih je bilo 1. kategorije za koje je samoskrb dovoljna (40,7%), dok je bolesnika 4. kategorije bilo 22,4%, od čega najviše u Neurološkoj klinici (1300). Na osnovi broja bolesnika različitih kategorija i vremena koje je potrebno za njihovo liječenje procijenjen je broj medicinskih sestara neophodan za kvalitetnu skrb. Njihov broj je za 50% manji od stvarnog broja zaposlenih. Postotak izlječenih bolesnika u Kliničkom centru Univerziteta u Sarajevu je 75%. **Zaključci:** Razvrstavanje bolesnika u kategorije trebalo bi imati svoju svrhu i konačan cilj usmjeren na strateško planiranje ljudskih resursa u području sestrinstva, praćenje tijeka i ishoda procesa zdravstvene skrbi te analizu učinkovitosti i sposobnosti sestrinske kliničke prakse. Rezultati istraživanja pokazali su stvarne potrebe za izvršiteljima zdravstvene skrbi na odjelima klinika gdje su bolesnici kategorizirani ocjenom za progresivnu skrb. Analizom rezultata je potvrđeno da je postotak izlječenosti veći na klinikama koje imaju broj sestara veći u odnosu na procijenjeni.

Ključne riječi: kategorizacija, bolesnici, medicinske sestre, efikasnost, efektivnost, ishod

PRIMJENA OMALIZUMABA KOD KRONIČNE SPONTANE URTIKARIJE/ANGIOEDEMA: PREPORUKE, ISKUSTVA I SPOZNAJE

LIBORIJA LUGOVIĆ-MIHIĆ^{1,2}, MIRELA KRIŠTO¹, IVA FERČEK¹, IVA BUKVIĆ^{1,2} i
TOMISLAV DUVANČIĆ^{1,2}

¹*Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb i*

²*Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, Hrvatska*

Bolesnici s kroničnom urtikrijom (CU) s izbijanjem urtika dulje od 6 tjedana često doživljavaju probleme zbog nepredvidljivosti pojave urtika, socijalne izolacije, smanjene kvalitete sna zbog pridruženog svrbeža i umora. Kod otprilike polovice bolesnika s kroničnom spontanom/idiopatskom urtikrijom (CSU/CIU) nije identificiran uzrok, ali je utvrđeno da ih 30-50 % stvara IgG autoantitijela usmjerena ili protiv IgE ili njegovih receptora visokog afiniteta (FcεRI). U terapiji CU najčešće se koriste H1 antihistaminici čije se doze mogu povećavati (do 4 tablete/dan), nakon čega je u slučajevima neadekvatnog odgovora, indicirana iduća, treća linija - omalizumab ili (s manjom učinkovitosti) ciklosporin i montelukast. Omalizumab djeluje tako da blokira vezanje IgE na receptor FcεR na površini ciljnih stanica (uključujući mastocite i bazofile), čime se smanjuje ekspresija receptora i oslobođanje medijatora upale. Preporučena doza omalizumaba je 300 mg i daje se suputnanom injekcijom svaka četiri tjedna pri čemu je potrebna periodička procjena potrebe za nastavkom terapije. Liječenje treba provesti tijekom najmanje 3 mjeseca kako bi se mogao procijeniti individualni odgovor bolesnika nakon čega se omalizumab ili ukida (kada nema kliničkog ni funkcijskog poboljšanja) ili nastavlja (u slučaju dobrog odgovora). Omalizumab omogućuje brzu kontrolu simptoma i smanjuje potrebu za lijekovima „za spašavanje“ (sustavnim kortikosteroidima), značajno poboljšava tijek bolesti i kvalitetu života bolesnika.

Ključne riječi: kronična urtikarija, liječenje, omalizumab, kronična spontana/idiopatska urtikarija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Liborija Lugović-Mihić, dr. med.
Klinika za kožne i spolne bolesti
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradrska cesta 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 385 1 3787, faks: 385 1 3769 067
E-pošta: liborija@gmail.com

UVOD

Kronična urtikarija (CU) nespecifičnog uzroka karakterizirana je spontanom pojavom urtika i/ili angioedema bez vanjskih fizičkih poticaja i označava se kao kronična idiopatska urtikarija (CIU) u SAD ili kronična spontana urtikarija (CSU) u Europi, što uključuje pojavu simptoma na dnevnoj ili gotovo dnevnoj bazi tijekom dulje od 6 tjedana. Pojava CIU/CSU ima značajan učinak na kvalitetu života osobe, utječe na njen psihički/psihološki status i može potaknuti nedostatak energije, socijalnu izolaciju i emocionalni stres, a prateći faktori (poput nepredvidivosti pojave, smanjene kvalitete sna zbog svrbeža i pridruženog umora) sveukupno doprinose smanjenoj kvaliteti života (1-3). Štoviše, CIU/CSU nosi socioekonomski teret zahvaljujući izravnom (liječenje, zdravstveni pregledi), kao i neizravnom utjecaju (smanjena radna sposobnost,

povećana stopa bolovanja, zdravstveni troškovi) (2-4). Bolest najčešće ima produljen tijek i traje 1-5 godina, dok je trajanje dulje od 5 godina zabilježeno u 11-14 % bolesnika.

U otprilike polovice bolesnika s CIU/CSU nije identificiran uzrok stanja, no 30-50 % ih producira IgG autoantitijela usmjerena protiv IgE ili njegovih receptora visokog afiniteta (FcεRI). Unakrsno-povezana autoantitijela usmjerena protiv α-podjedinice receptora FcεRI potiču otpuštanje histamina tijekom degranulacije kožnih mastocita i krvnih bazofila. Također su kod dijela tih bolesnika utvrđena autoantitijela IgE usmjerena protiv tireoperoksidaze (TPO). Dokazano je da 25 % tih bolesnika ima i povišena autoantitijela IgG na TPO i tireoglobulin, među kojima ih dio ima klinički značajan Hashimotov tireoiditis koji je glavna autoimunosna poveznica s CIU/CSU (5-7). Uz to

je kod ove bolesti utvrđena velika učestalost pozitivnih antinuklearnih antitijela (ANA), ali su ona značajna samo kod udruženosti urtika sa simptomima sustavnog eritematoznog lupusa (SLE) ili neke druge autoimmune bolesti vezivnog tkiva (8). Kod bolesnika s CIU/CSU također je utvrđena poremećena funkcija bazofila, supresija receptora Fc ϵ R povezana s promijenjenom ekspresijom Src homologa 2 (koji sadrži inozitol fosfatazu) i krvna bazopenija. Ova bazopenija se objašnjava migracijom bazofila u kožu tijekom pojave urtikarijske epizode, a povlači se kod regresije urtika (9). Suprimirana funkcija receptora Fc ϵ R očituje se smanjenim otpuštanjem histamina, a popravlja se s poboljšanjem stanja kod bolesnika (stanice paradoksalno otpuštaju više histamina)(9). Tako se u remisiji bolesnika s CIU/CSU oporavlja krvna bazopenija i suprimirana funkcija Fc ϵ R. Aktivacija bazofila je dodatno pojačana komplementom i stvaranjem C5a. U tih su bolesnika uočene i povišene plazmatske razine metaloproteinaza te aktivacija koagulacijske kaskade i fibrinoliza, iako bez kliničke manifestacije poremećaja hemostaze ili tromboze (10-12). U tome korisnu ulogu ima liječenje omalizumabom jer on smanjuje aktivaciju mastocita i bazofila preko IgE i njegovog receptora Fc ϵ R (13). Omalizumab je humanizirano IgE rekombinantno monoklonsko protutijelo koje je već ranije odobreno u liječenju umjerene do teške alergijske astme (u SAD), teške alergijske astme (u EU), a od nedavno i liječenju CIU/CSU od Europske agencije za lijekove i FDA (*US Food and Drug Administration*).

SMJERNICE I PREPORUKE KOD LIJEČENJA KRONIČNE URTIKARIJE

Liječenje CIU/CSU obično započinje redovitim uzmajnjem antihistaminika (AH) čije se doze mogu povećavati. Trenutno su zlatni standard nesedativni H1-AH, koji su u liječenju inicijalne faze i jedini odobreni, ali većina bolesnika na njih unatoč povećanju doze (tri do četiri puta) ne postiže poboljšanje (14). Kod tih bolesnika druge mogućnosti liječenja uključuju: upotrebu H2-AH, antagonista leukotrijenskih receptora (*leukotriene receptor antagonist*, LTRA-montelukast), ciklosporina, sustavnih kortikosteroida (kraće vrijeme), hidroksiklorokina, dapsona, metotreksata, sulfasalazina, intravenskih imunoglobulina i dr. Ni jedan od tih lijekova još nema odobrenje za liječenje CIU/CSU, podaci o njihovoj primjeni su oskudni, a dugotrajna upotreba nekih od njih može biti povezana sa značajnim nuspojavama (14,15). Omalizumab djeli tako da smanjuje razinu slobodnog IgE i receptora Fc ϵ R, ključnih u aktivaciji mastocita i bazofila, suprimira kožne reakcije na alergene putem smanjenja funkcije Fc ϵ R u bazofilima i mastocitima.

Najznačajnije se nuspojave javljaju kod primjene sustavnih kortikosteroida: usporavanje rasta u djece, šećerna bolest, arterijska hipertenzija, osteoporozu, glaukom i druge.

Zajedničkom inicijativom Dermatološke sekcije Europske akademije za alergologiju i imunologiju (EAACI), EU-poticajne mreže izvrsnosti, Globalne europske mreže za alergologiju i astmu (GA 2 LEN), Europskog dermatološkog foruma (EDF) i Svjetske alergološke organizacije (WAO) sa sudjelovanjem predstavnika 21 nacionalne i internacionalne zajednice objavljeno je 2014. g. izvješće o metodama razvoja i revizije smjernica iz 2013. (EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO) za definiranje, klasifikaciju, dijagnozu i liječenje urtikarije (15). Ove smjernice pokrivaju definiciju i klasifikaciju urtikarije uzimajući u obzir napredak u identificiranju etioloških faktora i patomehanizama (17). Preporučuje se primjena nove verzije klasifikacije revizije smjernica iz 2013. g. te procjena težine primjenom bodovne ljestvice pokazatelja težine bolesti UAS7 (*Urticaria Activity Score7*). Prema tim smjernicama se preporučuje upotreba odobrenog upitnika o kroničnoj urtikariji QoL (*Quality of Life*) (CU-Q2oL) i upitnik o kvaliteti života s angioedemom (AE-QoL) radi procjene oštećenja kvalitete života i praćenja aktivnosti bolesti. Prema smjernicama se u terapiji preporučuje kao prvi izbor upotreba druge generacije H1-AH, dok je terapija drugog izbora njihovo davanje u četverostrukim dozama. Preporučuju se također H2-AH kao dodatna terapija drugoj generaciji H1-AH i moguća alternativa liječenju, no ne kao prva, već druga ili treća linija u algoritmu liječenja. U trećoj liniji liječenja kao dodatak drugoj generaciji H1-AH preporučuje se ciklosporin A, omalizumab ili montelukast. S druge strane, ne preporučuje se upotreba dugodjelujućih sustavnih kortikosteroida u urtikariji. Upotreba istog algoritma liječenja preporučuje se i kod djece sa CIU/CSU te kod trudnica i dojilja. Uzimanje druge generacije H1-AH kontinuirano u najmanjoj potreboj dozi je učinkovitije od njihove primjene „na zahtjev“ s povećanjem doze do četiri puta. Također je četverostruka doza učinkovitija od kombiniranja različitih H1-AH u isto vrijeme.

Stoga, prema preporukama Maurera i sur., objavljenima 2015. g. (18) u liječenju CIU/CSU prva i druga linija terapije su nesedativni H1-AH druge generacije koji djeluju uglavnom na medijatore mastocita pri čemu se u drugoj liniji doze povećavaju do 4 puta. Treća linija, tj. dodatna terapija uključuje omalizumab, ciklosporin i LTRA (montelukast). Pritom LTRA i ciklosporin također djeluju na medijatore mastocita, iako je specifični mehanizam djelovanja montelukasta i dalje nepoznat. Davanjem terapije se cilja glavni aktivirajući signal mastocita, IgE, koji može zaustaviti aktivaciju mastocita. Pošto je IgE-om inducirana akti-

vacija mastocita jedna od ključnih veza između uzroka i simptoma CIU/CSU, anti-IgE terapija značajno poboljšava uspješnost liječenja bolesnika s dugotrajnom, terapijski-rezistentnom bolesti (16,17).

Primjenom ovih preporučenih smjernica u kliničkoj praksi (prva, druga i treća linije terapije) postiže se visoka razina kontrole bolesti i poboljšavaju mnogi aspekti QoL indeksa (19-21).

Dobiveni rezultati prvih provedenih studija ukazali su da omalizumab poboljšava srednju vrijednost ljestvice aktivnosti urtikarije, najranije u drugom tjednu, uz nastavak poboljšanja do 16. tjedna (22). Nakon toga su dodatne studije izvjestile o korisnim učincima omalizumaba kod bolesnika s rezistentnom urtikarijom (23-25). Studije su pokazale i veliku učinkovitost omalizumaba u liječenju teške CIU/CSU s angioedemom koja je refraktorna na H1-AH, sa značajnim i brzim poboljšanjem simptoma angioedema, QoL indeksa, smanjenjem straha od gušenja i smanjenjem rizika za depresiju (26).

OMALIZUMAB U LIJEČENJU BOLESNIKA S KRONIČNOM URTIKARIJOM

Ako se primjenom terapije prema navedenim smjernicama ne postigne zadovoljavajuća kontrola bolesti kod bolesnika s najtežim oblicima CIU/CSU, u trećoj liniji terapije se preporučuje omalizumab. Omalizumab djeluje na način da blokira vezanje IgE na FcεR receptor na površini ciljnih stanica (uključujući mastocite i bazofile) smanjenjem ekspresije receptora i oslobođanjem medijatora upale. Pritom se omalizumab kao monoklonsko protutijelo selektivno veže na C3 domenu teškog lanca IgE (mjesto gdje bi se IgE vezao za FcεRI) i tako smanjuje razinu slobodnog IgE u serumu. Budući da vezanje IgE-a na FcεRI receptor određuje razinu ekspresije površinskog FcεRI, smanjuje se FcεRI ekspresija na mastocitima i bazofilima. Učinkovitost omalizumaba povezana je sa smanjenjem FcεRI pozitivnih i IgE pozitivnih bazofila i stanica u koži, čije se razine nakon 12 tjedana terapije omalizumabom približavaju vrijednostima zdravih pojedinaca (27,28). Kod bolesnika s pozitivnim odgovorom na omalizumab, smanjenje FcεRI pozitivnih bazofila se održalo tijekom cijelog trajanja terapije, što nije uočeno kod onih koji nisu odgovarali na terapiju kod kojih su uočene značajno niže bazične vrijednosti FcεRI (28). Stoga se bazična ekspresija FcεRI na bazofilima može smatrati potencijalnim imunosnim prediktorom za odgovor na omalizumab (100 %-tua osjetljivost, 73,2 %-tua specifičnost) (28). U jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji otkriveno je da omalizumab normalizira

i gensku ekspresiju u promijenjenoj koži bolesnika s CIU/CSU, koja tada odgovara razini ekspresije u koži zdravih osoba, u skladu s kliničkim poboljšanjem (27). Novije studije otkrivaju još jedan potencijalni patomehanizam CIU/CSU koji uključuje aktivaciju koagulacijske kaskade intenzitetom sličnim bolesti, a povećane plazmatske razine D-dimera povezane su sa slabim odgovorom na AH i ciklosporin (29). Dokazano je da su kod bolesnika s teškim oblikom CIU/CSU (prije primjene omalizumaba) plazmatske razine D-dimera često povišene, a kod onih koji su odgovorili na lijek značajno opadaju (već nakon prve primjene), dok se ne mijenjaju kod onih koji nisu odgovorili na lijek. Ovo prepostavlja mogući učinak omalizumaba na koagulacijsku aktivaciju i razgradnju fibrina kod pojedinaca s CIU/CSU (29).

Omalizumab omogućuje brzu kontrolu simptoma, smanjuje potrebu za lijekovima „za spašavanje“ i pomaže bolesnicima, pružajući im izglede za značajno poboljšanje bolesti. Temeljem procjene kvalitete života povezane sa zdravljem (koristeći *Dermatology Life Quality Index* - DLQI i Skindex-29) utvrđeno je da omalizumab potiče poboljšanje kvalitete života bolesnika. Praćenje putem DLQI i Skindex procjena otkrilo je značajno poboljšanje kvalitete života bolesnika koji primaju omalizumab (od 45 % do 50 %) u odnosu na one koje su primale placebo (sa 6 % do 11 %) (14). Ipak, 15-20 % bolesnika rezistentnih na AH ne odgovara ni na terapiju omalizumabom pa je za njih jedina preostala učinkovita opcija ciklosporin (odgovor na ciklosporin je 60-70 %) uz pažljivo monitoriranje bolesnika (krvni tlak, bubrežna funkcija) zbog njegove toksičnosti (6,30).

NAČIN PRIMJENE OMALIZUMABA

Prije početka terapije omalizumabom kod bolesnika sa CIU/CSU potrebno je isključiti određene diferencijalne dijagnoze, npr. urtikarijski vaskulitis i urtikarijsku erupciju u autoimunosnim sindromima (17). Omalizumab se kod CIU/CSU primjenjuje u dozi od 300 mg supkutanom injekcijom u deltoidno područje nadlaktice svaka četiri tjedna (ne preporučuje se primjenjivati intravenskim ili intramuskularnim putem). Moguća je i primjena u predjelu bedra, ako postoji bilo koji razlog koji sprječava primjenu u deltoidno područje. Iskustvo samoprimjene omalizumaba je ograničeno pa lijek smije primjenjivati samo zdravstveni djelatnik. Lijećnicima koji propisuju lijek savjetuje se da periodički ponovno procijene potrebu za nastavkom terapije. Očekuje se da će većina studija potvrditi učinkovitost, sigurnost i povećani omjer koristi i troškova pa bi omalizumab mogao postati metoda izbora liječenja CIU/CSU bolesnika koji ne odgovaraju na H1-AH (31).

Prema sustavnom pregledu literature u kontroliranim i stvarnim uvjetima primjena omalizumaba CIU/CSU u dozi od 300 mg svaka 4 tjedna pokazala se najučinkovitijom i najsigurnijom s postupnim brzim odgovorom u različitim oblicima kronične inducirane urtikarije s nekoliko manjih nuspojava kao i kod trudnica (31,32). U kliničkoj praksi većina bolesnika je dobivala omalizumab tijekom 12 i više mjeseci s postignutim pozitivnim odgovorom i smanjenjem uporabe oralnih kortikosteroida (33). Pritom je prosječno vrijeme potrebno za postizanje stanja bez simptoma (UAS7 u vrijednosti 0) ovakvim načinom primjene iznosilo 12-13 tjedana (34). Jedna studija, međutim, navodi veću učinkovitost kod primjene omalizumaba u dozi od 300 mg svaka 2 tjedna u usporedbi s primjenom svaka 4 tjedna (35). Za postizanje dugoročne kontrole CIU/CSU doziranje omalizumaba i razdoblje između pojedinih aplikacija može biti individualizirano. Takođe se pristup pokazao učinkovitim, dobro se tolerira, smanjuje se broj posjeta liječniku pa je primjereniji za bolesnika i isplativiji za sustav (36,37).

Za posebne populacije bolesnika navedene su dodatne upute. Postojeći podatci o primjeni omalizumaba bolesnicima starijima od 65 godina su ograničeni, ali nema podataka koji bi upućivali da stariji bolesnici zahtijevaju različito doziranje od mlađih osoba. Nisu provedena ispitivanja učinka oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku. Budući da u klirensu omalizumaba pri kliničkim dozama dominira retikuloendotelni sustav (RES) nije vjerojatno da će se klirens promijeniti zbog oštećenja funkcije bubrega ili jetre. Iako se kod ovih bolesnika ne preporučuje posebno prilagođavanje doze, omalizumab se treba davati s oprezom. Kod djece ispod 12 godina s CIU/CSU, sigurnost i učinkovitost omalizumaba nije ustavljena.

Najčešće prijavljivane nuspojave liječenja omalizumabom su glavobolja, artralgija, infekcije gornjih dišnih puteva, umor, mučnina, lokalne reakcije na mjestu primjene (1,13,25) i prolazno ispadanje kose (38). Najčešće alergijske reakcije na omalizumab su: angioedem ždrijela ili jezika, bronhospazam, hipotenzija, sinkopa, urtikarija. Moguće je i razvoj same anafilaktične reakcije koja se najčešće razvija u roku od 2 sata nakon aplikacije omalizumaba, a javlja se kliničkim znakovima urtikarije, oticanja ždrijela ili jezika.

ZNANSTVENI DOKAZI I KLINIČKE STUDIJE S OMALIZUMABOM

S obzirom da se u liječenju CIU/CSU često ne postiže izlječenje, provedeno je više istraživanja s ciljem poboljšanja uspjeha liječenja. Saini i sur. su 2011.g.

proveli randomiziranu prospективnu, placebom kontroliranu, dozno-stupnjevanu studiju s jednokratnom dozom omalizumaba kod bolesnika s CIU rezistentnom na H1-AH (25). Pritom je faza II ove studije provedena u SAD (između 12 i 75 godina) i u Njemačkoj (18-75 godina) kod bolesnika s *Urticaria Activity Score*-om (UAS) iznad 7 dana, od 12 ili više, unatoč liječenju AH. Bolesnici su bili randomizirani 1:1:1 da prime pojedinačnu supkutanu dozu od 75, 300 ili 600 mg omalizumaba ili placebo dodanog na stabilnu dozu H1-AH. Početak učinka pojavio se 1-2 tjedna nakon primjene terapije i lijek se dobro podnosio (25). Studija je pokazala kako je omalizumab značajno popravio UAS, s brzim početkom djelovanja koji je potrajan tijekom cijelog liječenja te da pojedinačna doza omalizumaba (od 300 ili 600 mg) omogućava brzo i učinkovito liječenje CIU/CSU rezistentne na H1-AH (25).

God. 2015. Saini i sur. ispitivali su učinkovitost i sigurnost omalizumaba kod bolesnika s CIU/CSU s promjenama unatoč terapiji H1-AH provođenjem randomizirane, dvostrukoslijepе, placebom kontrolirane studije (13). Ova 40-tjedna studija ASTERIA I (*A Study to Evaluate the Efficacy, Response Duration and Safety of Omalizumab*) provedena je kod bolesnika s CIU/CSU rezistentnim na H1-AH u odobrenim dozama. Procjenjivala se učinkovitost i sigurnost supkutanog omalizumaba kao dodatne terapije tijekom 24 tjedna (13). Pritom je kod bolesnika (dobi između 12 i 75 godina) primijenjen supkutano omalizumab (75 mg, 150 mg, 300 mg) ili placebo apliciranjem svaka četiri tjedna u razdoblju od 24 tjedna, a praćeni su tijekom 16 tjedana (13). Podatci iz ispitivanja faze II studije ukazuju da je omalizumab ublažio simptome i bio siguran za primjenu kod bolesnika s CIU/CSU (14,22,25). Maurer i sur. su 2013. g. ispitivali omalizumab u liječenju CIU/CSU, pri čemu je u fazi III multacentrične, randomizirane, dvostrukoslijepе studije procijenjena njegova učinkovitost i sigurnost kod bolesnika s umjerenom do teškom CIU/CSU rezistentnom na H1-AH. Uključeno je 323 bolesnika koji su slučajnim odabirom svrstani da prime tri supkutane injekcije omalizumaba u dozama od 75 mg, 150 mg i 300 mg ili placebo uz četiri tjedna razmaka, uz 16-tjedno praćenje. Značajni klinički učinak uočen je kod bolesnika koji su primali 150 mg ili 300 mg omalizumaba smanjenjem svrbeža (od primarnog ishoda - početne vrijednosti tjedne ljestvice svrbeža i u sekundarnom ishodu u 12. tjednu) (14). Kod ove skupine bolesnika zamjećen je početak djelovanja omalizumaba unutar nekoliko tjedana od početka primjene. Pritom je pojavljenje svrbeža (nakon 12 tjedana) dulje trajalo kod onih koji su primali veće doze (150 i 300 mg) omalizumaba te nije uočen „rebound“ i pogoršanje simptoma nakon prekida terapije (14). Kaplan i sur. su 2013.g. ispitivali omalizumab kod bolesnika sa CIU/CSU una-

toč standardnoj terapiji radi određivanja sigurnosti i učinkovitosti 24-tjednog liječenja omalizumabom, u dozama i do četiri puta većima od odobrenih, zajedno s H2-AH i/ili LTRA (39). Rezultati su pokazali da se omalizumab dobro podnosio, smanjio je manifestacije CIU/CSU rezistentne na H1-AH (u dozama do 4 puta većima od odobrenih) zajedno s H2-AH i/ili LTRA (39).

Postoje iskustva i s liječenjem CIU/CSU IgE autoantitijelima protiv TPO. Tako su Maurer i sur. 2011. g. ispitivali učinkovitost i sigurnost omalizumaba kod bolesnika s CSU s IgE autoantitijelima protiv TPO u svojoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostrukoslijepoj, placeboom kontroliranoj studiji (1). Potpuno povlačenje urtika, svrbeža i angiodema primijećeno je kod 70,4 % bolesnika na omalizumabu, u usporedbi sa samo 4,5 % bolesnika u placebo skupini, uz podjednaku stopu nuspojava. Rezultati studije ukazuju da je omalizumab učinkovita opcija liječenja za bolesnike sa CIU/CSU IgE autoantitijelima protiv TPO refraktornom na konvencionalnu terapiju. Prema procjeni simptoma od bolesnika, više od polovice onih u omalizumab skupini bilo je bez simptoma na kraju studije, u usporedbi s otrprilike desetinom onih u placebo skupini (1). To odgovara rezultatima Kaplana i sur. iz 2008. g. koji su proučavali učinak omalizumaba kod 12 bolesnika s autoimunom CU rezistentnom na AH, pri čemu ih je oko 60 % postiglo remisiju do kraja 16-tjednog razdoblja liječenja (40). Svi postupci u studiji bili su sigurni i dobro tolerirani, a ukupna stopa nuspojava bila je slična i kod placebo i kod omalizumaba. Najučestalije nuspojave bile su: nazofaringitis, proljev i glavobolja. Dok su se kod bolesnika s respiratornim alergijskim bolestima nakon supkutane aplikacije omalizumaba javili lokalni simptomi na mjestu injekcije (najčešće hematomi i svrbež) te anafilaksija (s bronhospazmom, hipotenzijom ili sinkopom), takve nuspojave su u ovih bolesnika bile minimalne. Učinak omalizumaba potvrđen je svim mjerljima ishoda, a potvrđena je i njegova korisnost kod bolesnika sa CIU/CSU s visokim razinama IgE autoantitijelima usmjerenih prema TPO (1). Ipak, malo se zna što predodređuje odgovor na omalizumab (41). Prema dosadašnjim analizama utvrđena su dva moguća odgovora na omalizumab: brzi (unutar 4-6 tjedana) i spori (unutar 12-16 tjedana) (34). Tako Ertas i sur. navode da bolesnici s CIU/CSU imaju različit obrazac odgovora na omalizumab: brza nasuprot spore remisije te kompletna nasuprot parcijalne remisije kao i bez odgovora (42). Pretpostavljaju da bi spol bolesnika mogao biti odgovoran za različite odgovore – žene češće nisu odgovarale na terapiju, ali razlog nije poznat (42). Moguće je da je to stoga što većina žena ima autoimunosnu CIU/CSU što je dokazano kožnim autolognim serumskim testom (*autologous serum skin test, ASST*) (43). Gericke i sur. navode da postoji značajna veza između pozitivnog testa otpuštanja histamina iz bazofila (*basophile histamine release assay, BHRA*) i pozitivnog ASST-a i razdoblja do regresije simptoma pod utjecajem omalizumaba (44). Uzimajući to u obzir bolesnici s dokazanim serumskom aktivnosti preko bazofila (*basophil activating serum activity, BASA*) imaju manju šansu za kompletan i brz odgovor na primjenu omalizumaba (44,45). Činjenica da pozitivan test BHRA predviđa spor odgovor na omalizumab ukazuje na to da omalizumab djeluje putem smanjenja ekspresije FceRI (44).

Visoke vrijednosti IgE povezane su s brzim recidivom nakon prekida terapije omalizumabom što upućuje da su simptomi bolesti vjerojatno nastali aktivacijom mastocita djelovanjem IgE protutijela (42). Stoga bi prekid provođenja terapije prije tri mjeseca mogao biti prerni i potencijalno ugrožavati prigodu za kontrolom bolesti kod onih kojima je potrebno dulje vrijeme da odgovore na terapiju (34). Bolji odgovor na omalizumab je primijećen kod onih s negativnim BHRA, izostankom angioedema, kod onih koji nisu ranije uzimali sustavne imunosupresive, kod početka bolesti u kasnijoj dobi i kod kraćeg trajanja bolesti (38). Pritom je (prema Ferreru i sur. 2017. g.) potrebno liječenje tijekom bar 6 mjeseci da se zaključi da bolesnik ne odgovara na terapiju omalizumabom (46). Ipak, kod bolesnika s parcijalnim odgovorom na omalizumab može se postići potpuni odgovor individualnim doziranjem, tj. povećanjem doze omalizumaba ili smanjenjem intervala doziranja. Primjerice, neki bolesnici mogu doživjeti recidiv prema kraju intervala od 4 tjedna između dvije doze pa bi u njih bilo korisno razmotriti skraćivanje intervala doziranja. Ako je potpuni odgovor postignut nakon 3-6 mjeseci, savjetuje se razmotriti smanjivanje doze omalizumaba, povećanje intervala doziranja ili ukidanje omalizumaba radi utvrđivanja spontane remisije. Ako nema odgovora ni nakon 6 mjeseci, preporučuje se ukidanje omalizumaba i razmatranje alternativnih terapijskih opcija (46).

Kod bolesnika koji su dobro odgovorili na terapiju, u slučaju recidiva, omalizumab se može ponovno uvesti s jednakim stupnjem kontrole simptoma (47,48). Klinički, većina bolesnika s CIU/CSU koji prestanu uzimati omalizumab imaju recidiv unutar nekoliko mjeseci nakon zadnje aplikacije lijeka, a nakon ponovnog uvođenja dolazi do brze remisije (42). Trenutno je nejasno koje su karakteristike bolesnika povezane s recidivom ili vremenom do recidiva nakon prekida terapije omalizumabom (42). Iako serumske vrijednosti ukupnog IgE nisu relevantne za vjerojatnost odgovora na primjenu omalizumaba ili za vrijeme potrebno do odgovora, one koreliraju s vremenom do recidiva nakon prekida terapije omalizumabom (42,44). Do recidiva brže dolazi kod onih bolesnika koji imaju visoke IgE vrijednosti (>100 IU/mL) u usporedbi s onima koji imaju normalne. Stoga, mjerjenje razine IgE

prije početka terapije omalizumabom može pomoći u predviđanju i izbjegavanju brzog recidiva kod bolesnika koji moraju ili žele prekinuti terapiju omalizumabom (42). Potencijalno objašnjenje uključuje faktore koji moduliraju brzinu oporavka razine IgE i vraćanja na relevantne vrijednosti kao što je IgE proizvodnja i poluživot omalizumaba (49).

ZAKLJUČAK

Omalizumab kod bolesnika s CIU/CSU dokazano smanjuje broj egzacerbacija, osobito onih koje zahtijevaju hitnu intervenciju, poboljšava kvalitetu života bolesnika, uz minimalnu učestalost nuspojava usporedivo s placebom. Time se smanjuje ili prekida potreba za korištenjem sustavnih kortikosteroida ili drugih lijekova s nuspojavama te smanjuju troškove dijagnostike i liječenja značajnih nuspojava.

LITERATURA

1. Maurer M, Altrichter S, Bieber T i sur. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(1): 202-9.
2. O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 89-104.
3. Staubach P, Dechene M, Metz M. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 557-61.
4. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GALEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317-30.
5. Sugiyama A, Nishie H, Takeuchi S, Yoshinari M, Furue M. Hashimoto's disease is a frequent comorbidity and an exacerbating factor of chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43: 249-53.
6. Kaplan AP. Chronic spontaneous urticaria: pathogenesis and treatment considerations. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9(6): 477-82.
7. Lugović-Mihić L, Duvančić T. The role of immunotherapy in the prevention of allergic diseases. *Acta Med Croatica* 2011; 65(2): 195-201.
8. Viswanathan RK, Biagtan MJ, Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 337-41.
9. Oliver ET, Sterba PM, Saini SS. Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2015; 70: 601-3.
10. Kessel A, Bishara R, Amital A i sur. Increased plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are associated with the severity of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 221-5.
11. Fujii K, Usuki A, Kan-No Y, Ohgou N. Elevation of circulating thrombin-antithrombin III complex and fibrin degradation products in urticaria: a laboratory finding unrelated to intravascular coagulopathy. *J Dermatol* 2008; 35: 308-10.
12. Lugović L, Lipovčić J. Values of complement, T- and B-Lymphocytes and immune complexes in sera of patients with skin allergies. *Acta Med Croatica* 1998; 52: 203-8.
13. Saini S, Bindslev-Jensen C, Maurer M i sur. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Invest Dermatol* 2015; 135: 67-75.
14. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ i sur. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 924-35.
15. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C i sur. Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009(a); 64: 1417-26.
16. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C i sur. Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009(b); 64: 1427-43.
17. Zuberbier T, Aberer W, Asero R i sur. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-87.
18. Maurer M, Church MK, Gonçalo M, Sussman G, Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria. *JEADV* 2015; 29 (Suppl.3): 16-32.
19. Sánchez J, Zakzuk J, Cardona R. Evaluation of a guidelines-based approach to the treatment of chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(1): 177-82.
20. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(10): 1715-21.
21. Larrea-Baca I, Gurpegui-Resano M. Improvement in the quality of life of patients with chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab in real life. *Enferm Clin* 2017; 27(6): 361-8.
22. Gober LM, Sterba PM, Eckman JA, Saini SS. Effect of Anti-IgE (omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(supl): S147.
23. Magerl M, Staubach P, Altrichter S i sur. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(supl): S147.
24. Metz M, Altrichter S, Ardelean E i sur. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urti-

- caria. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 154: 177-80.
25. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ i sur. A randomized, placebo-controlled, dose ranging study of single-dose omalizumab in patients with H₁-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(3): 567-73.
26. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N i sur. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy* 2018; 73(3): 576-84.
27. Metz M, Staubach P, Bauer A i sur. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin. *Theranostics* 2017; 7(5): 1266-76.
28. Deza G, Bertolín-Colilla M, Pujol RM i sur. Basophil FcεRI expression in chronic spontaneous urticaria: a potential immunological predictor of response to omalizumab therapy. *Acta Derm Venereol* 2017; 97(6): 698-704.
29. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172(1): 40-4.
30. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010; 65: 1478-82.
31. Tonacci A, Billeci L, Pioggia G, Navarra M, Gangemi S. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic urticaria: systematic review of the literature. *Pharmacotherapy* 2017; 37(4): 464-80.
32. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014; 73(1): 57-62.
33. Wang L, Ke X, Kavati A i sur. Real-world treatment patterns and outcomes of omalizumab use in patients with chronic idiopathic urticaria. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(1): 35-9.
34. Kaplan A, Ferrer M., Bernstein J.A. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/ spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 474-81.
35. Clark JJ, Secrest AM, Hull CM i sur. The effect of omalizumab dosing and frequency in chronic idiopathic urticaria: retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(6): 1274-6.
36. Pinto Gouveia M, Gameiro A, Pinho A, Gonçalo M. Long-term management of chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42(7): 735-42.
37. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(3): 914-5.
38. Ghazanfar M, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol* 2016; 175: 404-6.
39. Kaplan A, Ledford D, Ashby M i sur. Omalizumab in patients with symptomatic chronic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(1): 101-9.
40. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(3): 569-73.
41. Zhao Z, Ji C, Yu W i sur. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1742-50.
42. Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E i sur. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(6): 1749-51.
43. Asero R. Sex differences in the pathogenesis of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 425-6.
44. Gericke J, Metz M, Ohanyan T i sur. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1059-61.
45. Palacios T, Stillman L, Borish L, Lawrence M. Lack of basophil CD203c-upregulating activity as an immunological marker to predict response to treatment with omalizumab in patients with symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 529-30.
46. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalo M i sur. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol* 2017; 27(5): 455-63.
47. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 288-90.
48. Bongiorno MR, Crimi N, Corrao S i sur. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria in clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117(6): 703-7.
49. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 107-13.

S U M M A R Y

APPLICATION OF OMALIZUMAB IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA/ANGIOEDEMA: RECOMMENDATIONS, EXPERIENCE AND PERCEPTIONS

L. LUGOVIĆ-MIHIĆ^{1,2}, M. KRIŠTO¹, I. FERČEK¹, I. BUKVIĆ^{1,2} and T. DUVANČIĆ^{1,2}

¹*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Dermatovenereology, Zagreb and*

²*University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb, Croatia*

Patients with chronic urticaria (CU), with hives for more than 6 weeks, often experience problems with the unpredictability of hives, social isolation, decreased sleep quality due to associated itchiness and fatigue. In almost half of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria (CIU/CSU) the cause of the condition was undetermined but 30%-50% of patients were found to produce IgG autoantibodies directed against IgE or its high affinity receptors (FcεRI). H1 antihistamines are commonly used in CU therapy, with doses up to 4 tablets *per day*, followed by a third-line omalizumab or (with less efficacy) cyclosporine and montelukast when there is no adequate response. Omalizumab acts by blocking IgE binding to the FcεR receptor on target cell surface (including mastocytes and basophils), thereby reducing receptor expression and releasing inflammatory mediators. The recommended dose of omalizumab is 300 mg and is administered subcutaneously by injection every four weeks, requiring periodic assessment of the need for further therapy. Treatment should be performed for at least 3 months to evaluate the individual patient response, after which omalizumab is either continued or stopped (in case of insufficient clinical or functional response). Omalizumab provides rapid symptom control, reduces the need for 'rescue' medicines (systemic corticosteroids), and significantly improves the patient quality of life.

Key words: chronic urticaria, therapy, omalizumab, chronic idiopathic/spontaneous urticaria

KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA NAKON KARDIJALNIH ZAHVATA

SANJA SAKAN¹, ZDENKO POVŠIĆ-ČEVRA¹, VLADO JURANKO¹, KATARINA TOMULIĆ BRUSICH¹, MLADEN NOVKOSKI¹, DAVORKA PRAJDIĆ-PREDRIJEVAC¹, ZLATKO BAUDOIN¹, MLADEN PREDRIJEVAC¹, ANDRIJA ŠKOPLJANAC-MAČINA¹ i ZVONIMIR ANTE KORDA¹

¹*Klinika za kardiovaskularne bolesti Magdalena, Krapinske Toplice, Hrvatska*

Unazad četiri desetljeća opaža se smanjenje mortaliteta i morbiditeta u bolesnika nakon otvorenih i minimalno invazivnih kardijalnih zahvata. Međutim, danas glavni pokazatelj ishoda kardijalnih zahvata postaje preoperacijska kvaliteta života bolesnika. Cilj današnjih istraživanja je napraviti prediktivni model bodovanja preoperacijske kvalitete života koji bi pružio pouzdanu informaciju bolesniku i liječniku o utjecaju zahvata na funkcionalni status bolesnika i razdoblju u kojem će bolesnik postići sposobnost da istim ili boljim kapacitetom obavlja svakodnevne životne aktivnosti. Stoga uvođenje prediktivnih upitnika o preoperacijskoj kvaliteti života u svakodnevnu kliničku praksu, osobito kod starijih bolesnika, ima važnu ulogu u ranom i pravovremenom identificiranju bolesnika s mogućim lošijim postoperacijskim ishodom te omogućuje pravovremenu primjenu perioperacijskih mjera i postupaka radi poboljšanja kliničkog stanja bolesnika. Također, uvođenje prediktivnog modela procjene kvalitete života omogućiti će bolesnicima i njihovim obiteljima bolje razumijevanje operacijskog tijeka kardiokirurškog liječenja i oporavka bolesnika, dok će liječnicima olakšati donošenje odluka o vrsti invazivnosti liječenja kod bolesnika koji se nalaze u tzv. sivoj zoni liječenja.

Ključne riječi: aortokoronarno premoštenje, ishodi, koronarna bolest, kvaliteta života

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Sanja Sakan, dr. med.
Klinika za kardiovaskularne bolesti Magdalena
Ljudevita Gaja 2
49 217 Krapinske Toplice, Hrvatska
E-pošta: sanja.sakan@hotmail.com

UVOD

Jedan od glavnih ciljeva kardijalne kirurgije je unaprjeđenje kvalitete života bolesnika u odnosu na postoperacijsku kvalitetu (1,2). Kvaliteta života povezana sa zdravljem temelji se na bolesnikovoj subjektivnoj percepciji i doživljaju prisutnih simptoma bolesti i nuspojava medicinskog postupka bilo invazivnog ili konzervativnog na svakodnevne životne aktivnosti (3). Kvaliteta života povezana sa zdravljem definira se ne samo kao odsutnost bolesti, nego kao i prisutnost fizičkog, mentalnog, socijalnog i funkcionalnog zdravlja (4). Međutim, nedostatci dosadašnjih studija o kvaliteti života kod bolesnika nakon kardijalnih operacija su mali uzorak ispitanika, različita postoperacijska vremenska praćenja bolesnika, nedostatni podatci o preoperacijskoj procjeni kvalitete života. Stoga su Koch i sur. svojim istraživanjem naglasili važnost provođenja velikih i dobro organiziranih kliničkih studija o valjanim preoperacijskim prediktorima procjene kvalitete života koje bi liječnicima pružile informaciju o utjecaju

ju medicinskih intervencija i kardijalnih operacija na postoperacijsku kvalitetu života bolesnika (5). Istovremeno bolesnik i njegova obitelj dobili bi potrebne informacije o prednostima i nedostatcima zahvata kojem će biti podvrgnuti. Trenutno se uspjeh kardijalnih zahvata procjenjuje na temelju incidencije perioperacijskih komplikacija i stopi mortaliteta (6). Myles i sur. su istraživanjem pokazali da bolesnici bilo s koronarnom bolesti ili s bolesti zalisca nakon kardijalnog zahvata imaju bolji funkcionalni, fizički i emocionalni status u odnosu na preoperacijske vrijednosti (7). Međutim, nastanak postoperacijskih komplikacija dovodi do slabijeg postoperacijskog oporavka bolesnika. Za bolesnika to bi značilo slabiju postoperacijsku kvalitetu života čime dobrobit zahvata za tog bolesnika postaje upitna. Dokazano je da kardijalna kirurgija u oko 20 % bolesnika sa značajnom srčanom bolesti neće im poboljšati kvalitetu života (8,9). Naime, rani postoperacijski klinički status bolesnika, osobito trećeg postoperacijskog dana, smatra se pouzdanim pokazateljem slabije kvalitete života bolesnika u razdoblju do tri mjeseca

nakon operacije (7). Stoga je veoma važno već preoperacijski prepoznati takve bolesnike te odmah započeti optimalizacijom preoperacijskog stanja bolesnika, primjenom postoperacijskih suportivnih mjera kao što su kardijalna rehabilitacija, savjetovanje obitelji i bolesnika, osiguranje kućne pomoći, redovita komunikacija s liječnikom obiteljske medicine o stanju bolesnika (7). Također, preoperacijski psihološki statusa kardijalnog bolesnika ima utjecaj na ishod postoperacijske kvalitete života (9). S obzirom na brzo starenje svjetske populacije, osobito u razvijenim zemljama, a istovremeno i povećanu incidenciju koronarne bolesti, raste i broj zahvata aortokoronarnog premoštenja u starijoj životnoj dobi skupini. Dvadeset i pet % bolesnika podvrgnutih zahvatu aortokoronarnog premoštenja čine stariji od 70 godina (10). Očekuje se da će se broj kardijalnih zahvata u starijoj populaciji u bliskoj budućnosti značajno povećavati s obzirom na pretpostavke da će se u razvijenim zemljama do 2050. godine broj stanovnika starijih od 60 godina udvostručiti (11). Isto će tako oko 2 milijarde ljudi do 2050. godine biti starije od 60 godina (11). Također proporcionalno će rasti broj stanovnika starijih od 80 godina. Zanimljivo je da će broj stanovnika starijih od 80 godina porasti za 26 puta, dok će porast ukupne svjetske populacije biti samo 3,7 puta (11). Koronarna bolest je najčešći uzrok mortaliteta i morbiditeta u starijoj dobi populaciji (4). Zbog prisutnosti kardijalnih simptoma većina starije populacije je funkcionalno oštećena (12-14). Zahvaljujući napretku i sve boljoj medicinskoj skrbi dob bolesnika u kardijalnoj kirurgiji više nije relativna kontraindikacija. Stoga se odluke o kirurškom liječenju starijih bolesnika temelje na specifičnim rizicima operacijskog zahvata, stopi preživljivanja, i očekivanoj postoperacijskoj kvaliteti života. Međutim, unatoč trenutnoj percepciji o slabijoj postoperacijskoj kvaliteti života starijih bolesnika velik broj studija pokazao je bolje preživljivanje ovih bolesnika nakon kardijalne operacije aortokoronarnog premoštenja u odnosu na konzervativno liječenje, te dulji očekivani životni vijek istih bolesnika u odnosu na opću populaciju (15-17). Tradicionalni indikatori ishoda kirurškog liječenja poput mortaliteta i morbiditeta ne pružaju dovoljno informacija o dobrobiti zahvata za bolesnikovo fizičko, funkcionalno, emocionalno i mentalno zdravlje (18). Prema tome ne pogoršati postoperacijsku kvalitetu života u odnosu na preoperacijsku postaje primarni cilj kardijalne kirurgije i važan parametar kod donošenja odluke o primjeni invazivnog liječenja kao i njegova uspjeha, osobito u starijoj populaciji (19). Važno je naglasiti da danas porast očekivanog životnog vijeka osoba u dobi od 65 godina iznosi 17,1 godinu, dok u osoba starijih od 80 godina 8,2 godine (11). Prema tome, u današnjoj populaciji koja značajno stari procjena postoperacijske kvalitete života nakon kardijalnih zahvata olakšava donošenje odluke o primjeni invazivnog načina liječenja ne samo liječniku, nego i bolesniku i njegovoj obitelji.

METODE

Ovaj je pregledni rad napravljen na temelju pretraživanja baze podataka PubMed i Google Scholar. Identificirani su radovi koji se odnosili na kvalitetu života bolesnika starijih od 65 godina nakon kardijalnih operacija i minimalno invazivnih kardioloških zahvata. Razdoblje istraživanja bilo je od siječnja 1992. do prosinca 2017. godine. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka bile su: kvaliteta života, postoperacijska kvaliteta života, kardijalni zahvati, aortokoronarno premoštenje, operacija srca, perkutana koronarna intervencija.

REZULTATI

Čimbenici koji utječu na kvalitetu života povezану са здрављем

Radovi su pokazali da su prisutnost šećerne bolesti, muški spol, preboljeli infarkt miokarda, re-do operacija aortokoronarnog premoštenja, postoperacijski boravak u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) duži od 3 dana, trajanje preoperacijskih kardijalnih simptoma više od 120 dana, prediktori smanjene postoperacijske energije, sna, jače boli i emocionalnog oštećenja bolesnika, smanjenja mobilnosti bolesnika i cjelokupne postoperacijske kvalitete života (20,21). Prema dosadašnjim radovima perioperacijski rizik kardijalnog bolesnika bolje je procijeniti na temelju prisutnosti značajnih komorbiditeta kao što su bubrežna disfunkcija, cerebrovaskularna bolest, loše kliničko stanje i vrsta kirurškog zahvata kao što je operacija srčanog zališka (13). Pažljiv odabir bolesnika za kirurški zahvat na temelju ovih faktora umjesto na temelju dobi bolesnika ima za posljedicu dobar kirurški ishod, te pruža šansu bolesniku za značajno bolju kvalitetu života (4). Naime, svrha današnjih kardiokirurških zahvata nije više samo produljenje života, nego i poboljšanje kvalitete života bolesnika, što osobito vrijedi kod bolesnika starije životne dobi. Primjenom multidisciplinskog liječenja i ranog rehabilitacijskog programa već za vrijeme hospitalizacije, osobito kod starijih bolesnika, postiže se značajno poboljšanje postoperacijske kvalitete života, gotovo do iste razine kao i kod mlađe populacije bolesnika (4). Stoga je potrebno implementirati u zdravstvene ustanove specifične protokole postoperacijske njegе starijih bolesnika sa ciljem maksimalne optimalizacije kvalitete života. Istraživanja su pokazala da su mlađa životna doba, muški spol, bolji preoperacijski funkcionalni status bolesnika određen prema *New York Heart Association Functional Classification*, odsutnost arterijske hipertenzije, mjesto stenoze koronarne arterije (stenoza proksimalnog dijela lijeve prednje silazne arterije), vrsta presatka (interna ma-

marna arterija), kraći postoperacijski boravak u JIL-u neovisni prediktor bolje postoperacijske kvalitete života bolesnika u razdoblju od 10 godina (22). Rezultati istraživanja o posljedicama invazivnog kardiološkog postupka (angioplastike) ili kirurškog liječenja (aortokoronarnog premoštenja) na kvalitetu života bolesnika su dvostrisani (23). Određene studije su pokazale da je kvaliteta života značajno bolja u skupini podvrgnutoj kirurškom liječenju nego u skupini podvrgnutoj perkutanoj koronarnoj intervenciji u razdoblju od 6 i 12 mjeseci nakon zahvata (23). Razlog je pojava re-stenoze nakon perkutane koronarne intervencije koja onemogućuje porast fizičkog funkcionalnog skora unutar godinu dana (23). Naime 33,5 % bolesnika ponovo se mora podvrgnuti revaskularizaciji unutar 2 godine od prijašnjeg zahvata (24). Međutim, stariji bolesnici su često refraktorni na konzervativno liječenje, te ih ponekad nije moguće konzervativno adekvatno zbrinuti, pa je terapija izbora kirurška revaskularizacija sa svrhom poboljšanja funkcionalnosti i kvalitete života (25,26). Istraživanja su pokazala da je kvaliteta života starijih bolesnika u razdoblju do 3 godine nakon zahvata slična u svih bolesnika bez obzira na vrstu koronarne revaskularizacije (aortokoronarno premoštenje ili perkutana koronarna intervencija) (25,26). Podaci o kvaliteti života za duže postproceduralno razdoblje još uvijek nedostaju. Štoviše, određene studije su pokazale da je u osoba starijih od 80 godina aortokoronarno premoštenje po rezultatima bolje od perkutane koronarne intervencije. Nadalje, smatra se da su šećerna bolest, kronična opstruktivna bolest pluća i povisene vrijednosti serumskog kreatinina ključni prediktori pogoršanja fizičkog zdravlja unutar 6 mjeseci od zahvata (23), dok su pušenje i arterijska hipertenzija prediktori lošeg ishoda mentalnog zdravlja unutar 6 mjeseci od zahvata (23). Studije su također pokazale da koronarni bolesnici s višim prihodima, boljom edukacijom i normalnom tjelesnom težinom imaju bolju postproceduralnu kvalitetu života. Dugoročno gledano, nakon zahvata bolesnici navode značajno simptomatsko olakšanje, psihološke, mentalne i emocionalne dobrobiti primijenjenog liječenja i socijalnu neovisnost osobito starijih osoba. Međutim, tjelesna funkcionalnost, tjelesna bol, energija i mobilnost mogu se vremenom pogoršati. Stoga je jedno istraživanje pokazalo da bi se 94,2 % bolesnika zahvaljujući pozitivnom perioperacijskom iskustvu ponovno podvrgnulo kardiokiruškoj revaskularizaciji (13).

Kvaliteta života bolesnika 12 mjeseci nakon kardijalnog zahvata

Stariji bolesnici podvrgnuti kardijalnom zahvatu imaju niže vrijednosti preoperacijske kvalitete života u odnosu na ostalu populaciju. Unatoč tome već 3 mjeseca nakon zahvata pokazuju značajno poboljšanje kvalitete života u fizičkoj domeni, tjelesnoj boli i mentalnom

zdravlju (27). Značajno poboljšanje postoperacijske kvalitete života posljedica je odsutnosti preoperacijskih simptoma. Studije su pokazale da postoperacijski postoji značajno smanjenje kardiovaskularnih simptoma poput angine i dispneje. Također studije nisu uočile pogoršanje preoperacijskih depresivnih simptoma nakon operacije (27). S obzirom na spori postoperacijski oporavak kvalitete života u starijih bolesnika za očekivati je u ranom postoperacijskom oporavku lošije rezultate u fizičkoj domeni, emocionalnoj domeni, domeni svakodnevne životne funkcionalnosti i općeg zdravlja u odnosu na mlađu populaciju (20). Najbrži postoperacijski oporavak kvalitete života postiže se unutar 6 mjeseci od operacije, da bi se stabilizirao do 12 mjeseci (20). Istraživanja su pokazala da kardiokiruška revaskularizacija starijih bolesnika značajno poboljšava lošu preoperacijsku kvalitetu života. S druge strane, mlađi bolesnici ne pokazuju značajno postoperacijsko poboljšanje kvalitete života budući da zbog boljih tjelesnih rezervi organizma i manjeg broja komorbiditeta imaju bolju preoperacijsku kvalitetu života. Kiruški zahvati u mlađih bolesnika imaju preventivnu ulogu.

Dugoročno praćenje kvalitete života bolesnika nakon kardijalnog zahvata

Dugoročno praćenje postoperacijske kvalitete života kardijalnih bolesnika naglašava njihovo značajno simptomatsko olakšanje i emocionalnu dobrobit te zadovoljstvo provedenim zahvatom, osobito u starijih bolesnika (12,18,28,29). Dugoročno dobri rezultati kvalitete života bolesnika mogu se objasniti očuvanom neovisnosti bolesnika u svakodnevnom životu, samostalnim obavljanjem dnevnih aktivnosti, zadovoljstvom života, manjom anksioznošću o iznenadnoj smrti i zadovoljstvom primijenjenim liječenjem (12). Nedostatak dugoročnog praćenja postoperacijske kvalitete života je da s obzirom na svakodnevno poboljšanje kirurške tehnike, te napredak perioperacijske medicine i postoperacijskog liječenja, rezultati dugoročnog praćenja postoperacijske kvalitete života u razdoblju duljem od 3 godine zbog vremenskog zakašnjenja ne prikazuju stvarne i trenutne rezultate perioperacijskog liječenja u vrijeme publikacije radova.

RASPRAVA

Kvaliteta života povezana sa zdravljem postaje važan aspekt procjene ishoda bilo koje kirurške intervencije. Istovremeno, produženje očekivanog trajanja života a time i starenje svjetske populacije naglašava sve veću potrebu za kardiokiruškim zahvatima u starijoj životnoj dobi. Naime, dob je neovisni faktor procjene rizika smrtnosti bolesnika tijekom kardijalnih zahva-

ta. Stariji bolesnici imaju dosta komorbiditeta i niže funkcionalne rezerve organizma, te su skloniji većoj prevalenciji postoperacijskih komplikacija ili smrtnosti. Utjecaj dobi kao i postoperacijskih komplikacija na kvalitetu života nije još do kraja proučen (30). Analize su pokazale da preoperacijski fizički i mentalni status utječe na kvalitetu života nakon kardijalnih zahvata (30). Najveći rizik nepoboljšanja postoperacijske kvalitete života imaju bolesnici s višim preoperacijskim vrijednostima fizičkog i mentalnog stanja (30). Naime, ti bolesnici nemaju puno prostora za poboljšanje te kirugija u ovom slučaju ima preventivnu funkciju. Također i oni s niskim preoperacijskim vrijednostima kvalitete života su u vrlo lošem kliničkom stanju s povišenim rizikom smrtnosti. Kao što je već ranije navedeno faktori koji ne dovode do poboljšanja postoperacijske kvalitete života su prisutnost jednog ili više preoperacijskih komorbiditeta, postoperacijski sindrom niskog minutnog volumena, niska preoperacijska ejekcijska frakcija, preoperacijski boravak u JIL-u, razvoj perioperacijskih komplikacija, visoki stupanj dispneje, perioperacijska novonastala srčana aritmija, visoka plućna hipertenzija, prijašnja kardijalna operacija, prijašnji infarkt miokarda (31,32). U današnje vrijeme ekonomski aspekt liječenja ima veliki utjecaj na donošenje odluke o primjeni medicinski invazivnog zahvata osobito u osoba starijih od 70 godina (33). Naime, troškovi bolničkog liječenja bolesnika starijih od 70 godina su 15 % veći, dok u onih starijih od 80 godina 35 % veći u odnosu na ostalu populaciju (34,35). Prema tome, kod svakog bolesnika, a osobito visoko rizičnog, prije donošenja odluke o dalnjem liječenju treba procijeniti preoperacijski status, te ga poboljšati primjenom mjera preoperacijskog kondicioniranja, i razmisliti o primjeni novih minimalno invazivnih kirurških tehnika koje smanjuju nastanak postoperacijskih komplikacija, mortalitet i troškove liječenja. Ekonomski aspekti invazivnog medicinskog postupka liječenja određuju sljedeći faktori, koji povećavaju troškove bolničkog liječenja: visoki preoperacijski rizik određen sistemima bodovanja, neplanirani perioperacijski zahvati, primjena transfuzijskog liječenja i invazivnog monitoringa, produžena postoperacijska mehanička ventilacija, duljina boravka u JIL-u, incidencija postoperacijske fibrilacije atrija, postoperacijska infekcija, te ukupna duljina boravka u bolnici (33). Za razliku od ranije spomenutih studija, određene studije su pokazale značajno više troškove liječenja osoba starijih od 70 godina, do 91 % više u odnosu na osobe mlađe od 70 godina (33). Postoperacijska dinamika promjene kvalitete života kardijalnih bolesnika i ključne vremenske točke kada možemo očekivati pogoršanje bolesnikova stanja još uvijek su nepoznanica. Nadalje, dosadašnja istraživanja su određivala kvalitetu života bolesnika pomoću različitih modela vremenskog praćenja. Utvrđeno je da se kvaliteta života pogoršava neposredno nakon zahvata,

te kreće u pozitivnom smjeru s oporavkom bolesnika u trajanju od godine dana. Zasada je utvrđeno da ostaje konstantna u postoperacijskom razdoblju od 3 do 5 godina. Dok je razdoblje od 5 do 10 godina nakon zahvata osjetljivo razdoblje kada dolazi do pogoršanja kvalitete života bolesnika. Unatoč dosada pozitivnim rezultatima kvalitete života nakon kardijalnih zahvata u starijih osoba, zabrinjavajući je podatak da 8-19 % kardijalnih bolesnika starijih od 80 godina ima lošu postoperacijsku kvalitetu života (36). Uvođenje preoperacijske procjene kvalitete života u svakodnevnu kliničku praksu olakšalo bi prepoznavanje takvih bolesnika, te primjenu pravovremenih mjera i postupaka poboljšanja preoperacijskog stanja bolesnika.

ZAKLJUČAK

Informacije o postoperacijskoj kvaliteti života omogućuju bolesnicima i njihovim obiteljima realna očekivanja o fizičkom, funkcionalnom, emocionalnom i društvenom zdravlju. Na taj način sami bolesnici i njihove obitelji mogu uvidjeti svršishodnost i dobrobit potrebnog zahvata. Preoperacijska procjena kardiokirurškog bolesnika trebala bi se temeljiti na prisutnim komorbiditetima, a ne na dobi bolesnika kao isključujućeg faktora, individualno za svakog bolesnika. Prema tome, procjena kvalitete života je dobar dodatni parametar kada treba donijeti odluku o kirurškom liječenju, osobito kada su indikacije nedovoljno jasne u tzv. sivoj zoni. Postoperacijska kvaliteta života postaje vitalni ishod i primarni cilj svakog primijenjenog medicinskog postupka i liječenja, a ne samo kardijalnih zahvata.

LITERATURA

1. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R i sur. ACC/AHA 2004 Guideline update for coronary artery bypass surgery. Circulation 2004; 110: 340-437.
2. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K i sur. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease). Circulation 2008;118:523-661.
3. Noyez L, de Jager MJ, Markov AL. Quality of life after cardiac surgery: underresearched research. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011; 13: 511-14.
4. Shan L, Saxena A, McMahon R, Newcomb A. Coronary artery bypass graft surgery in the elderly: a review of postoperative quality of life. Circulation 2013; 128: 2333-43.

5. Koch CG, Khandwala F, Blackstone EH. Health-related quality of life after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 12: 203-17.
6. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Steering Committee of Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. *Circulation* 1995; 91: 677-84.
7. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, Solly R, Woodward D, Kelly S. Relation between quality of recovery in hospital and quality of life at 3 months after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2001; 95: 862-7.
8. Hunt JO, Hendrata M, Myles PS. Quality of life after cardiac surgery. *Heart Lung* 2000; 29: 401-11.
9. Duits AA, Boeke S, Taams MA, Passchier I, Erdman AM. Prediction of quality of life after coronary artery bypass graft surgery: A review and evaluation of multiple, recent studies. *Psychosom Med* 1997; 59: 257-68.
10. Natarajan A, Samadian S, Clark S. Coronary artery bypass surgery in elderly people. *Postgrad Med J* 2007; 83: 154-8.
11. World population prospects: The 2010 revision. New York. NY:UN Population Division, 2011.
12. Huber CH, Goeber V, Berdat P, Carrel T, Eckstein F. Benefits of cardiac surgery in octogenarians - a postoperative quality of life assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1099-1105.
13. Wiedemann D, Bernhard D, Laufer G, Kocher A. The elderly patient and cardiac surgeon - a mini-review. *Gerontology* 2010; 56: 241-9.
14. Cardiovascular disease: Australian facts 2011. Bruce, Australia: The Australian Institute of health and welfare, 2011.
15. Ghanta RK, Shekar PS, McGurk S, Rosborough DM, Aranki SF. Long-term survival and quality of life justify cardiac surgery in the very elderly patient. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 851-7.
16. Mariotto A, De Leo D, Buono MD, Favaretti C, Austin P, Naylor CD. Will elderly patients stand aside for younger patients in the queue for cardiac services? *Lancet* 1999; 354: 467-70.
17. Shapira I, Pines A, Mohr R. Update review of the coronary artery bypass grafting option in octogenarians: a good timmings. *Am J Geriatr Cardiol* 2011; 10: 199-204.
18. Mittermair RP, Muller LC. Quality of life after cardiac surgery in the elderly. *J Cardiovasc Surg* 2002; 43: 43-7.
19. Chaturvedi RK, Blaise M, Verdon J. Cardiac surgery in octogenarians: long-term survival, functional status, living arrangements and leisure activities. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 805-10.
20. Jokinen JJ, Hippelainen MJ, Hanninen T, Turpeinen AK, Hartikainen JE. Prospective assessment of quality of life of octogenarians after cardiac surgery: factors predicting long-term outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 813-18.
21. Kurlansky PA, Williams DB, Traad EA, Luckner M, Ebra G. Eighteen-year follow-up demonstrates prolonged survival and enhanced quality of life for octogenarians after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 394-9.
22. Herlitz J, Brandrup-Nognsen G, Caidehl K i sur. Improvement and factors associated with improvement in quality of life during 10 years after coronary bypass grafting. *Coron Artery Dis* 2003;14: 509-17.
23. Fatima K, Yousuf-ul-Islam M, Ansari M i sur. Comparison of the postprocedural quality of life between coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary intervention: A systematic review. *Cardiol Res Pract* 2016; 2016: 7842514.
24. Yazdani-Bakhsh R, Javanbakht M, Sadeghi M, Mas-hayekhi A, Ghaderi H, Rabiee K. Comparison of health-related quality of life after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass surgery. *ARYA Atherosclerosis* 2016; 12: 124-131.
25. Graham MM, Norris CM, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA, APPROACH investigators. Quality of life after coronary revascularization in the elderly. *Eur Heart J* 2006; 27: 1690-8.
26. Rittger H, Rieber J, Kogler K i sur. Clinical outcome and quality of life after interventional treatment of left main disease with drug-eluting stents in comparison to CABG in elderly and younger patients. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 439-46.
27. Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, Pedersen PU, Steinbruchel DA. Health-related quality of life following off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in elderly moderate to high-risk patients: a randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 294-9.
28. Huber CH, Goeber V, Berdat P, Carrel T, Eckstein F. Benefits of cardiac surgery in octogenarians - a prospective quality of life assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1099-1105.
29. Nwaejike N, Breen N, Bonde P, Campalani G. Long term results and functional outcomes following cardiac surgery in octogenarians. *Aging Male* 2009; 12: 54-7.
30. Kurfirst V, Mokrakek A, Krupauerova M i sur. Health-related quality of life after cardiac surgery - the effects of age, preoperative conditions and postoperative complications. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 40.
31. Glower D, Christopher T, Milano C i sur. Performance status and outcome after coronary artery bypass grafting in persons aged 80 to 93 years. *Am J Cardiol* 1992; 6: 567-71.
32. Mullany CH, Darling GE, Pluth JR i sur. Early and late results after isolated coronary artery bypass surgery in 159 patients aged 80 years and older. *Circulation* 1998; 80: 229-36.
33. Dumbor LN, Britchford G, Cale ARJ. The influence of an ageing population on care and clinical resource utilisation in cardiac surgery. *Br J Cardiol* 2011; 6: 28-32.
34. Engoren M, Arslanian-Engoren C, Steckel D, Neihardt J, Fenn-Buderer N. Cost, outcome, and functional status in octogenarians and septuagenarians after cardiac surgery. *Chest* 2002; 4: 1309-15.
35. Frelich M, Stetka F, Pokorny P i sur. Cardiac surgery in elderly patients. *Scripta Med* 2003; 6: 341-6.
36. Abah U, Dunne M, Cook A i sur. Does quality of life improve in octogenarians following cardiac surgery? A systematic review. *BMJ Open* 2015; 5: e006904.

S U M M A R Y

POSTOPERATIVE HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE AFTER CARDIAC SURGERY

S. SAKAN, Z. POVŠIĆ-ČEVRA, V. JURANKO, K. TOMULIĆ BRUSICH, M. NOVKOSKI,
D. PRAJDIĆ-PREDRIJEVAC, Z. BAUDOIN, M. PREDRIJEVAC, A. ŠKOPLJANAC-MAĆINA
and Z. A. KORDA

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

Over the past four decades, decreasing morbidity and mortality rates of cardiac surgery patients have been noticed. However, the postoperative health-related quality of life (HRQoL) is becoming the key indicator of cardiac surgical outcome. Postoperative HRQoL is described as the impact of invasive medical procedures on functional status of patients and the ability and required time patients can proceed with their ordinary life. QoL is measured by self-report questionnaires, which according to accessible studies, are a subjective, valid, consistent and reliable way of patient QoL rating. Implementing preoperative QoL assessment in everyday practice can help in early identifying the patients with worse surgical outcome. Also, timely perioperative clinical optimization can be applied. Moreover, patients and their families are more properly informed about the consequences of cardiac procedure and its impact on the patient postoperative functional status.

Key words: coronary artery bypass graft, coronary artery disease, outcomes, quality of life

PROMICANJE ZDRAVLJA NA RADNOM MJESTU U EUROPI I HRVATSKOJ

DIANA JOVIČIĆ BURIĆ¹, DANIJELA ŠTIMAC GRBIĆ^{2,3}, LJILJANA MUSLIĆ¹, MARTINA MARKELIĆ¹, SLAVEN KRTALIĆ¹, MIRJANA MATULIĆ⁴ i SANJA MUSIĆ MILANOVIĆ^{1,3}

¹*Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za promicanje zdravlja, Zagreb, ²Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za školsku medicinu, mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti, Zagreb. ³Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Zagreb i*

⁴*vanski suradnik Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska*

Promicanje zdravlja na radnom mjestu omogućuje unaprjeđenje zdravlja i sveukupnog blagostanja zaposlenika djelujući na promjenjive čimbenike rizika kao i poticanjem zdravog življenja. Aktivnosti promicanja zdravlja na radnom mjestu donose višestruku korist, od one za samog pojedinca (zaposlenika), do poslodavaca i u konačnici koristi za širu zajednicu zbog čega bi te aktivnosti trebale biti jedan od centralnih javnozdravstvenih interesa. Ovaj rad donosi pregled koncepta promicanja zdravlja na radnom mjestu, glavnih organizacija na razini Europe i Hrvatske, primjere dobre prakse u Europi te pregled programa promicanja zdravlja na radnom mjestu u Hrvatskoj.

Ključne riječi: promicanje zdravlja, radno mjesto, programi

Adresa za dopisivanje: Diana Jovičić Burić, dr. med.
Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Rockefellerova 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: diana.jovicic@hzjz.hr

UVOD

Promicanje zdravlja definirano je kao unaprjeđenje zdravlja i stvaranje potencijala za dobro zdravlje prije nego što se zdravstveni problemi ili ugroženost zdravlja pojavi. Ono uključuje proces osnaživanja pojedinca da preuzme kontrolu nad svojim zdravljem i poboljša ga, a usmjereno je ne samo na ponašanje pojedinca već i na šire društvene i okolišne utjecaje, poznavajući povezanost socijalne komponente i životnih navika (1).

Ovaj rad donosi pregled koncepta promicanja zdravlja na radnom mjestu, glavnih organizacija na razini Europe i Hrvatske, primjera dobre prakse u Europi te programa promicanja zdravlja na radnom mjestu u Hrvatskoj, s ciljem podizanja razine znanja i razumijevanja o ovoj temi i primjerima dobre prakse.

KONCEPT PROMICANJA ZDRAVLJA

Sedamdesetih godina prošlog stoljeća opažamo rastući interes za razvoj promicanja zdravlja kao koncepta i discipline. Svjetska zdravstvena organizacija najpri-

je dokumentom „*Health for All*“ 1977. godine, a potom održavanjem Prve međunarodne konferencije o promicanju zdravlja 1986. godine u Ottawi (Kanada) postavlja temelj za njen razvoj. Ottawskom deklaracijom (*Ottawa Charter for Health Promotion*) definirano je pet javnozdravstvenih prioriteta: izgradnja javnozdravstvenih politika usmjerenih zdravlju, stvaranje podržavajućeg okoliša, jačanje aktivnosti na razini zajednice, razvoj osobnih vještina i reorijentacija zdravstvenog sustava (2).

Uslijedile su konferencije u Adelaide (Australija), 1988., 1999. g. Sundsvall (Švedska), 1997. Jakarta (Indonezija), 2000. Mexico City (Meksiko), 2005. Bangkok (Tajland), 2009., Nairobi (Kenija), 2013. Helsinki (Finska), i posljednja 2016. g. Šangaj (Kina)(3).

Tema Šangajske deklaracije je promicanje zdravlja u UN-ovim ciljevima održivog razvoja 2030 (*Sustainable Development Goals*)(4).

Ciljevi održivog razvoja 2030. su svjetski plan djelovanja za ljude, planet i napredak, a uključuju 17 ciljeva, 169 podciljeva i 231 početni indikator (5,6).

U ciljevima je postavljena dužnost ulaganja u zdravstvo, osiguranja univerzalne zdravstvene pokrivenosti i smanjenja zdravstvene nejednakosti za ljude svih dobnih skupina (6). Šangajska deklaracija zaključuje kako se zdrav život i unaprjeđenje blagostanja svih ljudi svih dobi mogu postići promicanjem zdravlja u svim ciljevima održivog razvoja, uključenjem cijelog društva i procesa razvoja zdravstva (4).

PROMICANJE ZDRAVLJA NA RADNOM MJESTU

Promicanje zdravlja na radnom mjestu omogućuje unaprjeđenje zdravlja i sveukupnog blagostanja zaposlenika djelujući na promjenjive čimbenike rizika kao i poticanjem zdravog življenja. Ono uključuje zajedničke napore poslodavaca, zaposlenika i društva za poboljšanje zdravlja i dobrobiti ljudi na radnom mjestu (7).

Kao što je škola prepoznata kao mjesto izbora i najvećeg potencijala za djelovanje kada govorimo o utjecaju na djecu i mlade, tako je radno mjesto centralno kada želimo djelovati na radno aktivno stanovništvo kao ciljanu skupinu.

Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije vodeći uzrok smrti i disabiliteta u svijetu su kronične nezarazne bolesti (70 % ukupnog svjetskog mortaliteta) (8), koje dovode do smanjene produktivnosti te time i do povećanja troškova (osim zbog manje produktivnosti zbog lošijeg zdravstvenog stanja, tu su i povećani troškovi zbog odsustva s radnog mjeseta, ali i troškovi zajednice odnosno sustava usmjerene na zbrinjavanje kroničnog stanja) (9).

Upravo u cilju nadvladavanja ovog trenda u sve se većoj mjeri koristi radno mjesto kao glavno mjesto promicanja dugoročnih promjena ponašanja usmjerenih unaprjeđenju zdravlja. Aktivnosti promicanja zdravlja na radnom mjestu donose višestruku korist, od one za samog pojedinca (zaposlenika), do poslodavaca i u koначnici koristi za širu zajednicu zbog čega bi ono trebalo biti jedan od centralnih javnozdravstvenih interesa.

Pristup promicanju zdravlja na radnom mjestu često je u samom djelovanju, kao i istraživanju, podijeljen na dva pravca s obzirom na to kako se zdravje definira kao i što na njega djeluje. Jedan pristup polazi od toga da je zdravje u najvećoj mjeri rezultat djelovanja pojedinca i njegova je osobna odgovornost, a radno mjesto se vidi kao mjesto na kojem se pojedini programi mogu provesti (odvikavanje od pušenja, tjelesna aktivnost, upravljanje stresom i sl.). Drugi pristup sa gledava brojne čimbenike koji utječu na zdravje, ali u većoj mjeri teži stavlja na one koji su izvan kontrole pojedinca, odnosno na okolišne čimbenike (10).

U stvarnosti je zdravje, ovdje promatrano u kontekstu radnog mjeseta, produkt djelovanja i jednog i drugog. Ono ovisi o tome što pojedinac donosi na radno mjesto (osobni resursi, znanja, vještine, navike, ponašanja) i kakav utjecaj radno mjesto ima na djelatnika, a to uključuje fizičke (sigurnost mjeseta i stvari) i psihosocijalne učinke (kultura i klima radne sredine) (11).

Istraživanja koja donose dokaze o učinku intervencija promicanja zdravlja na radnom mjestu na zdravje i produktivnost potvrđuju da programi promicanja zdravlja trebaju biti usmjereni i na individualne i okolišne čimbenike kako bi uspješno djelovali na unaprjeđenje zdravlja (10).

U evaluaciji programa promicanja zdravlja na radnom mjestu kao mjera se često koristi povrat investicije (*return on investment; ROI*). Brojna istraživanja su pokazala kako postoji povrat investicije uložene u programe promicanja zdravlja i dobrobiti na radnom mjestu, iako postoji širok raspon utvrđenog ROI koji se može postići. Primjerice ušteda zbog smanjenja odsustva zaposlenika s radnog mjeseta za svaki uloženi američki dolar iznosi iznos od 2,50 do 10,00 dolara (12).

Iz toga proizlazi kako su potrebna dodatna istraživanja koja bi pružila bolje razumijevanje svih čimbenika povezanih sa ROI i onih koji čine optimalne programe promicanja zdravlja na radnom mjestu (12).

Postoje neki opći principi koji prikazuju osnovna obilježja uspješnih programa promicanja zdravlja na radnom mjestu, prema PB Sparling 2010., a koji su korisni u pregledu i procjeni programa promicanja zdravlja na radnom mjestu (tablica 1) (13).

Tablica 1.

Principi uspješnih programa promicanja zdravlja na radnom mjestu

Principi uspješnih programa promicanja zdravlja na radnom mjestu
1. višekomponentni, teže sveobuhvatnosti i integriranosti
2. vidljiva i nedvosmislena predanost visokog vodstva tvrtke/organizacije zdravlju zaposlenika
3. otvoreni svim zaposlenicima
4. sustavna zdravstvena procjena, pravovremene i smislene povratne informacije i pomoći u postavljanju i praćenju pojedinih zdravstvenih ciljeva
5. aktivnosti „krojene“ prema potrebama zaposlenika
6. visoka razina sudjelovanja u programu postignuta kreativnim i privlačnim programima poticaja
7. implementacija i održavanje promjena okoliša i politika koje podržavaju zdravo ponašanje
8. povezivanje usluge promicanja zdravlja sa sigurnosti na radu i radnim učinkom zaposlenika svih razina
9. aktivnosti i usluge promicanja zdravlja aktivno šire i prema supružnicima i članovima obitelji
10. sustavno procjenjuju zdravstvene potrebe i učinkovitost aktivnosti i usluga promicanja zdravlja u ispunjavanju tih potreba.

ZAKONSKI OKVIR ZAŠTITE ZDRAVLJA NA RADNOM MJESTU U HRVATSKOJ

Sustav zaštite na radu u Republici Hrvatskoj uređen je Zakonom o zaštiti na radu (NN 71/14, 118/14). Njime su uređeni nacionalna politika i aktivnosti, opća načela prevencije i pravila zaštite na radu, obveze poslodavca, prava i obveze radnika i povjerenika radnika za zaštitu na radu, djelatnosti u vezi sa zaštitom na radu, nadzor i prekršajna odgovornost (14).

Svrha ovoga Zakona je sustavno unaprjeđivanje sigurnosti i zaštite zdravlja radnika i osoba na radu, sprječavanje ozljeda na radu, profesionalnih bolesti i drugih bolesti u vezi s radom.

Ovim zakonom život, zdravlje i očuvanje radne sposobnosti definirani su vrednotama od posebnog društvenog interesa u Republici Hrvatskoj (14).

U Republici Hrvatskoj djeluje **Hrvatski zavod za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu** koji objedinjuje i unaprjeđuje stručne aktivnosti u području zaštite zdravlja i sigurnosti na radu u cilju poboljšanja radnih uvjeta, sprječavanja ozljeda na radu i profesionalnih bolesti, očuvanje zdravlja radnika i povećanja učinkovitosti gospodarstva Republike Hrvatske (15).

PROMICANJE ZDRAVLJA NA RADNOM MJESTU U EUROPSKOJ UNIJI

Organizacije koje su trenutno vodeće u Europi po pitanju promicanja zdravlja na radnom mjestu su Europska agencija za zaštitu i zdravlje na radu (*European Agency for Safety and Health at Work, EU-OSHA*) i Europska mreža za promicanje zdravlja na radnom mjestu (*European Network for Workplace Health Promotion, ENWHP*).

EU-OSHA je posvećena činjenju Europe sigurnijim, zdravijim i produktivnijim mjestom za rad. Kako bi unaprijedila radne uvjete u Europi provodi kampanje podizanja svijesti i informiranja o važnosti zdravlja na radnom mjestu, promiče kulturu prevencije rizika, radeći zajedno s vladama, poslodavcima, zaposlenicima, privatnim tvrtkama, EU tijelima i mrežama te provodi istraživanja kojima dobiva informacije o novim i glavnim čimbenicima rizika na radnom mjestu (16).

Europska mreža za promicanje zdravlja na radnom mjestu (*The European Network For Workplace Health Promotion, ENWHP*) je neformalna mreža nacionalnih institucija za zdravlje i zaštitu na radu, organizacija za javno zdravstvo i promicanje zdravlja te zakonskih institucija za socijalno osiguranje. Glavni cilj joj je unaprijediti zdravlje na radnom mjestu i smanjiti

utjecaj bolesti vezanih uz radno mjesto. Njihov glavni slogan glasi: "Zdravi djelatnik u zdravoj organizaciji" (17).

Uz potporu Europske komisije, ENWHP je donio niz inicijativa od 1997. godine kojima je promicanje zdravlja na radnom mjestu stavljeno u središte interesa javnozdravstvenog djelovanja na europskoj i nacionalnoj razini (tablica 2) (17).

Tablica 2.
Inicijative ENWHP

Inicijative ENWHP	
1997.-1999.	Kriteriji kvalitete i čimbenici uspjeha promicanja zdravlja na radnom mjestu
1999.-2000.	Promicanje zdravlja na radnom mjestu u malim i srednjim poduzećima
2001.-2002.	Promicanje zdravlja na radnom mjestu u sektoru javne uprave
2002.-2004.	Implementacija infrastrukture za promicanje zdravlja na radnom mjestu
2004.-2006.	Zdravi rad u Europi koja stari
2005.-2007.	Širenje dobrog zdravlja na radu u zemljama istočne Europe
2007.-2009.	Move Europe - zdravi životni stil na radnom mjestu
2009.-2011.	Rad u skladu sa životom
2011.-2013.	Promicanje zdravlja na radu za osobe s kroničnim bolestima

Osim pokretanja inicijativa ENWHP je donio i nekoliko deklaracija kojima postavlja zajedničke ciljeve, viziju i misiju. Upravo je umrežavanje i povezivanje zemalja ključna uloga ENWHP-a, a kako bi se olakšala razmjena informacija i dobrih praksi.

Deklaracija iz Barcelone nastala je kao rezultat Treće europske konferencije o promicanju zdravlja na radnom mjestu održane 2002. godine u Barceloni. U Deklaraciji se ističe kako nema javnog zdravlja bez zdravlja na radnom mjestu, a da je organizacija rada u današnjem društvu jedna od većih, a možda i najveća socijalna determinanta zdravlja (18).

Uslijedio je Memorandum iz Cardiffa, Lisabonska izjava o zdravlju na radnom mjestu u malim i srednjim poduzećima, Luksemburška deklaracija, Edinburgška deklaracija i Deklaracija iz Brisela.

Demografske promjene su jedan od glavnih izazova s kojima se Europa suočava, što je prepoznato i u Europskoj strategiji 2020. (19).

Sveukupno starenje stanovništva Europe uvelike će se ogledati i u radno aktivnom stanovništvu te se procjenjuje da će do 2030. godine radnici u dobi od 55 do 64 godine činiti najmanje 30 % radne snage u mnogim europskim zemljama. Sa starenjem stanovništva dolazi i do povećanja dobi za odlazak u mirovinu u većini

europskih zemalja te će se mnogi radnici vjerojatno suočiti s duljim radnim vijekom. Za rješavanje tog problema, Strateški okvir za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu 2014.-2020. Europske unije posebno naglašava mjere za promicanje dobre prakse i poboljšanje uvjeta sigurnosti i zdravlja na radu za sve radnike (20).

PRIMJERI DOBRE PRAKSE U EUROPI

Do sada su razvijene brojne inicijative promicanja zdravlja na radnom mjestu u različitim zemljama Europske unije (EU). Europska mreža za promicanje zdravlja na radnom mjestu objavila je skup dostupnih alata i primjera u EU, kako bi potaknula diseminaciju i implementaciju primjera dobre prakse; neki od njih su prikazani u nastavku (21,22).

U Finskoj postoji alat **STEPS za dobrobit na radnom mjestu** koji je razvio Finski institut za zdravlje na radnom mjestu. To je kratak i jednostavan alat za promicanje zdravlja na radnom mjestu, a koristi se u pripremi, planiranju, realizaciji i evaluaciji promicanja zdravlja na radnom mjestu. Dio alata je i matrica za samoprocjenu i bodovanje prakse. Korišten je u sklopu edukacija na samom Finskom institutu za zdravlje na radnom mjestu te na radnim mjestima širom Finske (21).

Na principima promicanja zdravlja na radnom mjestu u Portugalu je pokrenut projekt **Aktivan i zdrav život na radnom mjestu**. Ovaj eksperimentalni projekt je uključivao ograničen broj tvrtki zajedno s lokalnim i regionalnim autoritetima iz područja zdravlja. Prije uključenja u projekt svaka tvrtka je prihvatiла pripremiti Izvještaj zdravstvenog stanja (*Health Status Report*) kao temelj za razvoj, implementaciju i evaluaciju tvrtkinog projekta za promicanje zdravlja na radnom mjestu. Osnovne komponente na kojima se radilo su: razvoj koncepta i principa promicanja zdravlja, stvaranje programa promicanja zdravlja i njegova evaluacija, bolja komunikacija, upravljanje stresom, pušenje i pasivno pušenje, prehrana i vježbanje. Odabранo je petnaest tvrtki, uz pet regionalnih tijela za zdravlje koji su u cilju imali provesti slične aktivnosti na regionalnoj razini. Svaka tvrtka osmisnila je svoju inicijativu promicanja zdravlja na radnom mjestu prema smjernicama predloženima od koordinatora projekta te su identificirali svoja individualna područja koja bi trebalo naglasiti (23).

Krugovi zdravlja na radnom mjestu (*Health Circles at the Workplace*) alat je razvijen u Njemačkoj, namijenjen stručnjacima u području zaštite zdravlja na radu, ali i menadžerima privatnih tvrtki, javnih organizacija i vlasti. Ovaj alat ima dvije glavne svrhe: koristiti informacije prikupljene od djelatnika tvrtki vezano uz

njihova iskustva i percepciju psihosocijalnih, fizičkih, okolišnih i organizacijskih čimbenika stresa koji utječe na zdravlje prepoznatih na radnom mjestu te koristi informacije za razvoj prijedloga i usmjerena kako bi se poboljšalo stanje identificiranih čimbenika a vezano uz tehničku i organizacijsku strukturu posla i individualno ponašanje. Ovaj se koncept temelji na kontinuiranom radu na poboljšanju; završetak jedne aktivnosti označava početak druge, čime upravljanje zdravljem postaje trajni proces unutar tvrtke (21).

U Ujedinjenom Kraljevstvu razvijen je alat **Zdravstvena aktivnost na radnom mjestu** (*WHAT Toolkit; Workplace Health Activity Toolkit*). Alat pruža informacije za motiviranje višeg menadžmenta ukazujući na dobrobiti promicanja tjelesne aktivnosti na radnom mjestu, motivacijske alate za djelatnike tvrtke i praktične smjernice kako tjelesna aktivnost može biti promovirana. U cilju ima podići razinu svijesti o dobrobiti koju tjelesna aktivnost ima na zdravlje srca, promicati jednostavnu i laganu tjelesnu aktivnost, nadopuniti inicijative i politike vezane uz zdravlje i sigurnost kao što su zdrava i pravilna prehrana i upravljanje stresom (21).

U Švedskoj djeluje organizacija **Feelgood** koja pruža zdravstvene usluge i savjetovanje drugim organizacijama. S ciljem poboljšanja mentalnog i tjelesnog zdravlja pruža usluge prema potrebama pojedine organizacije. Usluge uključuju medicinsku skrb, psihoterapiju i rehabilitaciju kao i razne aktivnosti vezane uz promicanje zdravlja na radnom mjestu i razvoj startegija za unaprjeđenje zdravlja. Pri tome promatra organizaciju posla, psihosocijalne faktore, edukacije i treninge, uključujući programe vježbanja i pristup dvorani za vježbanje. Za određene usluge *Feelgood* je 2000. godine nagrađen certifikatom osiguranja kvalitete (ISO 9001). Programi promicanja zdravlja podijeljeni su u tri koraka: procjena potreba određivanjem profila zdravlja (*Health Profile Test*), određivanje profila uvjeta rada (*Working Environment Profile*) i potom usuglašavanje o mjerama koje će se poduzeti. Provedene evaluacije nakon provedbi pokazale su kako su postignuti pozitivni rezultati održivi (24).

NACIONALNI PROGRAM „ŽIVJETI ZDRAVO“ - PROMICANJE ZDRAVLJA NA RADNOM MJESTU U HRVATSKOJ

Stanovništvo Hrvatske prati europske demografske trendove te se ubraja u „stara stanovništva“ s visokim udjelom stanovništva starijeg od 65 godina (25). Loše „demografsko zdravlje“ je značajan izazov za održivi razvoj društva u cijelini, ali i za sam zdravstveni sustav koji će morati odgovoriti na zdravstvene potrebe sve većeg broja starijeg stanovništva. Teret bolesti u najve-

ćoj mjeri nose kronične nezarazne bolesti (8) koje su stoga prioritetni zdravstveni problem u suvremenom svijetu, pa tako i u Hrvatskoj.

Hrvatski zavod za javnozdravstvo osmislio je program „**Živjeti zdravo**“ razvijen kao program promicanja i unaprjeđenja zdravlja stanovnika Republike Hrvatske promicanjem pravilne prehrane i tjelesne aktivnosti u cilju prevencije prekomjerne tjelesne mase i debljine te očuvanja mentalnog i spolnog zdravlja u različitim okruženjima. Nositelji provedbe programa su Ministarstvo zdravstva i Hrvatski zavod za javno zdravstvo, a provoditelji Hrvatski zavod za javno zdravstvo, županijski zavodi za javno zdravstvo, nevladine organizacije i udruge civilnog društva na lokalnim razinama (26).

Vlada RH u srpnju 2015. proglašila je „**Živjeti zdravo**“ Nacionalnim programom, a 2016. godine su za njegovu provedbu odobrena sredstva iz Europskog socijalnog fonda (ESF), u okviru programa “Učinkoviti ljudski potencijali” za razdoblje 2014.-2020.

Tri prioritetna područja djelovanja Nacionalnog programa „**Živjeti zdravo**“ usmjerena su na: pravilnu prehranu, tjelesnu aktivnost i prevenciju debljine, mentalno te spolno zdravlje.

Aktivnosti programa provode se u pet komponenti: Zdravstveno obrazovanje, Zdravlje i tjelesna aktivnost, Zdravlje i prehrana, Zdravlje i radno mjesto i Zdravlje i okoliš. One se sastoje od niza pojedinačnih projekata, a sadržajno odgovaraju gore navedenim područjima i provode se u zajednici uz aktivno sudjelovanje djece i mlađih, odraslih, radno sposobnih te starijeg stanovništva Republike Hrvatske (26).

Komponenta četiri **Zdravlje i radno mjesto** Nacionalnog programa „**Živjeti zdravo**“ usmjerena je na promicanje zdravlja na radnom mjestu. Središnja aktivnost ove komponente je provođenje projekta „**Tvrta prijatelj zdravlja**“ koji je usmjeren zaposlenicima i potiče uvođenje posebnih oznaka za radna okruženja koja zaposlenicima omogućuju usvajanje zdravih životnih navika, promiču zdravlje na radnom mjestu te iskazuju pozitivnu brigu o zdravlju djelatnika.

Svrha projekta je sveobuhvatno i cjelovito unaprjeđenje zdravlja na radnom mjestu edukacijom djelatnika, provedbom prilagodbi unutar radne sredine te jačanjem sposobnosti radno aktivne populacije za očuvanje i unaprjeđenje vlastitog zdravlja. Komponentom **Zdravlje i radno mjesto** naglasak je stavljena na zaštitu i unaprjeđivanje zdravlja na radnom mjestu, a samim time su, uz tvrtke, partneri u provedbi projekta županijski zavodi za javno zdravstvo, lokalna samouprava, Ministarstvo rada i mirovinskog sustava i Ministarstvo finansija (26).

Prvi korak u procesu dobivanja oznake „**Tvrta prijatelj zdravlja**“ čini nadzorni posjet tima stručnjaka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u tvrtku. Kako bi utvrdili ispunjava li tvrtka potrebne uvjete navedeni tim provodi ocjenjivanje radnog okruženja u sedam definiranih područja: prehrana, promicanje tjelesne aktivnosti, zaštita zdravlja djelatnika na radnom mjestu, zabrana pušenja, zabrana konzumacije alkohola, uređenje okoliša, zaštita zdravlja potrošača i klijenata. Za svako područje ocjenjuje se zadovoljava li tvrtka podkriterije (primjerice u kojoj mjeri je osiguran topli obrok unutar tvrtke, stimulira li tvrtka dolaske na posao pješice ili biciklom nagradama ili priznanjima, razina zabrane pušenja i sl.). Na temelju provedene evaluacije tim predlaže mјere za unaprjeđenje stanja te se prema utvrđenim potrebama tvrtke provode edukacijski moduli dostupni svim djelatnicima tvrtke.

Edukacijski moduli za djelatnike tvrtke uključuju definirane teme: pravilna prehrana, tjelesna aktivnost, zdravstvena ispravnost namirnica, zlostavljanje na radnom mjestu i upravljanje stresom, pušenje, alkohol, zlorporaba droga i kockanje, okoliš i zdravlje. Nakon zadovoljenja svih kriterija Hrvatski zavod za javno zdravstvo dodjeljuje tvrtki oznaku „**Tvrta prijatelj zdravlja**“ koja se dodjeljuje na razdoblje od dvije godine.

Uz edukacijske module Hrvatski zavod za javno zdravstvo pruža potporu tvrtkama u njihovim dalnjim koracima promicanja i unaprjeđenja zdravlja i svojim edukativnim materijalima i savjetima stručnjaka.

Do sada je šest tvrtki različitih područja djelovanja prepoznalo značenje promicanja i unaprjeđenja zdravlja svojih zaposlenika te prihvatiло sudjelovanje u projektu „**Tvrta prijatelj zdravlja**“, zadovoljilo kriterije i dobilo oznaku „**Tvrta prijatelj zdravlja**“: Croatia osiguranje d.d.; Nova TV d.d.; Hotel Adriana, Sunčani Hvar d.d.; Agencija za komercijalnu djelatnost d.o.o.; Ericsson Nikola Tesla d.d. i Strabag d.o.o. (27).

Stjecanjem oznake tvrke postaju konkurentnije na tržištu u smislu isticanja jedne od svojih strateških prednosti - svijest o promicanju zdravih stilova života, čime su vidljivije na tržištu kao i bliže potrošačima i korisnicima koji sve veću važnost pri odabiru daju i politici poslovanja tvrtki.

ZAKLJUČAK

Promicanje zdravlja na radnom mjestu, osim dobrobiti koje donosi za samog pojedinca (zaposlenika), doprinosi poslodavcima odnosno tvrtkama i organizacijama poboljšanjem učinkovitosti te direktnom i

indirektnom ekonomskom koristi, ali doprinosi i široj zajednici odnosno državama kojima je strateški alat u odgovoru na demografske promjene i suvremene izazove posljedično sve većem bremenu kroničnih nezaznajih bolesti.

Uspješna implementacija i održivost programa promicanja zdravlja na radnom mjestu ovise prije svega o konceptu programa, ali i o motiviranosti tvrtki da se u njih uključe. Osim već ranije spomenutih dobrobiti za tvrtke tome uvelike mogu pridonijeti dobra medijska promidžba i potpora politika koje mogu ponuditi modele poticaja tvrtkama za uključenje u ovakve programe (primjerice poreznim olakšicama).

Projekt „Tvrtka priatelj zdravlja“ dobar je put za razvoj kulture promicanja zdravlja na radnom mjestu u Hrvatskoj. Tvrtke u Hrvatskoj su zainteresirane za uključenje u provedbu projekta, a interes raste sa svakom novom tvrtkom koja postane „Tvrtka priatelj zdravlja“. Prostor za napredak ipak je velik, budući da je velik broj tvrtki još nedovoljno osvješten i informiran o svim prednostima koje nosi promicanje zdravlja na radnom mjestu.

Uspješnost provedbe pokazuje zadovoljstvo tvrtki kao i djelatnika koji su prošli kroz edukacijske module, vidljivo iz provedenih evaluacija radionica.

Potencijal ovakvog programa promicanja zdravlja na radnom mjestu je velik, a za njegovo ispunjenje potrebno je još raditi na većem angažmanu političara, medija i cjelokupne zajednice.

L I T E R A T U R A

1. Milanović SM. Promicanje zdravlja (*Health promotion*). Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2006; 2(6): str. od-do
2. World Health Organization. The Ottawa charter for health promotion: first international conference on health promotion, Ottawa, 21 November 1986. Geneva: WHO. 1986. Dostupno na URL adresi: <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/index1.html>, pristupljeno 29. siječnja 2018.
3. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO). Health promotion. Conferences. Dostupno na URL adresi: <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/en/>, pristupljeno 30.siječnja 2018.
4. World Health Organization (WHO). Shanghai declaration on health promotion in the 2030 agenda for sustainable development: ensuring sustainable health and well-being for all. Dostupno na URL adresi: <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/9gchp/shanghai-declaration.pdf?ua=1>, pristupljeno 29. siječnja 2018.

5. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO). Health promotion. Healthy cities. Dostupno na URL adresi: <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/9gchp/healthy-cities/en/>

6. Ujedinjeni narodi (UN), Ciljevi održivog razvoja (UN Sustainable Development Goals). Dostupno na URL adresi:

<http://www.un.org/sustainabledevelopment/development-agenda/>, pristupljeno 29. Siječnja 2018.

7. The Luxembourg Declaration on Workplace Health Promotion in the European Union, 2007. Dostupno na URL adresi:

http://www.enwhp.org/fileadmin/rs-dokumente/dateien/Luxembourg_Declaration.pdf; pristupljeno 25. siječnja 2018.

8. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2017. Dostupno na URL adresi:<http://apps.who.int/iris>, pristupljeno 25. siječnja 2018.

9. World Economic Forum in cooperation with Price Waterhouse Cooper. Working Towards Wellness: The Business Rationale. Geneva, Switzerland: World Economic Forum. 2008.

10. Shain M, Kramer DM. Health promotion in the workplace: framing the concept; reviewing the evidence. Occup Environ Med 2004; 61(7): 643-8.

11. Eakin JM. Commentary on: Polanyi MF, Frank JW, Shannon HS, Sullivan TJ, Lavis JN, Bertera RL. Promoting the determinants of good health in the workplace. Settings for health promotion: linking theory and practice. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 2000,138-60.

12. Arena R, Guazzi M, Briggs PD i sur. Promoting health and wellness in the work-place: a unique opportunity to establish primary and extended secondary cardiovascular risk reduction programs. Mayo Clinic Proceedings 2013; 88 (6): 605-17.

13. EdD Sparling PB. Worksite health promotion: principles, resources, and challenges. Prev Chronic Dis. 2010;7(1). Dostupno na URL adresi: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2010/jan/09_0048.htm, pristupljeno 1. veljače 2018.

14. Zakon o zaštiti na radu (NN 71/14, 118/14). Dostupno na URL adresi:https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014_06_71_1334.html , pristupljeno 30. siječnja 2018.

15. Hrvatski zavod za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu. Dostupno na URL adresi: <http://hzssr.hr/index.php/o-nama/>, pristupljeno 25. siječnja 2018.

16. Europska agencija za zaštitu i zdravje na radu (*European Agency for Safety and Health at Work, EU-OSHA*). Dostupno na URL adresi:<https://osha.europa.eu/en/about-eu-osha>.

17. Europska mreža za promicanje zdravlja na radnom mjestu (*The European Network For Workplace Health Promotion, ENWHP*). Dostupno na URL adresi: <http://www.enwhp.org/about-enwhp.html>pristupljeno 30. siječnja2018..

18. Barcelona Declaration - European Network For Workplace Health Promotion, 2002. Dostupno na URL adresi:http://www.enwhp.org/fileadmin/downloads/declaration_englisch_a3_01.pdf , pristupljeno 28. siječnja 2018.

19. European Commission (EC). Europe 2020: a strategy for smart, sustainable and inclusive growth. 3.3.2010. Dostupno na URL adresi: <http://ec.europa.eu/eu2020/pdf/COM>

PLET%20EN%20BARROSO%20%20%20007%20-%20Europe%202020%20-%20EN%20version.pdf, pristupljeno 31. siječnja 2018.

20. EU commission. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on an EU Strategic Framework on Health and Safety at Work 2014-2020. Brussel. 6.6.2016.

21. Vaandrager L, Raaijmakers T, van Capelleveen C. ENWHP Toolbox—A European collection of methods and practices for promoting health at the workplace. Woerden (Nederlanderna): NIGZ-Work & Health, 2004.

22. Criteria and Models of good Practice for Workplace Health Promotion in Small and Medium-Sized Enterprises, European Network for Workplace Health Promotion, 2001.

23. Active and Healthy Life at the Workplace, Portugal. Dostupno na URL adresi: <http://www.enwhp.org/fileadmin/downloads/models/SME-Project/Portugal/Active%20and%20Healthy%20Life%20at%20the%20Workplace.pdf>, pristupljeno 1. veljače 2018.

Healthy%20Life%20at%20the%20Workplace.pdf , pristupljeno 1. veljače 2018.

24. Feelgood, Sweden. Dostupno na URL adresi: <http://www.enwhp.org/fileadmin/downloads/models/SME-Project/Sweden/Feelgood.pdf>, pristupljeno 1. veljače 2018.

25. Procjene stanovništva Republike Hrvatske u 2016., Priopćenje Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske, rujan 2017. Dostupno na URL adresi: https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2017/07-01-03_01_2017.htm , pristupljeno 1. veljače 2018.

26. Nacionalni program „Živjeti zdravo“. Dostupno na URL adresi: <https://zdravstvo.gov.hr/UserDocsImages//Programi%20i%20projekti%20-%20Ostali%20programi//NP%C5%BDivjeti%20zdravo.pdf>, pristupljeno 28. siječnja 2018.

27. Tvrtka prijatelj zdravlja, HZJZ. Dostupno na URL adresi: [https://www.hzjz.hr/tag/tvrtka-prijatelj-zdravlja/pristupljeno 2. veljače 2018](https://www.hzjz.hr/tag/tvrtka-prijatelj-zdravlja/pristupljeno-2.veljače-2018).

S U M M A R Y

WORKPLACE HEALTH PROMOTION IN EUROPE AND IN CROATIA

D. JOVIČIĆ BURIĆ¹, D. ŠTIMAC GRBIĆ^{2,3}, LJ. MUSLIĆ¹, M. MARKELIĆ¹, S. KRTALIĆ¹, M. MATULIĆ⁴
and S. MUSIĆ MILANOVIĆ^{1,3}

¹Croatian Institute of Public Health, Division of Health Promotion, Zagreb, ²Croatian Institute of Public Health, Division of School Medicine Mental Health and Addiction Prevention, Zagreb, ³University of Zagreb, School of Medicine, Andrija Štampar School of Public Health, Zagreb, and ⁴External associate of the Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Croatiaa

Workplace health promotion enables improvement of health and overall employee well-being through changing risk factors and promoting healthy living. According the World Health Organization, chronic non-communicable diseases are the leading cause of death and disability in the world. They lead to reduced productivity and increased costs. In order to overcome this trend, the workplace is used as the main place to promote long-term behavioral changes aimed at improving health. Workplace health promotion activities bring multiple benefits, from those to the individual (employees) to those to the employers and ultimately to the wider community, and thereby these activities should be one of the central public health interests. This paper presents an overview of the concept of workplace health promotion, leading organizations in the field in Europe and Croatia, examples of good practice in Europe, and the workplace health promotion program in Croatia.

Key words: health promotion, workplace, programs

NONOBSTETRIC SPONTANEOUS RUPTURE OF THE UTERINE SUBSEROSAL MYOMA CORONARY ARTERY: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

DUBRAVKO HABEK¹, MARIO CENKOVČAN¹ and GORAN AUGUSTIN^{2,3}

¹*Sveti Duh University Hospital, Croatian Catholic University, Department of Obstetrics and Gynecology, Zagreb, Croatia, ²Zagreb University Hospital Centre, Department of Surgery, Zagreb, and*

³*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia*

This is a report of a case of arterial bleeding from spontaneous nonobstetric uterine myoma, with review of the literature. A 38-year-old multipara with myomatous uterus presented with spontaneous abdominal pain, nausea and malaise, free from comorbidities and abdominal trauma. After emergency diagnostic workup, urgent laparotomy with supracervical hysterectomy was performed with uneventful course. Hemoperitoneum resulting from spontaneous nonobstetric rupture of the uterine myoma artery is exceptionally rare. Despite its rarity, it should be included in the differential diagnosis of the known myomatous uterus, acute abdominal pain and nonobstetric hemoperitoneum.

Key words: acute abdomen, hemoperitoneum, uterine myoma, coronary artery

Address for correspondence: Professor Dubravko Habek, MD, PhD
 Department of Obstetrics and Gynecology
 Sveti Duh University Hospital
 Croatian Catholic University
 Sveti Duh 64
 10 000 Zagreb, Croatia
 Phone / Fax: 00385 1 3745 534
 E-mail: dubravko.habek@os.t-com.hr

INTRODUCTION

Although some published cases do not define artery or vein (1), only four cases of spontaneous nontraumatic nonobstetric rupture of uterine myoma artery have been reported in recent literature. Hemoperitoneum caused by acute arterial hemorrhage from the myoma is a very rare but life-threatening condition that requires urgent surgical intervention (2-5).

An extremely rare case of acute abdomen with massive hemoperitoneum caused by rupture of the subserosal myoma base artery is presented.

CASE PRESENTATION

A 38-year-old multipara (P2, Ab 1) with the known myomatous uterus presented to emergency unit with spontaneous abdominal pain, nausea and malaise, free

from comorbidities and abdominal trauma. On admission, the abdomen was sensitive, very painful on palpation. Ultrasound (US) and multi-slice computed tomography (MSCT) revealed a myomatous uterus, 12x6 cm in size, and hemoperitoneum. On admission to the department ward, the following findings were recorded: blood pressure 110/70, mild tachycardia up to 100/min; E 2.92; Hb 85; Htc 0.24; Plt 246; coagulation profile normal. An urgent exploratory lower midline laparotomy was indicated and revealed hematoses >2000 mL of blood and clots, and myomatous uterus with numerous myomas, with coronary artery rupture and pulsating hemorrhage observed at the base between two subserosal myomas of 6 and 7 cm in size, without torsion (Fig. 1). Considering the findings and the patient's age, supracervical hysterectomy with bilateral salpingectomy, abdominal lavage and drainage were performed. Postoperative findings: E 2.81; Hb 87; Htc 0.25; Plt 160. Intraoperatively, the patient received 900 mL of packed red blood cells (RBC), 250 mL of

fresh frozen plasma (FFP), 2 g tranexamic acid, and 3500 mL colloid and crystalloid solutions. The post-operative course was uneventful, while the pathologic finding showed fibromyoma.

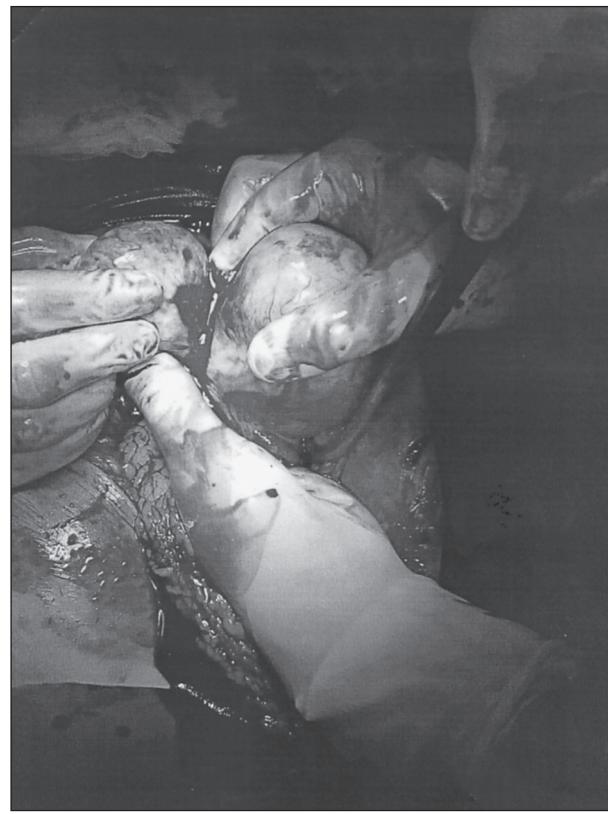


Fig 1. Coronary artery rupture of subserous uterine myoma.

DISCUSSION

Cases of nonobstetric spontaneous rupture of myoma vessels are clinical rarities. Around 100 cases of spontaneous myoma vein rupture have been described (6). Venous rupture is more frequently reported than arterial rupture (7). Distention induced by the growth of myoma, elevated intravascular or intra-abdominal pressure, and passive venous congestion have been implicated as the possible causes of vascular rupture (8,9). Cases of obstetric hemoperitoneum due to uterine vein or artery rupture during pregnancy have been reported (10).

Akahira *et al.* describe two cases of hemoperitoneum; one due to coronary vein rupture in a 34-year-old woman and another one due to arterial rupture in a 44-year-old woman with the development of hypovolemic shock (4). There are recent reports of rupture of the myoma arterial aneurysm of 6 cm in size with massive hemoperitoneum of 3000 mL in a 54-year-old woman with cardiorespiratory arrest and myomectomy (2) and of multiple myomectomies performed due

to hemoperitoneum caused by spontaneous venous variceal hemorrhage from a myoma in a 40-year-old woman (11). Chen *et al.* report on hemoperitoneum due to rupture of the superficial uterine artery on a subserosal myoma in a 22-year-old woman. The patient underwent laparoscopic myomectomy and received 14 units of packed RBC and 8 units of FFP due to 3000 mL of blood in the abdominal cavity (3). Also, a case of sudden lethal outcome due to hemorrhage from a subserosal node ruptured vein in a 28-year-old woman with tuberous sclerosis is described (8).

In premenopausal women with known leiomyoma, although extremely rare, with no history of trauma, pregnancy, or other findings, spontaneous bleeding from uterine leiomyoma should be included in the differential diagnosis. In cases with spontaneous abdominal pain and hemoperitoneum an ectopic extra-uterine pregnancy, rupture of corpus luteum, adnexal torsion or torsion of a fibroma, and secondly rupture of an ovarian tumor or intracystic hemorrhage should be excluded first. A negative β HCG result and abdominal ultrasound eliminate these diagnoses. Massive hemoperitoneum and hemorrhagic shock are indications for resuscitation and urgent surgical intervention. In a hemodynamically stable patient, urgent diagnostic workup includes the US, MSCT or MRI of the abdomen/pelvis and laboratory testing of hemogram and coagulation profile. Preserving myomectomy or hysterectomy depends on the patient age and reproductive status. None of the studies suggests the potential predisposing risk factors for the occurrence of spontaneous rupture of uterine myoma arteries, since clinical presentation developed from the young age through the menopause (2-5,8). Considering the potential life-threatening state, due attention should be paid to this rare clinical entity in women with known uterine myomas and sudden pelvic pain.

R E F E R E N C E S

1. Gulati N, Raman S, Srinivasan M, Bakour S. Rare gynaecological emergency: massive intraperitoneal haemorrhage from spontaneous rupture of a superficial vessel on a large leiomyoma. BMJ Case Rep 2016; 2016. pii: bcr2015212576. doi: 10.1136/bcr-2015-212576.
2. Tajima S, Yonezawa I, Waki M, Hoshi S. Massive hemoperitoneum following spontaneous rupture of an arterial aneurysm overlying a uterine myoma. Int J Clin Exp Med 2015; 8: 3002-5.
3. Chen CH, Lin JY, Tzeng CR, Chiu LH, Liu WM. Hemoperitoneum secondary to rupture of a superficial uterine artery overlying a subserous myoma with no predisposing factors in a young woman. Taiwan J Obstet Gynecol 2013; 52: 133-4.

4. Akahira J, Ito K, Nakamura R, Yajima A. Massive intra-peritoneal hemorrhage and hypovolemic shock due to rupture of a coronary vessel of a uterine leiomyoma: a report of two cases. *Tohoku J Exp Med* 1998; 185: 217-22.
5. Horowitz E, Dekel A, Feldberg D, Rabinerson D. Massive hemoperitoneum due to rupture of an artery overlying uterine leiomyoma: a case report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 408-9.
6. Danikas D, Theodorou SJ, Kotrotsios J, Sills C, Cordero PE. Hemoperitoneum from spontaneous bleeding of a uterine leiomyoma: a case report. *Am Surg* 1999; 65: 1180-2.
7. Fontarensky M, Cassagnes L, Bouchet P et al. Acute complications of benign uterine leiomyomas: treatment of intraperitoneal haemorrhage by embolisation of the uterine arteries.
8. Ihama Y, Miyazaki T, Fuke C. Hemoperitoneum due to rupture of a subserosal vein overlying a uterine leiomyoma. *Am J Forensic Med Pathol* 2008; 29: 177-80.
9. Jain P, Pradhan P, Cietak KA, Anyanwu L. Acute abdomen following spontaneous variceal rupture overlying uterine leiomyoma. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 589.
10. Habek D. Intraoperative spontaneous rupture of uterine varicose vein. *Acta Clin Croat* 2017; 56: 821-2.
11. Kassegne I, Kolani K, Tchangai B, Kanassoua K, Adabara K, Alassani F. Myomectomies for massive hemoperitoneum from spontaneous bleeding of a uterine myoma. *J Surg Case Rep* 2017; 2017(7): rjx127. doi: 10.1093/jscr/rjx127.

S A Ž E T A K

NEOPSTETRIČKI SPONTANI RAZDOR KORONARNE ARTERIJE MATERNIČNOG SUBSEROZNOG MIOMA: PRIKAZ BOLESNICE I PREGLED LITERATURE

D. HABEK¹, M. CENKOVČAN¹ and G. AUGUSTIN^{2,3}

¹Klinička bolnica Sveti Duh, Hrvatsko katoličko sveučilište, Klinika za opstetriciju i ginekologiju, Zagreb,

²Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za kirurgiju, Zagreb i ³Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Prikazan je slučaj i literturni pregled spontanih neopstetričkih arterijskih krvarenja materničnih mioma. Bolesnica, 38-godišnja višerotkinja s miomatoznim maternicom u anamnezi, zaprimljena je sa spontanim bolovima, mučninom i slabošću, bez podataka o trbušnoj traumi, bez komorbiditeta. Nakon hitne obrade učinjena je hitna laparotomija sa supracervikalnom histerektomijom. Kako je hemoperitonej zbog spontanoga neopstetričkog razdora arterije materničnih mioma iznimno rjeđak, akutna trbušna bol s neopstetričkim hemoperitonejem može upraviti dijagnozu u tom smjeru.

Ključne riječi: akutni trbušni bol, hemoperitonej, miom maternice, koronarna arterija

KARCINOM BUBREGA I AUTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BUBREŽNA BOLEST

TIHANA ŠIMUNDIĆ¹, JOSIP PASINI¹, LJUBICA BUBIĆ FILIPI² i TAJANA TURK³

Klinički bolnički centar Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju, Osijek, Klinički bolnički centar Zagreb, ¹Klinika za urologiju, Zavod za transplantaciju bubrega, ²Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Zagreb i ³Klinički bolnički centar Osijek, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Karcinom bubrega je rijetka komplikacija autosomno dominantne policistične bubrežne bolesti (ADPBB). Prikazujemo 63-godišnjeg pacijenta s ADPBB, karcinomom bubrega i bubrežnom funkcijom koja je bila očuvana sve do nefrektomije. Pacijent je od 2012. g. pod kontrolom urologa pri Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, jer je radiološkom obradom verificirana solidna tvorba desnoga bubrega koja je morfološki izgledala kao onkocitom. Bolesnik je od ranije znao da ima policističnu bolest bubrega i jetre. Od subjektivnih poteškoća navodio je samo povremenu lumbalnu bol. Svi laboratorijski nalazi bili su potpuno uredni. Tijekom kontrola uočen je rast tvorbe u desnom bubregu uz očuvanu bubrežnu funkciju, te je bolesniku predložena nefrektomija za koju se nije odmah odlučio. No, kada je pristao, učinjena je desnostrana radikalna nefrektomija. Radilo se o karcinomu bubrega, tipa svjetlih stanica, koji je klasificiran kao pT3aN0MX. U prva tri poslijeoperacijska dana dolazi do porasta kreatinina do 165 µmol/L. U trenutku otpusta iz bolnice kreatinin je bio 132 µmol/L, ureja 9,8 mmol/L. Tri mjeseca nakon kirurškog zahvata kreatinin je stabilan na 135 µmol/L, a kontrolni MSCT toraksa, abdomena, zdjelice, UVZ trbuha i rendgenogram srca i pluća su, osim poznatih cističnih promjena na jetri i lijevom bubregu, uredni. Dalje su pacijentu preporučene redovite urološke kontrole, a zbog jasne bubrežne insuficijencije koja se razvila nakon nefrektomije preporučene su i redovite kontrole nefrologa.

Ključne riječi: karcinom bubrega, bubrežna insuficijencija, autosomno dominantna policistična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Tihana Šimundić, dr. med.
Medicinski fakultet Osijek
Katedra za patofiziologiju
Hutlerova 4
31 000 Osijek, Hrvatska
Tel: +385 31 511 715
E-pošta: tihanasego@yahoo.com

UVOD

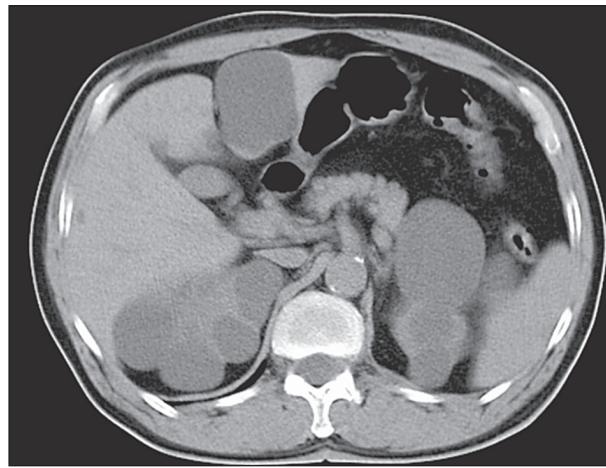
Autosomno dominantna policistična bubrežna bolest (ADPBB) je monogenski poremećaj koji nastaje zbog mutacije gena na 16. ili 4. kromosomu. Radi se o najčešćoj nasljednoj cističnoj bubrežnoj bolesti čije su glavno obilježe brojne obostrane bubrežne ciste i koja u gotovo 50 % oboljelih završava završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (1). Također se mogu naći različite ekstrarenalne manifestacije: ciste u jetri, gušteraci i na jajnicima, divertikuli kolona, intrakranijske aneurizme, različite promjene na srčanim zališcima i hipertrofija lijeve klijetke.

Osim kronične bubrežne bolesti, od bubrežnih manifestacija ADPBB-a često se nađu hipertenzija, nefrolitijaza, hematurija, proteinurija, lumbalna bol te urinarne infekcije. Za razliku od toga, karcinom bubrega se smatra rijetkom komplikacijom ADPBB. Prema dostupnim podatcima incidencija karcinoma bubrega je podjednaka u bolesnika s ADPBB u usporedbi s općom populacijom, a u usporedbi bolesnika s ADPBB i završnim stadijem bubrežne bolesti (ESRD) u odnosu na sve ostale pacijente s ESRD je i nešto niža (2). Malobrojni su primjeri bolesnika s ADPBB i urednom bubrežnom funkcijom u kojih je otkriven karcinom bubrega (3).

Cilj prikaza ovog bolesnika je ukazati na kliničke, dijagnostičke i terapijske specifičnosti dijagnoze karcinoma bubrega u bolesnika s ADPBB, koji istovremeno ima u potpunosti očuvanu funkciju bubrega. U izradi prikaza bolesnika korištena je medicinska dokumentacija bolesnika kao i baze podataka (Pub-Med, EM-base).

PRIKAZ BOLESNIKA

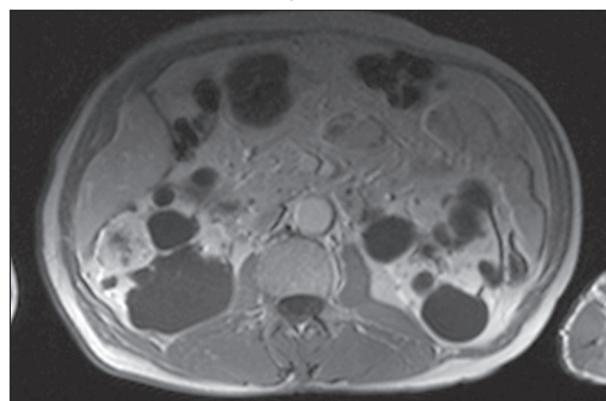
Bolesnik, tada u dobi 59 godina, javio se prvi puta na pregled urologu na Kliniku za urologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb 2012. godine zbog ekspanzivne tvorbe desnog bubrega. U obiteljskoj anamnezi navodi da više članova obitelji ima policističnu bubrežnu bolest, ali da nitko nije bio liječen bilo kojom metodom nadomeštanja bubrežne funkcije. U osobnoj anamnezi ima samo arterijsku hipertenziju koja je dobro kontrolirana beta-blokatorom. Sam bolesnik navodi da mu je još od 2009. godine poznato da ima policistične bubrege i ciste u jetri. To je bilo verificirano ultrazvučnim pregledom abdomena. Tada je bila postavljena i sumnja na tumorsku tvorbu desnog bubrega te je dodatno učinjena i nativna kompjutorizirana tomografija (CT) kojom nije bilo potvrđeno postojanje tumorske tvorbe (sl. 1). Bubrežna funkcija, kao i kompletni laboratorijski nalazi



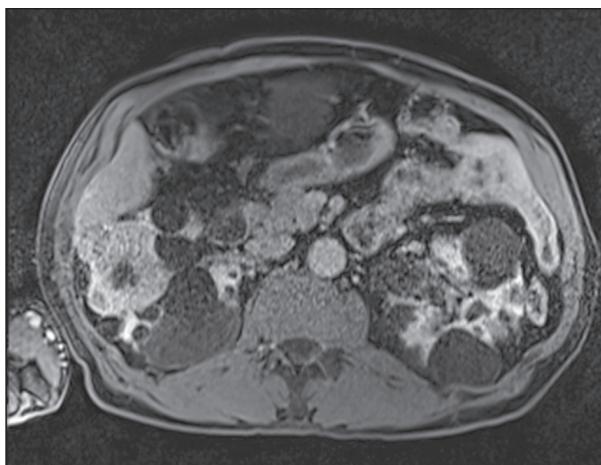
Sl. 1. Inicijalni nativni CT trbuha iz 2009. g., s multiplim cistama obih bubrega i oba jetrena režnja. Nativnim CT-om nije bila potvrđena sumnja na tumorski proces.

krv i urina, bili su potpuno uredni. Kako je bolesnik od 2009. godine bio subjektivno dobro, nije sejavlja na bilo kakve liječničke preglede sve do početka 2012. godine kada je počeo osjećati lumbalne bolove desno te je tada bio po prvi puta upućen urologu. Osim povremenih lumbalnih bolova, bolesnik nije imao bilo kakve druge simptome koji bi bili suspektni na tumorski proces. Tada je učinjena i magnetska rezonancija trbuha (sl. 2) kojom su se prikazale od ranije poznate cistične lezije jetre, u blagom porastu – najveća je bila 75 mm, te policistični bubrezi sa solitarnom ekspanzivnom tvorbom u srednjem dijelu desnog bubrega. Ta

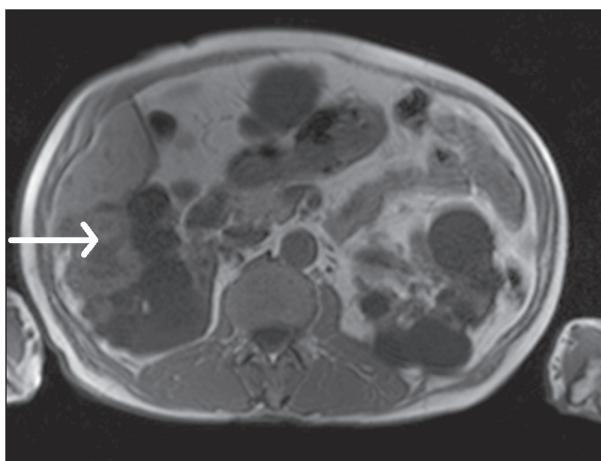
tvorba je tada bila manja od četiri centimetra, s postkontrastnom heterogenom opacifikacijom. Oba bubrega su bila povećana (desni bubreg 19x10 cm, lijevi bubreg 12x7 cm), a najveća cista u desnom bubregu je 75 mm, a u lijevom 67 mm. S obzirom na smještaj tumorske tvorbe (srednji dio bubrega) već je tada bilo jasno da neće biti moguće učiniti poštredni kirurški zahvat. Pacijent je o svemu bio informiran, no odbijao je mogućnost operacije. U idućim kontrolama i dalje se prati porast promjera tvorbe u desnom bubregu uz prominiranje izvan konture desnog bubrega. Pacijent i dalje od subjektivnih poteškoća navodi samo lumbalne bolove desno, a laboratorijski nalazi urina i seruma su u potpunosti uredni. No, sredinom 2015. godine magnetskom rezonancijom trbuha prati se porast oba bubrega: desni je 20 cm, a lijevi 16 cm, a također i porast tumorske tvorbe koja tada mjeri više od 6 centimetara sa suspektne dvije nove lezije u istom bubregu (sl. 3). S obzirom na način opacifikacije sa centralnim stelatnim ožiljkom, radiolog je postavio sumnju na onkocitom (sl. 4). Niti tada pacijent nije pristao na operativni zahvat. No, u prosincu 2015. godine pacijent ipak pristaje na kirurški zahvat. Učinjena je desnostrana radikalna nefrektomija. Zahvat je protekao uredno. Patohistološki nalaz je pokazao da se radilo o karcinomu bubrega, tip svijetlih stanica, nuklearnog gradusa 2, promjera 6,5 cm koji je s obzirom na početnu invaziju masti renalnog sinusa klasificiran kao pT3aN0MX. U prva tri poslijeoperacijska dana dolazi do porasta kreatinina do 165 µmol/L. U trenutku otpusta iz bolnice kreatinin je bio 132 µmol/L, ureja 9,8 mmol/L. Na urološkoj kontroli tri mjeseca nakon kirurškog zahvata kreatinin je stabilan na 135 µmol/L, a kontrolni MSCT toraksa, abdomena, zdjelice, UZV trbuha i rendgenogram srca i pluća su, osim poznatih cističnih promjena na jetri i lijevom bubregu, uredni. Pacijent je subjektivno dobro, žali se jedino na povremenu nikturiju. S obzirom na patohistološki nalaz pacijentu su preporučene redovite urološke kontrole, a zbog jasne bubrežne insuficijencije koja se razvila nakon nefrektomije preporučene su i redovite kontrole nefrologa.



Sl. 2. Magnetska rezonancija iz 2012. g., kojom je bila verificirana tumorska tvorba desnoga bubrega promjera 37 mm, s postkontrastnom heterogenom opacifikacijom



Sl. 3. Magnetska rezonancija trbuha od sredine 2015. g. tumorska tvorba desnog bubrega mjeri više od 6 cm uz suspektne dvije nove lezije na periferiji tumorske tvorbe



Sl. 4. Magnetska rezonancija trbuha od sredine 2015. g. centralni stelatni ožiljak tipičan za onkocitom

RASPRAVA

Bez obzira na još uvijek podijeljena mišljenja o povezanosti i učestalosti karcinoma bubrega u bolesnika s ADPBB danas se ipak smatra kako je to rijetka komplikacija ADPBB (4-6), za razliku od izrazito velike incidencije u bolesnika sa stečenom cističnom bubrežnom bolešću u sklopu završnog stadija kronične bubrežne bolesti. No, ako se javi, karcinom burega u bolesnika s ADPBB ima neke osobitosti: tumori su češće bilateralni, multicentrični, sarkomatoidni, češće papilarni nego tip svijetlih stanica, a bolesnici su često febrilni s medijanom pojave karcinoma u 45. godini života (5,7-9). Postavljanje dijagnoze tumora bubrežnog u sklopu ADPBB može biti otežano, jer su neki od simptoma koji su karakteristični za karcinom bubrežnog izrazito učestali u gotovo svih bolesnika s ADPBB. Kompleksne ciste, hematurija i lumbalna bol su uobi-

čajena problematika bolesnika s ADPBB, ali isto tako i mogući simptomi karcinoma bubrežnog. Stoga se veća pažnja mora obratiti simptomima poput gubitka tjelesne mase, anoreksiju i umor ili brzu dinamiku kompleksnih cista u bubrežnog. U tome nam pomažu osim standardnog ultrazvučnog pregleda trbuha, i magnetska rezonancija (MR) i kompjutorizirana tomografija (CT) s kontrastom. MR se ipak smatra nešto superiorijom metodom.

Većina dostupnih podataka o povezanosti ADPBB i karcinoma bubrežnog odnosi se na pacijente koji su u završnom stadiju bubrežnog zatajenja (10,11), dok su primjeri bolesnika s ADPBB, karcinomom bubrežnog i urednom bubrežnom funkcijom sporadični (3,12). Upravo zbog toga smo odlučili prikazati takvog bolesnika. Specifičnost karcinoma bubrežnog u ovog bolesnika je i činjenica da tumor nije bio bilateralan, nije bio multicentričan, bio je karcinom svjetlih stanica i javio se u starijoj životnoj dobi. Također je bila neobična odsutnost gotovo bilo kakvih simptoma, pacijent se žalio jedino na povremene bolove desno lumbalno. U dijagnostičkom smislu bilo je nekih nedoumica u vezi radioloških metoda koje su bile učinjene u nekoliko različitih ustanova, s kontrastom ili bez kontrasta, potom radiološka sumnja na onkocitom i to da se pokazalo da CT bez kontrasta nije imao dijagnostičku vrijednost u potvrđi tumora. Za razliku od toga, MR i CT s kontrastom su se pokazali kao metode izbora u potvrđi dijagnoze. S obzirom na lokalizaciju tumora od početka je bilo jasno da neće biti moguć konzervirajući zahvat te da je za očekivati da će desnostrana nefrektomija pridonijeti ranijem zatajenju bubrežnog. Upravo je zbog toga pacijent od početka odbijao mogućnost nefrektomije, iako je o svemu bio informiran. U konačnici kada je pristao, učinjena je radikalna desnostrana nefrektomija uz razvoj blagog stupnja bubrežnog zatajenja koje će dalje zahtijevati nefrološke kontrole. S obzirom da je patohistološki uočena početna invazija masti renalnog sinusa, preporučene su i daljnje urološke kontrole.

ZAKLJUČAK

Možemo ustvrditi da je ovo primjer bolesnika koji je u kliničkom, laboratorijskom, radiološkom i patohistološkom smislu iznimka od onoga što se najčešće viđa u bolesnika s ADPBB i karcinomom bubrežnog. Uvezvi u obzir i činjenicu da je nekoliko godina odbijao predloženu nefrektomiju, ishod je uglavnom povoljan za prikazanog bolesnika. Istočemo važnost potrebe za individualnim pristupom, poseban oprez u bolesnika s oskudnom kliničkom slikom i važnost razumijevanja različitih radioloških metoda u prikazu ekspanzivnih procesa.

L I T E R A T U R A

1. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J i sur. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Engl J Med* 1990; 323(16): 1085-90.
2. Wetmore JB, Calvet JP, Yu AS i sur. Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol - JASN* 2014; 25(10): 2335-41.
3. Huh H, Jo AH, Yi Y i sur. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma in the autosomal dominant polycystic kidney disease patient with preserved renal function. *Korean J Intern Med* 2017; 32(6): 1108-11.
4. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Engl J Med* 2008; 359(14): 1477-85.
5. Keith DS, Torres VE, King BF, Zincki H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN* 1994; (9): 1661-9.
6. Patel P, Horsfield C, Compton F, Taylor J, Koffman G, Olsburgh J. Native nephrectomy in transplant patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann Royal Coll Surg Engl* 2011; 93(5): 391-5.
7. Chang YL, Chung HJ, Chen KK. Bilateral renal cell carcinoma in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Chinese Med Ass - JCMA* 2007; 70(9): 403-5.
8. Algaba F. Renal adenomas: pathological differential diagnosis with malignant tumors. *Advs Urol* 2008; 2008: 974848. Published online 2008 Oct 8.
9. Wang KL, Weinrach DM, Luan C i sur. Renal papillary adenoma--a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2007; 38(2): 239-46.
10. Hajj P, Ferlicot S, Massoud W i sur. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology* 2009; 74(3): 631-4.
11. Nishimura H, Ubara Y, Nakamura M i sur. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(1): 165-8.
12. Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Fujishima F i sur. Bilateral papillary renal cell carcinoma and angiomyolipoma in the patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: case report of two cases and literature review. *Pol J Pathol* 2013; 64(4): 303-7.

S U M M A R Y

RENAL CELL CARCINOMA IN THE AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

T. ŠIMUNDIĆ¹, J. PASINI¹, LJ. BUBIĆ-FILIPI² and T. TURK³

Osijek University Hospital Centre, J. J. Strossmayer University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Nephrology, Osijek, Zagreb University Hospital Centre, ¹Department of Urology, Department for Kidney Transplantation, ²Department of Internal Medicine, Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Kidney Transplantation, Zagreb and ³Osijek University Hospital Centre, Department for Diagnostic and Interventional Radiology, J. J. Strossmayer University in Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia

Aim: The aim of this case report is to point out the specificity of clinical, diagnostic and therapeutic approach to the patient with the autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), renal cell carcinoma along with preserved kidney function. We used patient medical chart, as well as relevant literature from online medical databases (PubMed, EM-base). **Case report:** We describe a case of a 63-year-old patient with ADPKD, renal cell carcinoma and preserved kidney function until nephrectomy. ADPKD along with hepatic cysts has been known since 2009. Because of the suspicious renal mass detected by ultrasound, non-contrast computed tomography (CT) was performed in 2009, which did not confirm the presence of renal tumor. In 2012, the patient suffered right-flank pain and therefore underwent contrast CT and magnetic resonance imaging (MRI), which confirmed renal tumor that morphologically seemed like oncocytoma. For that reason, he has been under urologist supervision ever since 2012. Laboratory blood and urine test results were within the normal range all the time and the patient only complained of right-flank pain. Further follow up revealed enlargement of the renal mass on MRI and contrast CT. The patient was informed about his condition from the beginning, but he did not accept nephrectomy. However, in December 2015, he agreed and radical nephrectomy of the right kidney was performed. Histopathologic report showed that it was a clear renal cell carcinoma, 6,5x5x5cm, pT3aN0MX (tumor invaded renal sinus fat). In the first three postoperative days, a decline in kidney function was observed, with serum creatinine up to 165 µmol/L. At patient discharge from the hospital, creatinine was 132 µmol/L and urea 9.8 mmol/L. Three months after the operation, serum creatinine was stable (135 µmol/L) and multi-slice CT of the thorax, abdomen and pelvis was normal. Regarding the histopathologic report, the patient was advised to present for follow up by both urologist and nephrologist because of the evident kidney failure that had begun after nephrectomy. **Discussion:** Renal cell carcinoma is an infrequent complication of ADPKD. It does not occur with increased frequency when compared to the general population. The diagnosis of renal cell carcinoma is more difficult to establish in ADPKD than in the general population since findings such as hematuria, flank mass, or complex cysts are common in ADPKD in the absence of malignancy. Malignancy should be suspected if the patient complains of systemic signs and symptoms (fever, anorexia, fatigue, weight loss) or if there is rapid growth of a complex cyst. However, there are several characteristics of renal cell carcinoma in ADPKD, i.e. fever, and tumors are more often bilateral, multicentric and sarcomatoid. CT scanning with contrast and MRI are often able to distinguish malignancy from a complex cyst. MRI is considered to be superior to CT in detecting renal cancers. Considering that clinical, radiological and histologic presentation of renal cell carcinoma in this case report was rather unusual, along with the fact that the patient had refused nephrectomy for several years, we can conclude that the outcome is principally favorable for the patient. **Conclusion:** We present an instructive case of renal cell carcinoma in a patient with ADPKD. Clinical presentation, radiological and histologic characteristics are different from the usual presentation of renal cell carcinoma in ADPKD. It is necessary to keep in mind an individual approach.

Key words: renal cell carcinoma, kidney failure, autosomal dominant polycystic kidney disease

HEMORRHAGIC SHOCK DUE TO INTRACOITAL VAGINAL RUPTURE IN CASES OF GONADAL DYSGENESIS (46 XX)

DUBRAVKO HABEK, MARKO DRAGIĆ and KREŠIMIR ŽIVKOVIĆ

*Sveti Duh Clinical Hospital, Croatian Catholic University, Department of Obstetrics and Gynecology,
Zagreb, Croatia*

We report on hemorrhagic shock due to intracoital vaginal rupture in a sporadic case of gonadal dysgenesis with uterine and bilateral oviduct aplasia (46 XX) verified during laparoscopy. Resuscitation with primary wound sutures was performed with full recovery.

Key words: vaginal rupture, hemorrhagic shock, gonadal dysgenesis, uterine and oviduct aplasia, ovarian hypoplasia

Address for correspondence: Professor Dubravko Habek, MD, PhD

University Department of Obstetrics and Gynecology
Sveti Duh Clinical Hospital
Croatian Catholic University
Sveti Duh 64
10 000 Zagreb, Croatia
E-mail: dubravko.habek@os.t-com.hr

INTRODUCTION

Life-threatening conditions in urgent adolescent gynecology, such as hemorrhagic shock, may be due to acute intra-abdominal hemorrhage with acute abdomen syndrome (ectopic pregnancy, corpus luteum hemorrhage) or spontaneous or violent external hemorrhage (metrorrhagia, intracoital rupture), and require surgical therapy with resuscitation (1).

Gonadal dysgenesis (GD) is one of the main causes of primary amenorrhea and is most commonly caused by Turner's or Swyer syndrome. Ovarian, gonadal dysgenesis is a disorder of sexual development. GD is characterized by incomplete or defective formation of the gonads due to either structural or numerical anomalies of sex chromosomes or mutations in the genes involved in the development of the gonad with complex clinical findings (2). müllerian duct anomalies are very rare in GD, such as partial or total genital aplasia or complex Rokitansky-Hauser syndrome, sporadically described in the literature (3,4).

We report on hemorrhagic shock due to intracoital vaginal rupture in a sporadic case of gonadal dysgenesis with uterine and oviduct aplasia (46 XX).

CASE REPORT

A 21-year-old amenorrheic patient was admitted to the emergency gynecologic department because of severe vaginal bleeding. Her medical history was unremarkable. Upon arrival, her clothes were covered with blood, as were her legs and abdomen. The patient was alert, with somnolence, hypotension (BP 90/50), tachycardia (140 /min), with massive arterial colporrhagia. Initial approach included intravenous fluids (1000 mL Ringer lactate and 500 mL colloid solution containing 10% hydroxyethyl starch) and tranexamic acid 2 g intravenously. She reported coitus two hours before and bleeding since then. She had never menstruated and had only one gynecologic examination in her life at the age of 20 years, which was suspicious of uterine agenesis. Gynecologic pelvic examination was impossible due to pelvic pain and patient distress. Emergency ultrasound examination did not show adnexa and uterus but showed some fluid in the pelvis. Physical examination showed no pubic and armpit hair and stage I mammary development on Tanner scale. She was 170 cm tall weighing 49 kg without any typical features of Turner's syndrome. Laboratory findings revealed acute severe secondary posthemorrhagic anemia (erythrocytes $1.2 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 64 g/L, hematocrit 0.16 L/L) and normal coagulation parameters.

Considering heavy vaginal bleeding and hemorrhagic shock, we suggested urgent operation, which was accepted by the patient. Our initial diagnosis was intracoital vaginal rupture due to rudimentary vagina as part of Mayer-Küstner-Hauser-Rokitansky syndrome according to patient history and primary findings. After endotracheal anesthesia, we performed vaginal examination, which revealed rupture of the right vaginal wall 6x2 cm with arterial hemorrhage (Fig. 1).



Fig. 1. Intracoital vaginal rupture.

Contrary to our expectation, vagina was normal in size (9 cm) and two transverse fingers in diameter. External genitals were normal. We placed sutures on vaginal wall, which stopped bleeding. After optimal hemostasis was achieved, laparoscopy revealed some blood in the pelvis, uterine aplasia, fallopian tube aplasia and hypoplastic ovaries (U5b C4 V0 by ESHRE classification) (5) (Fig. 2). During the operation, the patient received 2500 mL of crystalloid solution and 750 mL of erythrocyte concentrate.

After initial postoperative period, we obtained detailed patient medical history. She had never menstruated, was generally of good health. She had only one gynecologic examination but she had no follow up or recommended testing after her first visit. Her family history was inconspicuous. Her mother did not take any diethylstilbestrol during pregnancy nor received chemo- or radiotherapy. The patient did not suffer any

hearing loss or other body anomalies. Considering uterine agenesis with hypoplastic ovaries and normal vagina, we opted to do laboratory tests and peripheral blood karyotyping (46 XX). Hormonal profile showed hypergonadotropic hypogonadism (Table 1). We recommended hormone replacement therapy, supplementation with vitamin D and higher Ca intake for prevention of osteoporosis. We also recommended diagnostic biopsy of streak gonads, but the patient refused any further investigation and treatment. On the third postoperative day, she left the hospital healthy.



Fig. 2. Laparoscopic findings of uterine and bilateral oviduct aplasia.

Table 1. Postoperative laboratory findings

Estrogen	102 pmol/L	Low
Progesterone	1.31 nmol/L	Low
Prolactin	310 mIU/L	Normal
Testosterone	2.18 nmol/L	Normal
DHEA-S	11.1 µmol	Elevated
FSH	46.42 U/L	Elevated
LH	13.06 U/L	Elevated

DHEA-S = dehydroepiandrosterone sulfate; FSH = follicle-stimulating hormone; LH = luteinizing hormone

DISCUSSION

Verified normal karyotype (46 XX) with hypergonadotropic hypogonadism and U5b C4 V0 classified anomaly indicated diagnosis of sporadic ovarian dysgenesis, also known as pure ovarian dysgenesis with primary amenorrhea and müllerian duct anomalies in our case (3,5). Anecdotally, intraoperative (for vital indications) findings verified uterine and fallopian tube aplasia with hypoplastic ovaries. The association of gonadal dysgenesis with aplastic or hypoplastic müllerian duct anomalies is extremely rare (3,4).

There are very few case reports of XX 46 gonadal dysgenesis and most of them are related to familial gonadal dysgenesis. According to Pertusa and Palacios, the most important issues are long-term lack of estrogen and sterility (6). Sterility in most cases remains unsolved issue. Lack of estrogen is preventable with hormone therapy, however, early osteoporosis remains an important issue. According to Ropke *et al.*, important part of further management is ovarian biopsy because ovarian tissue can have different karyotype than peripheral blood karyotype, thus carrying an increased risk of dysgerminoma (7). The highest risk of ovarian dysgerminoma is in 46 XY ovarian dysgenesis because of Y region. The risk of ovarian dysgerminoma in XX 46 ovarian dysgenesis is unknown and rarely described due to very few cases reported. To conclude, there is no evidence-based recommendation for early gonadectomy in 46 XX ovarian dysgenesis, however, a reasonable approach would be to perform ovarian biopsy and ultrasound follow up once a year (8,9).

Possible concomitant hypoplasia of other female genitalia can be the cause of intracoital rupture of vagina and hemorrhagic shock development, although in this case the vagina was of normal dimensions. A rare case of concomitant genital tract anomalies with ovarian dysgenesis is presented.

R E F E R E N C E S

1. Habek D, Karša M, Kalajžić T. Clinical evaluation of paediatric and adolescent gynecology in Clinical Hospital Osijek. Gynaecol Perinatol 2005; 14: 145-8.
2. McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE *et al.* State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. Int J Pediatr Endocrinol 2014; 2014 (1): 4. doi: 10.1186/1687-9856-2014-4. Epub 2014 Apr 14.
3. Oppelt PG, Lermann J, Strick R *et al.* Malformations in a cohort of 284 women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH). Reprod Biol Endocrinol 2012; 57: 4-7.
4. Bousfiha N, Errarhay S, Saadi H, Ouldim K, Bouchikhi C, Banani C. Gonadal dysgenesis 46, XX associated with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: one case report. Obstet Gynecol Intern 2010; 1-3. doi:10.1155/2010/847370
5. Di Spiezio Sardo A, Campo R, Gordts S *et al.* The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Hum Reprod 2015; 30(5): 1046-58.
6. Pertusa S, Palacios A. 46 XX pure gonadal dysgenesis: an infrequent cause of primary amenorrhoea. BMJ Case Reports 2009; doi: 10.1136/bcr.07.2008.0485
7. Ropke A, Pelz A, Volleth M *et al.* Sex chromosomal mosaicism in the gonads of patients with gonadal dysgenesis, but normal female or male karyotypes in lymphocytes. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 1059-62.
8. Zangen D, Kaufman Y, Zeligson S *et al.* XX ovarian dysgenesis is caused by a *PSMC3IP/HOP2* mutation that abolishes coactivation of estrogen-driven transcription. Am J Hum Genet 2011; 89(4): 572-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.09.006
9. Kanagal DV, Prasad K, Rajesh A *et al.* Ovarian gonadoblastoma with dysgerminoma in a young girl with 46, XX karyotype: a case report. J Clin Diagn Res 2013; 7(9): 2021-2. doi: 10.7860/JCDR/2013/6412.3393

S AŽETAK

HEMORAGIČNI ŠOK ZBOG RAZDORA RODNICE U BOLESNICE S GONADALNOM DISGENEZOM (46 XX)

D. HABEK, M. DRAGIĆ i K. ŽIVKOVIĆ

Klinička bolnica Sveti Duh, Hrvatsko katoličko sveučilište, Klinika za opstetriciju i ginekologiju, Zagreb, Hrvatska

Prikazana je bolesnica s hemoragičnim šokom zbog intrakoitalnog razdora rodnice u rijetkom slučaju gonadalne disgeneze i maternične i obostrane aplazije jajovoda (46 XX), što je pronađeno tijekom laparoskopije. Učinjena je reanimacija i primarne šavi ozljede s potpunim oporavkom.

Ključne riječi: razdor rodnice, hemoragični šok, gonadalna disgeneza, aplazija maternice i jajovoda, hipoplazija jajnika

PRVE OFTALMOLOGINJE U HRVATSKOJ

MILAN IVANIŠEVIĆ

*Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Split,
Klinika za očne bolesti, Split, Hrvatska*

Prve oftalmologinje koje su radile u Hrvatskoj započele su specijalizaciju početkom dvadesetih godina prošlog stoljeća. Završile su medicinske fakultete izvan Hrvatske, jer se Medicinski fakultet u Zagrebu otvorio 1917. godine. Tri pionirke hrvatske oftalmologije bile su dr. Katica Šupe, dr. Mira Mašek-Breitenfeld i prim. dr. Jelka Spevec-Gutschy. Dr. Šupe završila je specijalizaciju iz oftalmologije u Novom Sadu 1926. godine i iste je godine osnovala i vodila Očni odjel u Dubrovniku. Dr. Mašek-Breitenfeld specijalizirala je na Klinici za očne bolesti kod prof. dr. A. Botterija 1927. godine te kasnije vodila očnu ambulantu Školske poliklinike u Zagrebu. Prim. dr. Spevec-Gutschy specijalizirala je oftalmologiju 1927. godine kod doc. dr. K. Kühna na Očnom odjelu u Vinogradskoj bolnici. Naročito se bavila problemom kirurškog liječenja susne vrećice. Iako su u to vrijeme žene bile rijetkost u oftalmologiji, danas oftalmologija postaje sve više ženska profesija.

Ključne riječi: oftalmologija, žene, povijest, Hrvatska

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Milan Ivanisević, dr. med.
Klinički bolnički centar Split
Klinika za očne bolesti
21 000 Split, Hrvatska
E-pošta: milan.ivanisevic@gmail.com

ŽENE U MEDICINI

Do šezdesetih godina 19. stoljeća u pravilu žene nisu bile u mogućnosti upisati Medicinski fakultet. Žene su smatrane „slabijim spolom“ i smatralo se da je zbog majčinstva „ženi mjesto u kući“. Američko udruženje liječnika nije ženama dopuštalo biti članovima sve do 1915. godine (1). U drugoj polovici 19. stoljeća dopušten je upis ženama na švicarske medicinske fakultete u Zürichu, Lausanni i Ženevi. Godine 1900. dopušta se upis ženama na medicinske fakultete u Beču i Grazu. Dozvola za obavljanje liječničke prakse ženama u Hrvatskoj, koja je tada bila u sastavu Austro-Ugarske monarhije, donijeta je Banskom naredbom od 28. lipnja 1903. godine. Tek nakon tog datuma doktorice medicine, koje su svoje diplome tada stjecale izvan Hrvatske, smjele su raditi u domovini. Korola Maier Milobar (1876.-1945.), promovirana 1900. godine na Medicinskom fakultetu u Zürichu, bila je prva liječnica koja je obavljala praksu u Hrvatskoj od 1906. godine. Prva diplomirana liječnica na Medicinskom fakultetu u Zagrebu bila je Kornelija Sertić (1897.-1988.), 1923. godine (2).

Postotak ženskih članova Hrvatskog liječničkog zbora 1916. godine bio je 1,3 %, a godine 1937. 5,2 %, dok je 2005. godine iznosio čak 54 % (3-5). U prvi semestar akademske godine 1917./1918. na zagrebačkom Medi-

cinskom fakultetu upisano je 67 studenata, od kojih je bilo 14 žena (20,9 %) (6). 100 godina poslije na splitskom Medicinskom fakultetu upisano je 71,1 % žena. Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskoj 2007. ukupno je bilo 9.433 liječnika specijalista od čega čak 5.615 žena (59,5 %). Međutim, još uvijek nisu često na rukovodećim pozicijama.

ŽENE U OFTALMOLOGIJI

Slično je i u oftalmologiji. Na popisu članstva Hrvatskog liječničkog zbora 1916. godine nije bila ni jedna oftalmologinja, a 1937. bilo ih je samo 5, tj. 0,6 %. Godine 2006. u Dalmaciji bilo je 49,4 % oftalmologinja (specijalistica i specijalizantica), a na popisu Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva 2017. godine bilo je 59,4 % oftalmologinja.

Čuveni njemački oftalmolog iz Berlina Albrecht von Graefe (1828.-1870.) imao je od 1850. do 1970. godine preko 100 učenika i asistenata, ali ni jednu ženu koja je učila i specijalizirala oftalmologiju (7).

Johann Friedrich Horner, bivši asistent Albrechta von Graefea, vodio je na Sveučilištu u Zürichu očnu kliniku od 1856. godine, samostalnu od 1862. u kojoj su

mogle studirati oftalmologiju i žene. Od 1873. godine osnovao je svoju privatnu očnu kliniku pod nazivom „Hottinghof“ (8).

Smatra se da je prva oftalmologinja u svijetu i Rusiji bila Maria Bokova (1839.-1929.), koja je s 29 godina išla u Zürich i radila kod profesora oftalmologije Friedericha Hornera te na očnoj klinici proučavala hypopyon keratitise. Naknadno je također studirala oftalmologiju u Beču (9).

Među prvim školovanim oftalmologinjama u svijetu bile su Isabel Hayes Chapin Barrows (1845.-1913.) u SAD (10), Else Steinert (1879.-1948.) u Njemačkoj (11), Marion Gilchrist (1864.-1952.) u Škotskoj (12), prof. Dame Ida Mann (1893.-1983.) u Australiji (13). Isabel Hayes Chapin Barrows 1869. studirala je kod profesora Johanna Friedericha Hornera na Sveučilištu u Zürichu, gdje je zavoljela oftalmologiju, zatim je nastavila studij na očnim klinikama u Beču kod prof. Ferdinanda von Arlta i prof. Eduarda von Jägera. Jednog dana dok je bila tamo, prof. Jäger je jako iznenadio Bellu i svoje studente pozivajući ju da operira kataraktu. Operacija je išla brzo i glatko bez anestezije i „bez tremora“ na veliko zadovoljstvo prof. Jägera (14).

BIOGRAFSKI OSVRT NA PRVE OFTALMOLOGINJE U HRVATSKOJ

Dr. Katica Šupe, kćerka Šimuna i Oršule, rođena je u Šibeniku 19. 10. 1897. (15) (sl. 1). Gimnaziju je završila u Šibeniku. Medicinu je studirala od 1917. godine na Karlovom sveučilištu u Pragu, gdje je i diplomirala 17. 3. 1923. Bila je prva diplomirana liječnica u Dalmaciji. Liječnički staž je obavila u Šibeniku (16). Specijalizirala je oftalmologiju na Očnom odjelu u Državnoj bolnici u Novom Sadu (1923.-1926.) kod oftalmologa primarijusa dr. Borislava Mirića (Gospodinci, 1888.-Novi Sad, 1960.), koji je vodio Očni odjel od 1918. do 1941. godine (17,18). Godine 1926. godine primljena je u službu u Dubrovniku. Očni odjel Pokrajinske bolnice u Dubrovniku osnovan je odlukom ministra Narodnog zdravlja 3. 12. 1926., a vodila ga je dr. med. Katica Šupe do umirovljenja 1953. godine. Odjel je bio smješten u prostorima „stare bolnice“ na predjelu Šiškovo iznad Pila (sl. 2). Ispočetka su očni bolesnici bili smješteni na Internom odjelu. Dr. Šupe obavljala je vrlo savjesno svoju liječničku dužnost. Godine 1927. sudjelovala je u bolničkim dežurstvima. Te godine na pripravničkom stažu u bolnici bila je Dubrovčanka dr. Milena Bubalo, koja je kasnije postala oftalmologinja i radila u Boki Kotorskoj. Njezin sin je poznati vitreoretinalni kirurg dr. Relja Živojnović. Iz godišnjeg izvještaja Pokrajinske bolnice iz 1929. vidi se da je dr. Šupe liječila mnoge oftalmološke bolesni-

ke. Sastavila je popis potrebnih instrumenata za čiju je nabavku u visini od 50.000 dinara zatražen kredit Ministarstva zdravlja. U jesen 1927. godine sudjeluje na Kongresu jugoslavenskih liječnika u Rogoškoj Slatini (19,20). Bila je član Jugoslavenskog oto-neuro-oftalmološkog društva (21). Godine 1933. bila je u odboru dubrovačke podružnice „Orjen“ Hrvatskog planinarskog društva (22). Bila je blagajnica Dubrovačkog liječničkog udruženja (DULIUD) godine 1933 (16). Nije bila udana. Shrvana teškom bolešću preminula je 6. 9. 1967. i sahranjena u Dubrovniku na groblju Boninovo. Ovoj humanoj i neumornoj Šibenčanki, koja je obavljala dužnost šefa Očnog odjela gotovo tri desetljeća, pripada velika zasluga za početak i razvoj oftalmološke službe u Dubrovniku, a time ulazi u povijest naše zdravstvene kulture.



Sl. 1. Dr. Katica Šupe, 1926. godine



Sl. 2. Stara dubrovačka bolnica iznad Pila (danas zgrada Sveučilišta u Dubrovniku, Ul. branitelja Dubrovnika 41)



Sl. 3. Dr. Mira Mašek-Breitenfeld

Dr. Mira Mašek-Breitenfeld (Ogulin, 15. 7. 1898.-Zagreb, 1. 7. 1987.), pripadnica je istaknutih liječničkih obitelji od kojih je dobila poticaj za studiranje medicine i kasnije specijalizaciju iz oftalmologije (sl. 3). Stric joj je bio prof. dr. Dragutin Mašek vitez Bosandolski (1866.-1956.), čuveni otorinolaringolog, utemeljitelj otorinolaringologije u Hrvatskoj i jedan od osnivača Medicinskog fakulteta u Zagrebu te dekan u akademskoj godini 1923./1924. Njezin suprug bio je prof. dr. Josip Breitenfeld (1898.-1964.), neuropsihijatar. Godine 1916. pohađala je gimnaziju u Zagrebu i maturirala. Godine 1917. upisuje Medicinski fakultet u Beču, studij je nastavila u Zagrebu od 1919. do 1921., zatim opet u Beču gdje je promovirana 1923. Kao eminentna klinička asistentica, specijalizirala je oftalmologiju i radila na Klinici za očne bolesti od 1924. do 1927. kod prof. dr. Alberta Botterija, učenika Ernsta Fuchsa (sl. 4). Bila je među njegovim prvim suradnicima (23). Bila je član Jugoslavenskog oto-neuro-oftalmološkog društva, osnovanog 1927. godine u Zagrebu (21). Godine 1926. održala je dva predavanja u Zboru liječnika o preretinalnim krvarenjima i krvarenjima na oku kod morbus makulozus Werlhofi, a 1927. o tumorima hipofize na sijelu oto-neuro-oftalmološkom. Godine 1928. publicira u Liječničkom vjesniku rad o klinici tumora hipofize s oftalmološkog aspekta (24,25). Godine 1927. osnovala je očnu ambulantu u Državnoj školskoj poliklinici u Zagrebu (od kraja 1940. Školska poliklinika) u Medulićevoj ulici i vodila je do 1954. godine (sl. 5). Bavila se problematikom preventivne i kurativne školske oftalmologije. 1930. godine pregledano je 3.543 očnih bolesnika, a 1938. godine 5.388 (26). Godine 1961. bila je u odboru Oftalmološke sekcije Zbora liječnika Hrvatske (27).



Sl. 4. Stara Očna klinika u Zagrebu u Kukovićevoj ulici (danas Ul. Ante Kovačića br. 1)



Sl. 5. Zgrada bivše Školske poliklinike u Zagrebu u Medulićevoj ulici br. 34

Prim. dr. Jelka Spevec rođ. Gutschy (Zlatar, 13. 7. 1896.-Zagreb, 10. 5. 1977.) (sl. 6). Bila je iz poznate liječničke obitelji. Ostajući vjerna obiteljskoj tradiciji odlučuje se za studij medicine, a kasnije i specijalizaciju iz oftalmologije kao jedna od vrlo rijetkih žena svoje generacije. Medicinski fakultet pohađa od 1916. do 1922. godine u Gracu, Pragu i Beču, gdje i diplomira. Edukacija iz oftalmologije bila je kod doc. dr. Kurta Hühna od 17. 4. 1923. do 3. 1. 1927. na Očnom odjelu Bolnice „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu (28) (sl. 7). Bila je član Jugoslavenskog oto-neuro-oftalmološkog društva (21). Primarijus postaje 1937. godine. Iste godine boravi na Klinici za očne bolesti Hôtel-Dieu u Parizu, gdje polazi tečaj očne kirurgije kod prof. dr. Félix Terriena (1872.-1940.) (29). Intenzivnije se bavi problemima kirurškog tretmana suzne vrećice. U suradnji s otorinolaringologom prof. dr. Antonom Šercerom radija je dakriocistorinostomije što je i objavila 1950. go-

dine u *Liječničkom vjesniku* (30). U mirovinu je otisla 31. 1. 1959. Prenosila je svoje znanje na mlađe kolege. Bila je osoba izrazite individualnosti i autoritativnog nastupa s uvijek jasnim stavom, koja je dostojanstveno s odgovornošću obavljala svoj medicinski rad. Umrla je 1977. godine nakon duge i teške bolesti (31).



Sl. 6. Prim. dr. Jelka Spevec-Gutschy



Sl. 7. Očni odjel u Vinogradskoj bolnici početkom 20. stoljeća (lijevo)

ZAKLJUČAK

Sve tri oftalmologinje bile su pioniri među ženama koje su specijalizirale oftalmologiju i kao takve radile u Hrvatskoj. Odlikovala ih je humanost, stručnost, neumoran i savjestan rad u obavljanju svog posla. U to vrijeme najčešće ženske specijalizacije bile su porodništvo, bolesti kože i oftalmologija. Danas se muškarci u većoj mjeri orientiraju na profitabilnije struke gdje je brži put do rukovodećih pozicija i do finansijskog boljatka

nego na medicini, gdje je taj put dugotrajan i naporan. Premda je u oftalmologiji, kao kirurškoj medicinskoj djelatnosti, ženama teže uskladiti obiteljske obveze i naporni rad, one su ravnopravne i jednakouspješne kao i njihovi kolege. Žene su pridonijele mnogim medicinskim postignućima. Problem spolne neravnopravnosti više nije prisutan u razvijenim zemljama, a oftalmologija postaje sve više ženska profesija.

LITERATURA

1. Women's international Center [Internet]: Women's history in America. [Datum pristupa informaciji: 26. lipnja 2018.]. Dostupno na URL adresi: <http://www.wic.org/misc/history.htm>
2. Žuškin E, Piasek M, Piasek G, Šarić M, Mustajbegović J, Sušec T. Žene i medicinsko umijeće-povijesni ogled. Lijec Vjesn 2006; 128(3-4): 114-21.
3. Prilog „Liječničkog Vjesnika“ br. 1. 1917. Imenik članova Zbora liječnika kraljevine Hrvatske i Slavonije u Zagrebu za godinu 1916.
4. Prilog „Liječničkog Vjesnika“ br. 1. 1937. Imenik članova Zbora liječnika kraljevine Hrvatske, Slavonije i Međimurja u Zagrebu za godinu 1937.
5. Zenić D. Žene preuzele liječničku struku. Slobodna Dalmacija 2006, lipanj 3; 60-1 (col. 5-6).
6. Belicic B. Analiza studenata upisanih u prvi semestar Medicinskog fakulteta u Zagrebu od god. 1917. do god. 1967. s posebnim osvrtom na socijalnu strukturu i spol. Rad Med Fak Zagreb 1972; 20(1): 5-30.
7. Herde J. Der Internationale Charakter der DOG aus historischer Sicht. In: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, ur. Visus und vision-150 Jahre DOG. Köln: Biermann Verlag GmbH, 2007, 273-88.
8. Roper-Hall G. Johann Friedrich Horner (1831-1886), Swiss ophthalmologist, scientific contributor, and accomplished academician. Am Orthopt J 2016; 66(1): 126-34.
9. Bonner TN. Randezvous in Zurich. Seven who made a revolution in women's medical education, 1864-1874. J Hist Med Allied Sci 1989; 44(1): 7-27.)
10. Ross RD. The emergence of women in ophthalmology. Arch Ophthalmol 1997; 115(4): 544-6.
11. Steinberg H, Fohrenbach S. Else Steinert neé Loewenstein (1879-1948): one of Germany's first female specialist ophthalmologists. J Med Biogr 2012; 20(1): 35-41.
12. Gilchrist M. Editorial. BMJ 1952; 2(4785): 671.
13. Bron AJ, Constable I, Mann IC. Dame Ida Caroline Mann (1893-1983). Arch Ophthalmol 1984; 102(11): 1713-5.
14. McPherson AR. Two pioneer 19th-century women who breached ophthalmology's glass ceiling. Ophthalmology 2015; 122(6): 1067-9.

15. Matična knjiga rođenih župe Šibenik-Varoš, 1892.-1899. DAŠI
16. Marinović I. Liječnici dubrovačke bolnice: od 1840. do 1940. Zagreb: Medicinska naklada, 2006. str. 105-6.
17. Dobanovački D, Breberina M, Vujošević B i sur. Sanatoria in the first half of the XX century in the Province of Vojvodina. Arch Oncol 2013; 21(1): 34-43.
18. Čanadanović V. Pismeno priopćenje, 2017.
19. Gavrilović V. Šibenčanka dr. Katica Šupe, osnivač oftalmološke službe u Dubrovniku. Acta historiae medicinae, stomatologiae, pharmaciae, medicinae veterinariae 1987; 27(1-2): 209-13.
20. Dr. Gordana Polanda-Bačić, Pismeno priopćenje, 2017.
21. Dugački V. Jugoslavensko oto-neuro-oftalmološko društvo (1926-1936). Acta Ophthalmol Iug 1986; 24(Supl. 3): 113-9.
22. Bakija-Konsuo A, Vučak I. Dr. Ante Bibica (1897.-1973.) prvi Dubrovčanin s diplomom zagrebačkog Medicinskog fakulteta. Liječničke novine 2017; 17(158): 91.
23. Cerovski B. Devedeset godina Klinike za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu 1923.-2013. Zagreb: Stega tisk d.o.o, 2013.
24. Mašek-Breitenfeld M. Prilog klinici tumora hipofize s osobitim obzirom na smetnje sa strane vidnog organa. Lijec Vjesn 1928; 50(2): 419-44.
25. Dugački V. Dr. Mira Mašek-Breitenfeld. Liječničke novine 1990; 19(83-84): 31.
26. Hofgräff D, Fatović-Ferenčić S. Uloga i doprinos Desanke Ristović Štampar (1882.-1968.) razvoju Školske poliklinike u Zagrebu (1925.-1941.). Analiz Zavoda za znanstveni i umjetnički rad u Osijeku 2012; 28: 9-24.
27. Čupak K, Pavišić Z, Dugački V, Raguž I. 50 godina Oftalmološke sekcije Zbora liječnika Hrvatske (1936-1986). Acta Ophthalmol Iug 1986; 24(Supl. 3): 81-7.
28. Historical review (editorial). Acta Clin Croat 2007; 46(1): 68.
29. Sušec T. Historical review. Acta Clin Croat 2013; 52(1): 135.
30. Spevec-Gutschy J. Kirurgija suzne vrećice s osobitim obzirom na vanjsku dakriocistorinostomiju. Lijec Vjesn 1950; 72(1): 25-9.
31. Čoti M. Prim. dr. Jelka Spevec rođ. Gutschy (1896-1977). Lijec Vjesn 1977; 99(9): 582.

S U M M A R Y

THE FIRST FEMALE OPHTHALMOLOGISTS IN CROATIA

M. IVANIŠEVIĆ

University of Split, School of Medicine, Split University Hospital Centre, Department of Ophthalmology, Split, Croatia

The first female ophthalmologists who worked in Croatia started their residency at the beginning of the 1920s. They finished their medical education abroad because the School of Medicine in Zagreb opened in 1917. The first three women pioneers of Croatian ophthalmology were Dr Katica Šupe, Dr Mira Mašek-Breitenfeld and Head Doctor Jelka Spevec-Gutschy. Dr Šupe finished her ophthalmology residency in Novi Sad in 1926 and the same year she founded and led the Eye Department in Dubrovnik. Dr Mašek-Breitenfeld finished her ophthalmic training at the Eye Clinic in Zagreb, led by Professor A. Botteri, in 1927. Later on, she herself was leading the outpatient department of School Polyclinic in Zagreb. Head Doctor Spevec-Gutschy became specialist in ophthalmology in 1927 at Assist. Professor K. Kühn in the Eye Department of Vinogradsko Hospital from Zagreb. She was particularly engaged in lacrimal sac surgery. At that time, female specialists were very rare in ophthalmology, whereas today ophthalmology is becoming an ever more female profession.

Key words: ophthalmology, women, history, Croatia

PREPORUKE ZA LIJEČENJE PRIMARNIH GLAVOBOLJA

HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEUROVASKULARNE POREMEĆAJE

HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA

PREVENCIJU BOLI

VANJA BAŠIĆ KES, LISAK MARIJANA, GRBIĆ NEVENA, IRIS ZAVOREO i
MILJENKA JELENA JURAŠIĆ

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar za glavobolju Ministarstva zdravstva RH, Referentni centar za neurovaskularne poremećaje Ministarstva zdravstva RH, Referentni centar za dijagnostiku i liječenje akutne i kronične boli Ministarstva zdravstva RH, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, Zagreb, Hrvatska

Glavobolja je jedno od najčešćih neuroloških stanja koje iziskuje veliku potrebu za lijekovima i ostalim metodama liječenja same akutne faze glavobolje, a po potrebi i za prevenciju ostalih napada glavobolje. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja razlikujemo primarne glavobolje (migrena i njeni podtipovi, tenzijska glavobolja i njeni podtipovi, trigeminalne autonomne glavobolje i njeni podtipovi) i sekundarne glavobolje (povezane s infekcijom, traumom glave i vrata, kraljanskim ili cervikalnim vaskularnim poremećajima, nevaskularnim intrakranijalnim poremećajima, prestankom uzimanja određenih tvari, psihijatrijskim poremećajima, poremećajima kraljica, vrata, očiju, ušiju, nosa, sinusa, ustiju te drugih facialnih ili kraljanskih struktura). Kod samog liječenja glavobolja važno je razlučiti primarnu od sekundarne glavobolje, postaviti dijagnozu primarne glavobolje te odlučiti se za liječenje akutne ili preventivne faze. Od analgetika se najčešće primjenjuju nespecifični analgetici koji djeluju na široku paletu boli te specifični analgetici koji djeluju samo na određenu vrstu glavobolje (npr. triptani kod migrenoznih napada). Osim navedenog u tekstu su spomenute i ostale metode koje se koriste u liječenju glavobolja, a koje uključuju promjenu životnog stila, izbjegavanje provokirajućih faktora, akupunkturu te primjenu botulinum toksina.

Ključne riječi: primarne glavobolje, liječenje, migrena, tenzijska glavobolja, cluster glavobolje

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.
 Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
 Klinika za neurologiju
 Vinogradrska 29
 10 000 Zagreb, Hrvatska
 E-pošta: kesvanja@gmail.com

UVOD

Glavobolja je jedno od najčešćih neuroloških stanja zbog kojeg pacijenti dolaze u hitnu neurološku službu. Procjenjuje se da oko 50 % svjetskog stanovištva ima glavobolju što nam pokazuje da je glavobolja na prvom mjestu u prevalenciji boli. Najjednostavnija podjela glavobolja je na primarne i sekundarne. Najčešće primarne glavobolje su migrena, tenzijska i cluster glavobolja. Od primarnih glavobolja tenzijska se smatra najčešćom, migrena najneosposobljavajuća, a cluster glavobolja je najrjeđa. Sekundarne glavobolje su one koje su povezane s infekcijom, traumom glave i vrata, kraljanskim ili cervikalnim vaskularnim poremećajima, nevaskularnim

intrakranijskim poremećajima, prestankom uzimanja određenih tvari, psihijatrijskim poremećajima, poremećajima kraljica, vrata, očiju, ušiju, nosa, sinusa, ustiju te drugih facialnih ili kraljanskih struktura. Postoje razni načini liječenja glavobolje, ali najvažnije je razlučiti o kojoj se glavobolji radi. Pri evaluaciji glavobolje važno je diferencijalno dijagnostički isključiti životno ugrožavajuću glavobolju. Neki znaci upozorenja su: fokalni neurološki deficit (koji nije tipična aura), dob iznad 50 godina, edem papile, kočenje vrata, imunokompromitirane osobe, glavobolja u naporu, anamnestički podatak da do sada nije bilo slične glavobolje, prisutnost infekcije, promjena stanja svijesti, u obiteljskoj anamnezi prisutna subarahnoidna hemoragija, primjena određenih

lijekova (npr. antikoagulansi, glukokortikoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi), učestala primjena analgetika, konzumiranje određenih droga (npr. kokain, metamfetamin) te eventualna izloženost toksičnim agensima (npr. ugljikov monoksid). Liječenje primarnih glavobolja usmjereni je na prestanak simptoma u akutnom napadu glavobolje (npr. bol, mučnina, povraćanje) te po potrebi preventivno profilatičko liječenje s ciljem sprječavanja novih ataka glavobolje). Idealan bi lijek trebao omogućiti brzo olakšanje simptoma, biti bez nuspojava ili uzrokovati minimalne nuspojave te pomoći pacijentu da se vrati u svoju dnevnu rutinu. Također u praksi se osim medikamentne analgetske terapije primjenjuju razne nefarmakološke metode (1,2).

MIGRENA I LIJEČENJE MIGRENE

Ukratko, migrena je epizodični poremećaj koja je karakterizirana aurom (tranzitorni neurološki deficit u obliku smetnji govora, vida, osjetnog ili motoričkog deficit), unilateralnom pulzirajućom glavoboljom koja je praćena mučninom i povraćanjem te fotofobijskom i/ili fonofobijskom. Kod migrene patofiziološki dolazi do aktivacije serotonergičkih i adrenergičkih jezgara u moždanom deblu nakon čega dolazi do širenja vala deporalizacije, a time i aktivacije trigeminovaskularnog sustava. Aktivacija navedenog sustava dovodi do karakteristične glavobolje (3).

Pri akutnom liječenju migrenskih napada postoje nespecifični analgetici (nesteroidni protuupalni lijekovi, opioidi, kombinacije) i specifični lijekovi (triptani, ergot alkaloidi i njihovi derivati). Nespecifični lijekovi dovode do liječenja boli i u drugim bolnim stanjima, dok specifični lijekovi za liječenje migrene nisu učinkoviti u drugim bolnim stanjima (1).

NESPECIFIČNI LIJEKOVI

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) i neopiodni analgetici

Analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi i acetil salicilna kiselina djeluju na način inhibicije sinteze prostaglandina te mogu utjecati na periferne receptore i otpuštanje medijatora upale. Najučinkovitijima su se pokazali acetilsalicilna kiselina, nesteroidni potuupalni lijekovi, ibuprofen i diklofenak (tablica 1).

Tablica 1.

Lijekovi i preporučene doze za liječenje akutnog napada migrene prema razini dokaza A. (modificirano prema: Evers S, Afra J, Frese A i sur. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009;16(9):968-81)

Lijek	Doza
Acetil salicilna kiselina, ASA	1000 mg <i>per os</i>
Ibuprofen	200-800 mg
Naproxen	500-1000 mg
Diklofenak	50-100 mg
Paracetamol	1000 mg <i>per os</i>
Kombinacija ASA i kofein	200-250/50 mg

Ovi lijekovi pokazuju dobru toleranciju, širok raspon doza i relativno malo nuspojava.

Acetil salicilna kiselina (ASA) učinkovita je u dozi do 1000 mg. Ibuprofen djeluje u dozama od 200 do 1000 mg, premda se učinkovitom pokazala doza iznad 400 mg. Paracetamol pokazuje učinkovitost u dozi od 1000 mg. Također postoje fiksne kombinacije ASA, paracetamola i kofeina te aspirina i metoklopramide koje su također učinkovite u liječenju migrenskih ataka. Pravilo je da se navedeni lijekovi primijene što prije!

Kontraindikacije: analgetici i NSAIL kontraindicirani su u pacijenata s hemoragičnom dijatezom, poremećajem koagulacije, ulkusom želuca ili duodenuma, lezijom jetre ili bubrežnom insuficijencijom. Određeni NSAIL kontraindicirani su u pacijenata s kongestivnim srčanim zatajenjem. Svi navedeni lijekovi (osim paracetamola) kontraindicirani su u trudnoći, posebno u prvom trimestru. ASA je kontraindicirana u djece mlađe od 16 godina zbog moguće pojave Reyeovog sindroma.

Nuspojave: gastrointestinalne tegobe, somnolencija, astenija, poremećaji u krvnoj slici, osip, urtikarija te rijetko anafilaktična reakcija (1,4).

Opijadi

Opijadi su učinkoviti u liječenju migrenoznih napada koji ne reagiraju na prije navedene analgetike te ne mogu primiti ergot derivati ili triptane. Od postojećih opioidnih lijekova primjenjuju se najčešće tramadol, dihidrokodein, kodein. Od jakih opioida postoje oksikodon, servedol, buprenorfin, fentanil, hidromorfin. Zbog velikog rizika prekomjerne upotrebe lijekova preporuča se opioidi primijeniti do 2 puta u tjedan dana (4,5).

Antiemetici

Antiemetici se u akutnom napadu migrene koriste za prestanak mučnine te sprječavanje povraćanja. Od antiemetika se najčešće koristi metoklopramid i dom-

peridol. Kada se primjenjeni metoklopramid peroralno, ima i analgetski učinak. Primjenjuje se u dozi od 10 do 20 mg. Put primjene može biti oralni, intramuskularni, intravenski ili supkutani, a intravenska se primjena pokazala učinkovitijom. Kontraindikacije za primjenu metoklopramida su u pacijenata s feokromocitomom, epilepsijom te u pacijenata kod kojih metoklopramid može potencijalno uzrokovati ekstrapiramidne reakcije. Domperidol se koristi u djece u dozi od 10 mg (1,4).

SPECIFIČNI LIJEKOVI

Triptani

Triptani su agonisti serotonininskih 1 b/1d receptora. Navedeni su u tablici 2. U Hrvatskoj su dostupni sumatriptan (nazalni sprej 20 mg, tablete 50 mg), zolmitriptan (rastopive tablete 2,5 mg, tablete 2,5 mg), rizatriptan (oralni liofilizat od 5 i 10 mg), eletriptan (tbl 20 i 40 mg).

Tablica 2.

Vrste triptana (lijekovi tiskani u boldu dostupni su u Hrvatskoj).

Lijek	Doze, način primjene
Sumatriptan	25, 50,100 mg - per os
	25 mg - suppositoriji
	10, 20 mg - nosni sprej
	6 - supkutano
Zolmitriptan	2,5, 5 mg - per os
	2,5, 5 mg - nosni sprej
Naratriptan	2,5 mg per os
Rizatriptan	10 mg per os
Almotriptan	12,5 mg per os
Eletriptan	20,40 mg per os
Frovatriptan	2,5 mg

Odluka koji triptan primijeniti je individualna i ovisi o odgovoru na liječenje svakog pacijenta. Važno je napomenuti da kada jedan triptan nije uspješan treba ga zamijeniti drugim triptanom. Put primjene ovisi o izraženoj mučnini i/ili povraćanju. Triptani djeluju poticanjem izlučivanja vazoaktivnih tvari i posljedično uzrokuju vazkonstrikciju krvnih žila mozga uz blokiranje puteva boli u moždanom deblu (4). Navedeni lijekovi učinkoviti su u liječenju srednje teškog do teškog migrenskog napada ili u napada kod kojeg nije došlo do poboljšanja nakon primjene nespecifičnih analgetika. Triptani utječu i na glavobolju te na prateće simptome kao što su foto/fonobija i mučnina i/ili povraćanje. Njihova primjena preporuča se što ranije u ataci glavobolje. Smatra se da su triptani učinkoviti u liječenju čak 60 % napadaja koji ne prolaze na primjenu NSAIL.

Kontraindikacije: triptani su kontraindicirani u pacijenata s ishemijom miokarda, preboljelim infarktom miokarda, vazospazmom korornarnih krvnih žila, nekontroliranom hipertenzijom, WPW sindromom, određenim srčanim aritmijama, u pacijenata s pret-hodno preboljelim moždanim udarom ili tranzitornom ishemičnom atakom, bazilarnom ili hemiplegičnom migrenom, perifernom vaskularnom bolešću te u pacijentica koje su trudne i doje.

Nuspojave: parestezije, bol u prsimu, mučnina, umor (1,4).

Ergot alkaloidi i njihovi derivati

Ergot alkaloidi i njihovi derivati (najpoznatiji dihidroergotamin, DHE) bili su primjenjivani intenzivnije prije primjene triptana. Navedeni lijekovi imaju veći afinitet prema 5HT1a, 5HT2 receptorima nego triptani što dovodi do izraženijih nuspojava. Preporučene doze ergot alkaloida ne smiju se prekoraci, a liječenje se ne bi trebalo ponavljati u intervalima kraćim od 4 dana. Također, pacijenti koji koriste derivata ergota više od 2-3 dana/tjedan mogu razviti tzv. *rebound* glavobolju. To je razlog da se radije preporuča primjena triptana umjesto derivata ergota.

Kontraindikacije: periferna vaskularna bolest, cerebrovaskularne bolesti, koronarna bolest, mitralna stenozna, Raynaudov sindrom, poremećaj jetre i bubrega ili zatajenje jetre i bubrega, sepsa, nekontrolirana hipertenzija, hipertireoza, trudnoća, dojenje, porfirija.

Nuspojave: gastrointestinalne tegobe, parestezije bolesti u prsimu, neuropatija, fibroza perikarda, pleure i peritoneuma (1,4).

Pri liječenju migrene razlikuje se liječenje akutnih ataka i profilaktičko liječenje u cilju sprječavanja pojave novih ataka. Prije nego se kreće s akutnim liječenjem važno je razlučiti o koliko teškom tipu atake migrene se radi (1):

- Blagi napad migrene – pacijent je svijestan glavobolje, ali se može vratiti u svoju dnevnu rutinu
- Srednje teški napad – glavobolja znatno ometa dnevne aktivnosti, ali nije potpuno onesposobljavajuća
- Teški napad migrene – glavobolja ograničava dnevne aktivnosti ili ih pogoršava
- Migrenski status – jaka glavobolja koja traje dulje od 72 sata (1).

Na temelju nekoliko randomiziranih, placebom kontroliranih studija uspješnim liječenjem akutne migrene smatra se:

- Prestanak boli nakon 2 sata
- Poboljšanje simptoma od srednje teške do blage glavobolje ili do potpunog prestanka glavobolje nakon 2 sata
- Učinkovitost liječenja u dvije od tri atake migrene

- Nakon primjene lijekova ne dolazi do ponovog javljanja glavobolje ili potrebe za ponovnim užimanjem analgetika unutar 24 sata od uspješnog tretmana.
- 4. Pacijente je potrebno educirati o potencijalnoj glavobolji zbog povećane primjene analgetika (1).

Pri akutnom napadu migrene potrebno je:

1. Napade liječiti brzo (potrebno je educirati pacijente da započnu liječenje što je prije moguće);
2. Upotrijebiti lijekove koji nemaju nuspojava ili će imati minimalne nuspojave u terapijskoj dozi:
 - **Blagi ili srednje teški napad migrene** – preporuča se primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova ili kombinacija aspirina i paracetamola i kofeina. U slučaju pojave mučnine primjenjuju se antiemetici, najčešće metoklopramid i domperidol (kod odraslih metoklopramid). U slučaju daljnje boli mogu se primijeniti triptani
 - **Srednji ili teški napad migrene** – koriste se specifični lijekovi (triptani, dihidroergotamini)
 - **Migrenski status** – pacijente u ovom slučaju treba zadržati u hitnoj službi ili hospitalizirati. U slučaju migrenskog statusa potrebno je razmotriti neuroradiološku obradu, korekciju metaboličkih parametara (ako je potrebno), detoksikaciju, parenteralno primijeniti analgetike, NSAIL i antiemetike u maksimalnoj dnevnoj dozi, sedative (npr. diazepam 5-10 mg), po potrebi neuroleptike ili kortikosteroide (npr. 50-100 mg prednizona ili 10 mg deksametazona). Važno je pacijenta nadzirati zbog moguće hipotenzije, sedacije i distoničkih reakcija (1,3,4).
3. Potrebno je minimalizirati upotrebu lijekova sljedeće linije u slučaju da ne dolazi do regresije glavobolje. Radije se preporuča primjena veće inicjalne doze.

Tablica 3.

Vrsta migrenoznog napada i preporučeno liječenje.
(modificirano prema: Vuković Cvetković V, Bašić Kes V, Šerić V i sur. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches – 2012 update. Acta Clin Croat 2012; 51:323-378).

Vrsta napada	Liječenje
Blagi do srednje teški napad migrene	<ul style="list-style-type: none">• nesteroidni protuupalni lijekovi ili kombinacija aspirina i kofeina i paracetamola• u slučaju mučnine i povraćanja: metoklopramid 10 mg
Srednji ili teški napad migrene	<ul style="list-style-type: none">• triptani ovisno o dostupnosti ili rjeđe derivati ergota
Migrenski status	<ul style="list-style-type: none">• razmišljati o hospitalizaciji• korekcija metaboličkih parametara (ako je potrebno)• detoksifikaciju• parenteralno primijeniti analgetike, NSAIL i antiemetike u maksimalnoj dnevnoj dozi, sedative (npr. diazepam 5-10 mg), po potrebi neuroleptici ili kortikosteroidi (npr. 50-100 mg prednizona ili 10 mg deksametazona).

PREVENCIJA MIGRENSKIH NAPADA

Prije početka preventivnog, tj. profilaktičkog liječenja migrene važno je ustanoviti kod kojih je pacijenata potrebno provesti profilaktičke mjere. Preventivne mjere potrebno je provesti

- kod pacijenata narušene kvalitete života
- kod pacijenata koji imaju 2 ili više napada mjesečno
- kod pacijenata s migrenskim napadima koji ne odgovaraju na akutno liječenje
- kod pacijenata kod kojih su aure česte, dugotrajne i neugodne.

Profilaksa migrene smatra se uspješnom ako je učestalost migrenskih napada smanjena na 50 % u prvih 3 mjeseca liječenja.

U prevenciji migrenoznih napada preferira se monoterapija. Preventivna terapija uljučuje primjenu beta-blokatora, blokatora kalcijevih kanala, antiepileptičnih lijekova, nesteroidnih antireumatika i antidepresiva.

Beta blokatori su učinkoviti u prevenciji migrene, posebno metoprolol u dozi od 50 do 100 mg te propranolol u dozi 40 do 240 mg/dan.

Od **blokatora kalcijevih kanala** najčešće se primjenjuje nespecifični blokator kalcijskih kanala – flufenazerin u dozi od 5 do 10 mg/dan.

Od **antiepileptičkih lijekova** mogu se primijeniti valproat u minimalnoj dozi od 600 mg te topiramat u dozi 25-100 mg.

Od **antidepresiva** u profilaksi migrene daje se jedino amitriptilin u dozama između 10 i 150 mg/dan.

Od **NSAIL** pokazano je da ASA u dozi od 200 do 300 mg/dan može prevenirati migrenozne atake, kao i naproksen u dozi od 300 mg (4-6).

Tablica 4.

Preporučeni lijekovi za prevenciju migrenoznih napada prema razini dokaza A (modificirano prema: Evers S, Afra J, Frese A i sur. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009;16(9):968-81).

Skupina lijeka	Lijek izbora
Beta blokatori	Metoprolol 50-100 mg Propranolol 40-240 mg
Blokatori kalcijevih kanala	Flufenazerin 5-10 mg
Antidepresivi	Valproat 500-1800 mg Topiramat 25-100 mg

U tablici 4 prikazane su navedene skupine lijekova i izbor lijeka za prevenciju migrenoznih napada.

TENZIJSKA GLAVOBOLJA I LIJEČENJE TENZIJSKE GLAVOBOLJE

Tenzijnska glavobolja najčešće je primarna glavobolja. Najčešće je karakteristika stezanja, locirana bilateralno, obično nije praćena mučninom i/ili povraćanjem, može biti praćena blagom foto/fonofobiom. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja postoji više podvrsta ove glavobolje (2,7).

Za liječenje tenzijnske glavobolje najčešće se koriste nespecifični analgetici ili u kombinaciji s kofeinom. Primjena triptana, opioidnih analgetika nije potrebna u ovom slučaju. Važno je izbjegći prekomjernu upotrebu analgetika zbog moguće pojave glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom analgetika (2,7) (tablica 5).

Tablica 5.

Preporuke za akutno i preventivno liječenje tenzijnske glavobolje (modificirano prema: Bendtsen L, Evers S, Linde M i sur. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010;17(11):1318-25.

Akutno liječenje	Preventivno liječenje
Paracetamol 500-1000 mg Aspirin 500-1000 mg	
U slučaju perzistiranja tegoba: NSAIL (npr. ibuprofen u dozi 800 mg)	Amitriptilin 25-75 mg

LIJEČENJE AKUTNOG NAPADA TENZIJSKE GLAVOBOLJE

Liječenje akutnog napada može se započeti primjenom paracetamola u dozi 500-1000 mg ili aspirina u dozi 500-1000 mg. U slučaju perzistiranja tegoba mogu se primijeniti i nesteroidni protuupalni lijekovi (npr. ibuprofen u dozi od 800 mg).

U slučaju neučinkovitosti prije navedenih lijekova mogu se primijeniti kombinacije analgetika, npr. acetil salicilna kiselina ili paracetamol s kofeinom, ali je važno ograničiti njihovu primjenu zbog moguće pojave glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom analgetika.

PREVENTIVNO LIJEČENJE TENZIJSKE GLAVOBOLJE

U prevenciji tenzijnske glavobolje učinkovitost je pokazao antidepresiv amitriptilin u dozi od 25 do 75 mg/dan. Osim njega mogu se primijeniti i ostali antidepresivi kao što su mirtazapin i venlafaksin (1,7).

LIJEČENJE CLUSTER GLAVOBOLJE I OSTALIH TRIGEMINALNIH AUTONOMNIH CEFALGIJA

Cluster glavobolja je najmanje učestala od primarnih glavobolja, ali njeni simptomi su teški. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja uz ostale glavobolje spada u trigeminalne autonomne glavobolje. Takva vrsta glavobolja karakterizirana je unilateralnom, kratkotrajnom boli lokaliziranoj u području inervacije trigeminusnog živca. Praćena je autonomnim simptomima (npr. laktacijama, kongestija nosa, znojenje lica). Patofiziološki mehanizam za sada nije u potpunosti jasan, ali smatra se da dolazi do strukturnih i funkcionalnih poremećaja u hipotalamusu, koje su posljedica aktivacije trigeminovaskularnog sustava (1,8).

Akutno liječenje cluster glavobolje i ostalih autonomnih trigeminalnih glavobolja

U akutnoj fazi učinkovitom se smatrala primjena 100%-tnog kisika na masku 6-12 L tijekom 15 minuta u sjedećem položaju (1). Obično nakon 30-tak minuta dolazi do smanjenja boli u 60 % pacijenata. Smatra se da kisik reducira bol jer dovodi do cerebralne vazokonstrikcije i smanjenja neurogene upale. Također, učinkovitim se pokazala i upotreba zolmitriptana u dozi od 10 mg. Od ostalih lijekova mogu se primijeniti lidokain kapi za nos, te derivati ergota, no njihova je učinkovitost manja (1,9) (tablica 6).

Tablica 6.

Preporuka za akutno i preventivno liječenje cluster glavobolje prema razinama dokaza A. (modificirano prema: May A, Leone M, Afra J i sur. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalgias. Eur J Neurol 2006 Oct;13(10):1066-77).

Akutni napad cluster glavobolje	100 %-tni kisik Sumatriptan 6 mg supkutano Sumatriptan 20 mg nazalno Zolmitriptan 5-10 mg nazalno
Preventivno liječenje cluster glavobolje	Verapamil Kortikosteroidi

PREVENTIVNO LIJEČENJE CLUSTER GLAVOBOLJE I OSTALIH AUTONOMNIH TRIGEMINALNIH GLAVOBOLJA

Blokatori kalcijevih kanala

Od preventivnih lijekova kao lijek prvog izbora je kalcijev blokator - verapamil u dozi 240-960 mg/dan. Nuspojave verapamila uključuju hipotenziju, bradi-kardiju, konstipaciju, periferne edeme. Da bi se spriječila pojавa navedenih nuspojava važno je postupno uvoditi lijek (preporučena početna doza je 120 mg/dan) (1,9).

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi se također prepisuju u liječenju *cluster* glavobolje. Dovode do remisije, smanjene učestalosti i intenziteta boli. Najčešće se primjenjuje prednizon u dozi 50-60 mg tijekom 2-3 dana te smanjivanjem doze za 10 mg svaka 2-3 dana. Liječenje kortikosteroidima ne bi trebalo trajati duže od 3 tjedna (tablica 6).

Litij

Treća vrsta lijeka koja se može koristiti je litij s čijom primjenom treba biti oprezan zbog nuspojava (tremor, proljev, konfuzija, leukocitoza). Ako se litij i primjenjuje češće se primjenjuje u manjim dozama uz verapamil. Početna doza je 300 mg, do 900 mg na dan. Koncentracija litija u serumu ne bi trebala biti veća od 1,2 mmol/L.

Antiepileptici

Od antiepileptika se najčešće primjenjuju valproat i topiramat. Valproat se primjenjuje u dozi 500 – 2000 mg u dvije podijeljene doze, a topiramat 50-200 mg u dvije podijeljene doze.

U slučaju refraktornih *cluster* glavobolja, koje ne reagiraju na navedenu preventivnu terapiju, pacijenti se mogu uputiti na neurokirurško liječenje, ako zadovolje kriterije za takvo liječenje. Kriteriji za refraktornu *cluster* glavobolju uključuju: rezistenciju na farmakoterapiju, glavobolja isključivo na istoj strani, bol u oftalmičnoj regiji n. trigeminusa, pacijenti sa stabilnom osobnošću i psihološkim profilom s malom tendencijom somatizaciji. Neke od operacija uključuju: radiofrekventnu termokoagulaciju trigeminalnog ganglija, *deep brain* stimulaciju u području hipotalamus, mikrovaskularnu dekompreziju (1,9).

OSTALE METODE LIJEĆENJA PRIMARNIH GLAVOBOLJA

Usprkos brojnim lijekovima kojima je moguće liječiti glavobolje, sve se veća važnost pripisuje komplementarnim metodama - promjenama u prehrani, životnom stilu, alternativnim terapijama kao što su bihevioralna terapija, akupunkura i primjena botulinum toksina. U početku liječenja jako je važno educirati pacijenta o njegovoj vrsti glavobolje, načinu liječenja akutne faze te objasniti potencijalne okidače (*triggers*) glavobolje. Neka su istraživanja pokazala učinkovitost bihevoralnog načina liječenja (*biofeedback*, tehnike relaksacije, kognitivno bihevioralna terapija). Što se prehrane tiče upotreba riboflavina koenzima Q dovela je do smanjenog broja migrenoznih napada, kao i primjena magnezija. Kod migrenskih ataka uočeno je da promjena životnog stila, prestanak pušenja i izbjegavanje stresora dovodi do smanjenog intenziteta i smanjene pojavnosti migrenskih napadaja. Također, izbjegavanje

određene vrste hrane (kava, čaj, čokolada) pridonosi mogućnosti smanjenja migrenskih napada jer mogu djelovati kao okidači. Iste preporuke vrijede za tenziju i za *cluster* glavobolju (1,6,10).

Akupunktura u liječenju glavobolja

Uloga akupunkture je dosta dugo bila kontradiktorna u liječenju glavobolja. Nedavna istraživanja pokazala su njenu učinkovitost u liječenju glavobolja (posebno migrene i tenzijske glavobolje). Tradicionalna kineska medicina ima dva dijagnostička okvira za glavobolje: *meridijanska dijagnoza* koja je temeljena na lokaciji boli i meridijanima koji prolaze kroz nju te *dijagnoza sindroma* koja ovisi o vanjskim i unutarnjim faktorima i karakteristikama boli. Akupunktura je i kompleksni proces koji uključuje interakciju pacijenta i liječnika. Pokazano je da je liječenje akupunkturom bilo učinkovitije u smanjenju trajanja migrenskih ataka u odnosu na flufenzain (kalciijev antagonist) kao i smanjenju učestalosti migrenskih ataka. Također, pokazana je veća učinkovitost akupunkture u odnosu na standarnu terapiju kod tenzijske glavobolje (10,11).

Liječenje botulinum toksinom tip A

Stručna skupina Sekcije za glavobolje Hrvatskog neurološkog društva i Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje donijela je 2018. Prijedlog preporuka za profilaktičko liječenje bolesnika s kroničnom migrenom botulinum toksinom A. *Clostridium botulinum* blokira oslobađanje neuromuskularnih transmитera, pretpostavlja se mehanizmom blokiranja perifernih podražaja prema središnjem živčanom sustavu što inhibira centralnu senzitizaciju i nastanak boli. Kriteriji koji određuju pacijente kod kojih se može provesti liječenje kronične migrene botulinum toksinom A moraju imati postavljenu dijagnozu kronične migrene prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolje: glavobolja najmanje 15 dana u posljednja tri mjeseca, najmanje 8 dana u mjesecu glavobolja ima značajke migrene bez aure i ili migrene s aurom i ili glavobolja koju se uspješno tretira triptanima na početku za koju se vjeruje da je migrena; prethodno neuspješno provedena profilaktička terapija s najmanje 2 peroralna lijeka koji se koriste za profilaktičko liječenje migrene; kod pacijenta je riješeno pitanje o ovisnosti o analgeticima. Primjena botulinum toksina je intramuskularna u dozi od 0,1 mL na 31 mjesto. Preporučeni vremenski razmak za sljedeću aplikaciju je 3 mjeseca (12).

ZAKLJUČAK

Glavobolje su jedno od najčešćih stanja u neurologiji, posebno u hitnoj službi. Ovisno o vrsti glavobolja njihovo liječenje može biti nespecifično i specifično. Pri evaluaciji glavobolje važno je razlučiti primarnu od se-

kundarne glavobolje, a prema tome i liječiti bolesnika. Kod primarnih glavobolja, koje su učestale važno je i prevenirati nove napade. Također se uz komplementarne metode liječenja glavobolja sve više ističe i promjena stila života i životnih navika.

LITERATURA

1. Vuković Cvetković V, Bašić Kes V, Šerić V i sur. Evidence Bades guidelines for treatment od primary headaches – 2012 update. *Acta Clin Croat* 2012; 51: 323-78.
2. Peters GL. Pharmacotherapy for Primary Headache Disorders in the Emergency Department. *S Pharm* 2018;43(3):HS2-HS8.
3. UpToDate [Internet]. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults [cited September 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults>.
4. Evers S, Afra J, Frese A i sur. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16(9): 968-81.
5. UpToDate [Internet]. Acute treatment of migraine in adults [cited September 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults>.
6. UpToDate [Internet]. Chronic migraine. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-migraine>.
7. Bendtsen L, Evers S, Linde M i sur. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17(11): 1318-25.
8. UpToDate [Internet]. Cluster headache: Epidemiology, clinical features, and diagnosis. [cited September 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cluster-headache-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis>.
9. May A, Leone M, Afra J i sur. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13(10): 1066-77.
10. Molsberger A. The role of acupuncture in the treatment of migraine. *CMAJ* 2012; 184(4): 391-2.
11. Schiapparelli P, Allais G, Rolando S i sur. Acupuncture in primary headache treatment. *Neurol Sci* 2011;3 2 (Supl 1): 15-8.
12. Hrvatsko neurološko društvo [Internet]. Prijedlog Sekcije za glavobolju HLZ-HND i Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje za Preporuke za profilaktičko liječenje kronične migrene botulin toksinom A. [cited September 10]. Available from: <http://hnd.hlz.hr/?p=1716>.

S U M M A R Y

GUIDELINES FOR TREATMENT OF PRIMARY HEADACHES BY THE CROATIAN SOCIETY FOR NEUROVASCULAR DISORDERS OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION AND CROATIAN SOCIETY FOR PAIN PREVENTION

V. BAŠIĆ KES, M. LISAK, N. GRBIĆ, I. ZAVOREO AND M. J. JURAŠIĆ

Sestre milosrdnice Clinical Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Centre for Headache of the Ministry of Health, Reference Centre for Diagnostic and Therapy of Acute and Chronic Pain of Ministry of Health, Reference Center for Neurovascular Disorders of Ministry of Health, Reference Centre for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, Zagreb, Croatia

Introduction: Headache is one of the most common neurologic conditions, which means that there is a great need for medications and other methods of headache treatment for acute pain relief and chronic prevention of headache. **Aim:** Knowing that headache is one of the most common conditions, we wanted to summarize its treatment. **Methods:** We performed MEDLINE search about treatment of primary headaches. We also explored HRČAK, the Croatian scientific base. **Results:** We found articles in both scientific bases, but we chose only the most systematized ones. **Discussion:** According to the International Headache Classification, there are two main types of headaches: primary headaches (migraine and its subtypes, tension type headache and its subtypes, trigeminal autonomic cephalgias) and secondary headaches (attributed to infection, head or neck trauma, cranial or cervical vascular disorders, non-vascular intracranial disorders, substance withdrawal, psychiatric conditions, pain attributed to disorders of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structures). When managing diagnosis of primary headache, it is important to make a difference between primary and secondary headache, manage the right diagnosis of primary headache, and decide on the right treatment for acute or preventive phase of headache. The most widely used medications in headache treatment are nonspecific analgesics, which can treat headache but also other pain disorders. Specific headache medications include those that can treat only a specific type of headache. Besides these, there are other methods in headache treatment, which include lifestyle modification, avoiding provocative factors, acupuncture, and treatment with botulinum toxin. **Conclusion:** For primary headache treatment, it is important to establish the accurate diagnosis and act fast in treatment of acute headache attack. For some patients, it is important to start prophylactic treatment but also try to prevent medication overuse headache. When treating a headache of any kind, it is also important to take the whole picture of a patient and his/her comorbidities and think of the possible side effects. Lifestyle modification and some complementary methods can help us in treating chronic headaches.

Key words: primary headache, treatment, migraine, tension headache, cluster headache

PREDMETNO KAZALO

- A**kupunktura u kroničnoj boli – povezanost s intenzitetom boli, krvnim tlakom te pulsom 31
 Anderson-Fabryjeva bolest- deset godina iskustva u liječenju u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice 427
 Anderson-Fabryjeva bolest – dijagnostika 363
 Anderson-Fabryjeva bolest – neurološke komplikacije 369
 Anencefalija – etički aspekti doniranja organa dojenčadi 89
 Anestezija – neki pedijatrijski sindromi s mogućim otežanim osiguranjem dišnog puta tijekom indukcije I-47
 Anestezija opća – klinički odabir vrste mehaničke kontrolirane ventilacije za kirurške zahvate: retrospektivna analiza u jednom kliničkom centru 41
 Anestezija, opstrukcijska apnea tijekom spavanja i dišni put: kliničke dileme i osvrт na najnovije smjernice I-35
 Anestezija – prednosti i nedostatci pojedinih vrsta za transuretralne resekcije 355
 Anestezija – važnost kod dijagnostičke pretrage endobronhijskog ultrazvuka I-99
 Anesteziologija, reanimatologiji intenzivna medicina – zainteresiranost studenata šeste godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za specijalizaciju 5
 Antimikrobnii lijekovii – racionalna primjena u svakodnevnoj kliničkoj praksi implementacijom bolničkog programa praćenja (*Antimicrobial Stewardship Programs*) 325
 Apnea opstrukcijska tijekom spavanja, anestezija i dišni put: kliničke dileme i osvrт na najnovije smjernice I-35
- B**lokada interkostalna – učinkovitost na poslijeoperacijsku bol i potrošnju analgetika nakon prednje spondilodeze kod korekcije skolioze 305
 Bol kronična – povezanost između akupunkture s intenzitetom boli, krvnim tlakom te pulsom 31
 Bol poslijeoperacijska i potrošnja analgetika nakon prednje spondilodeze kod korekcije skolioze – učinkovitost interkostalne blokade 305
 Bol – preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju boli 537
- Bolnice koje promiču zdravlje – samoprocjena promicanja zdravlja na primjeru Odjela za psihijatriju Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“, Koprivnica 233
 BORIS – imunokemijska izraženost proteina BORIS u tumorima zametnih stanica testisa 455
 Bužjom-asistirana intubacija – kratki pregled tehnike i mogućih kliničkih scenarija I-77
- C**efalosporinaze u izolatima bakterije *Proteus mirabilis* iz domova za starije i nemoćne te izvanbolničkih pacijenata 285
 Cista na jajniku – resekcija u drugom trimestru trudnoće bolesnice s dubokom venskom trombozom 61
- D**epresija postporođajna – unaprjeđenje izvaninstitucionalne skrbi i liječenje osoba 241
 Dišni put kod djece u hitnim stanjima: kako ga zbrinuti i osigurati? (na engl.) I-63
 Dišni put – komplikacije primjene ekstraglotičnih pomagala u zbrinjavanju I-31
 Dišni put gornji – oštećeni dišni put kod bolesnika s ozljedom (na engl.) I-25
 Dišni put – krikotireotomija – hitni pristup kada i kako? (na engl.) I-57
 Dišni put – moguće otežano osiguranje tijekom indukcije u anesteziju: neki pedijatrijski sindromi I-47
 Dišni put – osiguranje tijekom kardiopulmonalne reanimacije u izvanbolničkoj hitnoj medicinskoj službi: trenutna situacija i ishodi I-81
 Dišni put – osiguranje u djeteta s Edwardsovim sindromom I-89
 Dišni put – zbrinjavanje: jučer, danas, sutra I-5
 Dišni put – zbrinjavanje u bolesnice s akutnom obostranom paralizom glasnica I-85
 Domovi za starije i nemoćne i izvanbolnički pacijenti – cefalosporinaze u izolatima bakterije *Proteus mirabilis* 285
 Doniranje organa dojenčadi s anencefalijom – etički aspekti 89
- E**dwardsov sindrom – osiguranje dišnog puta u djeteta I89
 Ekstraglotična pomagala – komplikacije primjene u zbrinjavanju dišnog puta I-31
 Epiziotomija – razdori III. i IV. stupnja međice – restriktivna uporaba (na engl.) 313

- G**lavobolje primarne – preporuke za liječenje Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju boli 537
- Gripa – razlike u stavovima i znanju cijepljenih i necijepljenih osoba 467
- H**emodializa – aktivnost superoksid dismutaze i lipidni profil u serumu pacijenata (na engl.) 259
- Hiperoksija normobarična – primjena u neuroanesteziji 56
- Hitna medicinska služba – osiguranje dišnog puta tijekom kardiovaskularne reanimacije: trenutna situacija i ishodi I-81
- Hitna stanja – dišni put kod djece: kako ga zbrinuti i osigurati? (na engl.) I-63
- Hitna stanja – zbrinjavanje dišnog puta I-11
- Hrvatska mreža zdravih gradova – akcijsko istraživanje: Utvrđivanje potreba jednoroditeljskih obitelji u hrvatskim zdravim gradovima 161
- I**nhalator – evaluacija ispravne uporabe kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća u ambulantama liječnika obiteljske medicine na području Grada Varaždina 479
- Interferon pegilirani – liječenje prije transplantacije poboljšava transplantacijski ishod u dijaliziranih bolesnika inficiranih virusom hepatitis C 267
- Intervencije sveobuhvatne u Republici Hrvatskoj – kako planirati. Prikaz modela razvoja javne politike ulaganja u rani razvoj djece 225
- Intubacija asistirana bužnjom – kratki pregled tehnike i mogućih kliničkih scenarija I-77
- Intubacija teška – izbočenje gornjih sjekutića je dobar predskazatelj (na engl.) I-25
- Invaliditet – osobe s invaliditetom – test pristupačnosti sustava zdravstva 199
- Invaliditet u Republici Hrvatskoj – izjednačavanje mogućnosti i razvoj registra osoba 189
- J**ednoroditeljske obitelji u hrvatskim zdravim gradovima – utvrđivanje potreba. Akcijsko istraživanje Hrvatske mreže zdravih gradova 161
- Jednoroditeljske obitelji Poreča – kako su razvijeni lokalni nadstandardi? 171
- K**ardijalni zahvati – kvaliteta života bolesnika nakon 503
- Kardiokirurški bolesnici odrasli u jedinicama intenzivnog liječenja tijekom 2015. godine u KBC-u Rijeka – učestalost, rizični faktori, prevencija i liječenje nozokomijalnih infekcija 11
- Kategorizacija pacijenata prema potrebama za zdravstvenom skrbi kao pokazatelj efikasnosti i efektivnosti sestrinske kliničke prakse (na engl.) – primjena modela 485
- Klinički bolnički centar Split – znanstvena produkcija prema pokazateljima *SCImago Institutions Rankings* 297
- Kolistin – upala pluća povezana sa strojnom ventilacijom liječena kolistinom – retrospektivna četverogodišnja analiza 25
- Krikotireotomija – hitni pristup dišnom putu, kada i kako? (na engl.) I-57
- Kronična opstruktivna bolest pluća – evaluacija ispravnre uporabe inhalatora kod bolesnika u ambulantama liječnika obiteljske medicine na području Grada Varaždina 479
- Kronična opstruktivna plućna bolest – neinvazivna mehanička ventilacija I-71
- Kvaliteta života bolesnika nakon kardijalnih zahvata 503
- Kuhinjska sol – udio u kruhu Grada Zagreba 133
- L**iječnik obiteljske medicine – evaluacija ispravne uporabe inhalatora kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća u ambulantama na području Grada Varaždina 479
- M**amografski pregled u sklopu Nacionalnog programa otkrivanja raka dojke – javnozdravstvena intervencija za povećanje obuhvata žena (na engl.) 115
- Međica – razdori III. i IV. stupnja i restriktivna uporaba epiziotomije (na engl.) 313
- Mentalni poremećaji – organizacija liječenja oboljelih u Republici Hrvatskoj 179
- Metastaza adenokarcinoma bubrega kao rijedak uzrok duodenalne opstrukcije i gastrointestinalnog krvarenja (na engl.) 351
- Metotreksat – terapija ginekoloških bolesnica: četverogodišnje iskustvo tercijarnog referentnog centra (na engl.) 319
- Miom subserozni – neopstetrički spontani razdor koronarne arterije mioma (na engl.) 517
- Monoklonska protutijela u liječenju multiple skleroze
- Multipla skleroza – komplementarna i alternativna medicina u liječenju 419
- Multipla skleroza – liječenje 385

Multipla skleroza – monoklonska protutijela u liječenju 399	Prehrana prijeoperacijska kirurških bolesnika 85
Multipla skleroza – osuvremenjene smjernice za farmakološko liječenje Hrvatskog društva za neuromuskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za neuroimunologiju i neurogenetiku 431	Program nacionalni otkrivanja raka dojke – javnozdravstvena intervencija za povećanje obuhvata žena mamografskim pregledom 115
Multipla skleroza – prehrana u liječenju 409	Program „Rukovođenje i upravljanje za zdravlje“ u jačanju javnozdravstvene i upravne kompetencije hrvatskih županija – dvanaest godina poslije (na engl.) 99
Multipla skleroza sekundarno progresivna 361	Projekt „Što trebate znati o hitnoj medicinskoj službi“ u Varaždinskoj županiji 221
Multipla skleroza – učestalost sindroma karpalnog tunela kod oboljelih 473	Promicanje zdravlja na radnom mjestu u Europi i Hrvatskoj 509
N euromanestezija – primjena normobarične hiperoksije 55	Protein BORIS – imunohistokemijska izraženost u tumorima zametnih stanica testisa 455
Neuromijelitis optički i diferencijalna dijagnostika 373	Pneumotoraks tenzijski kao posljedica postintubacijske ozljede dušnika 81
Nozokomijalne infekcije odraslih kardiokirurških bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja tijekom 2015. godine u KBC-u Rijeka 11	Preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju boli 537
O ftalmologinje – prve oftalmologinje u Hrvatskoj 531	Prevencija kardiovaskularnih bolesti – unaprjeđenje u Istarskoj županiji –značenje međusektorske suradnje i problemi održivosti 149
Okluzija središnje mrežnične vene i ogrank u Dubrovačko-neretvanskoj županiji – retrospektivna analiza 345	R adno mjesto u Europi i Hrvatskoj –promicanje zdravlja
Okoliš – pravednost, pravičnost i okoliš kao determinanta zdravlja – novi koncepti o kojima treba razmišljati 247	Rak dojke – javnozdravstvena intervencija za povećanje obuhvata žena mamografskim pregledom u sklopu Nacionalnog programa otkrivanja raka dojke (na engl.) 115
Oksimetrija INVOS i arterijska razina laktata kao prediktora periferne perfuzije kod bolesnika u vaskularnoj kirurgiji – klinička usporedba 19	Razdor neopstetrički spontani koronarne arterije materničnog subseroznog mioma (na engl.) 517
Omalizumab – primjena kod kronične spontane urtikarije/angioedema: preporuka, iskustva i spoznaje 495	Razdor rodnice u bolesnice s gonadalnom disgenezom (46 XX) – hemoragični šok (na engl.) 527
Opekline višestruke djevojčice u dobi od 22 mjeseca-prikaz bolesnice 75	Razdori II. i IV. stupnja međice i restriktivna uporaba epiziotomije (na engl.) 313
Operacije u sjedećem položaju – zašto nadzirati moždane desaturacijske događaje tijekom operacija 49	Reanimacija kardiopulmonalna u izvanbolničkoj hitnoj medicinskoj službi – osiguranje: trenutna situacija i ishodi I-81
Ozljeda dušnika postintubacijska – tenzijski pneumotoraks 81	Registrar osoba s invaliditetom u Republici Hrvatskoj-izjednačavanje mogućnosti i razvoj 189
Ozljede ukupne i prometne u razdoblju 1995.-2014. godine – smrtnost djece (na engl.) 141	S amoprocjena aktivnosti promicanja zdravlja na primjeru Odjela za psihijatriju Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“, Koprivnica 233
P araliza glasnica akutna obostrana – zbrinjavanje dišnog puta u bolesnice I-85	Samoprocjena funkcionalne sposobnosti osoba starije životne dobi 125
Plućna funkcija poslijeproceduralna bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa – utjecaj kumulativne bilance tekućine u JIM na unutarbolničku smrtnost i plućnu funkciju 277	Sestrinska klinička praksa – primjena modela kategorizacije pacijenata prema potrebama za zdravstvenom skrbi kao pokazatelj efikasnosti i efektivnosti (na engl.) 485
Policistična bubrežna bolest autosomno dominantna i karcinom bubrega 531	

- SCImago Institutions Rankings* pokazatelji – znanstvena produkcija KBC-a Split 297
- Sindrom karpalnog kanala – učestalost kod oboljelih od multiple skleroze 4735
- Skolioza – korekcija – učinkovitost interkostalne blokade na poslijeoperacijsku bol i potrošnju analgetika nakon prednje spondilodeze 305
- Smjernice – osuvremenjene za farmakološko liječenje oboljelih od multiple skleroze Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za neuroimunologiju i neurogenetiku 431
- Smrtnost djece u Hrvatskoj zbog ukupnih ozljeda i prometnih ozljeda u razdoblju 1995-2014. godine (na engl.) 141
- Smrtnost unutarbolnička i poslijeoperacijska plućna funkcija bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa - utjecaj kumulativne bilance tekućine u JIM 277
- Socijalni marketing i društvene mreže na internetu – pismo Uredniku 251
- Spavanje, anestezija i dišni put – opstrukcijska apneja: kliničke dileme i osvrt na najnovije smjernice I-35
- Starija životna dob – samprocjena funkcionalne sposobnosti osoba 125
- Studenti šeste godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu – zainteresiranost za specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine 5
- Superoksid dismutaza – aktivnost i lipidni profil u serumu pacijenata s hemodializom (na engl.) 259
- Školska djeca – procjena reproduktivnog zdravlja u Hrvatskoj za školsku godinu 2015./2016. 207
- Šok hemoragični zbog razdora rodnice u bolesnice s gonadalnom disgenezom (46 XX) (na engl.) 527
- T**omografija električna impendacijska – osvrt na tehnologiju i kliničku primjenu 71
- Traheotomija i niskotlačna ventilacija – osiguranje tijekom preoksigenacije bolesnika s velikim laringealnim neuroendokrinim karcinomom (na engl.) I-97
- Transplantacija – liječenje pegiliranim interferonom prije transplantacije poboljšava transplantacijski ishod u dijaliziranih bolesnika inficiranih virusom hepatitis C 267
- Transplantirana jetra – nadoknada čimbenika ovisnih o vitaminu K u bolesnice: *pro et contra* 61
- Transuretralne resekcije - -prednosti i nedostatci pojedinih vrsta anestezije 355
- Tromboza duboka venska – resekcija ciste na jajniku u drugom trimestru trudnoće 67
- Tropomin I srčani visokoosjetljivi u mokraći zdravih osoba – preliminarni referentni intervali 461
- Tupa trauma abdomena dječe dobi – radiološke metode u dijagnostici 333
- U**ltrazvuk endobronhijski – važnost anestezije kod dijagnostičke pretrage I-99
- Upala pluća povezana sa strojnom ventilacijom liječena kolistinom – retrospektivna četverogodišnja analiza 25
- Urtikarija/angioedem kronična spontana – primjena omalizumaba: preporuke, iskustva i spoznaje 495
- Uvod broja 1/2018 AMC – Anesteziologija u Republici Hrvatskoj 2017. godine 3
- V**askularna kirurgija – klinička usporedba INVOS oksimetrije i arterijske razine laktata kao prediktora periferne perfuzije i reperfuzije kod bolesnika 19
- Ventilacija neinvazivna mehanička u kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti I-71
- Ventilacija mehanička kontrolirana – klinički odabir vrste za kirurške zahvate u općoj anesteziji: retrospektivna analiza u jednom kliničkom centru 41
- Ventilacija niskotlačna i traheotomija – uloga tijekom preoksigenacije u bolesnika s velikim laringealnim neuroendokrinim karcinomom (na engl.) I-97
- Ventilacija strojna – upala pluća liječena kolistinom – retrospektivna četverogodišnja analiza 25
- Ventilator transportni – upotreba u Zavodu za hitnu medicinu Varaždinske županije 37
- Virus hepatitisa C – liječenje pegiliranim interferonom prije transplantacije poboljšava transplantacijski ishod u inficiranih dijaliziranih bolesnika 267
- Vitamin K – nadoknada čimbenika ovisnih o vitaminu K u bolesnika s transplantiranim jetrom: *pro et contra* 61
- Z**ametne stanice testisa – imunohistokemijska izraženost proteina BORIS u tumorima 455
- Zavod za hitnu medicinu Varaždinske županije – upotreba transportnog ventilatora 37
- Zbrinjavanje dišnog puta: jučer, danas, sutra I-5
- Zbrinjavanje dišnog puta – komplikacije primjene ekstraglotičnih pomagala I-31

Zbrinjavanje dišnog puta u bolesnice sakutnom
obostranom paralizom glasnica I-85

Zbrinjavanje dišnog puta u hitnim stanjima –
kvaliteta I-11

Zdravlje i sustav zaštite zdravlja u Hrvatskoj danas 99

Zdravlje na radnom mjestu – promicanje u Europi i
Hrvatskoj 511

Zdravlje reproduktivno školske djece u Hrvatskoj za
školsku godinu 2015./2016. – procjena 207

Županija istarska – unaprijeđenje prevencija
kardiovaskularnih bolesti – značenje
međusektorske suradnje i problemi
održivosti149

Županija varaždinska – Projekt „Što trebate znati o
hitnoj medicinskoj službi“ 221

Županije hrvatske – značenje programa
„Rukovođenje i upravljanje za zdravlje“
u jačanju javnozdravstvene i upravne
kompetencije – dvanaest godina poslije (na
engl.) 103

I – suplement 1 „Zbrinjavanje dišnog puta u hitnim
stanjima“

AUTORSKO KAZALO

Abram M. 11

Ajanović S. 259

Aleksić Shihabi A. 431

Andrić D. 11

Andrijašević M. 325

Augustin G. 517

Avdagić N. 259

Aždajić S. 133

Babić A. 81

Babić N. 259

Bačak Kocman I. 355

Bagarić A. 179

Bandić Pavlović D. 25, 85, 285

Basanić Čuš N. 171

Bašagić N. 75

Bašić Jukić N. 267

Bašić Kes V. 363, 369, 373, 381,
385, 399, 409419, 427, 431,
473, 537

Bašković B. 333

Baudoin Z. 503

Bećiragić A. 259

Bedenić B. 285

Begić J. 221

Benčić A. 285

Benjak T. 189

Biškup Piskač T. 61

Bogdan M. 285

Bogović M. 25

Bošnjak D. 71

Bošnjak Pašić M. 431

Božić A. 333

Bradić N. 71

Brećić P. 179

Brkić I. 41

Bubić Filipi Lj. 521

Budimir I. 325, 351

Bukvić I. 495

Butković D. I-47, I-89

Carev M. I-35

Cavrić G. 285

Cenkovčan M. 517

Cikač T. 479

Čačić M. I-77

Čalušić M. 61

Časar Rovazdi M. 473

Čikada V. 11

Čulić V. 297

Ćelić I. 179

Ćorić A. 259

Ćurković M. 179

Dangubić D. 75

Delaš I. 133

Delaš Aždajić M. 133

Demarin V. 431

Dervišević A. 259

Dolenc E. 5

Dolinaj V. I-19, I-97

Dragić M. 527

Drenjančević D. 49, 285

Drenjančević I. 49

Dumančić K. 473

Duvančić T. 495

Džakula A. 103

Džubur F. I-71

Dogaš D. I-35

Eminović E. 485

Erceg A. 81

Ffajkić A. 259

Ferček I. 495

Filipović T. 467

Fontana Mikulić V. 149

Galinec A. 233

Gašparić-Sikavica M. 233

Goluža E. I-77

Goranović T. 37, 41, I-5, I-11, I-31,
I-57, I-99

Grbić N. 363, 369, 373, 361, 385,
409, 431, 537

Grizelj Stojić E. I-31

Grozić-Živolić S. 149

Grubišić Čabo B. 5

Grežinčić T. 431

Gverović Antunica A. 345

Gulam D. 49

Gulin M. 267

Habek D. 313, 517, 527

Habek M. 431

Hanževački M. 241

Haršanji Drenjančević I. 31, 49

Hećimović A. I-71

Hodzovic I. I-11

Horvat A. 467

Hrvatin S. 149

Hustić I. 431

Ivanić M. 189

Ivanišević M. 531

Iveta V. 345

Izetbegović S. 485

Jančuljak D. 431

Janko Labinec D. 431

Janković Makek M. I-71

Janjević D. I-97

Jelavić S. 241

Jorović B. I-19

Jovičić Burić D. 509

Jukić V. 179

Juranko V. 325, 503

Jurašić M. J. 363, 381, 385, 419,
537

Jurčić P. 351

Jureša V. 115

Jurić I. 37, I-81

Jurković I. 241

Karišik M. I-63

Katančić J. I-11, I-99

Karaman Ilić M. I-11

Karanović N. I-35

Karmelić D. 19

Kaštelan H. 345

Katančić J. I-11, I-99

Katačić R. 149

Kern J. 103

- Kifer T. I-89
 Kikerkov I. I-25
 Klancir T. I-85
 Klarić V. 71, 277, 305
 Kljajić V. I-97
 Kobasić I. 431
 Kocman M. 355
 Korda Z. A. 325, 503
 Kovač B. 431
 Kovačević J. 115
 Kožul I. 41
 Krajinović V. 277
 Kralik K. 31, I-89
 Krišto M. 495
 Krtalić S. 509
 Krušlin B. 455
 Kuliš T. 355
 Kuljak Ž. 313
 Kvolik S. 49, 89
- L**azibat I. 431
 Lisak M. 399, 431, 537
 Lojna K. 19
 Lovrić S. 233
 Lubina I. 31
 Luetić A. 313
 Lugović-Mihić L. 495
 Lukačević M. 37, I-81
 Lukić A. 61
 Lukić-Grlić A. 285
- M**ajer M. 251
 Majić M. 67
 Malatestinić Đ. 207
 Maldini V. I-5
 Maleković H. 241
 Marčinko A. 431
 Marićić Prijić S. I-19
 Marijan L. 41, I-85
 Markelić M. 509
 Marketin A. 5
 Marković N. I-97
 Martinić M. 141
 Martinuš M. 61, I-77
 Marton I. 313
 Masten B. 61
- Matas M. 55
 Matijaca M. 431
 Matijević V. 319
 Matolić M. I-11, I-31
 Matulić M. 509
 Mesić A. 455
 Meštirović T. 285
 Mihaljević B. 81
 Mihaljević Lj. 67
 Mihaljević S. 25, 61, 67, I-77
 Mijatović D. 11
 Mikecin V. 277
 Miklić Bublić M. 3, 55, 85
 Mikulan M. 233
 Milanović J. 11
 Milas I. 277
 Milić M. I-11, I-99
 Milošev S. I-97
 Milošević I. 455
 Milošević M. 141, 455
 Milutinović K. 345
 Milunović V. 455
 Mirčić M. 5
 Mirošević Zubonja T. 431
 Misir A. 85
 Mišković B. 313
 Mličević M. 41
 Mrakovčić D. 233
 Mujkić A. 141
 Musić Milanović S. 509
 Musil V. 115
 Muslić Lj. 509
 Muslim A. 351
- N**esek Adam V. 37, 41, I-11, I-31, I-81, I-85
 Nekić A. I-71
 Netkovski J. I-25
 Nikolić M. 351
 Ninčević Ž. I-35
 Novkoski M. 325, 503
 Novy Radonić E. 241
- Nj**ežić B. 473
- O**mrćen I. 31
 Ovčina A. 485
- P**aripović I. 67
 Pasini J. 521
 Pavliša G. I-71
 Perić M. 25, 81
 Perkov S. 461
 Perković P. 319
 Peršec J. 71, 277, 305
 Pervan P. 461
 Petek M. 467
 Planinc M. 277
 Plećaš Đurić A. I-19
 Popek I. 125
 Popović I. 351
 Popović J. 5
 Povšić-Čevra Z. 325, 503
 Prajdić-Predrijevac D. 325, 503
 Predrijevac M. 503
 Prka M. 313
 Prkačin I. 461
 Prohić N. 259
 Puharić Z. 467
 Puretić H. I-71
 Puškadija Lj. I-81
- R**adeljak A. 461
 Radonić E. 241
 Radoš I. 31
 Radovanović D. I-97
 Razum N. 325
 Reiner K. 67, I-77
 Rendulić Slivar S. 473
 Resić H. 259
 Rodin U. 125, 141
 Rotkvić L. 325
- S**akan S. 325, 503
 Samaržija M. I-71
 Šambol K. 479
 Sanković M. 199
 Sardelić S. 285
 Sekulić A. 3, 5, 55
 Sertić V. 233
 Shirgoska B. I-25
 Silobrčić Radić M. 179
 Simić A. 37, 221, I-81
 Soldo Butković S. 431

- Sorta-Bilajac Turina I. 207
Sotošek Tokmadžić V 75
Sović S. 247
Sreter K. B. 285
Stojanović Stipić S. I-35
Subotić A. 161
Svaguša T. 461
Szvavits-Nossan J. 325
- Š**esto I. 325
Šimundić T. 521
Šimunjak B. I-5, I-57
Šimunjak T. I-57
Škarpa Prpić I. 431
Škopljjanac-Maćina A. 503
Šogorić S. 99, 103, 161, 171199,
225, 233
Šribar A. 71, 277
Štefančić V. 189, 199
Štimac Grbić D. 133, 179, 509
Štrkalj Ivezić S. 179
Švanjug D. 313
- T**ešanović S. 345
Titlić M. 431
Tomas M. 233
- Tomašević B. 25
Tomić Mahećić T. 19
Tomulić Brusić K. 503
Tonković D. 25, 85
Topić M. 473
Tot O. K. 89
Tripalo Batoš A. 333
Tucić I. 19
Tudorić M. 325
Turk T. 521
Turobić-Đeno I. 305
- U**lamec M. 455
- V**ahčić N. 133
Vajagić M. 225
Vazdar Trajkovski A. 67
Verbić A. 75
Vidović V. 473
Vince K. 319
Vitale K. 199, 247
Vitković B. I-89
Vladić A. 431
Voćanec D. 225
Vrabec B. 241
- Vukoje V. I-19
Vuković J. 461
Vuković Lj. 71
Vuletić S. 103, 161
- Z**adro I. 431
Zadro Matovina L. 363, 369, 373,
361, 385, 409, 419
Zagrajski Brkić M. 233
Zah Bogović T. 25, 81, 85
Zavoreo I. 363, 369, 373, 351, 385,
409, 419, 427, 431, 537
Zombori D. 115
Zoranić S. 345
- Ž**gela K. 5
Židak M. 305
Židak M. 305
Živković K. 527
Žulec M. 467
Župan Ž. 11
Župančić B. 333
- I – suplement I – „Zbrinjavanje
dišnog puta u hitnim
stanjima“

RECENZENTI RADOVA TISKANIH U 2018. GODINI

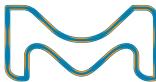
Azra Alajbegović (3 x)	Petar Kes (16 x)	Biserka Pigac
Iva Bačak Kocman	Bojan Knežević	Ozren Polešak
Koraljka Bačić Baronica (2 x)	Bojana Knežević	Alen Protić (2 x)
Diana Balenović	Višnja Kogler Majerić	Ivan Radoš (3)
Daniela Bandić Pavlović	Branko Kolarić	Senija Rašić
Stjepan Barišin	Jasminka Kopić	Damir Rošić
Dubravka Bartolek Hamp (3x)	Andelko Korošić	Zvonko Rumboldt (3 x)
Vanja Bašić Kes	Damir Kovačević	Nadan Rustemović
Mladen Belicza (2 x)	Nevenka Krčevski Škvarč	Boris Ružić
Sanja Berić Lerotic	Natalia Kučić (2 x)	Sanja Sakan
Dunja Beritić Stahuljak	Milodar Kujundžić	Biljana Shigorska
Indira Bobić	Krunoslav Kuna (2 x)	Osman Sinanović (3 x)
Ante Bolanča	Ilija Kuzman	Silva Soldo Butković
Marijana Braš (2 x)	Slavica Kvolik (3 x)	Vlasta Sotošek Tokmadžić (3 x)
Diana Butković	Robert Likić	Asja Stipić Marković
Dražen Butorac	Mirjana Lončarić Katušin (2 x)	Ismet Suljević
Mladen Carev (4 x)	Ana Luetić	Kata Šakić Zdravčević (2 x)
Danijel Crnković	Tomislav Luetić (2 x)	Sanja Šifer
Renata Curić Radivojević	Dragan Ljutić	Boris Šimunjak
Denis Čerimagić (2 x)	Marijeta Majer	Tatjana Šimurina (2 x)
Rok Čivljak	Dulija Malatestnić (2 x)	Ingrid Škarpa Prpić
Josip Čulig (2 x)	Branka Maldini (2 x)	Ivan Šklebar Ivan (2)
Iva Dekaris (2 x)	Dubravka Matanić Lender	Josip Španjol
Diana Delić Brklačić	Ivo Matić	Jasna Špiček Macan (2 x)
Branko Dmitrović (2 x)	Meri Matijaca(2 x)	Andrej Šribar
Vladimir Dolinaj	Ratko Matijević	Danijela Štimac Grubić
Jelena Drulović Jelena (3)	Valentina Matijević	Alan Šustić (2 x)
Željko Drvar	Berislav Mažuran	Mithat Tabaković
Aleksandar Džakula	Julije Meštrović	Arijana Tambić Andrašević (2 x)
Davor Đanić (2 x)	Neven Miculinić	Marina Titlić (4 x)
Zlata Flegar-Meštrić	Pavle Miklić	Vajdana Tomić
Tatjana Garanović	Damir Miletić	Dinko Tonković
Mirjana Gomečić (4 x)	Morena Milić	Marija Tonkić
Ivica Grgurević	Maja Miškulin (3 x)	Josip Vincelj
Tanja Grubić Kezele	Ines Mrakovčić Šutić	Ksenija Vitale
Dubravko Habek	Diana Muačević Katanec	Dinko Vitezić
Herman Haller	Aida Mujkić (3 x)	Anton Vladić (2)
Davor Hrabar	Andrijana Muller-Vranješ (2 x)	Nada Vrkić
Ino Husedžinović (3)	Jadranka Mustajbegović	Željko Vučićević (5 x)
Dubravka Ilvić (2 x)	Višnja Neseć Adam (4 x)	Tea Vukušić-Rukavina (2 x)
Dušanka Janjević	Vesna Novak Janković	Silvije Vuletić (4 x)
Iris Jerončić Tomić	Dagmar Oberhofer	Luka Zaputović
Antoinette Kaić-Rak	Romano Oguić	Zlatan Zvizdić
Nenad Karanović (2 x)	Oliver Pavlović	Marica Žižić
Dalibora Karlović	Ljiljana Perić	Ljiljana Žmak
Marija Kaštelan	Mladen Perić	Josip Žunić (2 x)
Jadranka Katančić (2 x)	Jasminka Peršec	
Josipa Kern (4 x)	Ivana Petrić Vicković	

Uredništvo zahvaljuje recenzentima na uloženom trudu i promptno napisanim recenzijama.

Dobro došli u MAVENCLAD®

**Na listi lijekova HZZO-a
od 24.05.2018.**

* Najviše 20 dana peroralne primjene lijeka u prve dvije godine liječenja. Nije potrebno daljnje liječenje tijekom sljedeće dvije godine. Za važne sigurnosne informacije o lijeku, pažljivo pročitajte skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka.



MAVENCLAD®
kladribin tablette

INOVATIVNO JEDNOSTAVAN*

MAVENCLAD® 10 mg tablette

kladribin

Indikacije: MAVENCLAD je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s visoko aktivnom relapsnom multiplom sklerozom (MS), definiranom na temelju kliničkih ili sličnih značajki. **Doziranje i način primjene:** Liječenje lijekom MAVENCLAD mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju MS-a. Doziranje: Preporučena kumulativna doza lijeka MAVENCLAD je 3,5 mg/kg tjelesne težine tijekom 2 godine, primjenjena u obliku 1 ciklusa liječenja od 1,75 mg/kg godišnje. Jedan ciklus liječenja sastoji se od 2 tjedna liječenja, jednog na početku prvog mjeseca i jednog na početku drugog mjeseca dotične godine liječenja. Svaki tjedan liječenja sastoji se od 4 ili 5 dana u kojima bolesnik prima 10 mg ili 20 mg (jednu ili dvije tablete) u obliku jedne dnevne doze, ovisno o tjelesnoj težini. Za detaljnije informacije, vidjeti tablice 1 i 2 nize. Nakon završetka 2 ciklusa liječenja, nije potrebno daljnje liječenje kladribinom tijekom 3. i 4. godine (vidjeti dio 5.1). Ponovno uvođenje terapije nakon 4. godine nije ispitano. **Kriteriji za započinjanje i nastavak terapije:** Broj limfocita mora biti normalan prije započinjanja liječenja lijekom MAVENCLAD u 1. godini, najmanje 800 stanica/mm³ prije započinjanja liječenja lijekom MAVENCLAD u 2. godini. Po potrebi se ciklus liječenja u 2. godini može odgoditi do 6 mjeseci kako bi se omogućio oporavak limfocita. Ako je za oporavak potrebno više od 6 mjeseci, bolesnik više ne smije primati MAVENCLAD. **Način primjene:** MAVENCLAD je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete se moraju popiti s vodom i proguštati bez žvakanja. Tablete se mogu uzimati neovisno o uzimanju hrane. Budući da su tablete neobložene, moraju se progušiti odmah nakon što se izvade iz blistera i ne smiju se ostaviti izložene na površinama niti smiju biti u dodiru s rukama dulje nego što je potrebno za doziranje. Ako se tableta ostavi na nekoj površini, ili ako se iz blistera izvadi slomljena ili razlomljena tableta, to se područje mora temeljito oprati. Bolesnik mora imati suhe ruke pri rukovanju tabletama i nakon toga ih mora temeljito oprati.

Kontraindikacije: Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Infekcija virusom humane imunodeficiencije (HIV). Aktivna kronična infekcija (tuberkuloza ili hepatitis). Započinjanje liječenja kladribinom u imunkompromitiranih bolesnika, uključujući i bolesnike koji primaju imunosupresivnu ili mijelosupresivnu terapiju. Aktivna zločudna bolest. Umjereno ili teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min). Trudnoća i dojenje. **Upozorenja i Mjere opreza:**

Hematoško praćenje: Način djelovanja kladribina usko je povezan sa smanjenjem broja limfocita. Učinak na broj limfocita ovisi o dozi. U kliničkim su ispitivanjima također bila opažena smanjenja broja neutrofila, crvenih krvnih stanica, hemotokrit, hemoglobina ili broja trombocita u odnosu na početne vrijednosti, iako su ti parametri obično ostajali unutar granica normalnih vrijednosti.

Ako se kladribin primjenjuje prije ili istodobno s drugim tvarima koje utječu na hematološki profil, mogu se očekivati dodatne hematološke nuspojave. Broj limfocita mora se odrediti prije započinjanja liječenja lijekom MAVENCLAD u 1. godini, prije započinjanja liječenja lijekom MAVENCLAD u 2. godini, 2 i 6 mjeseci nakon početka liječenja u svakoj godini liječenja. Ako broj limfocita bude manji od 500 stanica/mm³, potrebno ga je aktivno pratiti sve dok se vrijednost ponovno ne povise. Za odluke o liječenju s obzirom na broj limfocita u bolesnika. **Infekcije:** Kladribin može oslabiti imunoštučnu obranu tijela i može povećati vjerojatnost infekcija. Prije uvođenja kladribina moraju se isključiti HIV-infekcija, aktivna tuberkuloza i aktivni hepatitis. Mogu se aktivirati latentne infekcije, uključujući tuberkulozu i hepatitis. Stoga se prije početka terapije, i u 1. godini i u 2. godini, mora provesti probir na latentne infekcije, osobito tuberkulozu te hepatitis B i C. Početak liječenja lijekom MAVENCLAD potrebno je odgoditi sve dok se infekcija primjereno ne izliječi. Odgadjanje početka primjene kladribina potrebno je razmotriti i u bolesnika s akutnom infekcijom sve dok infekcija ne bude potpuno pod kontrolom. Preporučuje se osobito

pozornost kod bolesnika koji nikad nisu bili izloženi virusu varicella zoster. Prije početka terapije kladribinom, preporučuje se cijepiti bolesnike negativne na protutijela. Početak liječenja lijekom MAVENCLAD mora se odgoditi za 4 do 6 tjedana kako bi se omogućilo cijevipu da postigne puni učinak. Incidencija herpes zoster bila je povećana u bolesnika koji su uzimali kladribin. Ako broj limfocita padne ispod 200 stanica/mm³, potrebno je razmotriti profilaksu protiv herpesa sukladno lokalnoj standardnoj praksi za vrijeme limfopenije 4. stupnja. Bolesnici s brojem limfocita manjim od 500 stanica/mm³ potrebno je aktivno pratiti zbog znakova i simptoma koji ukazuju na infekcije, osobito herpes zoster. Ako se pojave takvi znakovi i simptomi, potrebno je započeti antiinfektivno liječenje prema kliničkim indikacijama. Može se razmotriti prekid ili odgoda primjene lijeka MAVENCLAD dok se infekcija potpuno ne povuče. U bolesnika koji su liječeni različitim terapijskim režimima zbog leukemije vlasastih stanica uz parenteralni kladribin zabilježeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML). U bazi podataka kliničkog ispitivanja kladribina kod MS-a (1976 bolesnika, 8650 bolesnik-godina) nije zabilježen nijedan slučaj PML-a.

Međutim, prije uvođenja lijeka MAVENCLAD potrebno je napraviti početno snimanje magnetskom rezonancijom (MR) (obično unutar 3 mjeseca). **Zločudne bolesti:** U kliničkim ispitivanjima opaženo je da su se zločudne bolesti javljale češće u bolesnika liječenim kladribinom nego u bolesnika koji su primali placebo. MAVENCLAD je kontraindiciran u bolesnika s MS-om koji imaju aktivnu zločudnu bolest. U bolesnika koji su prije imali zločudnu bolest, za svakog pojedinog bolesnika prije početka liječenja lijekom MAVENCLAD, treba provesti procjenu koristi i rizika. Bolesnicima liječenim lijekom MAVENCLAD treba savjetovati da se pridržavaju standarnih smjernica za probir na rak. **Kontracepcija:** Prije početka liječenja i u 1. godini i u 2. godini, žene reproduktivne dobi i muškarce koji bi mogli začeti dijete potrebno je savjetovati o mogućnosti ozbiljnog rizika za fetus i potrebi za učinkovitom kontracepcijom. Žene reproduktivne dobi moraju sprječiti trudnoću koštenjima učinkovite kontracepcije tijekom liječenja kladribinom i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze. Muški bolesnici moraju primijeniti mjere opreza kako bi sprječili trudnoću partnerice tijekom liječenja kladribinom i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze. **Transfuzije krvi:** U bolesnika kojima je potrebna transfuzija krvi, preporučuje se zračenje staničnih sostavnica krvi prije primjene kako bi se sprječila bolest, presatka protiv primatelja povezana s transfuzijom. Predlaže se savjetovanje s hematologom. **Precabacivanje s liječenja i na liječenje kladribinom:** U bolesnika koji su prethodno bili liječeni imunomodulatorim ili imunosupresivnim lijekovima, potrebno je razmotriti način djelovanja i trajanje učinka tog drugog lijeka prije početka liječenja lijekom MAVENCLAD. Također je potrebno ueti u obzir mogući aditivni učinak na imunoštučni sustav kad se takvi lijekovi primjenjuju nakon liječenja lijekom MAVENCLAD. Prilikom prebacivanja s nekog drugog lijeka za MS, potrebno je napraviti početni MR. **Oštećenje funkcije jetre:** Iako se smatra da je važnost funkcije jetre u eliminaciji kladribina zanemariva, u nedostatku podataka, ne preporučuje se primjena lijeka MAVENCLAD u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh rezultat > 6).

Nepodnošenje fruktoze: MAVENCLAD sadrži sorbitol. Bolesnici s naslijednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primiti ovaj lijek. **Učestale nuspojave:** oralni herpes, herpes zoster koji zahvaća dermatoze, limfopenija, smanjenje broja neutrofila, osip, alopecija. Klinički najznačajnije nuspojave prijavljene u bolesnika s MS-om koji su primali kladribin u preporučenoj kumulativnoj dozi od 3,5 mg/kg tijekom 2 godine u kliničkim ispitivanjima bile su limfopenija i herpes zoster.

Naziv i adresu nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska. **Brojevi odobrenja:** EU/1/17/1212/001-006 Lijek se izdaje na recept, u lijekarni.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Samo za zdravstvene radnike. HR/CLA/0718/0014; 07/2018

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne rade, smjernice, pregledne, 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 potpisu 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 proredom 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) nazine 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 kratki 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 tekstom i naslov. Prikazuju se posebno u svojoj datoteci u izvornom obliku i PDF formatu. Slike moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom 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>

Sofтвер (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 predlaže 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: actamedacroatica@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;

tables 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. 72 (4) • pp 453-556 • Zagreb, December 2018.

Table of Contents

- Original Papers**
- 455 Immunohistochemical expression of brother of the regulator of imprinted sites (BORIS) in testicular germ cell tumors**
A. Mesić, I. Milošević, V. Milunović, M. Milošević, M. Ulamec, B. Krušlin
- 461 Urine concentrations of high-sensitivity cardiac troponin I in healthy adults – preliminary reference intervals**
P. Pervan, T. Svaguša, I. Prkačin, J. Vuković, A. Radeljak, S. Perkov
- 467 Differences in attitudes and knowledge of influenza between vaccinated and unvaccinated persons**
Z. Pušarić, A. Horvat, M. Petek, T. Filipović, M. Žulec
- Clinical Studies**
- 473 Prevalence of carpal tunnel syndrome in patients with multiple sclerosis**
V. Vidović, M. Časar Rovazdi, S. Rendulić Slivar, V. Bašić Kes, B. Nježić, M. Topić, K. Dumančić
- 479 Evaluating inhaler use technique in asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients in family medicine practice in Varaždin county**
K. Sambol, T. Cikač
- 485 Implementation of patient categorization model based on their need for medical care as an indicator of efficiency and effectiveness of nursing clinical practice**
A. Ovcina, S. Izetbegović, E. Eminović
- Reviews**
- 497 Application of omalizumab on chronic spontaneous urticaria/angioedema: recommendations, experience and perceptions**
L. Lugović-Mihić, M. Krišto, I. Ferček, I. Bukvić, T. Duvančić
- 503 Postoperative health related quality of life after cardiac surgery**
S. Sakan, Z. Povšić-Čevra, V. Juranko, K. Tomulić Brusich, M. Novkoski, D. Prajdić-Predrijevac, Z. Baudoin, M. Predrijevac, A. Škopljjanac-Maćina, Z. A. Korda
- 509 Workplace health promotion in Europe and in Croatia**
D. Jovičić Burić, D. Štimac Grbić, Lj. Muslić, M. Markelić, S. Krtalić, M. Matulić, S. Musić Milanović
- Case Reports**
- 517 Nonobstetric spontaneous rupture of the uterine subserosal myoma coronary artery: a case report and literature review**
D. Habek, M. Cenkovčan, G. Augustin
- 521 Renal cell carcinoma in the autosomal dominant polycystic kidney disease**
T. Šimundić, J. Pasini, Lj. Bubić Filipi, T. Turk
- 527 Hemorrhagic shock due to intracoital vaginal rupture in cases of gonadal dysgenesis (46 XX)**
D. Habek, M. Dragić, K. Živković
- History of Medicine**
- 531 The first female ophthalmologists in Croatia**
M. Ivanišević
- Guidelines**
- 537 Guidelines for treatment of primary headaches by the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association and Croatian Society for Pain Prevention**
V. Bašić Kes, M. Lisak, N. Grbić, I. Zavoreo, M. J. Jurašić
- 545 Subjects and Authors Index for Volume 72/2018**
- 553 Reviewers of articles published in 2018**
- 556 Notes for Contributors**

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 72 (4) • str. 453-556 • Zagreb, prosinac 2018.

Sadržaj

Izvorni radovi

- 455 Imunohistokemijska izraženost proteina BORIS u tumorima zametnih stanica testisa (na engl.)
A. Mesić, I. Milošević, V. Milunović, M. Milošević, M. Ulamec, B. Krušlin
- 461 Koncentracije srčanog visokoosjetljivog troponina I u mokraći zdravih osoba – preliminarni referentni intervali (na engl.)
P. Pervan, T. Svaguša, I. Prkačin, J. Vuković, A. Radeljak, S. Perkov
- 467 Razlike u stavovima i znanju o gripi cijepljenih i necijepljenih osoba
Z. Puhalo, A. Horvat, M. Petek, T. Filipović, M. Žulec

Klinička istraživanja

- 473 Učestalost sindroma karpalnog kanala kod oboljelih od multiple skleroze (na engl.)
V. Vidović, M. Časar Rovazdi, S. Rendulić Slivar, V. Bašić Kes, B. Nježić, M. Topić, K. Dumančić
- 479 Evaluacija ispravne uporabe inhalatora kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća u ambulantama liječnika obiteljske medicine na području Grada Varaždina
K. Sambol, T. Cikač
- 485 Primjena modela kategorizacije pacijenata prema potrebama za zdravstvenom skrbi kao pokazatelj efikasnosti i efektivnosti sestrinske kliničke prakse (na engl.)
A. Ovcina, S. Izetbegović, E. Eminović

Pregledi

- 495 Primjena omalizumaba kod kronične spontane urtikarije/angioedema: preporuke, iskustva i spoznaje
L. Lugović-Mihic, M. Krišto, I. Ferček, I. Bukvić, T. Duvančić
- 503 Kvaliteta života bolesnika nakon kardijalnih zahvata
S. Sakan, Z. Povšić-Čevra, V. Juranko, K. Tomulić Brusich, M. Novkoski, D. Prajdić-Predrijevac, Z. Baudoin, M. Predrijevac, A. Škopljjanac-Maćina, Z. A. Korda
- 509 Promicanje zdravlja na radnom mjestu u Europi i Hrvatskoj
D. Jovićić Burić, D. Štimac Grbić, Lj. Muslić, M. Markelić, S. Krtalić, M. Matulić, S. Musić Milanović

Prikazi bolesnika

- 517 Neopstetrički spontani razdor koronarne arterije materničnog subseroznog mioma: prikaz bolesnice i pregled literature (na engl.)
D. Habek, M. Cenkovčan, G. Augustin
- 521 Karcinom bubrega i autosomno dominantna policistična bubrežna bolest
T. Šimundić, J. Pasini, Lj. Bubić Filipi, T. Turk
- 527 Hemoragični šok zbog intrakoitalnog razdora rodnice u bolesnice s gonadalnom disgenezom (46 XX) (na engl.)
D. Habek, M. Dragić, K. Živković

Povijest medicine

- 531 Prve oftalmologinje u Hrvatskoj
M. Ivanišević

Smjernice

- 537 Preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju boli
V. Bašić Kes, M. Lisak, N. Grbić, I. Zavoreo, M. J. Jurašić

545 Predmetno i autorsko kazalo za volumen 72/2018

553 Recenzenti radova tiskanih u 2018. godini

555 Upute autorima