

# Acta Medica Croatica

Vol. 73 2019.

Broj 2

Zagreb

UDC 61 • AMCREF 73 (2)

129-232 (2019)

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. 73 Br. 2 • Str. 129-232 • Zagreb, lipanj 2019.

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*



# ODNOS EKSPRESIJE Matriks METALOPROTEINAZE-2 i p63 S PERITUMORSKIM PUKOTINAMA U DUKTALNOM INVAZIVNOM KARCINOMU DOJKE

CVJETKO LEŽ<sup>1,2</sup> i BOŽO KRUSLIN<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Opća bolnica Zabok, Odjel za patologiju i citologiju, Zabok, <sup>2</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Osijek, <sup>3</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ i <sup>4</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za patologiju, Zagreb, Hrvatska

**Cilj:** Utvrditi postoji li povezanost pojave peritumorskih pukotina s ekspresijom matriks metaloproteinaze-2 (MMP-2) i p63 u duktalnim invazivnim karcinomima dojke bez posebnih obilježja. Također je analizirana korelacija pojave peritumorskih pukotina te ekspresije matriks-metaloproteinaze-2 i p63 s ostalim obilježjima tumora – uključujući dob bolesnika, histološki gradus, veličinu tumora, status paužnih limfnih čvorova, TNM klasifikaciju, stadij bolesti, ekspresiju estrogenih i progesteronskih receptora te proteina Her2/neu. **Metode:** U 50 uzoraka duktalnog invazivnog karcinoma dojke analizirani su postojanje peritumorskih pukotina te imunohistokemijska izraženost MMP-2 i p63. **Rezultati:** Peritumorske pukotine nađene su kod 94 % karcinoma. Statistički značajno češće pojavljaju se kod starijih bolesnica ( $p=0,010$ ) i u većim tumorima ( $p=0,018$ ). Pozitivna reakcija na MMP-2 nađena je kod 50 % karcinoma. Istraživanjem nije nađena povezanost ekspresije MMP-2 s peritumorskim pukotinama ni s ostalim promatranim obilježjima. Pozitivna ekspresija p63 nađena je u samo jednom karcinomu, histološkog gradusa III, s jako pozitivnom ekspresijom proteina Her2/neu. **Zaključak:** Nije nađena statistički značajna povezanost ekspresije matriks metaloproteinaze-2 s pojavom peritumorskih pukotina. Pozitivna ekspresija p63 u mioepitelnim stanicama okolnog zdravog tkiva dojke te izostanak imunoreaktivnosti u karcinomima s peritumorskim pukotinama upućuje na povezanost pojave peritumorskih pukotina s gubitkom mioepitelnih stanica. Češća pojava peritumorskih pukotina u većim tumorima upućuje na moguću povezanost peritumorskih pukotina s agresivnim biološkim ponašanjem, pa bi radi donošenja konačnog zaključka trebalo analizirati podatke dobivene daljnjim kliničkim praćenjem bolesnica.

**Ključne riječi:** karcinom dojke, peritumorske pukotine, matriks metaloproteinaza-2, p63

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.  
Zavod za patologiju i citologiju Ljudevit Jurak  
KBC Sestre milosrdnice  
Vinogradarska c. 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: bozo.kruslin@kbcsm.hr

## UVOD

Morfološke analize karcinoma različitim lokalizacijama pokazale su da se u prisutnosti tumorskih stanica mijenja i stroma pa nastaju svijetli pukotinasti prostori tipičnog izgleda (retrakcijski artefakti, retrakcijske pukotine, peritumorske pukotine, peritumorske lakune, peritubularne pukotine i slično) koji djelomice ili u potpunosti okružuju nakupine tumorskih stanica (1-14). Uzroci nastanka i biološke posljedice ovog morfološkog fenomena, koji se jednostavno može uočiti pregledom standardno obojenih hemalaun-eozinskih (HE) preparata svjetlosnim mikroskopom, još uvijek

nisu u potpunosti poznati. Sve do nedavno promjene karakteristika strome u prisutnosti tumorskih stanica (promjene gustoće, raslojavanje, razdvajanje, promjene karakteristika obojenosti), vidljive na standardno obojenim HE histološkim preparatima, interpretirane su kao artefakti nastali tijekom laboratorijske obrade tkiva te ih se nastojalo izbjegći modifikacijama u postupku fiksacije tkiva. Prema novijim shvaćanjima nastanak peritumorskih pukotina povezuje se s biološkim značajkama tumora kao što su abnormalnosti bazalne membrane, gubitak adhezivnih čimbenika te izraženost kolagenaza ili drugih enzima ekstracelularnog matriksa odgovornih za invazivni rast tumo-

ra. Pojavu peritumorskih pukotina dovodi se u vezu s agresivnim biološkim ponašanjem tumora i lošim ishodom bolesti (3,10-12).

U duktalnim invazivnim karcinomima dojke peritumorske pukotine su čest histološki nalaz, a u tumorskom se tkivu pojavljuju znatno češće nego u okolnom zdravom tkivu. Proučavajući pojavnost retrakcijskih artefakata u tkivu karcinoma dojke Acs i sur. zaključuju da se ne radi o posljedicama loše fiksacije tkiva, nego o važnim biološkim promjenama u odnosu između tumorskih stanica i strome, a čija je prisutnost povezana sa širenjem tumora u limfatičke putove, pre-sadnicama u limfne čvorove te upućuje na lošu prognozu bolesti (11,12).

Djelovanjem produkata karcinomskih stanica, među kojima proteinaze zauzimaju važno mjesto, dolazi do degradacije izvanstaničnog matriksa, što omogućava lakše prodiranje i udaljeno širenje tumorskih stanica. U tom procesu vrlo je važna uloga matriks metaloproteinaza (MMP). U literaturi je opisano više od 20 tipova MMP-a od kojih su ponajviše istraživane MMP-2 i MMP-9 (15-18).

Matriks metaloproteinaza-2 (MMP-2) razgrađuje glavne komponente strukture bazalne membrane, kolagen tipa IV i gelatin. Razgradnja struktura bazalne membrane omogućava invazivni rast tumora. Nakopoulou i sur. našli su ekspresiju MMP-2 u citoplazmi tumorskih stanica kod 75,6 % bolesnica, dok je imunoreaktivnost i u tumorskim i u stromalnim stanicama bila prisutna kod 27,4 % bolesnica s karcinomom dojke (15).

Rezultati istraživanja imunohistokemijske distribucije MMP-2 u tkivu zdrave dojke, dojke s benignim promjenama i kod karcinoma dojke podupiru značenje uloge MMP-2 u remodeliranju bazalne membrane zdrave dojke te upućuju na važnost mioepitelnih stanica u tom procesu. Visok postotak pozitivnih tumorskih stanica u invazivnim karcinomima te snažna imunoreaktivnost metastaza u limfnim čvorovima podupiru bitnu ulogu ovog enzima u tumorskoj invaziji i metastaziranju, ukazujući na tumorske stanice kao važan izvor enzima (16). Jaka ekspresija MMP-2 u tumorskim i stromalnim stanicama korelira s visokim histološkim gradusom i uznapredovalim kliničkim stadijem bolesti te upućuje na lošu prognozu (15, 17, 18).

Mioepitelne stanice pokazuju jaku citoplazmatsku imunoreaktivnost na MMP-2. Identifikacija mioepitelnih stanica važan je dio patohistološke analize tkiva dojke, naročito kod razlikovanja karcinoma od promjena koje mu nalikuju, pri čemu se najčešće koristi imunohistokemijska metoda određivanja ekspresije p63. U tkivu zdrave dojke kod dobroćudnih promjena dojke te kod atipične duktalne hiperplazije p63-imunoreaktivne

stanice tvore kontinuiran jednoredan obrub oko duktalnog i žlijezdanog epitela. Kod intraduktalnog karcinoma obrub p63-pozitivnih stanica je diskontinuiran, a kod duktalnog invazivnog karcinoma dojke ga se ne nalazi. Dosadašnjim istraživanjima nisu nađeni dokazi u prilog izravne uloge p63 u genezi tumora dojke (19).

## CILJ RADA

Cilj rada bio je istražiti pojavu peritumorskih pukotina, ekspresiju MMP-2 i p63 te usporediti povezanost pojave peritumorskih pukotina s ekspresijom MMP-2 i p63 u duktalnom invazivnom karcinomu dojke (NOS).

## METODE RADA

U istraživanju je korišten arhivski materijal uzoraka tkiva dobivenih nakon radikalne mastektomije i limfadenektomije, uz histološku potvrdu dijagnoze duktalnog invazivnog karcinoma dojke (NOS) Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju Ljudevit Jurak Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu u razdoblju od 1. 1. 2007. do 31. 12. 2012. godine. Analizirano je ukupno 50 uzoraka duktalnog invazivnog karcinoma. Uzorci su odabrani na način da osim tkiva karcinoma sadrže i okolno tkivo dojke koje nije zahvaćeno tumorom, a koje je poslužilo kao unutarnja kontrola u analizi peritumorskih pukotina te analizi ekspresije MMP-2 i p63. U analizu su uključeni samo oni slučajevi kod kojih su postojali potrebni podatci o dobi, vrsti kirurškog zahvata, histološkom tipu tumora, histološkom gradusu, veličini tumora, broju analiziranih limfnih čvorova, statusu estrogenskih i progesteronskih receptora (ER, PR) te statusu proteina Her2/neu. Tumori s mikropapilarnom slikom nisu uključeni u studiju, jer su karakterizirani prominentnim peritumorskim pukotinama.

Dijagnoza je postavljena nakon operacije na materijalu obrađenom standardnom histološkom metodom koja uključuje fiksaciju tkiva u 10 %-tnom puferiranom formalinu i uklapanje u parafinske blokove rezane na debljinu od 5 µm, deparafiniziranje i bojenje standardnom HE metodom. Stupanj diferenciranosti, odnosno graduiranje tumora, provedeno je u skladu s Nottinghamskom modifikacijom Scarff-Bloom-Richardsonove klasifikacije prema Elstonu i Ellisu (20). Dodatni rezovi debljine 5 µm korišteni su za imunohistokemijsku analizu.

Analiza peritumorskih pukotina provedena je na standardno obojenim HE histološkim preparatima. U dijelu preparata s karcinomom odabrane su 3 skupine od po 10 žlijezda/nakupina tumorskih stanica, u kojima je anali-

zirano svojstvo peritumorskih pukotina. Na taj je način u svakom uzorku analizirano 30 žljezda/nakupina tumorskih stanica koje su prema prethodno definiranim kriterijima uključene u sljedeće skupine: 1. peritumorske pukotine se ne nalaze (-), 2. peritumorske pukotine prisutne u do 50 % žljezda/nakupina tumorskih stanica (+), 3. peritumorske pukotine prisutne u više od 50 % žljezda/nakupina tumorskih stanica (++) (4,6,7).

Kontrolnu skupinu su u svakom preparatu predstavljali kanalići okolnog zdravog tkiva dojke oko kojih se peritumorske pukotine ne nalaze.

Na dodatnim rezovima tumorskog tkiva provedena je imunohistokemijska analiza ekspresije matriks metaloproteinaze-2 i p63, metodom LSAB (engl. *labeled streptavidin-biotin*) kao vizualizacijskim sustavom, na imunohistokemijskom automatskom farbaču Tech-Mate Horizon, uz korištenje protokola MSIP (engl. *microwave streptavidin immunoperoxidase*). U analizi ekspresije MMP-2 korištena su primarna protutijela tvrtke Abcam (*Mouse monoclonal anti-MMP2 antibody* (CA-4001/CA719E3C)) . (ab3158), razrjeđenje 1:100). U analizi ekspresije p63 su korištena primarna protutijela tvrtke Novocastra [*Lyophilized mouse monoclonal antibody p63 protein* (NCL-p63)], razrjeđenje 1:50]. Jasno pozitivna citoplazmatska reakcija smatrana je pozitivnim nalazom u analizi ekspresije MMP-2, a za p63 pozitivna nuklearna reakcija. Za oba protutijela u interpretaciji je korištena semikvantitativna metoda, uz procjenu postotka stanica koje pokazuju pozitivnu reakciju. Na taj način formirane su sljedeće skupine : 1. negativna reakcija (-) – manje od 5 % tumorskih stanica pozitivno, 2. slabo pozitivna reakcija (+) – ≥5-10 % tumorskih stanica pozitivno, 3. umjeren pozitivna reakcija (++) – ≥10-50 % tumorskih stanica pozitivno, 4. jako pozitivna reakcija (+++) – > od 50 % tumorskih stanica pozitivno.

U kontrolnoj skupini su u svakom uzorku analizirane mioepitelne stanice okolnog zdravog tkiva dojke, u kojima je ekspresija MMP-2 i p63 uvijek jako pozitivna.

S obzirom na raspodjelu podataka u statističkoj analizi korišteni neparametrijski testovi s odgovarajućim prikazom mjera središnje raspodjele za kvantitativne varijable (medijan, minimalna vrijednost, maksimalna vrijednost i interkvartilni raspon). Kvantitativna obilježja prikazana su kao frekvencije u kontingencijskim tablicama i to u apsolutnom broju i postotku. Razlike u kvantitativnim varijablama između ispitivanih skupina analizirane su Mann-Whitneyevim U testom, odnosno Kruskal-Wallisovim testom.  $\chi^2$ -test razlika distribucije se koristio u analiziranju razlika između kategorijskih varijabli u odnosu na skupine peritumorskih pukotina i MMP-2. Izračunati su Spearmanovi korelacijski koeficijenti između veli-

čine tumora i dobi za pojedine ispitivane skupine, a za njihove međusobne razlike provedena je z-statistička analiza. Razlike na razini  $p<0,05$  smatrane su statistički značajnima.

## REZULTATI

Analizirano je 50 uzoraka duktalnog invazivnog karcinoma dojke. Peritumorske pukotine prisutne u više od 50 % žljezda bile su vidljive kod 23 (46 %) pacijentice. Jako pozitivna reakcija na MMP-2 zabilježena je kod jedne (2 %) pacijentice. p63 je bio pozitivan kod samo jedne (2 %) pacijentice, koja je imala histološki gradus tumora G3 te jako pozitivnu ekspresiju proteina Her2/neu (tablica 1).

Tablica 1.  
Kliničko-patološki podatci o pacijenticama s karcinomom dojke ( $n=50$ )

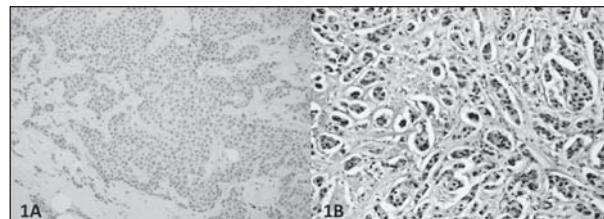
		N	Udio %
Dob: skupine	≤ 60 godina	19	38,0
	> 60 godina	31	62,0
TNM klasifikacija	T1N0MX	6	12,0
	T1N1MX	10	20,0
	T2N0MX	14	28,0
	T2N1MX	17	34,0
	T3N1MX	3	6,0
Veličina tumora (cm) skupine	≤ 2 cm	20	40,0
	2-5 cm	27	54,0
	> 5 cm	3	6,0
Status limfnih čvorova	Negativni	20	40,0
	1-3 pozitivna	13	26,0
	> 3 pozitivna	17	34,0
Stadij bolesti	I	0	0,0
	II	47	94,0
	III	3	6,0
Gradus tumora	G1	11	22,0
	G2	28	56,0
	G3	11	22,0
Her2/neu	Negativna reakcija (-)	24	48,0
	Slabo pozitivna reakcija (+)	9	18,0
	Umjeren pozitivna reakcija (++)	4	8,0
	Jako pozitivna reakcija (+++)	13	26,0
ER	Negativna reakcija (-)	16	32,0
	Slabo pozitivna reakcija (+)	1	2,0
	Umjeren pozitivna reakcija (++)	8	16,0
	Jako pozitivna reakcija (+++)	25	50,0
PR	Negativna reakcija (-)	15	30,0
	Slabo pozitivna reakcija (+)	3	6,0
	Umjeren pozitivna reakcija (++)	10	20,0
	Jako pozitivna reakcija (+++)	22	44,0
Peritumorske pukotine	Bez pukotina	3	6,0
	Prisutne u do 50% žljezda	24	48,0
	Prisutne u više od 50% žljezda	23	46,0
MMP-2	Negativna reakcija (-)	25	50,0
	Slabo pozitivna reakcija (+)	17	34,0
	Umjeren pozitivna reakcija (++)	7	14,0
	Jako pozitivna reakcija (+++)	1	2,0
p63	Negativan	49	98,0
	Pozitivan	1	2,0

Prema kliničkoj važnosti, odnosno razini ekspresije, napravljena je binarna podjela s obzirom na kategorizaciju. U većini slučajeva kao negativna vrijednost je uzeta negativna reakcija (-), dok su kao pozitivna vrijednost uzete slabo pozitivna reakcija (+), umjereni pozitivna reakcija (++) i jako pozitivna reakcija (+++). Iznimka je ekspresija proteina Her2/neu gdje se kao pozitivan nalaz računala isključivo jako pozitivna reakcija (+++) (tablica 2).

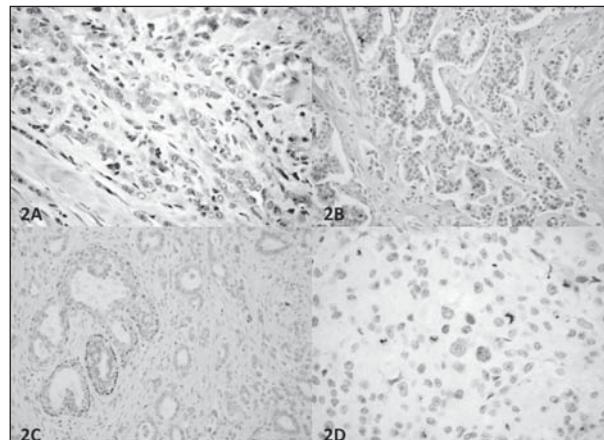
Tablica 2.  
Priček ekspresije istraživanih biljega i prisutnosti peritumorskih pukotina

		N	Udio %
Her2/neu: skupine	Negativan	37	74,0
	Pozitivan	13	26,0
ER: skupine	Negativan	16	32,0
	Pozitivan	34	68,0
PR: skupine	Negativan	15	30,0
	Pozitivan	35	70,0
Peritumorske pukotine: skupine	< 50%	27	54,0
	> 50%	23	46,0
MMP-2: skupine	Negativan	25	50,0
	Pozitivan	25	50,5

Najveći broj tumora, 28 (56 %), bio je umjerenog histološkog gradusa, a po 11 (22 %) tumora bilo je visokog, odnosno niskog histološkog gradusa. U trenutku postavljanja dijagnoze 20 (40 %) bolesnica je imalo negativne limfne čvorove, a 30 (60 %) ih je imalo jedan ili više pozitivnih limfnih čvorova. Najveći broj tumora, 27 (54 %), je bio veličine od 2 do 5 cm. Najviše bolesnica, 17 (34 %), imao je stadij T2N1MX. Pozitivna ekspresija PR je nađena u 35 (70 %), a ER u 34 (68 %) uzorka. Kod 24 (48 %) uzorka peritumorske pukotine bile su vidljive u do 50 % žlijezda, a u 23 (46 %) uzorka kod više od 50 % žlijezda (sl. 1). U samo 3 (6 %) uzorka peritumorske pukotine nisu nađene. Pozitivna ekspresija MMP-2 nađena je u 25 (50 %) uzorka (sl. 2A). Dva uzorka pokazivala su ekspresiju MMP-2 u jezgrama tumorskih stanica (sl. 2B). Ispitanice koje imaju više od 50 % peritumorskih pukotina su značajno starije ( $p=0,010$ ). U skupini s više od 50 % peritumorskih pukotina 18 pacijentica (78,3 %) je starije od 60 godina, a u skupini s manje od 50 % peritumorskih pukotina 13 (48,1%) ih je starije od 60 godina ( $p=0,029$ ). Nisu nađene značajne razlike u raspodjeli statusa limfnih čvorova u odnosu na prisutnost peritumorskih pukotina ( $p=0,203$ ). Peritumorske pukotine češće su nađene u bolesnica s tumorom promjera većeg od 2 cm ( $p<0,05$ ).



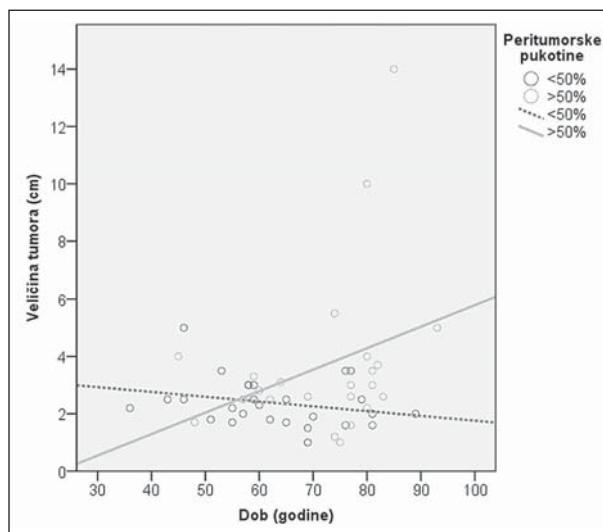
Sl. 1. A) tumorske žlijezde bez peritumorskih pukotina (HE, 200 x), B) peritumorske pukotine vidljive kod više od 50 % žlijezda (HE, 200 x)



Sl. 2. A) pozitivna MMP-2 reakcija u više od 50 % tumorskih stanica (IMH, 400 x), B) pozitivna MMP-2 reakcija u jezgrama tumorskih stanica (IMH, 200 x), C) pozitivna p63 reakcija u zdravom tkivu dojke te izostanak reakcije u tumorskom tkivu (IMH, 200 x), D) pozitivna p63 reakcija u jezgrama tumorskih stanica (IMH, 400 x)

Istraživanjem je nađena granično značajna razlika ( $p=0,053$ ) u raspodjeli stadija bolesti u odnosu na skupine peritumorskih pukotina: u skupini s više od 50 % peritumorskih pukotina 3 pacijentice (13,0 %) imaju stadij bolesti III, dok su u skupini s manje od 50 % peritumorskih pukotina sve pacijentice u stadiju bolesti II. Nisu nađene značajne razlike u raspodjeli gradusa tumora u odnosu na prisutnost peritumorskih pukotina ( $p=0,692$ ) kao ni u odnosu prisutnosti peritumorskih pukotina i ekspresije Her2/neu ( $p=0,990$ ), ER ( $p=0,318$ ) i PR ( $p=0,055$ ). Nadalje, nisu utvrđene ni statistički značajne razlike u raspodjeli MMP-2 skupina u odnosu na prisutnost peritumorskih pukotina ( $p=0,395$ ), dobnih skupina ( $p=0,771$ ), raspodjelu TNM klasifikacije ( $p=0,834$ ), veličinu tumora ( $p=0,357$ ), raspodjelu statusa limfnih čvorova ( $p=0,564$ ) i raspodjelu stadija bolesti ( $p=0,552$ ) odnosno u raspodjeli MMP-2 skupina u odnosu na raspodjelu gradusa tumora ( $p=0,850$ ), raspodjelu Her2/neu skupina ( $p=0,747$ ), raspodjelu ER skupina ( $p=0,544$ ) te raspodjelu PR skupina ( $p=0,355$ ). S obzirom na samo jedan p63 pozitivan tumor daljnja statistička obrada na razini statističke značajnosti ne bi imala praktičnu vrijednost te nije ni učinjena (slike 2C, 2D). Za sku-

pine peritumorskih pukotina izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije koji, iako nisu statistički značajni za pojedinu skupinu, s obzirom na značajnu međusobnu razliku (z-statistika,  $p=0,028$ ) upućuju na drugačiju dinamiku korelacija između dobi i veličine tumora s obzirom na skupine peritumorskih pukotina. Dok je u skupini s peritumorskim pukotinama kod više od 50 % žlijezda izražena pozitivna korelacija dobi i veličine tumora (granična značajnost,  $\rho=0,354$ ,  $p=0,098$ ), u skupini s peritumorskim pukotinama kod manje od 50 % žlijezda ta korelacija je negativna ( $\rho=-0,284$ ,  $p=0,151$ ), što se također vidi iz nagiba regresijskih pravaca (sl. 3).



Sl. 3. Korelacija i regresijski pravci između dobi i veličine tumora s obzirom na peritumorske skupine: Spearmanov koeficijent korelacije (za skupinu <50 %:  $\rho = -0,284$ ,  $p=0,151$ ; za skupinu >50 %:  $\rho=0,354$ ,  $p=0,098$ )

## RASPRAVA

U ovom je istraživanju analizirana skupina od 50 žena kod kojih je primijenjen radikalni kirurški zahvat odstranjanja cijele dojke i pazušnih limfnih čvorova, a patohistološkom analizom potvrđena je dijagnoza duktalnog invazivnog karcinoma. Analizirani su svi dosad prihvaćeni parametri i prognostički čimbenici bitni za kliničko praćenje oboljelih od karcinoma dojke: dob bolesnica, histološki gradus, veličina tumora, zahvaćenost pazušnih limfnih čvorova, TNM stadij bolesti, status ER i PR te status proteina Her2/neu. Podaci dobiveni analizom rezultata istraživanja ne odstupaju bitnije od podataka iz literature.

Osim navedenih parametara istražena je i prisutnost peritumorskih pukotina te analiza ekspresije MMP-2 i p63.

Iako točni mehanizmi nastanka i širenja karcinoma još uvijek nisu u potpunosti poznati, neka istraživanja

pokazala su da se u prisutnosti tumorskih stanica, pod utjecajem proteolitičkih enzima i citokina, mijenja i stroma, odnosno da je u biologiji tumora, osim epitelne, bitna i stromalna komponenta koja tumorskim stanicama olakšava lokalno i udaljeno širenje (21-24). Istražujući maligne tumore kože Simpson je još 1950. postavio hipotezu da mukolitički enzimi koje stvaraju nediferencirane epitelne stanice, putem degradacije okolne strome, mogu biti u vezi sa sposobnošću invazivnog tumorskog rasta (25). Opisane su varijacije metakromatskog odgovora dermisa u prisustvu različitih tumora kože (26), a proučavanjem karcinoma bazalnih i pločastih stanica autori opisuju promjenu strome koja se očituje odvajanjem strome od žlijezda (26,27). Merot i sur. zaključuju kako se ne radi o artefaktima, već o dinamičnim promjenama strome u prisutnosti tumora (1). Neki autori pojavu retrakcijskih artefakata razmatraju kao rani stadij limfokapilarne invazije u vrijeme dok još nije dovršena pretvorba mezenhimalnih stanica u endotelne stanice (28). Peritumorske su pukotine bile predmet istraživanja kod karcinoma različitih lokalizacija i morfologija, poput karcinoma rektuma, jednjaka, mokraćnog mjehura, prostate i drugih lokalizacija (2-10).

Istraživanja peritumorskih pukotina u karcinomu dojke nešto su brojnija posljednjih godina. Analizirajući pojavnost peritumorskih retrakcijskih artefakata kod neinvazivnog i invazivnog duktalnog karcinoma dojke, Irie i sur. nalaze peritumorske pukotine kod 16 % neinvazivnih i 84,4 % invazivnih karcinoma. Smatraju da se ne radi o artefaktu, već o prelimfatičkim prostorima (13). Acs i sur. su proučavanjem retrakcijskih artefakata u tkivu karcinoma dojke zaključili da se ne radi o posljedicama loše fiksacije tkiva, nego o važnim biološkim promjenama u odnosu između tumorskih stanica i strome, a koje mogu doprinijeti lakšem širenju do limfatičkih putova i tumorskoj progresiji (11). Dalnjim istraživanjima, provedenim na malim uzorcima tkiva dobivenim iglenom biopsijom, došli su do zaključka da prisutnost mikropapilarne slike tumora, odnosno prisutnost ekstenzivnih retrakcijskih artefakata može upućivati na pojavu presadnica u limfnim čvorovima pazuha te na samom početku biti znak loše prognoze i kliničkog tijeka bolesti (12). Peritumorske pukotine statistički su značajno češće prisutne kod karcinoma koji pokazuju smanjenu/aberantnu ekspreziju adhezijskih molekula E-kadherina i  $\beta$ -katenina (14).

Rezultati našega istraživanja prisutnosti peritumorskih pukotina u uzorcima tkiva karcinoma dojke pokazuju prisutnost peritumorskih pukotina kod 47 (94 %) uzoraka, što je u skladu s podatcima iz literature (11-13). U skupini s više od 50 % peritumorskih pukotina bolesnice su bile značajno starije, a tumori veći. Budući da između veličine tumora i preživljavanja po-

stoji linearan odnos, češća pojava peritumorskih pukotina u većim tumorima upućuje na moguću povezanost peritumorskih pukotina s agresivnim biološkim ponašanjem.

Među produktima tumorskih stanica u biologiji tumora vrlo značajno mjesto ima MMP-2. Ovaj enzim razgrađuje glavne komponente strukture bazalne membrane, kolagen tipa IV i gelatin. Osim toga, MMP-2 je uključena u proces angiogeneze, limfangiogeneze te proteolitičku aktivaciju TGF- $\beta$  koji promovira epitelno-mezenhimalnu transformaciju, ključni proces u metastaziranju karcinoma (29). Razgradnja struktura bazalne membrane omogućava prodor zločudnih stanica kroz bazalnu membranu i početni invazivni rast tumora.

Prema podatcima iz literature tumorske stanice pozitivne na MMP-2 se u uzorcima tkiva karcinoma dojke nalaze kod 52-80 % bolesnica (15,30,31). Ekspresija MMP-2 pojačana je kod bolesnica u čijim su limfnim čvorovima nađene presadnice te u tumorima s jačom ekspresijom ER. Kod bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima također je utvrđena slabija ekspresija tkivnog inhibitora MMP-2 (32). Opisana je statistički značajna povezanost ekspresije MMP-2 s veličinom tumora, histološkim gradusom tumora i pojmom metastaza uz zaključak da ekspresija MMP-2 može odražavati invazivni potencijal karcinoma dojke (33). Istražujući ekspresiju MMP-2 u tumorskim stanicama i stromi tumora bolesnica s rakom dojke Pellikainen i sur. ne nalaze korelaciju ekspresije MMP-2 s Her2/neu, a Zhang i sur. nalaze da jača ekspresija MMP-2 korelira s veličinom tumora i PR (31,34).

U našem istraživanju je pozitivna ekspresija MMP-2 nađena u 25 (50 %) uzoraka karcinoma što je u skladu s literaturnim podatcima. Kod 17 (34 %) uzoraka reakcija je bila slabo pozitivna, kod 7 (14 %) uzoraka umjerenog, a samo 1 (2 %) uzorak je pokazivao jako pozitivnu reakciju. Istraživanjem nije nađena povezanost ekspresije MMP-2 s peritumorskim pukotinama ni s ostalim promatranim obilježjima.

Među uzorcima u kojima je bila negativna reakcija dva su pokazivala ekspresiju MMP-2 u jezgrama tumorskih stanic. MMP-2 u staničnoj jezgri sudjeluje u procesima razgradnje matriksa jezgre, apoptoze i regulacije staničnog ciklusa, a važna je i njezina uloga u razgradnji poli (ADP-riboza) polimeraze (PARP) koja, kao enzim matriksa stanične jezgre, sudjeluje u reparaciji oštećene DNA (35). Pregledom literature nisu nađeni podaci o ekspresiji MMP-2 u jezgrama stanic karcinoma dojke, pa se istraživanjem dobivene podatke može razmatrati u kontekstu dosadašnjih spoznaja o ulozi ovoga enzima u biološkim procesima u staničnoj jezgri.

Mioepitelne stanice koje okružuju vodove i acinuse žlijezdanih organa odjeljuju epitelne stanice od bazalne membrane i podležeće strome, a sadrže i brojne inhibitory proteinaza. Ove su stanice prirodni parakrini supresori invazivnog rasta i metastaziranja te mogu specifično inhibirati progresiju prekanceroznih stanja u invazivni karcinom (36).

Tumorske stanice pozitivne na p63 vidljive su kod malog broja duktalnih invazivnih karcinoma gradusa III. Ribeiro-Silva i sur. nalaze p63-pozitivne tumorske stanice kod 11,8 % duktalnih invazivnih karcinoma pri čemu je ekspresija korelirala s veličinom tumora, histološkim gradusom, presadnicama u limfne čvorove i negativnim ER (19). U studiji iz 2005. nalaze pozitivitet kod 15,7 % karcinoma, uz negativnu korelaciju s ER i PR (37). Slične rezultate pokazuju i drugi autori (38).

Rezultati ovog istraživanja u skladu su s podatcima iz literature. Pozitivna ekspresija p63 nađena je u zločudnim stanicama jednog (2 %) duktalnog invazivnog karcinoma dojke, histološkog gradusa III.

Pozitivna ekspresija p63 u mioepitelnim stanicama okolnog zdravog tkiva dojke te izostanak takve imunoreaktivnosti u karcinomima s peritumorskim pukotinama upućuje na povezanost pojave peritumorskih pukotina s gubitkom mioepitelnih stanic. Zbog toga se negativna reakcija na p63 u tumoru koristi u dijagnostici duktalnog invazivnog karcinoma dojke, odnosno u razlikovanju malignih od nemalignih promjena što je bila i namjera ovog rada kako bismo pouzdano mogli razlučiti kacinomske žlijezde od drugih promjena koje mogu oponašati tumor. Naposljetku, potrebno je većim studijama utvrditi jesu li slabo diferencirani karcinomi češće povezani s pozitivnom reakcijom na p63.

## ZAKLJUČAK

Pozitivna ekspresija p63 u mioepitelnim stanicama okolnog zdravog tkiva dojke te izostanak imunoreaktivnosti u karcinomima s peritumorskim pukotinama upućuje na povezanost pojave peritumorskih pukotina s gubitkom mioepitelnih stanic. Nije nađena statistički značajna povezanost ekspresije matriks metaloproteinaze-2 s pojmom peritumorskih pukotina što je najvjerojatnije posljedica malog broja uzoraka uključenih u ovu probnu studiju. Češća pojava peritumorskih pukotina u većim tumorima upućuje na moguću povezanost peritumorskih pukotina s agresivnim biološkim ponašanjem, pa bi radi donošenja konačnog zaključka trebalo analizirati ekspresiju i drugih MMP-a, poglavito MMP-9 i podatke dobivene na većoj skupini bolesnica što će biti sljedeći korak u ovom projektu.

## L I T E R A T U R A

1. Merot Y, Faucher F, Didierjean L, Saurat JH. Loss of bullous pemphigoid antigen in peritumoral lacunas of basal cell carcinomas. *Acta Derm Venereol* 1984; 64 (3): 209-13.
2. Bouvet M, Milas M, Giacco GG i sur. Predictors of recurrence after local excision and postoperative chemoradiation on therapy of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 (1): 26-32.
3. Bujas T, Pavić I, Leniček T i sur. Peritumoral retraction clefting correlates with advanced stage squamous cell carcinoma of the esophagus. *Pathol Oncol Res* 2008; 14 (4): 443-7.
4. Krušlin B, Tomas D, Rogatsch H i sur. Periacinar retraction clefting in the prostatic needle core biopsies: an important diagnostic criterion or a simple artifact? *Virchows Arch* 2003; 443 (4): 524-7.
5. Džombeta T, Krušlin B. High grade T1 papillary urothelial bladder cancer shows prominent peritumoral retraction clefting. *Pathol Oncol Res* 2018;24:567-74. DOI10.1007/s12253-017-0279-2
6. Leniček T, Kos M. Povezanost pojave peritumornih pukotina u duktalnom invazivnom karcinomu dojke s miofibroblastičnom reakcijom strome. *Lijec Vjesn* 2018; 40: 190-9. doi.org/10.26800/LV-140-7-8-25
7. Krušlin B, Tomas D, Cviko A i sur. Periacinar clefting and p63 immunostaining in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2006; 12 (6): 205-9.
8. Tomas D, Ulamec M, Hudolin T i sur. Myofibroblastic stromal reaction and expression of tenascin C and laminin in prostate adenocarcinoma. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9 (4): 414-9.
9. Ulamec M, Tomas D, Ensinger C i sur. Periacinar retraction clefting in proliferative prostatic atrophy and prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60 (10): 1098-101.
10. Tomas D, Spajić B, Milošević M i sur. Extensive retraction artefact predicts biochemical recurrence-free survival in prostatic carcinoma. *Histopathology* 2011; 58 (3): 447-54.
11. Acs G, Dumoff KL, Solin LJ i sur. Extensive retraction artifact correlates with lymphatic invasion and nodal metastasis and predicts poor outcome in early stage breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31 (1): 129-40.
12. Acs G, Paragh G, Chuang ST, Laronga C, Zhang PJ. The presence of micropapillary features and retraction artifact in core needle biopsy material predict lymph node metastasis in breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (2): 202-10.
13. Irie J, Manucha V, Ioffe B, Silverberg SG. Artefact as the pathologist's friend: peritumoral retraction in *in situ* and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Int J Surg Pathol* 2007; 15 (1): 53-9.
14. Fávaro WJ, Hetzl AC, Reis LO i sur. Periacinar retraction clefting in nonneoplastic and neoplastic prostatic gland: artifact or molecular involvement. *Pathol Oncol Res* 2012; 18 (2): 285-92.
15. Nakopoulou L, Tsirmpa I, Alexandrou P i sur. MMP-2 protein in invasive breast cancer and the impact of MMP-2/TIMP-2 phenotype on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 77 (2): 145-55.
16. Monteagudo C, Merino MJ, San-Juan J, Liotta LA, Stebler-Stevenson WG. Immunohistochemical distribution of type IV collagenase in normal, benign and malignant breast tissue. *Am J Pathol* 1990; 136 (3): 585-92.
17. Chen Y, Wang X, Chen G, Dong C, Zhang D. The Impact of Matrix Metalloproteinase 2 on Prognosis and Clinicopathology of Breast Cancer Patients: A Systematic Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;27;10(3):e0121404. doi: 10.1371/journal.pone.0121404
18. Abbas NF, Shabana ME, Habib FM, Soliman AA. Histopathological and immunohistochemical study of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in breast carcinoma. *J Arab Soc Med Res* 2017; 12 (1): 6-12.
19. Riberio-Silva A, Zambelli Ramalho LN, Garcia SB, Zuocolo S. The relationship between p63 and p53 expression in normal and neoplastic breast tissue. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127 (3): 336-40.
20. Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. I. The value of histologic grade in breast cancer.: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19 (5): 403-10.
21. Krušlin B, Ulamec M, Tomas D. Prostate cancer stroma: an important factor in cancer growth and progression. *Bosn J Basic Med Sci* 2015;15(2):1-7. doi: 10.17305/bjbm.s.2015.449.
22. Kratochwil K. The stroma and the control of cell growth. *J Pathol* 1986;149: 23-4.
23. Nakamura T, Matsumoto K, Kiritoshi A, Tano Y, Nakamura T. Induction of hepatocyte growth factor in fibroblasts by tumor-derived factors affects invasive growth of tumor cells: *in vitro* analysis of tumor-stromal interactions. *Cancer Res* 1997; 57 (15): 3305-13.
24. Kleinman HK, Graf J, Iwamoto Y i sur. Role of basement membranes in cell differentiation. *Ann NY Acad Sci* 1987; 513: 134-45.
25. Simpson WL. Mucolityc enzymes and invasion by carcinomas. *Ann NY Acad Sci* 1950; 52: 1125-32.
26. Fanger H, Baker BE. Histochemical studies of some keratotic and proliferating skin lesions. I. Metachromasia. *AMA Arch Pathol* 1957; 64: 143-7.
27. Moore RD, Stevenson J, Schoenberg MD. The response of connective tissue associated with tumors of the skin. *Am J Clin Pathol* 1960; 34 (2): 125-30.
28. Barsky SH, Ye Y, Karlin NJ. "Separation artifact" v lymphovascular invasion: are mimics only mimics? *Mod Pathol* 2006; 19(Suppl.1): 289.
29. Gialeli C, Theocaris AD, Karamanos NK. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J* 2011; 278 (1): 16-27.
30. Ranogajec I, Jakić-Razumović J, Puzović V, Gabrilovac J. Prognostic value of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2),

- matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and aminopeptidase N/CD13 in breast cancer patients. *Med Oncol* 2012; 29 (2): 561-9.
31. Pellikainen JM, Ropponen KM, Kataja VV i sur. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in breast cancer with a special reference to activator protein-2, HER2 and prognosis. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (22): 7621-8.
32. Jinga DC, Blidaru A, Condrea I i sur. MMP-9 and MMP-2 gelatinases and TIMP- 1 and TIMP-2 inhibitors in breast cancer: correlation with prognostic factors. *J Cell Mol Med* 2006; 10 (2): 499-510.
33. Liu SC, Yang SF, Yeh KT i sur. Relationships between the level of matrix metalloproteinase-2 and tumor size of breast cancer. *Clin Chim Acta* 2006; 371 (1-2): 92-6.
34. Zhang YG, Du J, Tian XX, Zhong YF, Fang WG. Expression of E-cadherin, beta- catenin, cathepsin D, gelatinases and their inhibitors in invasive ductal breast carcinomas. *Chin Med J* (Engl.) 2007; 120 (18): 1597-605.
35. Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovas Res* 2010; 85 (3): 413-23.
36. Sternlicht MD, Kadesian P, Shao ZM, Safarians S, Barsky SH. The human myoepithelial cell is a natural tumor suppressor. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1949-58.
37. Ribeiro-Silva A, Ramalho LNZ, Garcia SB i sur. p63 correlates with both BRCA 1 and cytokeratin 5 in invasive breast carcinomas: Further evidence for the pathogenesis of the basal phenotype of breast cancer. *Histopathology* 2005; 47 (5): 458-66.
38. Shamloula MM, El-Shorbagy SH, Saied EM. p63 and cytokeratin 8/18 expression in breast, atypical ductal hyperplasia, ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007; 19 (3): 202-10.

## S U M M A R Y

### RELATIONSHIP OF MATRIX METALLOPROTEINASE-2 AND p63 EXPRESSION WITH PERITUMORAL CLEFTS IN INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST

C. LEŽ<sup>1,2</sup> and B. KRUŠLIN<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Zabok General Hospital, Department of Pathology and Cytology, Zabok, <sup>2</sup>Josip Juraj Strossmayr University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health, Osijek, <sup>3</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology, Zagreb and <sup>4</sup>University of Zagreb, School of Medicine, Department of Pathology, Zagreb, Croatia

**Aim:** To assess whether there is a relationship between the appearance of peritumoral clefts and the expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and p63 in invasive ductal carcinoma of the breast. Furthermore, correlations between peritumoral clefts and expression of matrix metalloproteinase-2 and p63 with other factors including patient age, histologic grade of tumor, size of tumor, axillary lymph node status, TNM classification, stage, expression of estrogen and progesterone receptors, as well as Her2/neu expression were also analyzed. **Methods:** Fifty specimens of invasive ductal breast carcinoma were collected, and the presence of peritumoral clefts, as well as immunohistochemical expression of MMP-2 and p63 was analyzed. **Results:** Peritumoral clefts were found in 94% of carcinomas. Statistical significance was more commonly recorded in older patients ( $p=0.010$ ) and larger tumors ( $p=0.018$ ). Positive reaction to MMP-2 was found in 50% of carcinomas. The study found no correlation between MMP-2 expression and peritumoral clefts, or with other factors analyzed. Positive expression of p63 was found in only one carcinoma, histologic grade 3, with strong positive expression of Her2/neu protein. **Conclusion:** Statistically significant correlation between expression of MMP-2 and the occurrence of peritumoral clefts was not found. Positive expression of p63 in myoepithelial cells of the surrounding healthy breast tissue, as well as the lack of immunoreactivity in carcinomas with peritumoral clefts suggested a correlation with the occurrence of peritumoral clefts and loss of myoepithelial cells. The more frequent occurrence of peritumoral clefts in larger tumors suggested a possible correlation between peritumoral clefts and aggressive biological behavior. To reach a definitive conclusion, additional data should be collected and analyzed from continued patient follow-up.

**Key words:** breast carcinoma, peritumoral clefts, matrix metalloproteinase-2, p63

# STAVOVI RODITELJA PREMA CIJEPLJENJU VLASTITE DJECE: ISKUSTVO IZ DVITU PEDIJATRIJSKIH AMBULANTI DOMA ZDRAVLJA ZAGREB - ZAPAD

INES KULIĆ<sup>1</sup>, MARTA ČIVLJAK<sup>2</sup> i ROK ČIVLJAK<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Klinika za dječje bolesti Zagreb, <sup>2</sup>Hrvatsko katoličko sveučilište, <sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet i <sup>4</sup>Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Hrvatska

Neki roditelji nisu skloni cijepljenju vlastite djece što je rezultiralo padom stopa procijenjene djece čime je ozbiljno ugrožena razina kolektivnog imuniteta u Hrvatskoj. Stoga je cilj ovog rada bio ispitati stavove roditelja prema cijepljenju vlastite djece te čimbenike koji na njih utječu. Istraživanje je provedeno u dviju pedijatrijske ambulante Doma zdravlja Zagreb – Zapad u kojemu su sudjelovali roditelji koji su dovodili djecu na cijepljenje ili redovite pregledne. Za ispitivanje je korišten anonimni upitnik koji je sadržavao 26 pitanja: prvi dio upitnika sadržavao je pitanja o demografskim i socioekonomskim obilježjima ispitanika, a drugi dio odnosio se na stavove roditelja prema cijepljenju vlastite djece koji su procijenjeni uz pomoć Likertove ljestvice. Dobiveni rezultati statistički su obrađeni korištenjem statističkog programa SPSS 21 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) uz metode deskriptivne i inferencijske statistike. U istraživanju je sudjelovalo 120 roditelja od kojih je 80 (66,7 %) bilo ženskog spola. Većina (90 %) roditelja cijepi svoju djecu redovito, 6,7 % roditelja zabrinuto je zbog cijepljenja djece i nema jasan stav o zakonskoj obvezni cijepljenju djece, a samo se jedan (0,8 %) roditelj izričito protivi obveznom cijepljenju djece. Kada bi imali pravo izbora, 37 (30,8 %) roditelja bi i dalje cijepili svoju djecu, dok bi čak 76 (63,3 %) roditelja odbili cijepiti svoje dijete. Kao najčešći razlog zbog kojeg bi roditelji odbili cijepiti svoje dijete navodi se strah od nuspojava (52,5 % roditelja). Postoji statistički značajna razlika u stavovima o cijepljenju između ispitanika s obzirom na spol ispitanika i broj djece u obitelji: pozitivniji stav o cijepljenju imaju očevi ( $p=0,036$ ) te roditelji koji imaju više djece ( $p=0,000$ ). Kao izvor informacija o cijepljenju 102 (85 %) ispitanika je navelo nadležnog liječnika, a 66 (55 %) medicinsku sestru. U procjeni zadovoljstva roditelja s dobivenim informacijama o cijepljenju pokazalo se da je 42 (35 %) roditelja nezadovoljno informacijama o cijepljenju koje su dobili od nadležnog liječnika i medicinske sestre. Nedostatno informiranje roditelja dovodi do njihove pretjerane zabrinutosti, osobito glede nuspojava cjepliva, što ponekad može rezultirati donošenjem neadekvatnih odluka o cijepljenju. Iako većina naših roditelja ima pozitivan stav prema cijepljenju i u vrlo visokom postotku ispunjavaju obvezu redovnog cijepljenja vlastite djece, potrebno je uložiti dodatne napore u educiranje javnosti o cijepljenju. Zdravstveni djelatnici, osobito prvostupnice i magistre sestrinstva, mogu imati veću ulogu u educiranju roditelja o važnosti cijepljenja, njegovoj učinkovitosti i sigurnosti, s ciljem podizanja i održavanja visokih stopa procijenjene djece u Hrvatskoj.

**Ključne riječi:** cijepljenje, djeca, prevencija, roditelji, stavovi, zarazne bolesti

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Rok Čivljak, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“  
Mirogojska 8

10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: rok.civljak@bfm.hr

## UVOD

Tijekom dvadesetog stoljeća cijepljenje se pokazalo jednom od najsigurnijih i najkorisnijih medicinskih mjeru koja je značajno smanjila pobol i smrtnost od mnogih zaraznih bolesti. Osim individualne zaštite pojedinca, cijepljenje je promijenilo kretanje zaraznih bolesti u populaciji, smanjilo broj teških oblika bole-

sti i komplikacija, a u nekim slučajevima postignuta je čak eradicacija zaraznih bolesti, poput boginja i poliomijelitisa (1–3). U Hrvatskoj su cijepljenjem eradicirani poliomijelitis i difterija, a tetanus, hripcavac, ospice, rubeola, zaušnjaci, hepatitis B te invazivna bolest uzrokovana bakterijom *Haemophilus influenzae* svedeni na pojedinačne slučajeve (3,4). Masovnim i obveznim provođenjem cijepljenja postiže se visoka stopa

procijepljenosti u pučanstvu što dovodi i do stvaranja kolektivnog imuniteta čime su zaštićene i one osobe koje iz bilo kojeg razloga nisu cijepljene (3–5). No pad stope procijepljenosti, i među djecom i među odraslim osobama, može dovesti do ponovne pojave zaraznih bolesti koje su uspješno eliminirane iz neke sredine, kao što se to dogodilo u Hrvatskoj 2018. godine zbog pada stope procijepljenosti protiv ospica (6).

Cijepljenje je u Hrvatskoj dostupno svima, a definirano je Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (7), a većina cjepiva obuhvaćena je i nacionalnim programom obveznog cijepljenja i besplatna su. Stoga je u većini slučajeva necijepljene djece razlog necijepljenja odbijanje roditelja da cijepe svoju djecu. To se osobito bilježi posljednjih godina u Hrvatskoj gdje je u nekim županijama stopa procijepljenosti djece pala i do 50 % (8).

Već početkom druge polovice 19. stoljeća uvođenjem cijepljenja pojavljuju se i prvi protivnici cijepljenja, pa se širom Europe, a zatim i u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), osnivaju antivakcinacijske lige i pokreti koji organiziraju prosvjede protiv zakonske obveze cijepljenja. U novije smo vrijeme svjedoci širenja negativnih stavova prema cijepljenju, što je zahvatilo i našu zemlju. Argumenti protivnika cijepljenja od 19. stoljeća do danas nisu se promijenili. Protivnici cijepljenja u pravilu tvrde da cjepiva uzrokuju razne idiopatske, najčešće teške i neizlječive bolesti: šećernu bolest ovisnu o inzulinu, kroničnu upalnu bolest crijeva, pervazivni razvojni poremećaj (autizam i dr.), autoimunost, astmu i općenito alergijske bolesti, sindrom iznenadne dojenačke smrti (SIDS), poremećaj hiperaktivnosti i nedostatka pozornosti (ADHD, od engl. *attention deficit hyperactivity disorder*), pa čak i smrt (9). No do sada ni jedna od navedenih indicija nije potvrđena nekim znanstvenim istraživanjem.

U Hrvatskoj se provodi program obveznog cijepljenja koji donosi Ministarstvo zdravstva na prijedlog Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (10).

Analiza cjepnog obuhvata osoba predviđenih za cijepljenje 2017. godine pokazuje da u primovakcinaciji nažalost nije postignut zakonom propisani minimum od 95 % ni s jednim cjepivom, osim sa cjepivom protiv tuberkuloze (BCG). Posebice je nizak cjepni obuhvat za primarno cijepljenje protiv ospica, rubeole i mumpsa, u prvom redu na račun niskih obuhvata u Dubrovačko-neretvanskoj, Splitsko-dalmatinskoj, Primorsko-goranskoj i Osječko-baranjskoj županiji koje imaju obuhvate niže od 90 %. Uz ukupan zadovoljavajući postotak važno je da i na razini županija i epidemioloških područja unutar pojedinih županija obuhvati budu ujednačeni i na dovoljno visokoj razini, kako ne bi nastali tzv. "džepovi" niske procijepljenosti, što je podlo-

ga za ponovnu pojavu manjih ili većih epidemija sada potisnutih zaraznih bolesti. Nažalost, cjepni obuhvati za sva cijepljenja su se neznatno smanjili u odnosu na prethodne godine te je šesta godina za redom da cjepni obuhvati u Hrvatskoj imaju silazni trend (11).

U 2017. godini nastavio se pad cjepnih obuhvata, koji se u Hrvatskoj uočava zadnjih šest godina. Najveći je pad uočen kod cijepljenja u drugoj godini života (MPR primarno cijepljenje i DTPa-IPV-hepB-Hib docjepljivanje) te pri drugom dTpa docjepljivanju u dobi od pet godina. Stopa procijepljenosti protiv MPR u primarnom cijepljenju (primovakcinaciji) u Hrvatskoj je 2017. godine iznosila ukupno 88,9 %, od čega je u 7/21 županija bila <90 %, a u Dubrovačko-neretvanskoj županiji čak samo 55,8 %. Što se tiče prvog docjepljivanja protiv DTP u drugoj godini života prosječni obuhvat u Hrvatskoj iznosio je 86,5 %, a najniži je bio opet u Dubrovačko-neretvanskoj županiji gdje je iznosio svega 56,3 % (11). Stoga nas ne treba iznenaditi podatak da je ove godine epidemija ospica izbila upravo u ovoj županiji s najnižim cjepnim obuhvatom (6). Možemo zaključiti da je zbog kontinuiranog pada cjepnih obuhvata u Hrvatskoj ozbiljno ugrožena razina kolektivnog imuniteta, ponajprije djece predškolske dobi. Ako se pod hitno ne zaustavi trend pada cjepnih obuhvata, u skoroj budućnosti možemo očekivati epidemije različitih zaraznih bolesti, ponajprije ospica, rubeole, hripcavca i mumpsa (11). Stoga je uz unaprjeđenje javnozdravstvenih mjera za povećanje cjepnog obuhvata u općoj populaciji, a osobito u djece, važno istražiti razloge silaznog trenda cjepnog obuhvata. Stavovi roditelja i njihova znanja i uvjerenja o cjepivima važan su čimbenik u predviđanju djetetovog imunizacijskog statusa i procijepljenosti djece (12–15).

## CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati stavove roditelja prema cijepljenju vlastite djece te čimbenike koji na njih utječu: demografska i socioekonomska obilježja ispitanika, njihova dosadašnja znanja i iskustva s cijepljenjem, izvore informiranja o cijepljenju, stavove o cijepljenju i antivakcinacijskom pokretu.

## METODE RADA

Ispitivanje je provedeno u rujnu 2015. godine u dvije pedijatrijske ambulante Doma zdravlja Zagreb – Zapad. Ispitanici su bili roditelji koji su dovodili djecu na cijepljenje ili redovne pregledе. Neposredno prije sudjelovanja svi su ispitanici dobili pisane upute o ciljevima, svrsi i načinu provođenja ispitivanja te dobrovoljno pristali sudjelovati u istraživanju.

Za ispitivanje je korišten anonimni upitnik koji je sadržavao 26 pitanja s ponuđenim odgovorima (prilog 1). Upitnik je sadržavao dvije skupine pitanja. Prvi dio upitnika sadržavao je pitanja o demografskim i socio-ekonomskim obilježjima ispitanika: spol, dob, bračni status, stupanj obrazovanja, zaposlenje, broj djece i mjesecni prihod obitelji. Drugi dio upitnika odnosio se na ispitivanje stavova roditelja prema cijepljenju (stavove o obveznom cijepljenju djece, dosadašnja znanja i iskustva s cijepljenjem, načine dobivanja informacija o cijepljenju) te Likertovu ljestvicu za procjenu tih stavova. Ljestvica je sadržavala sedam tvrdnji s ponuđenih pet mogućih odgovora o razini slaganja odnosno neslaganja sa stavom izraženim u tvrdnji (potpuno neslaganje, neslaganje, neodlučnost/neutalnost, slaganje, potpuno slaganje).

Dobiveni rezultati statistički su obrađeni korištenjem statističkog programa SPSS 21 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) uz metode deskriptivne i inferencijske statistike.

Podatci su prikazani u tablicama s pomoću apsolutnih brojeva, postotaka i mjera centralne tendencije, te grafički pomoću dijagrama. Testiranje statističke značajnosti provedeno je s pomoću parametrijskih statističkih testova; od parametrijskih statističkih testova korišten je t-test i ANOVA test, dok je dopunsko testiranje provedeno uz pomoć post hoc Tukeyovog testa.

#### Prilog 1.

#### *Anonimni upitnik o stavovima roditelja prema cijepljenju vlastite djece*

#### **ANKETA**

Poštovani,

anketa koja je pred Vama je anonimna. Napravljena je u svrhu izrade diplomskog rada. Sudjelovanje je dobrovoljno i anonimno. Anketa se odnosi na stavove roditelja o cijepljenju vlastite djece. Unaprijed Vam zahvaljujem na sudjelovanju!

**Trajanje ankete: 5 minuta**

**1. Spol**

- a) M (muški)
- b) Ž (ženski)

**2. Dob**

- a) ≤ 25 godina
- b) 26 – 36 godina
- c) 37 – 45 godina
- d) > 45 godina

**3. Bračni status**

- a) Oženjen /udana
- b) Rastavljen/a
- c) Samac

**4. Stupanj obrazovanja**

- a) Osnovna škola i niže
- b) SSS – srednja stručna sprema
- c) VŠS – viša stručna sprema
- d) VSS – visoka stručna sprema

**5. Trenutno sam:**

- a) Zaposlen/a
- b) Nezaposlen/a
- c) Još se školujem

**6. Broj djece u obitelji**

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 4 i više

**7. Iznos mjesecnog prihoda u obitelji**

- a) < 2500 kn
- b) 2500 – 5000 kn
- c) 5100 – 8000 kn
- d) 8000 i više

**8. Ispunjavate li zakonsku obavezu cijepljenja Vašeg djeteta / djece prema redovitom kalendaru cijepljenja?**

- a) Da, i cijepit ću ga/ih i dalje redovito
- b) Ne, protivim se obveznom cijepljenju
- c) Brine me pitanje cijepljenja djeteta i ne znam kako bih se postavio/la

**9. Smatrate li da cijepljenje treba biti obvezno?**

- a) Da, cijepljenje je najbolji način sprječavanja raznih potencijalno fatalnih bolesti i zaštite za djecu
- b) Ne, svaki roditelj treba samostalno odlučiti o tome hoće li cijepiti svoje dijete jer roditelji znaju što je najbolje za njihovo dijete
- c) Ne znam

**10. Da cijepljenje nije obavezno, biste li i dalje cijepili svoje dijete/djecu?**

- a) Da, i dalje bih cijepio/la svoje dijete
- b) Ne, ne bih cijepio/la svoje dijete
- c) Cijepio/la bih dijete samo određenim cjeplivima
- d) Nisam siguran/na

**11. Koliko su, po Vašem mišljenju, opasna cjepliva?**

- a) Cjepljivo su opasna i imaju puno više mogućnosti nuspojava nego koristi
- b) Cjepljivo su ponekad opasna / neka cjepljiva su opasna
- c) Cjepljiva nisu opasna
- d) Ne znam

**12. Ako biste mogli birati, zbog čega bi odbili cijepiti svoje dijete?**

- a) Cijepljenje nije potrebno
- b) Strah od nuspojava cijepljenja
- c) Niti jedno cjepljivo nije 100% učinkovito u sprječavanju zaraznih bolesti
- d) Smatram da cjepljiva nisu sigurna, povezana su s teškim bolestima, poput autizma
- e) Ne bih odbio/la cijepiti dijete

**13. Kakva su Vaša dosadašnja iskustva sa cijepljenjem djece?**

- a) Samo pozitivna
- b) Samo negativna
- c) I pozitivna i negativna
- d) Nemam iskustva s cijepljenjem jer nisam cijepio/la svoje dijete

**14. Jeste li zadovoljni informacijama o cijepljenju koje ste dobili od nadležnog liječnika i medicinske sestre?**

- a) Da, dali su mi sve potrebne informacije i odgovorili na sva moja pitanja i nejasnoće
- b) Ne, komunikacija je bila vrlo štura, dobio/la sam malo informacija i općenito dojam neznainteresiranosti
- c) Informirali su me samo o osnovnim stvarima, a na neka moja pitanja nisu znali odgovor

- 15. Koje sve izvore informacija o cijepljenju koristite?**
- Liječnik
  - Medicinska sestra
  - Letci, televizija, časopisi
  - Internet
  - Prijatelji, roditelji
  - Ostalo
- 16. Tko po Vašem mišljenju ima najveću korist od cijepljenja?**
- Dijete
  - Zajednica, obitelj, djeca, ljudi u djetetovom okruženju
  - Liječnici
  - Vlada
  - Farmaceutske tvrtke koje proizvode cjepiva
- 17. Jeste li upoznati s pokretom protiv cijepljenja?**
- Da
  - Ne
- 18. Što mislite o takvim pokretima?**
- Podržavam ih i slažem se s njima
  - Ne podržavam ih i ne slažem se s njima
  - Djelomično se slažem s njima
  - Ne znam
- 19. Kako procjenjujete svoju informiranost i znanje o cijepljenju?**
- Vrlo dobro
  - Dobro
  - Dovoljno
  - Ne dovoljno
  - Ne mogu procijeniti

Na sljedećim Likertovim tvrdnjama ZAOKRUŽITE stupanj slaganja:

- U potpunosti se ne slažem
- Ne slažem se
- Podjednako se slažem i ne slažem
- Slažem se
- U potpunosti se slažem

**1. Cijepljenje je jedan od najsigurnijih oblika medicine ikad razvijen**

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

**2. Ako se bolest smatra iskorijenjenom u nekoj zemlji, važno je održati visok stupanj procijepljenosti jer uvijek postoji mogućnost unosa uzročnika iz zemalja u kojoj bolest postoji**

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

**3. Zdrava djeca ne trebaju cijepljenje**

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

**4. Zarazne bolesti ne nestaju zbog većeg standarda i boljih uvjeta života, nego zbog cijepljenja**

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

**5. Autizam nije uzrokovan i povezan s cijepljenjem**

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

**6. Davanje više cjepiva istovremeno ne povećava rizik od nuspojava i ne preoptereće se imunološki sustav djeteta**

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

**7. Cjepivo ne izaziva pad imunitet**

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

## REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 120 roditelja od kojih je 80 (66,7 %) bilo ženskog spola. Što se dobnih skupina tiče, 4 (3,3 %) ispitanika bilo je mlađe od 25 godina, 79 (66,7 %) u dobi 26–36 godina, 35 (29,2 %) u dobi 37–45 godina, a jedan ispitanik (0,8 %) stariji od 45 godina. U bračnom odnosu bilo je 113 (95 %) ispitanika, dok su 6 (5 %) ispitanika bili rastavljeni ili živjeli kao samci. Jedno dijete u obitelji imalo je 51 (42,5 %) ispitanika, dvoje djece 49 (40,8 %) ispitanika, troje djece 15 (13,3 %) ispitanika, a četvoro i više djece imala su 4 (3,3 %) ispitanika.

Od ostalih sociodemografskih čimbenika ispitivali smo stupanj obrazovanja, zaposlenje i mjesecne prihode u obitelji. Visoku stručnu spremu imalo je 56 (46,7 %) ispitanika, višu stručnu spremu 16 (13,3 %) ispitanika, srednju stručnu spremu 45 (37,5 %) ispitanika, a osnovnu školu tri (2,5 %) ispitanika. Zaposleno je bilo 108 (90,8 %) ispitanika, dok su ostali bili nezaposleni. Mjesecne prihode u obitelji veće od 8000 kuna imalo je 62 (52,5 %) ispitanika, 5100–8000 kn 40 (33,3 %), 2500–5000 kuna 11 (9,2 %), a manje od 2500 kuna imalo je 5 (4,2 %) ispitanika.

U tablici 1 prikazani su stavovi roditelja o zakonskoj obvezi cijepljenja djece i potrebi obveznog cijepljenja u Hrvatskoj. Većina (90 %) anketiranih roditelja cijepi svoju djecu redovito te će ih i dalje redovito cijepiti. Jedan dio (6,7 %) roditelja zabrinut je zbog cijepljenja djece i nema jasan stav o zakonskoj obvezi cijepljenja djece prema redovitom kalendaru cijepljenja. Samo jedan (0,8 %) roditelj izričito se protivi obveznom cijepljenju djece.

Tablica 1.  
Stavovi roditelja o zakonskoj obvezi cijepljenja djece i potrebi obveznog cijepljenja

	N 120	% 100,0
<b>Ispunjavate li zakonsku obavezu cijepljenja Vašeg djeteta/djece prema redovitom kalendaru cijepljenja?</b>		
Nije odgovorilo	3	2,5
Da, i cijepit ću ga/ih i dalje redovito	108	90,0
Ne, protivim se obaveznom cijepljenju	1	0,8
Brine me pitanje cijepljenja djeteta i ne znam kako bih se postavio/la	8	6,7
<b>Smatrate li da cijepljenje treba biti obavezno?</b>		
Da, cijepljenje je najbolji način sprječavanja potencijalno smrtonosnih zaraznih bolesti i zaštite djece	83	69,2
Ne, svaki roditelj treba samostalno odlučivati o tome hoće li cijepiti svoje dijete jer roditelji znaju što je za njihovo dijete najbolje	19	15,8
Ne znam	18	15,0

Da je cijepljenje najbolji način sprječavanja potencijalno smrtonosnih zaraznih bolesti i zaštite djece smatra 83 (69,2 %) roditelja, dok 19 (15,8 %) roditelja smatra da svaki roditelj treba samostalno odlučivati hoće li cijepiti svoje dijete, jer roditelji znaju što je za njihovo dijete najbolje.

Kada bi imali pravo izbora i mogućnost odbiti cijepiti svoje dijete, 37 (30,8 %) roditelja svejedno ne bi odbili cijepiti svoje dijete, dok bi čak 76 (63,3 %) roditelja odbilo cijepiti svoje dijete. Stavovi o cijepljenju vlastite djece u slučaju mogućnosti izbora i odbijanja obveznog cijepljenja te razlozi zbog kojih bi roditelji odbili cijepiti svoje dijete kada bi imali pravo izbora prikazani su u tablici 2.

Tablica 2.

*Stavovi o cijepljenju vlastite djece u slučaju mogućnosti izbora i odbijanja obveznog cijepljenja*

	N 120	% 100,0
<b>Da cijepljenje nije obavezno, biste li i dalje cijepili svoje dijete /djecu</b>		
Nije odgovorilo	1	0,8
Da, i dalje bih cijepio/la svoje dijete	76	63,3
Ne, ne bih cijepio/la svoje dijete	1	0,8
Cijepio/la bih dijete samo određenim cjeplivima	35	29,2
Nisam siguran/na	7	5,8
<b>Ako biste mogli birati, zbog čega bi odbili cijepiti svoje dijete</b>		
Nije odgovorilo	7	5,8
Cijepljenje nije potrebno	4	3,3
Strah od nuspojava cijepljenja	60	50,0
Niti jedno cjeplivo nije 100% učinkovito u sprječavanju zaraznih bolesti	9	7,5
Smatram da cjepliva nisu sigurna, povezana su s teškim bolestima, poput autizma	3	2,5
Ne bih odbio/la cijepiti dijete	37	30,8

Tablica 3 prikazuje izvore iz kojih roditelji dobivaju informacije o cijepljenju. Čak 102 (85 %) ispitanica roditelja informacije o cijepljenju dobilo je od nadležnog liječnika, 98 (81,7 %) putem interneta, 75 (62,5 %) informacije o cijepljenju razmjenjuje s prijateljima i drugim roditeljima (62,5 %). Medicinske sestre navedene su kao izvor informacija o cijepljenju u 66 (55 %) ispitanika. Letke, televiziju i časopise kao izvor informiranja o cijepljenju navelo je 33 (27,5 %) roditelja.

Ispitanike se također tražilo da procijene zadovoljstvo informacijama o cijepljenju koje su dobili od nadležnog liječnika i medicinske sestre (tablica 4). Pokazalo

se da je 77 (64,2 %) zadovoljno, a 42 (35 %) roditelja nezadovoljno informacijama o cijepljenju koje su dobili od nadležnog liječnika i medicinske sestre.

Tablica 3.  
*Izvori iz kojih roditelji dobivaju informacije o cijepljenju*

	N 120	% 100,0
<b>Izvor informacija o cijepljenju</b>		
Liječnik	102	85,0
Medicinska sestra	66	55,0
Letci, televizija, časopisi	33	27,5
Internet	98	81,7
Prijatelji, roditelji	75	62,5
Ostalo	16	13,3

Tablica 4.  
*Stavovi roditelja o zadovoljstvu informacijama o cijepljenju koje su dobili od nadležnog liječnika i medicinske sestre*

	N 120	% 100,0
<b>Ispunjavate li zakonsku obavezu cijepljenja Vašeg djeteta/djerce prema redovitom kalendaru cijepljenja?</b>		
Nije odgovorilo	1	0,8
Da, dobio sam sve potrebne informacije i odgovore na sva moja pitanja i nejasnoće	77	64,2
Ne, komunikacija je bila vrlo štura, dobio / la sam malo informacija i općenito dojam neznainteresiranosti	25	20,8
Informirali su me samo o osnovnim stvarima, dok na neka moja pitanja nisu znali odgovor	17	14,2

S pokretom protiv cijepljenja upoznato je 71 (59,2 %) roditelja. Na pitanje što misle o pokretu protiv cijepljenja, 21 (17,5 %) ih je izjavilo da ih ne podržava i da se s njima ne slaže, 48 (40 %) ih samo djelomično podržava, dok 50 (41,7 %) roditelja nema mišljenje o tome. Samo se jedan (0,8 %) roditelj izjasnio kao podržavatelj anti-vakcinacijskog pokreta.

**Tablica 5.**  
*Stavovi roditelja o cijepljenju prikazani uz pomoć Likertove ljestvice*

Stav	Odgovori (Likertova ljestvica 1 – 5)	N 120	% 100,0	A	SD
<b>Cijepljenje je jedno od najsigurnijih i najkorisnijih medicinskih dostignuća</b>	1 – U potpunosti se ne slažem 2 – Ne slažem se 3 – Podjednako se slažem i ne slažem 4 – Slažem se 5 – U potpunosti se slažem	1 14 37 56 12	0,8 11,7 30,8 46,7 10,0	<b>3,53</b>	0,86
<b>Ako se bolest smatra iskorijenjenom, važno je održati visoku stopu procijepljenosti jer uvek postoji mogućnost unosa iz drugih zemalja</b>	1 – U potpunosti se ne slažem 2 – Ne slažem se 3 – Podjednako seslažem i ne slažem 4 – Slažem se 5 – U potpunosti se slažem	5 8 15 86 6	4,2 6,7 12,5 71,7 5,0	<b>3,67</b>	0,48
<b>Zdrava djeca ne trebaju cijepljenje</b>	1 – U potpunosti se ne slažem 2 – Ne slažem se 3 – Podjednako seslažem i ne slažem 4 – Slažem se 5 – U potpunosti se slažem	22 68 18 6 6	18,3 56,7 15,0 5,0 5,0	<b>2,22</b>	0,97
<b>Zarazne bolesti ne nestaju zbog većeg standarda i boljih uvjeta života, nego zbog cijepljenja</b>	1 – U potpunosti se ne slažem 2 – Ne slažem se 3 – Podjednako seslažem i ne slažem 4 – Slažem se 5 – U potpunosti se slažem	6 35 49 17 12	5,0 29,2 40,8 14,2 10,0	<b>2,93</b>	1,02
<b>Autizam nije uzrokovani i povezan s cijepljenjem</b>	1 – U potpunosti se ne slažem 2 – Ne slažem se 3 – Podjednako seslažem i ne slažem 4 – Slažem se 5 – U potpunosti se slažem	9 26 23 4 58	7,5 21,7 19,2 3,3 48,3	<b>2,63</b>	1,45
<b>Istovremeno davanje više cjepiva ne povećava rizik nuspojava i ne preopterećuje imunološki sustav djeteta</b>	1 – U potpunosti se ne slažem 2 – Ne slažem se 3 – Podjednako seslažem i ne slažem 4 – Slažem se 5 – U potpunosti se slažem	2 16 30 35 37	1,7 13,3 25,0 29,2 30,8	<b>3,74</b>	1,09
<b>Cjepivo ne izaziva pad imuniteta</b>	1 – U potpunosti se ne slažem 2 – Ne slažem se 3 – Podjednako seslažem i ne slažem 4 – Slažem se 5 – U potpunosti se slažem	4 32 34 21 29	3,3 26,7 28,3 17,5 24,2	<b>3,33</b>	1,20

Legenda: A – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija;

U tablici 5 prikazani su stavovi roditelja o cijepljenju prikazani uz pomoć Likertove ljestvice (od 1 do 5), dok tablica 6 prikazuje razlike u stavovima o cijepljenju vlastite djece među pojedinim skupinama ispitanika u odnosu na njihova pojedina sociodemografska obilježja i odgovore na prethodna pitanja iz Likertove ljestvice. Možemo reći kako postoji statistički značajna razlika u stavovima o cijepljenju između ispitanika s obzirom na spol ispitanika ( $p=0,036$ ) i broj djece u obitelji ( $p=0,000$ ). Uočena je statistički značajna razlika između ispitanika koji

imaju jedno dijete i ispitanika koji imaju troje djece ( $p=0,026$ ). Također, razlika u stavovima o cijepljenju postoji i između ispitanika koji imaju jedno dijete i ispitanika koji imaju četvero i više djece ( $p=0,002$ ) te između ispitanika koji imaju dvoje djece i ispitanika koji imaju četvero i više djece ( $p=0,023$ ).

Nije pronađena statistički značajna razlika u stavovima o cijepljenju između ispitanika s obzirom na dob, bračni status, stupanj obrazovanja, zaposlenje te mješovite prihode obitelji (tablica 6).

Tablica 6.

Razlike u stavovima roditelja o cijepljenju vlastite djece (s obzirom na vrijednosti Likertove ljestvice) u odnosu na pojedina socio-demografska obilježja

		Broj	Aritmetička sredina (Likertova ljestvica)	%	t/F-vrijednost	P
<b>Spol</b>	Muški	40	3,7289	32,5	2,126	<b>0,036</b>
	Ženski	80	3,4430	66,7		
<b>Dob (u godinama)</b>	≤ 25	4	3,6429	3,3	1,130	0,327
	26 – 36	79	3,4756	66,7		
	37 – 45	35	3,6857	29,2		
<b>Bračni status</b>	Oženjen /udana	113	3,5436	95,0	0,018	0,982
	Rastavljen/a	3	3,5238	2,5		
	Samac	3	3,6190	2,5		
<b>Stupanj obrazovanja</b>	Osnovna škola	3	3,8095	2,5	0,612	0,608
	Srednja stručna spremam	45	3,6349	37,5		
	Viša stručna spremam	16	3,4911	13,3		
	Visoka stručna spremam	56	3,4727	46,7		
<b>Zaposlenje</b>	Zaposlen/a	108	3,5556	90,8	0,513	0,609
	Nezaposlen/a	11	3,4416	9,2		
<b>Broj djece u obitelji</b>	1	51	3,3277	42,5	6,484	<b>0,000</b>
	2	49	3,5860	40,8		
	3	15	3,8762	13,3		
	4 i više	4	4,5714	3,3		
<b>Mjesečni prihodi obitelji (u kunama)</b>	< 2500	5	3,5429	4,2	0,225	0,879
	2500 – 5000	11	3,5584	9,2		
	5100 – 8000	40	3,6179	33,3		
	> 8000	62	3,5000	52,5		

## RASPRAVA

Ovo istraživanje prikazuje stavove roditelja o cijepljenju vlastite djece i čimbenike koji mogu utjecati na razvoj tih stavova: sociodemografska obilježja roditelja, dosadašnja iskustva roditelja o cijepljenju djece, izvore informiranja koje roditelji koriste o cijepljenju djece, zadovoljstvo informacijama koje su dobili od zdravstvenih djelatnika te stavove roditelja o antivakcinacijskom pokretu.

Mnoga istraživanja, pogotovo u posljednjih nekoliko godina, bave se ispitivanjem stavova roditelja prema cijepljenju vlastite djece i intervencijama koje bi mogle utjecati na promjenu tih stavova (13–19). Glavni razlog tome su brojni stručni članci, medijski napisi i priče pojedinaca koji javno iznose svoja znanstveno neutemeljena mišljenja o štetnosti cijepljenja. Možda najveću štetu cijepljenju uzrokovao je Andrew Wakefield koji je u čuvenom časopisu *The Lancet* 1998. godine objavio studiju o povezanosti cjepiva protiv ospica, rubeole i mumpsa i autizma (20). Dugo je vremena trebalo znanstvenoj javnosti da utvrđi da se radilo o lažiranju znanstvenih rezultata, ali je konačno isti časopis 2010. godine povukao navedeni rad i priznao da se radilo o manipulaciji (21,22). No, učinjena je nepovratna šteta cijepljenju jer još i danas mnogi roditelji zbog toga imaju dvojbe o učinkovitosti i sigurnosti cijepljenja (23). Slično se dogodilo i u Hrvatskoj objavljanjem netočnih informacija o cijepljenju (9). Stoga ne čude rezultati i našeg istraživanja prema kojemu se kao glavni razlog zbog kojega bi roditelji odbili cijepiti

vlastito dijete navodi strah od nuspojava cjepiva (>50 % ispitanika), a ne nedostatno vjerovanje u njihovu učinkovitost (<10 % ispitanika).

No rezultati našeg istraživanja pokazuju kako većina naših roditelja ipak ima pozitivan stav prema cijepljenju i da u vrlo visokom postotku (90 %) ispunjavaju obvezu redovnog cijepljenja vlastite djece. Manje od 1 % roditelja u našem uzorku su izričiti protivnici obveznog cijepljenja djece, a manji dio (6,7 %) nema jasan stav o cijepljenju. I druga istraživanja pokazala su da su i roditelji koji žele cijepiti svoju djecu zabrinuti zbog cijepljenja, najčešće zbog nedovoljne informiranosti (13,24,25). Slično istraživanje o stavovima i ponašanju roditelja prema preporučenim cjepivima provedeno je na Siciliji, a pokazalo je da su stavovi roditelja prema cijepljenju vlastite djece uglavnom pozitivni. Većina djece roditelja koji su sudjelovali u tom istraživanju primila su preporučena cjepiva, a većina roditelja se izjasnila da bi cijepili svoju djecu čak i da to nije potrebno za upis u vrtić jer su svjesni dobrobiti i obveznog i preporučenog cijepljenja (14).

Istraživanje o razlozima zbog kojih roditelji odbijaju cijepiti svoju djecu provedeno 2003. godine u Londonu pokazalo je da se većina kritika roditelja odnosi na nedostatne informacije o cijepljenju, iako je stopa procijepljenosti u tom istraživanju bila visoka (15). Slične rezultate dobili su Harmsen i sur. čije je istraživanje provedeno u Nizozemskoj pokazalo da roditelji žele više informacija o cijepljenju djece i to ponajprije o nuspojavanima cijepljenja i pojedinim komponentama cjepiva (26).

Kako liječnici i medicinske sestre u primarnoj zdravstvenoj zaštiti imaju značajan utjecaj na stav roditelja o cijepljenju, odlučili smo ispitati jesu li ispitanici zadovoljni informacijama koje su dobili od nadležnog liječnika i medicinske sestre. Većina se roditelja u našem istraživanju izjasnila da su dobili sve potrebne informacije i odgovore na pitanja, ali postoji dio roditelja koji nije zadovoljan pristupom i komunikacijom s liječnikom i medicinskom sestrom i koji nije dobio odgovore na sve svoje nedoumice i pitanja o ovoj kompleksnoj i vrlo važnoj temi. Veliko europsko istraživanje koje su proveli Tabacchi i sur. potvrđuje kako su za većinu roditelja najutjecajniji i najvažniji izvor informacija o cijepljenju savjeti koje dobiju od zdravstvenih djelatnika (27). Razgovor sa zdravstvenim profesionalcima pokazao se odlučujućim čimbenikom zbog kojega su čak i roditelji koji su prethodno odbili ili odgodili cijepiti svoje dijete u konačnici ipak otklonili strah od cijepljenja i cijepili svoje dijete (28).

Nedavno objavljeni Cochrane sustavni pregled o stavovima i iskustvima roditelja u komunikaciji o rutinskom cijepljenju i njenom utjecaju na odluku o cijepljenju pokazao je da roditelji žele više informacija o cijepljenju od onih koje su im dostupne, osobito prije donošenja odluke o cijepljenju vlastitog djeteta. Nedostatak informacija dovodi do zabrinutosti roditelja i ponekad donošenja neadekvatnih odluka o cijepljenju. Roditelji su željni uravnoteženih informacija o dobrobitima i mogućim nuspojavama cijepljenja sa željom da im te informacije budu jasno i jednostavno predstavljene, prilagođene njihovoj edukaciji. Roditelji žele da im informacije o cijepljenju budu šire dostupne, ne samo u zdravstvenim ustanovama, a osobito u vrijeme prije svakog obveznog cijepljenja svoga djeteta (29).

Roditelji često dodatne informacije o cijepljenju traže putem interneta, no upitno je koliko na taj način pronalaze pouzdane izvore informacija. Tako i rezultati našeg istraživanja pokazuju da ispitanici najviše informacija o cijepljenju djece dobivaju od liječnika i putem interneta. Iste rezultate dobili su Jones i sur. (30) u istraživanju o izvoru informacija i utjecaju na stavove i uvjerenja o cijepljenju. Istraživanje koje je 2014. godine provedeno u Republici Hrvatskoj na uzorku većem od našega (602 ispitanika) pokazalo je da je čak 82 % ispitanika samoinicijativno informirano o cijepljenju što ukazuje na njihovu želju za smanjenjem neizvjesnosti i stjecanjem znanja. Ovi ispitanici u jednakoj su se mjeri informirali o cijepljenju kod relevantnih izvora (pedijatara) te na internet portalima i forumima gdje im je omogućen pristup manje pouzdanim informacijama. Osim toga, u ovom istraživanju većina ispitanika su bile žene pa rezultati ne odražavaju u potpunosti stavove svih roditelja, već samo majki (31). Zbog toga bi na službenim javnozdravstvenim internetskim stranicama trebalo biti ponuđeno više

informacija o cijepljenju djece, a ujedno bi trebalo navesti koje su pouzdane *web* stranice, odnosno izvori informacija na internetu (26). Takvo što je važno tim više što su preko polovice naših ispitanika izjavili da su upoznati s antivakcinacijskim pokretom, od kojih se samo mali broj roditelja ograđuje, odnosno ne slaže s njima. Ostali se ispitanici ili djelomično slažu s antivakcinacijskim pokretom ili ne znaju što bi o njemu mislili.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da i sociodemografski čimbenici utječu na stavove roditelja o cijepljenju vlastite djece. Istraživanje provedeno na jednom pedijatrijskom odjelu 2012. godine pokazalo je da je stopa procijepljenosti djece visokoobrazovanih roditelja i višeg socioekonomskog statusa bila značajno veća od one roditelja nižeg socioekonomskog statusa (32).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako nema razlike u stavovima roditelja s obzirom na dob, bračni status, stupanj obrazovanja, zaposlenje te mjesecni prihod obitelji, ali postoji razlika u stavovima roditelja prema cijepljenju s obzirom na spol roditelja i broj djece u obitelji. Roditelji s više djece u obitelji pokazuju bolju informiranost. Mogući uzrok tome može biti što su roditelji jednog djeteta manje informirani i manje iskusni, a uz to ih mnogobrojni medijski napisi anti-vakcinacijskog sadržaja mogu dodatno uplašiti.

Zdravstvene djelatnike smatra se važnim izvorom informacija o cijepljenju. Roditelji od njih imaju osobito velika očekivanja, poglavito u cilju objektivnog informiranja o cijepljenju, kako bi im to omogućilo donošenje odgovarajuće odluke o cijepljenju vlastite djece. Slaba komunikacija i negativni odnosi sa zdravstvenim radnicima ponekad mogu utjecati na pogrešnu odluku o cijepljenju djece. Stoga se pokazalo da dobra komunikacija između zdravstvenih djelatnika i roditelja, a osobito pružanje odgovarajućih i pravovremenih nepristranih i jasnih informacija roditeljima o cijepljenju može pozitivno utjecati na donošenje odgovarajućih odluka o cijepljenju vlastite djece (29). Naše je istraživanje pokazalo da većina (85 %) roditelja informacije o cijepljenju dobiva od liječnika, ali svega 55 % od medicinskih sestara. Pokazalo se da je još uvijek 35 % roditelja nezadovoljno informacijama koje dobiva o cijepljenju. Tu vidimo veliku mogućnost dodatnog djelovanja medicinskih sestara, osobito prvostupnica i magistara sestrinstva, u educiranju roditelja o važnosti cijepljenja, njegovoj učinkovitosti i sigurnosti, s ciljem podizanja i održavanja visokih stopa procijepljenosti djece u Hrvatskoj.

Potogodišnje istraživanje o procijepljenosti zdravstvenih djelatnika protiv gripe i hepatitisa B, koje je provedeno u svim hrvatskim bolnicama, pokazalo je kako je među svim zdravstvenim djelatnicima najmanja

procijepljenost protiv gripe bila upravo među medicinskim sestrama srednje stručne spreme (33). To se u budućnosti mora promijeniti. Medicinske sestre moraju i vlastitim primjerom zagovarati važnost cijepljenja. Na taj način će pridonijeti razvoju povjerenja između roditelja i zdravstvenih djelatnika što je iznimno važno za razvoj pozitivnih stavova prema cijepljenju. Odbijanje zdravstvenih radnika da se cijepi potiče u pučanstvu nelagodu i nepovjerenje u zdravstveni sustav te daje loš primjer javnosti (34).

## ZAKLJUČCI

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da većina roditelja ima pozitivan stav prema cijepljenju vlastite djece. Stavovi o cijepljenju između ispitanika ne razlikuju se bitno s obzirom na njihov socioekonomski status, osim što pozitivniji stav imaju očevi i roditelji koji imaju više djece u obitelji.

Glavni razlog zbog kojega bi roditelji odbili cijepiti vlastito dijete je strah od nuspojava cjepiva, a ne nepovjerenje u njihovu učinkovitost.

Veliki udio roditelja nije u potpunosti zadovoljan informacijama koje dobiva o cijepljenju, osobito razinom informacija koje dobivaju od zdravstvenih djelatnika. Roditelji od zdravstvenih djelatnika očekuju više informacija o cijepljenju, osobito zbog različitih kontradiktornih informacija koje dobivaju putem drugih sredstava informiranja. Iz rezultata našeg istraživanja je vidljivo da roditelji i dalje najviše vjeruju stručnom zdravstvenom osoblju što je pozitivno i ohrabrujuće. Stoga je vrlo važno uložiti dodatne napore u educiranju javnosti o cijepljenju u čemu bi u budućnosti veću ulogu mogle imati medicinske sestre.

Medicinske sestre, pogotovo one visokoobrazovane, trebaju se više angažirati i educirati kako bi bile pravilno informirane te kako bi mogle sve potrebne informacije o cijepljenju prenijeti roditeljima. Isto tako, provodeći ovakva i slična istraživanja one mogu uvidjeti stavove roditelja, što ih najviše brine i u kojoj mjeri, da bi mogle bolje znati u kojem ih smjeru educirati. Također, mogu organizirati različite javne edukativne programe, radionice i predavanja te poticati svoje pacijente i zajednicu da nauče više o cijepljenju, upoznaju se s dostupnim cjepivima i bolestima protiv kojih se cijepljenje provodi. Takvim angažiranim pristupom medicinskih sestara i drugih zdravstvenih djelatnika možemo puno učiniti u edukaciji javnosti o važnosti i dobrobitima cijepljenja.

## LITERATURA

- Valek I, Milas J, Šimović G, Ćavar LJ, Gavran M. Kretanje zaraznih bolesti protiv kojih se provodi obvezno cijepljenje na području grada Osijeka. Hrvatski časopis za javno zdravstvo [Internet]. 2008; 4(15). [cited 2018 Jun 20]. Available from: <https://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/967/926>
- Gjenero Margan I. Program masovnog cijepljenja. Medix 2003; 46/47: 148-50.
- Kaić B. Impact of vaccination on vaccine-preventable disease burden in Croatia. Period Biol 2012; 114(2): 141-7.
- Tešović G. Virusna cjepiva – stanje u Hrvatskoj sredom 2005. godine. Medix 2005; 11: 122-9.
- Richter D, Anca I, André FE, i sur. Immunization of high-risk paediatric populations: Central European Vaccination Awareness Group Recommendations. Expert Rev Vaccines 2014; 13: 801-15.
- Priopćenje o ospicama u Hrvatskoj [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2018. [cited 2018 Aug 10]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/priopcenje-o-ospicama-u-hrvatskoj-2/>.
- Hrvatski sabor. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. Narodne novine br. 79/07, 113/08, 43/09, 130/17. [cited 2018 Aug 10]. Available from: <https://www.zakon.hr/z/1067/Zakon-o-za%C5%A1tititi-pu%C4%8DDanstva-od-zaraznih-bolesti>
- Izvješće o provedbi cijepljenja u 2017. godini [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2018. [cited 2018 Aug 10]. Available from: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/04/Izvještaj-cijepljenje-2017.-god.pdf>
- Gajski L. Cijepljenje – spas ili rizik? Liječničke novine 2011; 103: 51-5.
- Trogodišnji program obaveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj od 2019. do 2021. godine (Program 1). Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2018. [cited 2018 Oct 30]. Available from: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/07/TROGO-DI%C5%A0NJI-PROGRAM-OBVEZNOG-CIJEPLJENJA.pdf>
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. godinu [Internet]. 2018; 191-214. [cited 2019 Jan 10]. Available from: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Ljetopis\\_2017.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Ljetopis_2017.pdf)
- Gust DA, Strine TW, Maurice E, i sur. Underimmunization among children: effects of vaccine safety concerns on immunization status. Pediatrics 2004; 114(1): e16-22.
- Raithatha N, Holland R, Gerrard S, Harvey I. A qualitative investigation of vaccine risk perception amongst parents who immunize their children: a matter of public health concern. J Public Health Med 2003; 25(2): 161-4.
- Coniglio MA, Platania M, Privitera D, Giannmanco G, Pignato S. Parents' attitudes and behaviours towards recommended vaccinations in Sicily, Italy. BMC Public Health 2011; 11: 305.
- Smailbegovic MS, Laing GJ, Bedford H. Why do parents decide against immunization? The effect of health beliefs and health professionals. Child Care Health Dev 2003; 29: 303-11.

16. Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, Omer SB. Association Between Vaccine Refusal and Vaccine-Preventable Diseases in the United States: A Review of Measles and Pertussis. *JAMA* 2016; 315: 1149-58.
17. Lee S, Riley-Behringer M, Rose JC, Meropol SB, Lazebnik R. Parental Vaccine Acceptance: A Logistic Regression Model Using Previsit Decisions. *Clin Pediatr (Phila)* 2017; 56: 716-22.
18. O'Leary ST, Brewer SE, Pyrzynowski J, i sur. Timing of Information-Seeking about Infant Vaccines. *J Pediatr* 2018; 203: 125-130.e1.
19. Omer SB, Allen K, Chang DH i sur. Exemptions From Mandatory Immunization After Legally Mandated Parental Counseling. *Pediatrics* 2018; 141. pii: e20172364.
20. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, i sur. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 28(351): 637-41.
21. Taylor B, Miller E, Farrington CP, i sur. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999; 353(12): 2026-9.
22. Editorial. Retraction – ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 2010; 375(6): 445.
23. Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, Singer DC, Davis MM. Parental vaccine safety concerns in 2009. *Pediatrics* 2010; 125: 654-9.
24. Spencer JP, Trondsen Pawlowski RH, Thomas S. Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *Am Fam Physician* 2017; 95: 786-94.
25. Edwards KM, Hackell JM; Committee on Infectious Diseases, the Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Counteracting Vaccine Hesitancy. *Pediatrics* 2016; 138. pii: e20162146.
26. Harmsen IA, Mollema L, Ruiter R AC, Paulussen TGW, de Melker HE, Kok G. Why parents refuse childhood vaccination: a qualitative study using online focus groups. *BMC Public Health* 2013; 13: 1183.
27. Tabacchi G, Costantino C, Napoli G i sur. Determinants of European parents' decision on the vaccination of their children against measles, mumps and rubella: A systematic review and metaanalysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [Internet]. 2016; 1909-23. [cited 2018 Aug 10]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1151990>.
28. Gust DA, Darling N, Kennedy A, Schwartz B. Parents with doubts about vaccines: which vaccines and reasons why. *Pediatrics* 2008; 122(4): 718-25.
29. Ames HMR, Glenton C, Lewin S. Parents' and informal caregivers' views and experiences of communication about routine childhood vaccination: a synthesis of qualitative evidence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD011787.
30. Jones AM, Omer SB, Bednarczyk RA, Halsey NA, Moulton LH, Salmon DA. Parents' Source of Vaccine Information and Impact on Vaccine Attitudes, Beliefs, and Nonmedical Exemptions. *Hindawi Publishing Corporation Advances in Preventive Medicine* [Internet]. 2012. [cited 2018 Aug 10]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/apm/2012/932741/>
31. Čović M, Ivanković I, Olujić O, Šaravanja N. Što kada bi cijepljenje bilo stvar izbora? Istraživanje o stavovima, znanjima i drugim aspektima odluke o cijepljenju u Republici Hrvatskoj (studentski rad). Zagreb: Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2015, str. 42. [cited 2019 Apr 29]. Available from: [http://darhiv.ffzg.unizg.hr/id/eprint/5899/1/Covic\\_Ivankovic\\_Olujić\\_Saravanja\\_posebna\\_Rektotova\\_nagrada.pdf](http://darhiv.ffzg.unizg.hr/id/eprint/5899/1/Covic_Ivankovic_Olujić_Saravanja_posebna_Rektotova_nagrada.pdf)
32. Ahmad S, Zahid SB, Jan AZ. The impact of parental education and socioeconomic status on routine childhood vaccination: An observational study. *J Postgrad Med Inst* 2013; 27(3): 280-4.
33. Čivljak R, Papić N, Stamenić V, Kalenić S, Kuzman I, Car J. Influenza and hepatitis B vaccination coverage among healthcare workers in Croatian hospitals: a series of cross-sectional surveys, 2006-2011. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 520.
34. Čivljak R. Zdravstveni radnici i cijepljenje protiv influenze. *Medicus* [Internet]. 2011; 115-122. [cited 2018 Oct 18]. Available from: <https://hrcak.srce.hr/77364>
35. Valek I, Milas J, Šimović G, Ćavar LJ, Gavran M. Kretnje zaraznih bolesti protiv kojih se provodi obvezno cijepljenje na području grada Osijeka. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* [Internet]. 2008; 4(15). [cited 2018 Jun 20]. Available from: <https://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/967/926>

## S U M M A R Y

### PARENTS' ATTITUDES TOWARDS VACCINATION OF THEIR OWN CHILDREN: EXPERIENCE FROM TWO PEDIATRIC CLINICS OF THE ZAGREB-WEST HEALTH CENTER

I. KULIĆ<sup>1</sup>, M. ČIVLJAK<sup>2</sup> and R. ČIVLJAK<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Zagreb Children's Hospital, <sup>2</sup>Catholic University of Croatia, <sup>3</sup>University of Zagreb, School of Medicine and

<sup>4</sup>Dr. Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb, Croatia

**Aim:** Vaccination proved to be one of the most effective and safe healthcare interventions, which has significantly reduced the morbidity and mortality of many infectious diseases. However, some parents are not willing to have their children vaccinated, and the parents' negative attitudes towards vaccination have resulted in a declined vaccination coverage rate. Therefore, the level of collective immunity has been severely compromised, primarily among pre-school children. The aim of this study was to examine parents' attitudes towards vaccination of their own children and to determine factors that influence development of these attitudes. **Methods:** The study was conducted in two pediatric clinics of the Zagreb-West Health Center and included parents having brought their children for vaccination or regular examinations. Participants were asked to complete an anonymous questionnaire containing 26 questions used to evaluate the parents' attitudes towards vaccination of their own children. The first part contained questions on demographic and socioeconomic characteristics. The second part contained Likert scale for assessment of the parents' attitudes. The results obtained were statistically analyzed using the SPSS 21 statistical software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0, Armonk, NY, IBM Corp.) and descriptive and inferential statistics methods. **Results:** The study included 120 parents, 80 (66.7%) of whom were women. The majority (90%) of parents vaccinated their children regularly, 6.7% were concerned about vaccination and had no clear view of the legal obligation to vaccinate children, and only one (0.8%) parent explicitly opposed mandatory vaccination. If they had the right to choose, 37 (30.8%) parents would still vaccinate their children, whereas 76 (63.3%) would refuse to do so. As many as 63 (52.5%) parents stated fear of side effects as the most common reason why they would refuse to vaccinate their child. There was a statistically significant difference in the parents' attitudes towards vaccination according to participant gender and number of children: fathers ( $p=0.036$ ) showed more positive attitude towards vaccination, as well as parents with more children ( $p=0.000$ ). No statistically significant difference was found in the participants' attitudes towards vaccination according to their age, marital status, level of education, employment, or family income. As their source of information about vaccination, 102 (85%) respondents listed their physician and 66 (55%) listed medical nurses. Internet as the source of information about vaccination was reported by 98 (81.7%) respondents, 75 (62.5%) respondents exchanged information about vaccination with their friends and other parents, and 33 (27.5%) respondents acquired needed information through leaflets, television and magazines. Regarding respondents' satisfaction with the information about vaccination obtained, 77 (64.2%) parents were satisfied and 42 (35%) were dissatisfied with the information they received from their physician and medical nurse. **Discussion:** Most parents had a positive attitude towards child vaccination and a high percentage of them fulfilled their obligation and regularly vaccinated their children. Less than 1% of parents were explicit opponents of mandatory vaccination. The main reason why parents refused to vaccinate their children was fear from vaccine side effects, and not mistrust of their effectiveness. Inadequate information leads to parents' over-concerns, especially regarding vaccine side effects, which may result in inappropriate decisions regarding vaccination. **Conclusion:** Although most of our parents had a positive attitude towards child vaccination and a high percentage of them regularly vaccinated their children, additional efforts should be made to educate the public about the importance of vaccination. Healthcare professionals, especially bachelors and masters of nursing, could play greater role in educating parents on the importance of vaccination, its effectiveness and safety, with the aim of raising and maintaining high childhood vaccination rates in Croatia.

**Key words:** vaccination, children, prevention, parents, attitudes, infectious diseases



# EPIDEMIOLOŠKE OSOBITOSTI LAJMSKE BOLESTI U REPUBLICI HRVATSKOJ U RAZDOBLJU OD 2012. DO 2016. GODINE

DARKO ROPAC, BORIS ŠOKMAN, INA STAŠEVIĆ<sup>1</sup> i SANJA KUREČIĆ FILIPOVIĆ<sup>2</sup>

*Hrvatsko katolično sveučilište, Odjel za sestrinstvo, Zagreb, <sup>1</sup>Veleučilište u Bjelovaru, Studij sestrinstva, Bjelovar i <sup>2</sup>Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti, Zagreb, Hrvatska*

Cilj istraživanja je prikazati spolnu, dobnu, profesionalnu, sezonsku i prostornu distribuciju te incidenciju *Lyme borreliosis* u Hrvatskoj u razdoblju od 2012. do 2016. godine. Analizirano je 2.470 prijava lajmske bolesti. U radu su analizirani i klimatološki čimbenici koji utječu na pojavnost bolesti. U promatranom razdoblju prosječno je godišnje u Hrvatskoj prijavljeno 494 slučaja ove bolesti. Analizirajući broj oboljelih prema spolu utvrđeno je da su većina oboljelih žene. Najčešće se radi o radno aktivnim osobama (26,5 %), umirovljenicima (18,8 %), djeci (11,75 %) i učenicima (9,19 %). Udio poljoprivrednika u uzorku oboljelih iznosi samo 0,6 %. Nakon 20. godine života broj oboljelih progresivno raste uz značajne razlike između dobnih skupina. Najveći broj oboljelih zabilježen je u razdoblju od svibnja do srpnja. Bolest pokazuje izrazito sezonski karakter i najčešća je u sjevernim i kontinentalnim dijelovima Hrvatske. Značajna je razlika u incidenciji bolesti ( $p<0,001$ ) između sjevernih (14,1) i južnih (0,7) područja Hrvatske (1:22). Linija razgraničenja bolesti ide duž 450° sjeverne geografske širine. Prosječna godišnja incidencija iznosila je 11,7/100.000, dok je kod djece bila 19,3. Bolest je u korelaciji s izloženošću njenim prirodnim žarištima, uz nisku zastupljenost među poljoprivrednicima.

**Ključne riječi:** lajmska bolest, epidemiologija, Hrvatska

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. prim. Darko Ropac, dr. med.  
Hrvatsko katolično sveučilište  
Odjel za sestrinstvo  
Ilica 242  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: darko.ropac@mefst.hr

## UVOD

Lajmska bolest (LB) je sistemska bolest koju uzrokuju spirohete *Borrelia burgdorferi*. Uzročnika prenose krpelji (u Hrvatskoj *Ixodes ricinus*), koji se u prirodi pojavljuju od ranog proljeća do kasne jeseni. U Hrvatskoj je bolest prvi puta utvrđena 1984. (1), a pojedine kliničke manifestacije opisane su prije 70 godina (2). Klinička slika *erythema migrans* najčešće je dostatna za dijagnozu, dok je za potvrdu drugih oblika bolesti potrebno dokazati uzročnika ili specifična protutijela. U dijagnostici specifičnih protutijela najčešće se koriste serološke pretrage (ELISA, WB, IFA). U početnoj fazi bolesti seropozitivna je svega polovina oboljelih, dok u kasnijim fazama bolesti seropozitivnost raste na 90–100 %. Bolesnici sa svježim eritemom često imaju negativne serološke testove, pa se dijagnoza bolesti postavlja na temelju kliničke slike i epidemioloških

podataka. Kod bolesnika s neurološkim simptomima treba dokazati specifična protutijela u serumu te u likvoru (3–5).

Infekcija je utvrđena kod većeg broja životinjskih vrsta, a sitni glodavci se smatraju najvažnijim rezervoarom zaraze (6,7). Glavni put prijenosa je transmisivni, preko krpelja kao vektora. Kod nas je glavni vektor obični ili šumski krpelj *Ixodes ricinus* koji prigodom uboda, odnosno hranjenja, izlučuje sadržaj probavnog trakta, koji ako je krpelj zaražen sadrži borelije i na taj način unosi uzročnika u organizam čovjeka (1,6,7). Prema najnovijim istraživanjima do zaraze dolazi unutar 24 sata (8).

Rasprostranjenost bolesti i njeno epidemiološko pojavljivanje povezano je s rasprostranjenosću krpelja inficiranih *B. burgdorferi*. U Hrvatskoj se bolest pojavljuje u

kontinentalnim dijelovima, u umjerenom klimatskom pojasu uz relativnu vlažnost od 80 % i više, osobito u staništima koja su pokrivena bjelogoričnim šumama s visokim travama i grmljem te s vlažnom zemljom prekrivenom listincem. Najveći broj oboljelih registriran je u Zagrebu i njegovoj okolici, te u Međimurju (9).

Bolest je sezonskog karaktera i pojavljuje se od ranog proljeća do kasne jeseni s maksimumom u lipnju i srpnju, što je povezano s biološkom aktivnošću krpelja (7). Pojavljuje se među osobama koje borave u prirodi, tj. u aktivnim prirodnim žarištima bolesti, kao što su izletnici, djevatnici u šumarstvu, lovci, vojnici, djeca i dr. (10). Pojedini autori ukazuju na podatak da među osobama koje često borave u prirodi rjeđe obolijevaju šumski radnici i poljoprivrednici, pa pretpostavljaju da su oni postupno asimptomatski prokuženi zbog učestalog kontakta s inficiranim krpeljima (11-13). Protutijela su genotip specifična pa njihova prisutnost u serumu ne mora značiti i otpornost na ponovnu infekciju (14). Većina infekcija protjeće asimptomatski. Naime, nakon uboda inficiranog krpelja pretpostavlja se da samo 2–3 % inficiranih razvije kliničku sliku migrirajućeg eritema.

U Hrvatskoj broj prijavljenih bolesnika je uglavnom ujednačen. Od 1991. godine prijavljivanje bolesti je obvezno (15). Svake godine se prijavi po nekoliko stotina bolesnika što vjerojatno nije pravi broj s obzirom da bolest kod većine oboljelih protekne neprimjetno. Prosječna incidencija u Hrvatskoj u prvoj dekadi ovog stoljeća bila je 7,5/100.000. Incidencija je svakako znatno viša u endemskim područjima (sjeverozapadna Hrvatska, Hrvatsko zagorje, područje oko Koprivnice, Čakovca te područje uz Zagrebačku goru), odnosno u područjima aktivnih prirodnih žarišta u usporedbi s južnim dijelovima Hrvatske gdje bolest do sada nije uočena (7, 16).

## METODE

U radu su korišteni podaci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koji su prikupljeni na području cijele Hrvatske temeljem prijava zarazne bolesti za razdoblje od 2012. do 2016. godine. Analiza prijava bolesti obuhvaća broj prijavljenih, dob i spol bolesnika, profesiju, prostornu rasprostranjenost i sezonsku pojavnost te incidenciju. Bolesnici su podijeljeni u desetogodišnje dobne skupine, završno sa skupinom 60 i više godina. U godini u kojoj je došlo do znatnog odstupanja u broju prijava bolesti i sezonskog pomaka proučeni su klimatološki faktori, koji mogu imati utjecaja na uočene promjene ocjenom toplinskih i oborinskih prilika na području Hrvatske. Radi boljeg slikovnog prikaza županije su, ovisno o prosječnom broju oboljelih tijekom

promatranog petogodišnjeg razdoblja, podijeljene u tri skupine (do 2, do 50 i više od 50 oboljelih godišnje). Analiza podataka učinjena je pomoću bazičnih statističkih parametara, primjenom  $\chi^2$  testa, a značajnost razlike određena je na razini od  $p < 0,05$  (17).

## REZULTATI

U promatranom petogodišnjem razdoblju ukupno je prijavljeno 2.470 slučajeva lajmske bolesti. Najveći broj slučajeva bio je 2013. godine (661), dok je ostalih godina broj oboljelih podjednak (između 434 u 2012. i 470 u 2014. godini). Prosječno je godišnje u Hrvatskoj prijavljeno 494 bolesnika. Uočava se veći broj prijavljenih slučajeva bolesti među osobama ženskog spola. Statistička analiza podataka potvrđuje da postoje značajne razlike u obolijevanju prema spolu ( $\chi^2=3,88$ ,  $df=1$ ,  $p<0,05$ ). Rezultati su prikazani u tablici 1.

Tablica 1.  
*Broj oboljelih od Lyme borreliosis prema spolu i značajnost razlike*

Godina	Spol		N	$\chi^2$ test		
	Muški	Žene		$\chi^2$	df	p
2012.	202	232	434			
2013.	319	342	661			
2014.	238	232	470			
2015.	217	220	437			
2016.	210	258	468	3,88	1	0,048
<b>Ukupno</b>	<b>1186</b>	<b>1284</b>	<b>2470</b>			

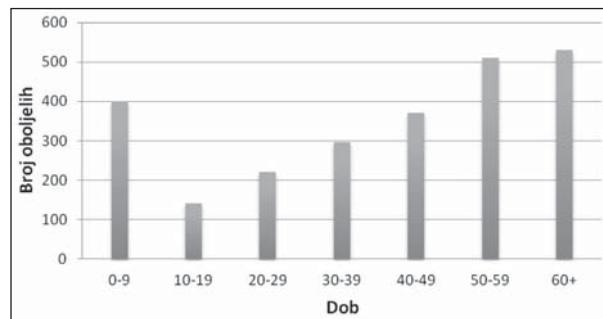
Radni status oboljelih od lajmske bolesti moguće je djelomično analizirati samo za 2016. godinu, jer se od te godine u Hrvatskoj prikuplja ta vrsta podataka. Rezultati su prikazani u tablici 2.

Tablica 2.  
*Radni status oboljelih od Lyme borreliosis tijekom 2016. godine*

Radni status	N	%
Zaposlen	124	26,50
Nepoznato	112	23,93
Umirovnik	88	18,80
Dijete	55	11,75
Učenik	43	9,19
Nezaposlen	15	3,21
Domaćica	14	2,99
Student	10	2,14
Samostalna djelatnost	4	0,85
Poljoprivrednik	3	0,64

Najveći udio oboljelih je u radnom odnosu (26,5 %) što prepostavlja najaktivniji dio populacije. Visok je udio umirovljenika (18,8 %), potom djece (11,75 %) i učenika (9,19 %). Zanimljiv je podatak da je među oboljelima udio poljoprivrednika zanemariv (0,64 %). Kako u kategoriji „stalno zaposleni“ nije specificirano o kojim zanimanjima je riječ, teško je zaključiti u kojoj mjeri radni proces dovodi do profesionalne eksponiranosti. Stoga ovaj podatak za analizu nije relevantan.

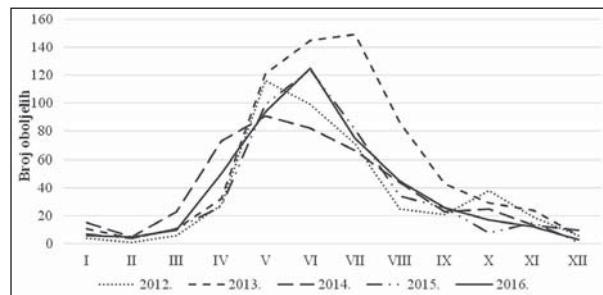
Grafikon 1 pokazuje zastupljenost oboljelih od *Lyme borreliosis* po dobним skupinama. Najveći broj oboljelih pripada dobnoj skupini starijih od 60 godina (N=530), nešto je niži u skupini od 50 do 59 godina (N=510), a velik broj oboljelih su djeca u prvih deset godina života (N=401). Najmanji broj oboljelih je u skupini od 10 do 19 godina (N=141), kao i u onoj od 20 do 29 godina (N=222).



Graf 1. Dobna struktura oboljelih

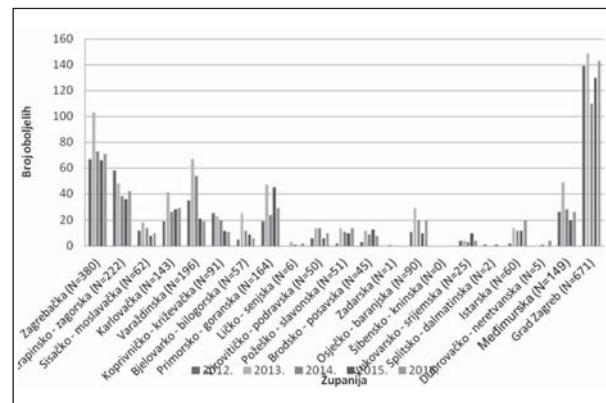
Utvrđen je statistički značajan pad broja oboljelih između prve i druge dobne skupine ( $\chi^2=124,72$ , df=1,  $P<0,01$ ). Nakon evidentnog pada broja oboljelih u drugoj skupini slijedi statistički značajan porast u svakoj idućoj dobnoj skupini. Između druge i treće ( $\chi^2=18,07$ , df=1,  $p<0,01$ ), treće i četvrte ( $\chi^2=10,57$ , df=1,  $p<0,01$ ), četvrte i pete ( $\chi^2=8,22$ , df=1,  $p<0,01$ ), te pete i šeste ( $\chi^2=22,27$ , df=1,  $p<0,01$ ). Između šeste i sedme skupine nije utvrđen statistički značajan porast broja oboljelih ( $\chi^2=0,39$ , df=1,  $p>0,05$ ).

Graf. 2 pokazuje učestalost obolijevanja po mjesecima tijekom promatranog razdoblja.



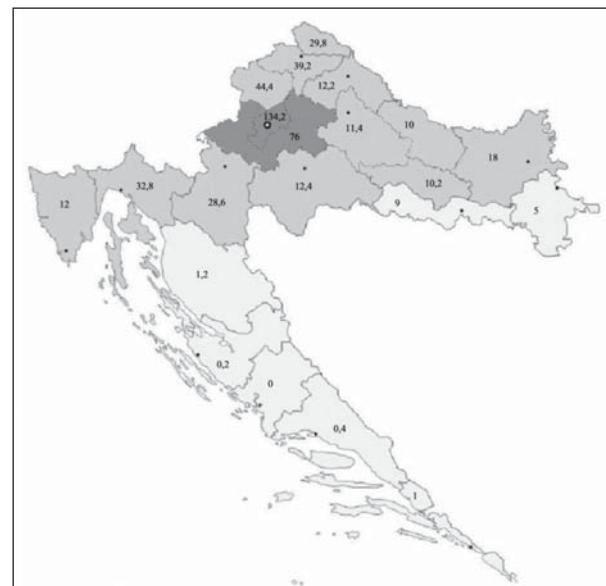
Graf 2. Sezonska distribucija bolesti

Učestalost bolesti prema županijama prikazana je na grafikonu 3. Najveći broj oboljelih zabilježen je u gradu Zagrebu (N=671) i Zagrebačkoj županiji (N=380). Veći broj oboljelih zabilježen je u Krapinsko-zagorskoj (N=222), Varaždinskoj (N=196), Primorsko-goranskoj (N=164), Međimurskoj (N=149) i Karlovačkoj županiji (N=143).



Graf. 3. Broj oboljelih po županijama

Na sl. 1 prikazana je prostorna rasprostranjenost lajmske bolesti po županijama tijekom 2016. godine.



Sl. 1. Prosječan broj oboljelih po županijama

Županije su podijeljene u tri skupine prema prosječnom broju oboljelih tijekom promatranog petogodišnjeg razdoblja. Prvu skupinu čine županije u kojima se bolest rjeđe registrira (do 10). Drugu skupinu čine županije s prosječno do 50, a treću one s više od 50 oboljelih.

Radi praćenja i usporedbe značajna je incidencija lajmske bolesti u Hrvatskoj. Rezultati su prikazani u tablici 3.

Tablica 3.  
**Broj oboljelih i incidencija na 100 000 stanovnika**

<b>Godina</b>	<b>Broj stanovnika*</b>	<b>Broj oboljelih</b>	<b>Incidenca</b>
2012.	4,267.600	434	10,17
2013.	4,255.700	661	15,53
2014.	4,238.400	470	11,08
2015.	4,203.600	437	10,39
2016.	4,174.300	468	11,21
<b>Prosjek</b>	<b>4,227.920</b> <b>Muški 2,040.340</b> <b>Žene 2,187.580</b> <b>Djeca (0-9) 414.060</b>	<b>494</b> <b>237,8</b> <b>256,8</b> <b>80</b>	<b>11,68</b> <b>11,65</b> <b>11,74</b> <b>19,32</b>

\*Izvor: Državni zavod za statistiku RH: Stanovništvo prema dobi i spolu-procjena sredinom godine

Dosadašnja istraživanja ove bolesti ukazuju na značajne razlike u njenoj rasprostranjenosti u Hrvatskoj (7). Stoga je uspoređena incidencija bolesti u županijama koje se nalaze na sjeveru u odnosu na one na jugu države. Rezultati su prikazani u tablici 4.

Tablica 4.  
**Incidenca bolesti u sjevernim i južnim županijama**

<b>Županija</b>	<b>Broj stanovnika*</b>	<b>Broj oboljelih</b>	<b>Incidenca /100.000</b>
<b>Sjever:</b>			
Zagrebačka	314.549	71	22,59
Krapinsko-zagorska	127.748	42	32,81
Sisačko-moslavačka	157.204	10	6,37
Karlovačka	120.321	29	24,17
Varaždinska	170.563	19	11,17
Koprivničko-križevačka	110.976	11	10,00
Bjelovarsko-bilogorska	111.867	6	5,45
Primorsko-goranska	289.479	29	10,02
Virovitičko-podravska	79.111	10	12,64
Požeško-slavonska	71.920	14	19,47
Brodsko-posavska	148.373	8	5,39
Osječko-baranjska	290.412	20	6,89
Vukovarsko-srijemska	165.799	4	2,41
Istarska	208.105	20	9,61
Medimurska	112.089	29	25,89
Grad Zagreb	802.338	143	17,82
<b>Ukupno-sjever</b>	<b>3,284.854</b>	<b>465</b>	<b>14,15</b>
<b>Jug:</b>			
Ličko-senjska	46.888	2	4,25
Zadarska	169.581	0	0
Šibensko-kninska	103.021	0	0
Splitsko-dalmatinska	452.035	0	0
Dubrovačko-neretvanska	121.970	4	3,28
<b>Ukupno-jug</b>	<b>893.495</b>	<b>6</b>	<b>0,67</b>

U županijama koje se nalaze u sjevernim dijelovima Hrvatske prosječna incidencija u 2016. godini bila je 14,1/100.000 stanovnika (s rasponom od 2,4 u Vukovarsko-srijemskoj županiji do 32,8 u Krapinsko-zagorskoj županiji). Statistički značajno niža incidencija je u županijama koje se nalaze u južnim dijelovima Hrvatske gdje je prosječna incidencija bila 0,7 (s ras-

ponom od 0 do 4,2) ( $\chi^2 = 10,901$ ; df = 1; p < 0,001). Granica između sjevernih i južnih županija ide linijom 45 paralele (45° NW), koja na obali prolazi neposredno iznad grada Senja.

## RASPRAVA

U razdoblju od 2012. do 2016. godine u Hrvatskoj je zabilježeno 2.470 slučajeva lajmske bolesti, što je u prosjeku gotovo 500 bolesnika godišnje. Osim 2014., među registriranim slučajevima veći je broj osoba ženskog spola što je statistički značajno ( $\chi^2=3,88$ , df=1, p<0,05). Već ranije je uočeno da postoje godišnje razlike oboljelih prema spolu, premda do sada nije utvrđena značajnost te razlike (16,18). Koji je razlog tome za sada nije jasno.

Analizirana je povezanost učestalosti obolijevanja s profesijom u 2016. godini. Gotovo trećina oboljelih bile su stalno zaposlene osobe. Velik je broj umirovljenika i djece. Najmanje oboljelih je među zanimaljima koja se odnose na samostalnu djelatnost i poljoprivrednike. Rezultati ranijih seroloških istraživanja pokazuju da je među stanovništvom u području prirodnih žarišta udio pozitivnih nalaza na specifične antigene *Borrelia burgdorferi* izrazito visok pa se tako može objasniti i mali broj oboljelih poljoprivrednika (11,19-21).

Prema ranijim istraživanjima, najveći broj oboljelih čine djeca mlađeg uzrasta, kao i osobe od 40 do 65 godina (16,19,22,23). Već ranije je zabilježen najmanji broj oboljelih u dobi od 10 do 19 godina (22,24). Rezultati dobiveni u ovom istraživanju potvrđuju navedeno. Nakon 20. godine života broj oboljelih neprekidno raste uz značajnu razliku u obolijevanju između pojedinih dobnih skupina s neprekidnim, gotovo linearnim porastom broja oboljelih s porastom životne dobi. Broj oboljelih ukazuje na intenzitet eksponiranosti zarazi (moguće i osjetljivosti na zarazu), koja je očito velika među najmlađima, a potom neprekidno raste s dobi. Porast s dobi može se pripisati učestalijem kontaktu s izvorima zaraze u vezi s profesijom ili hobijima (djelatnici u šumarstvu, lovci, planinari, izletnici i sl.).

Krpelji su jako osjetljivi na klimatske promjene (25). Stoga je broj oboljelih najmanji u hladnim mjesecima u godini (od studenog do ožujka) kada se bolest bilježi u sporadičnom obliku, a najveći u toplim mjesecima (od svibnja do lipnja) kada ima epidemijske osobine. Broj oboljelih počinje padati u srpnju i kolovozu zbog porasta temperature i pada vlažnosti zraka. Iznimka je 2013. godina kada je najveći broj oboljelih zabilježen upravo u srpnju. Takvi rezultati su u skladu s rezultatima prijašnjih istraživanja provedenih u Hrvatskoj

(19,22,26,27), kao i u drugim zemljama Europe i Sjevernoj Americi (23, 28-30). Poznato je da za aktivnost krpelja treba temperatura okoliša porasti na barem 4 °C (31-33), dok je za metamorfozu i polaganje jaja potrebna temperatura oko 10 °C (34). Optimalna temperatura za *B. burgdorferi* je između 33 i 37 °C (35), a promjena distribucije krpelja ovisi o klimatskim promjenama (36-38). Stoga su odstupanja u broju krpelja i njihovoj aktivnosti u pojedinim godinama znatna (36,39,40). U uvjetima u kojima je isušivanje vektora jače njihova je aktivnost kraća (39,41).

Znatnija odstupanja broja oboljelih odnose se na 2013. godinu kad je taj broj dosegao 661 uz prosječnu godišnju incidenciju od 15,53/100.000 stanovnika. Ovo odstupanje moguće je protumačiti klimatološkim karakteristikama koje su bile te godine. Prema podatcima Državnog hidrometeorološkog zavoda već je u travnju postalo iznadprosječno toplo pri čemu je 25 % ukupne površine Hrvatske imalo toplu klimu, 60 % vrlo toplu, a 15 % ekstremno toplu, dok su oborine bile normalne na 60 % površine, a kišno je bilo na 23 % (42). Kvantitativna ocjena toplinskih i oborinskih prilika na području Hrvatske za 2013. godinu, u usporedbi s referentnim razdobljem od 1961. do 1990. godine, pokazuje da je ekstremno toplo bilo na 65 % i vrlo toplo na 35 % područja, dok je istovremeno prevladavalo kišno razdoblje na 55 %, vrlo kišno na 25 %, a ekstremno kišno na 4 % ukupne površine (42). Navedeni klimatološki podatci ukazuju na povoljne čimbenike okoliša za produženu biološku aktivnost krpelja. Održavanje povoljne temperature, a osobito prosječne vlažnosti zraka, kako je zabilježeno upravo 2013. godine, pogoduju biološkom ciklusu krpelja i njihovoj aktivnosti (hranjenje).

U promatranom razdoblju od 2012. do 2016. godine zamjećuje se kako je najmanje oboljelih zabilježeno u županijama srednjeg i južnog priobalja, a kako se županije u kojima je bilo najviše oboljelih nalaze u središnjoj i sjevernoj Hrvatskoj. Ovi rezultati zorno su prikazani prosječnim brojem oboljelih u promatranom razdoblju. Bolest se sporadično bilježi (do 2 bolesnika) u županijama uz priobalje, južno od 45 paralele (Ličko-senjska, Zadarska, Šibensko-kninska, Splitsko-dalmatinska, Dubrovačko-neretvanska). Prosječno najveći broj oboljelih zabilježen je u Gradu Zagrebu (134) i Zagrebačkoj županiji (76). Manji broj je zabilježen i u Brodsko-posavskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji. Ovo je sukladno rezultatima istraživanja koji su provedeni ranije u Hrvatskoj u kojima je ustanovljeno da je najmanje oboljelih u županijama koje se nalaze na srednjem i južnom Jadranu, dok se najviše oboljelih u središnjoj i sjevernoj Hrvatskoj (7,16,22). Sličan trend pada broja oboljelih u južnim područjima utvrđen je i u drugim europskim zemljama, poput Italije, Španjolske i Grčke (43).

Zbog čega dolazi do tako značajnih razlika u broju oboljelih između pojedinih područja u Hrvatskoj? Odgovor vjerojatno nije jednostavan, a najvjerojatnije se radi o bitnim razlikama u ekosustavima koji prevaliraju u pojedinim područjima Hrvatske. Osim toga postoje bitne temperaturne razlike kao i one u relativnoj vlazi između kontinentalnih dijelova Hrvatske i onih u području srednjeg i južnog Jadrana (42). Može se postaviti pitanje što je razlog da je relativno manji broj zabilježenih bolesnika u županijama sjeverno od rijeke Save (Brodsko-posavska, Vukovarsko-srijemska), kad se radi o istim ekološkim i biocenotskim sustavima u kojima obitava krpelj kao glavni vektor bolesti, a prisutan je i uzročnik bolesti među rezervoarima i vektorima. Najvjerojatnije se radi o nepotpunoj prijavi oboljelih te rjeđem odlasku oboljelih na pregled i liječenje na što ukazuju i ranija istraživanja ovog problema (21).

Analizirajući incidenciju lajmske bolesti u Hrvatskoj zaključuje se da ona varira u promatranom razdoblju u vrijednostima od 10,7 u 2012. do 15,5 u 2013. Prosječna godišnja incidencija u razdoblju 2012. – 2016., bila je 11,7, pri čemu je kod muškaraca 11,6, a žena 11,7. Znatno viša incidencija je među oboljelima u najranijoj životnoj dobi, od 0 do 9, a iznosi čak 19,3. Incidencija lajmske bolesti u Hrvatskoj je slična onoj u Finskoj (12,7) i Španjolskoj (9,8) (43), ali je znatno niža u odnosu na Sloveniju u kojoj je zabilježena incidencija 155 ili Austriju s vrijednošću 500 (43). Lajmska bolest najčešća je zoonotska infekcija u zapadnoj Europi i približava se endemskim razmjerima u mnogim europskim zemljama. Stopa učestalosti ponderirana populacijom zapadne Europe procijenjena je na 22/100.000 osoba-godina (44). Što se tiče visoke učestalosti bolesti među najmlađima slično stanje je i u Sloveniji u kojoj su specifična protutijela utvrđena kod 15,4 % ispitanika (45). Razlika u incidenciji bolesti između sjevernog i južnog dijela Hrvatske je statistički izrazito značajna s visokom incidencijom na sjeveru (14,5) i niskom na jugu (0,7) uz  $\chi^2 = 10,901$ ; df = 1; p < 0,001. Omjer incidencije na jugu u odnosu na sjever je 1 : 21,6. Linija razgraničenja između županija s višom i onih s niskom incidencijom ide duž 45° sjeverne geografske širine.

## ZAKLJUČAK

Godišnje se u prosjeku u Hrvatskoj registrira 494 bolesnika od lajmske bolesti. Među bolesnicima ima više žena. Razlog tome može biti razlika u eksponiranosti infekciji, u spolnoj osjetljivosti na infekciju, u spolnim razlikama u kliničkoj manifestnosti infekcije te u redovitijem odlasku na pregled osoba ženskog spola, a time i češće registracije bolesti među njima. Najveći

broj je oboljelih među osobama koje su starije od 50 i mlađe od 10 godina. Od 20. godine života broj oboljelih neprekidno raste uz statistički značajne razlike među dobним skupinama, uz gotovo linearan porast do najstarije životne dobi. Rezultati vjerojatno ukazuju na razlike u eksponiranosti infekciji, a moguće i na razlike u osjetljivosti i kliničkoj manifestnosti infekcije u različitoj životnoj dobi.

Zbog nepostojanja podataka o vrsti posla nije moguće detaljnije govoriti o profesionalnoj eksponiranosti, premda je utvrđeno da poljoprivrednici rijetko obolijevaju (0,6%). Očito rjeđe obolijevaju one osobe koje od najranijeg djetinjstva dolaze u kontakt s inficiranim vektorima (poput poljoprivrednika).

*Lyme borreliosis* u Hrvatskoj pokazuje izrazit sezonski karakter s najvećim brojem oboljelih u toplo godišnje doba (svibanj-srpanj), a najmanjim tijekom zime. Povremena odstupanja povezana su s klimatskim osobinama koje pogoduju biološkom ciklusu i aktivnosti krpelja, kao što je utvrđeno 2013. godine.

Potvrđena je veća zastupljenost bolesnika u sjevernim područjima Hrvatske uz znatno manji broj u srednjem i južnom priobalju. U razdoblju 2012. – 2016. prosječna incidencija je 11,7 (muškaraci 11,6, žena 11,7). Među djecom (0 – 9) incidencija je znatno viša (19,3). Incidencija je slična onoj u drugim evropskim zemljama, ali je znatno niža u odnosu na Sloveniju i Austriju. Razlika u incidenciji između sjevernih i južnih županija u Hrvatskoj je statistički vrlo značajna uz vrijednost za sjeverni dio od 14,5 u odnosu na samo 0,7 za južni dio, što čini omjer od 1 : 21,6.

## LITERATURA

1. Maretić T, Maretić Z. U povodu jednog slučaja morbus Lyme. Lijec Vjesn 1986; 108: 490-3.
2. Ropac D, ur. Lyme borreliosis in Yugoslavia. Zagreb: Medicinska akademija Hrvatske, 1989, 15-25.
3. Ropac D, Puntarić D, ur. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 134-42.
4. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wirmser G. Diagnosis of lyme borreliosis. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 484-509.
5. Wiliske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 49: 13-21.
6. Steere A. Lyme disease. N Engl J Med 2001; 345: 115-25.
7. Mulić R, Antonijević S, Klišmanić Z, Ropac D, Lučev O. Epidemiological characteristics and clinical manifestation of Lyme borreliosis in Croatia. Mil Med 2006; 171: 1105-9.
8. Pospisilova T, Urbanova V, Hes O, Kopacek P, Hajdusek O, Sima R. Tracking of *Borrelia afzelii* transmission from infected *Ixodes ricinus* nymphs to mice. Infect Immun 2019; doi: 10.1128/IAI.00896-18.
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zarazne bolesti u Hrvatskoj. Datum pristupa informaciji: 30 prosinca 2018. Dostupno na URL adresi: <http://www.hzjz.hr/epidemiology/news/index.htm>.
10. Ropac D, Milas J, Zorić I, Mulić R. Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in the rural population of Baranja, Croatia. U: Petri N, Ropac D, Andrić D, ur. Book of proceedings, 1st Congress of Alpe-Adria Working Community on Maritime, Undersea, and Hyperbaric Medicine. Opatija, 2001, 287-91.
11. Živanović B, Ropac D, Čakanac R, Ler Ž. Prevalencija antitijela na boreliu burgdorferi kod šumskih radnika u Slavoniji i Baranji. Acta Med Jug 1991; 45: 213-21.
12. Rath PM, Ibershoff B, Mohnhaupt A i sur. Seroprevalence of Lyme borreliosis in forestry workers from Brandenburg, Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15:372-7.
13. Kocbach PP, Kocbach BP. Prevalence of Lyme disease among forestry workers. Med Pr 2014; 65: 335-41.
14. Tilly K, Rosa AP, Stewart EP. Biology of Infection with *Borrelia burgdorferi*. Infect Dis Clin North Am 2008; 22: 217-234. doi: 10.1016/j.idc.2007.12.013
15. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. Narodne Novine 2007/79.
16. Maretić T. Erythema migrans. Medicus 2008; 17: 71-83.
17. Preacher KJ. Calculation for the chi-square test: An interactive calculation tool for chi-square tests of goodness of fit and independence [Computer software]. April 2001. Dostupno na URL adresi: <http://quantpsy.org>. Datum pristupa informaciji: 15. studeni 2018.
18. Rakušić S, Maretić T. Erythema migrans u odraslih bolesnika iz Centralne prijemne ambulante u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Prvi hrvatski simpozij o Lyme-boreliozi s međunarodnim sudjelovanjem. Knjiga sažetaka. Požega, 2002, str. 49-50.
19. Mulić R, Ropac D, Petri N, Aljinović L, Gizdić Ž. Lajmska bolest u Hrvatskoj od 1987. do 1998 - Epidemiološki aspekt. Lijec Vjesn 2000; 122: 214-7.
20. Thomas D, Sillis M, Coleman T i sur. Low rates of ehrlichiosis and Lyme borreliosis in English farmworkers. Epidemiol Infect 1998; 121: 609-14.
21. Ropac D, Holubek M, Grgić V, Stašević I. Ljemska bolest na području Bjelovarsko-bilogorske županije – zanemariva ili zanemarena bolest. Infektol Glasn. 2013; 33: 21-6.
22. Borčić B, Kaić B, Kralj V. Some epidemiological data on TBE and Lyme borreliosis in Croatia. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A1999; 289: 540-7.
23. Hubalek Z. Epidemiology of Lyme Borreliosis. Curr Probl Dermatol 2009; 37: 27.
24. Christova I, Komitova R. Clinical and epidemiological features of Lyme borreliosis in Bulgaria. Wien Klin Wochenschr 2004; 116: 42-6.

25. Estrada-Peña A, Ayllón N, de la Fuente J. Impact of Climate Trends on Tick-Borne Pathogen Transmission. *Front Physiol* 2012;3:64. doi: 10.3389/fphys.2012.00064
26. Mejlon HA, Jaenson TGT. Questing behaviour of *Ixodes ricinus* ticks (Acarı: Ixodidae). *Exp Appl Acarol* 1997; 21:747-54.
27. Åsbrink E, Olsson I, Hovmark A. *Erythema chronicum migrans* Afzelius in Sweden. A study on 231 patients. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1986; 263: 229-36.
28. Estrada-Peña A, Farkas R, Jaenson TG, Koenen F, Madder M, Pascucci I. Association of environmental traits with the geographic ranges of ticks (Acarı: Ixodidae) of medical and veterinary importance in the western Palearctic. A digital data set. *Exp Appl Acarol* 2013; 59(3): 351-66. doi: 10.1007/s10493-012-9600-7.
29. Coipan EC, Jahfari S, Fonville M, Maassen CB, van der Giessen J, Takken W. Spatiotemporal dynamics of emerging pathogens in questing *Ixodes ricinus*. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 36. doi: 10.3389/fcimb.2013.00036.
30. Sprong H, Hofhuis A, Gassner F i sur. Circumstantial evidence for an increase in the total number and activity of *Borrelia*-infected *Ixodes ricinus* in the Netherlands. *Parasit Vectors* 2012; 5: 294. doi: 10.1186/1756-3305-5-294.
31. Balashov YS. Bloodsucking ticks (Ixodoidea) - vectors of diseases of man and animals. *Miscellaneous Publications of the Entomological Society of America* 1972; 8:163-76.
32. Duffy DC, Campbell SR. Ambient air temperature as a predictor of activity of adult *Ixodes scapularis* (Acarı: Ixodidae). *J Med Entomol* 1994; 31: 178-80.
33. Clark DD. Lower temperature limits for activity of several Ixodid ticks (Acarı: Ixodidae): effects of body size and rate of temperature change. *J Med Entomol* 1995; 32: 449-52.
34. Daniel M. Influence of the microclimate on the vertical distribution of the tick *Ixodes ricinus* (L.) in central Europe. *Acarologica* 1993; 34: 105-13.
35. Hubalek Z, Halozka J, Heroldova M. Growth temperature ranges of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains. *J Med Microbiol* 1998; 47: 929-32.
36. Daniel M, Dusabek F. Micrometeorological and micro-habitat factors affecting maintenance and dissemination of tick-borne diseases in the environment. U: Sonenshine DE, Mather TN, ur. *Ecological dynamics of tick-borne zoonoses*. New York: Oxford University Press, 1994, 391-1138.
37. Lindgren E, Talleklint L, Polfeldt T. Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus*. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 119-23. doi: 10.1289/ehp.00108119.
38. Gray JS, Dautel H, Estrada-Peña A, Kahl O, Lindgren E. Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2009: 593232. doi: 10.1155/2009/593232.
39. Zakovska A. Monitoring the presence of borreliae in *Ixodes ricinus* ticks in Brno Park Pisárky, Czech Republic. *Bio- logia* 2000; 55: 661-6.
40. Randolph SE, Green RM, Hoodless AN, Peacey MF. An empirical quantitative framework for the seasonal population dynamics of the tick *Ixodes ricinus*. *Int J Parasitol* 2002; 32: 979-89.-
41. Gray JS. The development and seasonal activity of the tick, *Ixodes ricinus*: a vector of *Lyme borreliosis*. *Med Vet Entomol* 1991; 79: 323-33.
42. Državni hidrometeorološki zavod. Klimatski nadzor i procjena za 2013. Pregled broj 25, Zagreb, srpanj 2014.
43. Randolph SE, Green RM, Hoodless AN, Peacey MF. An empirical quantitative framework for the seasonal population dynamics of the tick *Ixodes ricinus*. *Int J Parasitol* 2002; 32: 979-89.
44. Lindgren E, Jaenson TGT. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. WHO, 2006.
45. Sykes RA, Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *J Public Health (Oxf)* 2017 1; 39: 74-81. doi: 10.1093/pubmed/fdw017.
46. Letrilliart L, Ragon B, Hanslik T, Flahault A. Lyme disease in France: A primary care-based prospective study. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 935-42. doi:10.1017/S0950268805004413

## S U M M A R Y

### EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LYME DISEASE IN THE REPUBLIC OF CROATIA 2012-2016

D. ROPAC, B. ŠOKMAN, I. STAŠEVIC<sup>1</sup> and S. KUREČIĆ FILIPOVIĆ<sup>2</sup>

*Catholic University of Croatia, Department of Nursing, Zagreb, <sup>1</sup>University of Applied Sciences, Study of Nursing, Bjelovar and <sup>2</sup>Croatian Institute of Public Health, Epidemiology Department, Zagreb, Croatia*

**Objective:** The aim of the study was to identify age, sex, occupational, seasonal and geographical distribution and incidence of Lyme borreliosis in Croatia during the 2012-2016 period, with special reference to 2016. **Methods:** A total of 2470 cases of Lyme disease reported during the 5-year period were analyzed. Climatic factors influencing the number of affected individuals were also analyzed. Data were statistically processed by use of  $\chi^2$ -test; the level of significance was set at  $p<0.05$ . **Results:** In Croatia, 494 cases of Lyme disease were reported on average per year, with a female predominance, yielding a statistically significant sex difference at the level of  $p<0.05$ . The number of affected individuals grew progressively after the age of 20 years, with significant differences among particular age groups. The highest number of patients was recorded in warm season (May-July), most frequently in northern and inland parts of Croatia. The mean annual incidence of Lyme disease was 11.7/100,000, and was higher in children (19.3). There was a significant difference in the incidence of the disease between the northern and southern parts of Croatia (14.1 vs. 0.7;  $p<0.001$ ), yielding a ratio of nearly 1:22. **Conclusion:** In Croatia, around 500 cases of Lyme disease were recorded per year, with a female predominance. Children were frequently involved, while the prevalence of the disease increased significantly with aging. Lyme disease is of pronounced seasonal character, with potential shifts depending on modifications in climatic factors. The number of affected individuals differed significantly between the southern and northern parts of Croatia.

**Key words:** Lyme disease, epidemiology, Croatia

# RAZLIKE U UČINKOVITOSTI STANDARDNOG FIZIKALNOG TRETMANA U ODNOSU NA MANUALNU TERAPIJU YUMEIHO TEHNIKOM I VJEŽBAMA U BOLESNIKA S KRONIČNOM NESPECIFIČNOM KRIŽOBOLJOM

NEVEN GLADOVIĆ<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>2</sup>, TATJANA TROŠT BOBIĆ<sup>1</sup> i VANJA BAŠIĆ KES<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Kineziološki fakultet i <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

**Cilj** ovog istraživanja je usporediti učinkovitost terapijskog programa koji kombinira manualnu terapiju tehnikom yumeiho i vježbe, sa standardnim protokolom fizikalne terapije u rehabilitaciji osoba s kroničnom križoboljom. **Metode:** U istraživanju je sudjelovalo 46 ispitanika, koji su metodom slučajnog odabira podijeljeni u dvije istobrojne skupine. Ispitanici u skupini 1 (n=23) provodili su manualnu terapiju tehnikom yumeiho i vježbanje, dok su ispitanici skupine 2 (n=23) provodili standardni tretman fizikalne terapije. Istraživanje se sastojalo od inicijalnog i finalnog testiranja boli u lumbalom dijelu kralježnice pri kretanju, kvalitete života, funkcionalnosti pokreta u svakodnevici, razini depresije, pokretljivosti kralježnice i statickoj ravnoteži. Između inicijalnog i finalnog testiranja proveden je terapijski postupak u trajanju od tri tjedna (ukupno 15 tretmana). **Rezultati:** U rehabilitacijskom protokolu koji je uključivao manualnu terapiju tehnikom yumeiho i vježbe zabilježena su statistički značajna poboljšanja između inicijalnog i finalnog stanja u svim praćenim dimenzijama, dok je u rehabilitacijskom protokolu koji je uključivao fizikalnu terapiju zabilježeno statistički značajno poboljšanje u smanjenju boli, pokretljivosti kralježnice i funkcionalnosti pokreta u svakodnevici. 2 x 2 miješanim modelom ANOVE zabilježena je značajna razlika u učincima između dva rehabilitacijska programa u osjećaju boli, pokretljivosti kralježnice, kvaliteti života u domeni psihičkog i fizičkog zdravlju i funkcionalnosti pokreta u svakodnevici. Veličina učinka je izračunata preko parcijalno kvadrirane etc. U svim je praćenim dimenzijama osim ravnoteže pronađena statistički značajna povezanost između primijenjenih metoda rehabilitacije i učinaka rehabilitacijskog procesa s naglaskom na značajno veća poboljšanja u ispitanika koji su bili podvrgnuti terapiji yumeiho. Značajne interakcije prate umjerene i velike veličine učinka (jer su u svim varijablama zabilježene vrijednosti veće od 0,14 za parcijalno kvadriranu etu). **Zaključak:** Rehabilitacijski protokol koji je uključivao manualnu terapiju pokazao se učinkovitim u liječenju kronične križobolje. Potrebna su daljnja istraživanja ovog područja za dobivanje jasnije slike, a prijedlozi autora idu u smjeru uspoređivanja korištenog rehabilitacijskog modela s ostalim metodama, dužeg praćenja u postrehabilitacijskom razdoblju te studija na većem broju ispitanika.

**Ključne riječi:** kineziterapija (fizikalna terapija), kralježnica, pokret, kvaliteta života

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Iris Zavoreo, dr. med.  
Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradrska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 013787740  
E-pošta: iris\_zavoreo@yahoo.com

## UVOD I CILJ RADA

Kronična križobolja vodeći je uzrok globalne onesposobljenosti stanovništva u svijetu (1), koja uzrokuje opadanje kvalitete života te stalni porast troškova zdravstvene skrbi (2). Oko 84 % ljudi u svijetu u životu doživi barem jednu epizodu križobolje koja čini 11–12 % onesposobljenosti stanovništva (3). Uspoređujući

različite skupine ljudi zabilježena je češća pojave kod žena, starijih i pretlijih osoba (4). Definira se kao bol, mišićna napetost i nelagoda u području tijela između donjeg rebrenog luka i donje glutealne brazde, sa širenjem u nogu ili bez njega (5). Unatoč stalnom razvoju moderne tehnologije u dijagnostici i liječenju križobolje u posljednjim je desetljećima funkcionalna onesposobljenost uzrokovana križoboljom u porastu (6).

Zbog složenosti u tretiranju kroničnih bolesti pacijenti vrlo često koriste komplementarnu medicinu kao dodatak ili zamjenu za uobičajeno medicinsko liječenje (7). Jedna od komplementarnih metoda je i manualna terapija tehnikom yumeiho kojoj su ruke terapeuta osnovno sredstvo za rad. Sadrži metode gnećenja, pritiskanja i manipulacije koštano-zglobnih struktura (8). Pregledom literature utvrđeno je kako istraživanja o spinalnoj manualnoj terapiji daju dvosmislene rezultate. Programi vježbanja kao što su istezanje, jačanje i joga preporučuju se kao glavna komponenta neinvazivne terapije u tretiranju križobolje jer imaju dugoročnije učinke od manualne terapije. Prema tome, preporučuje se primjena manualne terapije, ali uz adekvatno vježbanje (9). Europske preporuke za tretiranje kronične boli (*The European Guidelines for Management of Chronic, NSLBP*) preporučuju vježbanje pod nadzorom stručnjaka kao prvi izbor u liječenju križobolje (10). Općenito, ne može se zaključiti da je jedan tip vježbi učinkovitiji od drugoga niti je utvrđena optimalna doza, intenzitet i frekvencija vježbi (28). Novija istraživanja pokazuju da rehabilitacijski model u kojem se zajednički primjenjuju manualna terapija i vježbe daju značajno bolje rezultate od njihove pojedinačne primjene (9, 11, 12). Pregledom literature nije pronađena ni jedna studija koja proučava utjecaj manualne terapije tehnikom yumeiho i vježbanja na kroničnu križobolju. Cilj ovog istraživanja je usporediti učinkovitost terapijskog programa koji kombinira manualnu terapiju tehnikom yumeiho i vježbe sa standardnim protokolom fizikalne terapije u rehabilitaciji osoba s kroničnom križoboljom.

## ISPITANICI

Za potrebe ovog istraživanja koristio se uzorak od 46 ispitanika oba spola u dobi od 40 do 60 godina. Procjena veličine uzorka napravljena je pomoću programa G\*Power 3.1.9.2. Kriteriji za uključivanje u istraživanje bili su sljedeći: dijagnosticiran lumbalni bolni sindrom u trajanju od najmanje 3 mjeseca te intenzitet boli veći ili jednak vrijednosti 4 prema vizualno analognoj ljestvici (VAS). Kriteriji isključenja obuhvaćali su: maligne bolesti unatrag 5 godina, upalne reumatske bolesti, nemogućnost kontrole stolice i urina, teže bolesti kardiovaskularnog sustava, teže neurološke bolesti, primjenjena fizikalna terapija u području lumbalne kralježnice unatrag 3 mjeseca, ekstruzija diska i trudnoća. Navedeni kriteriji provjereni su uvidom u medicinsku dokumentaciju svakog ispitanika. Prije uključivanja u istraživanje svi su ispitanici biti upoznati s ciljevima istraživanja, protokolom i mogućim rizicima. Svi su ispitanici dobili obavijest za ispitanike te su potpisali suglasnost za sudjelovanje u istraživanju. Ispitanici su metodom slučajnog odabira bili podijeljeni u dvije istobrojne skupine.

## METODE

### Protokol testiranja

Temeljem dosadašnjih spoznaja i preporuka studije Delphy za određivanje ključnih domena koje je potrebno pratiti za učinak provedenog terapijskog programa navode se bol, kvaliteta života i funkcionalnost pokreta u svakodnevici (13).

Istraživanje se sastojalo od inicijalnog i finalnog testiranja sljedećih parametara:

- 1) bol u lumbalnoj kralježnici pri kretanju,
- 2) kvaliteta života vezana za zdravlje,
- 3) funkcionalnost pokreta u svakodnevici,
- 4) razina depresije,
- 5) neuropatska bol,
- 6) statička ravnoteža,
- 7) pokretljivost kralježnice.

Između inicijalnog i finalnog testiranja proveo se terapijski postupak u trajanju od tri tjedna (ukupno 15 tretmana).

Bol u lumbalnom dijelu kralježnice evaluirala se primjenom upitnika VAS (horizontalno vizualno analognog ljestvica). Ispitanik na crti dugoj 10 centimetra označava mjesto koje odgovara jačini njegove boli te se ta razina očitava sukladno prikazanom mjestu. Pri tome bol je rangirana na ljestvici od 0 do 10 na kojoj 0 označava bezbolno stanje, broj 5 označava umjerenu bol, a broj 10 najtežu moguću bol (14).

Za ocjenu ukupne kvalitete života korišten je upitnik SF-36 (*Short Form 36*) koji je višestruko primjenjiv upitnik zdravstvenog statusa od 36 pitanja. Pitanja pokrivaju osam dimenzija zdravlja: 1. fizičko funkcioniranje, 2. ograničenja zbog fizičkih poteškoća, 3. ograničenja zbog emocionalnih poteškoća, 4. socijalno funkcioniranje, 5. psihičko zdravlje, 6. energija i vitalnost, 7. tjelesni bolovi, 8. percepcija općeg zdravlja. Putem navedenih osam dimenzija zdravlja moguće je izračunati zajedničke mjere tjelesnog (engl. *Physical Common Score - PCS*) i psihičkog zdravlja (engl. *Mental Common Score - MCS*). Rezultat se stoga izražava kao standardizirana vrijednost u rasponu od 0 do 100 za svaku dimenziju zdravlja. Veći broj bodova označava bolji rezultat (15).

Funkcionalnost pokreta u svakodnevici procijenila se indeksom *Oswestry Disability ver 2.0* (ODI). Upitnik sadrži 10 dimenzija koje se odnose na intenzitet boli, osobnu higijenu, podizanje tereta, hodanje, sjedenje, uspravno stajanje, spavanje, seksualni život, socijalni život i putovanje. Raspon bodova u svakoj dimenziji je od 0 do 5. Indeks ODI izračunava se na sljedeći način: (ukupni broj bodova ispitanika/ukupni mogući broj bodova x 100) (16).

Razina depresije izmjerila se Beckovom ljestvicom depresije (BECK). Upitnik se sastoji od 21 pitanja koja se ocjenjuju vrijednostima od 0 do 3. Minimalni rezultat je 0, a maksimalni 63. Prosječni rezultati pokazuju da ispitanici koji su postigli do 9 bodova nemaju depresiju, 14 do 19 bodova označava blagu depresiju, a 20 do 28 bodova označava umjerenu depresiju. Teška depresija dijagnosticira se kada je postignut rezultat jednak ili veći od 29 bodova (17).

Statička ravnoteža procjenjena je pomoću testa stajanje na jednoj nozi. Ispitanik stoji na tlu cijelim stopalom, dok je stopalo druge noge podignuto do visine koljena. Ruke se nalaze na bokovima, a oči su zatvorene. Mjerenje počinje kada se uspostavi ravnotežni položaj te se broji koliko puta će ispitanik nogom dotaknuti pod u jednoj minuti. Procjenjuje se ravnoteža za obje noge, no potrebno je naznačiti koja nogu je bolna. Rezultat je zbroj doticaja stopala s podlogom (18).

Pokretljivost kralježnice procijenjena je s pomoću testa pretklon u uskom raznoženju. Ispitanik sjedi raznožno na tlu, nogama raširenim za dvije dužine stopala. U tom položaju ispitanik predruči ispruženo i postavlja dlan desne ruke na hrbat lijeve. Ispitivač postavlja centimetarsku vrpcu između nogu tako da je 40. centimetar točno na zamišljenoj liniji koja spaja pete. Ispitanik se nakon dva lagana pretklona spušta u najveći mogući pretklon koji je potrebno zadržati tri sekunde (19).

### Protokol treniranja

Ispitanici iz skupine 1 proveli su 15 tretmana raspoređenih u razdoblju od 3 tjedna. Kombinacija manualne terapije tehnikom yumeiho i vježbanja izvodila se 3 puta tjedno (ponedjeljak–srijeda–petak) u trajanju od 45 minuta, dok su zasebni tretmani vježbanja provođeni 2 puta tjedno (utorak–četvrtak) u trajanju od 15 minuta. Terapija Yumeiho načinjena je od tri komponente koje se međusobno izmjenjuju i nadopunjaju. Prva sadrži metode gnječenja, a druga metode pritiska. Njihova je svrha omekšavanje i opuštanje mekih tkiva. Treća komponenta metode yumeiho obuhvaća tehnike manipulacije koštano-zglobnih struktura.

Terapiju Yumeiho i vježbe provodio je educirani yumeiho terapeut koji je ujedno i magistar kineziolozije. Tretman se izvodi na strunjači u klečećem položaju, no ima zahvata koji se rade u sjedećem ili ležećem položaju. Program vježbanja sastojao se od ukupno 30 vježbi koje za cilj imaju poboljšanje živčano-mišićne kontrole i povećanje pokretljivosti lumbalno-glutealne regije.

Program vježbanja obuhvaćao je specifične vježbe za jačanje *m. multifidus* i *m. transversus abdominis* te specifične vježbe istezanja za *m. piriformis* i *m. quadratus lumborum*.

Skupina 2 također je provela 15 u razdoblju od 3 tjedna. Svaki tretman trajao je 45 minuta, a provodio se uzastopno 5 dana u tjednu. Za razliku od eksperimentalne skupine u kojoj se provodila manualna terapija tehnikom yumeiho i vježbe stabilizacije za poboljšanje živčano-mišićne kontrole i povećanje pokretljivosti lumbalno-glutealne regije, ispitanici skupine 2 provodili su standardnu fizikalnu terapiju odobrenu od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje koja je uključivala korištenje specifičnih fizikalnih agensa, elektroterapije u trajanju 25 minuta, terapijskog ultrazvuka u trajanju od 5 minuta te vježbe za jačanje trbušne muskulature (*m. rectus abdominis*) i istezanja lumbalnog dijela leđa (*m. erector spinae*, *m. quadratus lumborum*) u trajanju od 15 minuta. Za svakog ispitanika dokumentaciju je vodio educirani fizioterapeut s više od 20 godina radnog iskustva.

### Metode obrade podataka

Podatci su statistički obrađeni putem programskog paketa Statistica 13.3. U obradi podataka koristile su se standardne statističke metode za utvrđivanja osnovnih deskriptivnih parametara. Shapiro-Wilkovim testom provjeravana je razina odstupanja empirijske distribucije od normalne, dok se t-testom za zavisne uzorke određivala statistička značajnost razlika između inicijalnog i finalnog stanja pojedine terapije (tablica 1, tablica 2). 2 x 2 miješanim modelom ANOVA se određivala statistička značajnost razlika između dva terapijska protokola. Razina statističke značajnosti je za sve analize postavljena na  $p < 0,05$ .

Tablica 1.  
Razlika između inicijalnog i finalnog stanja primjenom fizikalne terapije

Fizikalna metoda	AS ± SD	t-vrijednost	P
VAS inicijalno	7,03 ± 2,08	7,67	$P < 0,05^*$
VAS finalno	4,30 ± 1,92		
Pretklon inicijalno	23,00 ± 10,06	-2,45	$P < 0,05^*$
Pretklon finalno	23,83 ± 9,86		
Ravnoteža inicijalno	22,09 ± 12,77	0,67	$P = 0,51$
Ravnoteža finalno	21,69 ± 12,87		
SF-36 Tjelesno zdravlje inicijalno	773,04 ± 294,29	-2,02	$P = 0,055$
SF-36 Tjelesno zdravlje finalno	863,26 ± 289,05		
SF-36 Psihičko zdravlje inicijalno	621,73 ± 268,92	-1,72	$P = 0,10$
SF-36 Psihičko zdravlje finalno	687,17 ± 281,06		
BECK inicijalno	15,13 ± 19,70	1,74	$P = 0,09$
BECK finalno	13,83 ± 9,97		
Indeks ODI inicijalno	38,96 ± 13,93	2,49	$P < 0,05^*$
Indeks ODI finalno	31,04 ± 12,31		

U rehabilitacijskom protokolu koji je uključivao fizičku terapiju zabilježeno je statistički značajno smanjenje bola, povećanje pokretljivosti kralježnice i funkcionalnosti pokreta u svakodnevici između inicijalnog i finalnog stanja.

Tablica 2.

*Razlika između inicijalnog i finalnog stanja primjenom terapije yumeiho*

Metoda Yumeiho	AS ± SD	t - vrijednost	P
VAS inicijalno	6,39 ± 1,23	14,00	P < 0,05*
VAS finalno	2,17 ± 1,15		
Pretklon inicijalno	25,29 ± 11,34	-5,60	P < 0,05*
Pretklon finalno	28,48 ± 11,89		
Ravnoteža inicijalno	23,97 ± 10,96	2,08	P < 0,05*
Ravnoteža finalno	22,72 ± 11,25		
SF-36 Tjelesno zdravlje inicijalno	896,30 ± 332,62	-4,39	P < 0,05*
SF-36 Tjelesno zdravlje finalno	1381 ± 305,43		
SF-36 Psihičko zdravlje inicijalno	703,26 ± 317,83	-5,35	P < 0,05*
SF-36 Psihičko zdravlje finalno	1010,87 ± 204,07	-5,35	P < 0,05*
BECK inicijalno	11,74 ± 8,44	4,04	P < 0,05*
BECK finalno	5,52 ± 6,12		
Indeks ODI inicijalno	32,60 ± 13,29	6,10	P < 0,05*
Indeks ODI finalno	15,43 ± 12,88		

U rehabilitacijskom protokolu koji je uključivao manualnu terapiju tehnikom yumeiho i vježbe, između inicijalnog i finalnog stanja zabilježeno je statistički značajno smanjenje bola i depresije, povećanje kvalitete života, pokretljivosti kralježnice, ravnoteže i funkcionalnosti pokreta u svakodnevici.

## REZULTATI

Normalna distribucija podataka u svim varijablama osim u varijabli BECK kod terapije yumeiho omogućila je korištenje parametrijske metode. Također, zadovoljena je i pretpostavka homogenosti varijance koja je testirana Leuvenovim testom pa je 2 x 2 miješanim modelom ANOVE utvrđena razlika između dva rehabilitacijska protokola (tablica 3).

Tablica 3.  
*Razlika učinkovitosti između dva rehabilitacijska protokola*

Varijable	F	p	$\eta_p^2$
VAS	10,02	0,003	0,18
Pretlon	27,39	0,000	0,39
Ravnoteža	2,11	0,15	0,046
SF-36 Tjelesno zdravlje	13,02	0,000	0,23
SF-36 Psihičko zdravlje	12,32	0,001	0,22
BECK	8,25	0,006	0,16
Indeks ODI	16,90	0,000	0,28

Dvofaktorskom analizom varijance zabilježena je statistički značajna razlika između dva rehabilitacijska programa u varijablama VAS, PRETKLON, SF-36 TJELESNO ZDRAVLJE, SF-36 PSIHIČKO ZDRAVLJE, BECK i ODI INDEKS. Veličina učinka (ES) izračunata je s pomoću parcijalno kvadrirane ete. U svim varijablama osim varijabli RAVNOTEŽA utvrđena je statistički značajna interakcija između primjenjenih metoda rehabilitacije i učinaka rehabilitacijskog procesa, s naglaskom na značajno veća poboljšanja u ispitanika koji su bili podvrgnuti terapiji yumeiho. Značajne interakcije prate umjerene i velike veličine učinka, jer su u svim varijablama za parcijalno kvadriranu etu zabilježene vrijednosti veće od 0,14 (20).

## RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da je rehabilitacijski protokol koji uključuje manualnu terapiju tehnikom yumeiho i vježbe učinkovitija metoda u odnosu na standardnu fizikalnu terapiju kod liječenja pacijenta koji pate od kronične križobolje. Zabilježeni rezultati su na tragu recentnih istraživanja koja ističu veću učinkovitost rehabilitacijskog modela u kojem se kombinirano primjenjuju manualna terapija i vježbe, u odnosu na njihovu pojedinačnu primjenu (9,11,12). Istraživanje Aure i sur. (21), u kojem su uspoređivani učinci manualne terapije u kombinaciji s vježbama u odnosu na vježbe pojedinačno, pokazalo je značajna poboljšanja u smanjenju bola, povećanju mobilnosti kralježnice i funkcionalnosti pokreta u svakodnevici u korist skupine koja je provodila manualnu terapiju i vježbe.

S učinkovitosti manualne terapije bavi se i istraživanje Balthazarda i sur. (22) u kojem su ispitanici jedne skupine provodili terapijski postupak koji je uključivao manualnu terapiju (tehnike opuštanja mišića, manipulacije) uz primjenu vježbi (mobilnosti, istezanja, jačanja, poboljšanja motoričke kontrole), dok se na ispitanicima druge skupine provodila terapija koja

je uključivala iste vježbe uz primjenu ultrazvuka koji nije bio uključen. Rezultati njihovog istraživanja ukazuju na značajno smanjenje boli i povećanje funkcionalnosti pokreta u svakodnevici neposredno nakon provedbe terapijskih postupaka. Glavna prednost manualne terapije tehnikom yumeiho jest što ju nije potrebno kombinirati s drugim tehnikama s obzirom da se sastoji od metoda masaže (gnječenja i pritiskanja) i metoda manipulacije koštano-zglobnih struktura (8). Na tragu spomenutoga, istraživanje Kamali i sur. (23) ukazuje da rehabilitacijski model koji uključuje masažu uz vježbe stabilizacije značajno doprinosi smanjenju boli i povećanju funkcionalnosti pokreta u svakodnevici u odnosu na rehabilitacijski model koji je uključivao iste vježbe uz primjenu elektroterapije. Također je zabilježena značajna učinkovitost manualne terapije i vježbi u smanjenju boli i onesposobljenosti pacijenta koji pate od kronične križobolje u odnosu na primjenu uobičajenog liječenja prema preporuci liječnika opće prakse (24).

Rezultati preglednog istraživanja Hidalga i sur. (25) ukazuju da terapijski model koji uključuje manipulaciju, mobilizaciju i tehnike mekih tkiva u kombinaciji s vježbama ili uobičajenom medicinskom skribi daje umjerene dokaze o kratkoročnom i dugoročnom smanjenju boli, povećanju funkcionalnosti pokreta u svakodnevici te poboljšanju zdravlja, u odnosu na terapijski program koji uključuje vježbe zasebno, uz edukaciju osoba koje pate od kronične križobolje.

Kada se radi o istraživanjima koja su se bavila primjenom isključivo manualne terapije bez vježbi, pregledom literature ustanovljeno je da učinci nisu dugoročni. U tom kontekstu istraživanje Ulgera i sur. (26) ukazuje da rehabilitacijski program koji uključuje manualnu terapiju značajno doprinosi smanjenju boli, povećanju kvalitete života i funkcionalnosti pokreta u svakodnevici u odnosu na vježbe stabilizacije. Istraživanje Krekoukiasa i sur. (27) na 75 pacijenata koji pate od kronične križobolje ukazuje na značajnu učinkovitost manualne terapije u smanjenju boli i onesposobljenosti u odnosu na primjenu rehabilitacijskog modela koji je uključivao masažu, vježbe istezanja i primjenu elektroterapije. Međutim, istraživanje Goldbyja i sur., (28) ukazuje na veću učinkovitost vježbi stabilizacije u smanjenju boli i povećanju kvalitete života u odnosu na primjenu manualne terapije. Rasmussen-Bar i sur. (29) također ističu veću učinkovitost vježbi stabilizacije u smanjenju boli i povećanju funkcionalnosti pokreta u svakodnevici u odnosu na manualnu terapiju, ali bez značajnih razlika između skupina. Rezultati istraživanja koje su dobili Aure i sur. (21), Balthazarda i sur. (22), Kamali i sur. (23), Krekoukias i sur. (27) ukazuju na slične rezultate koji su dobiveni u ovom istraživanju. Razlog tomu može biti da su u svim istraživanjima kombinirali manualnu

terapiju ili masažu uz vježbe. Međutim, u većini navedenih istraživanja provodilo se 1 do 2 terapije/tjedan, dok se u ovom istraživanju provodilo 5 terapija/tjedan. To upućuje da veliki volumen terapijskog programa u kraćem razdoblju može pozitivno utjecati na rezultat. Također je važno napomenuti da se dobni raspon u netom navedenim radovima kretao od 18 do 65 godina, dok je ovo istraživanje uključivalo ispitanike od 40 do 60 godina odnosno radno aktivnu populaciju. S obzirom da su svi terapijski protokoli sadržavali i vježbe, razlika u dobi može bitno utjecati na dobivene učinke, a samim time i na krajnji rezultat.

Prema dostupnoj literaturi samo je jedna studija do sada uspoređivala učinke manualne terapije i vježbi spram fizioterapijskog programa, u tretiranju depresije (30). Ta studija nije pokazala statističku značajnost. Uključivala je populaciju od 24 do 46 godina te su se provodile samo 4 terapije u 4 tjedna. Također, mjerenje učinaka terapijskog protokola provodilo se nakon 5 i 12 mjeseci.

S obzirom na globalni nedostatak istraživanja o učincima manualne terapije tehnikom yumeiho, rezultati ovoga istraživanja doprinose boljem razumijevanju tehnike koja, iako se koristi u praksi, nije dovoljno istražena. Ipak, terapija yumeiho sve je češći izbor u klinikama i rehabilitacijskim centrima koji provode rehabilitaciju osoba s križoboljom. Ovo istraživanje pomaže boljem razumijevanju učinkovitosti terapijskog programa koji uključuje manualnu terapiju tehnikom yumeiho i vježbe, u odnosu na standardnu fizikalnu terapiju bez tehnike yumeiho, na veliki broj dimenzija koje opisuju ukupno zdravlje osoba s križoboljom. Rezultati provedenog istraživanja ukazuju na činjenicu da je terapijski protokol koji uključuje ruke terapeuta i vježbe bez dodatnih fizikalnih pomagala (elektroterapija, terapijski ultrazvuk) pogodniji, a posebno uz činjenicu da je takav program i financijski dostupniji.

Uzimajući u obzir činjenicu kako je ovo prva studija koja je proučavala utjecaj kombinacije tehnike yumeiho i vježbanja u odnosu na fizikalnu terapiju kod osoba s kroničnom križoboljom, nužno je istaknuti limitiranost pri samom zaključivanju.

Potrebna su daljnja istraživanja za dobivanje jasnije slike u smjeru uspoređivanja korištenog rehabilitacijskog modela s ostalim metodama, dužeg praćenja u postrehabilitacijskom razdoblje te analiziranja učinaka na većem broju ispitanika.

## ZAKLJUČAK

Rehabilitacijski protokol koji uključuje manualnu terapiju tehnikom yumeiho i vježbe pokazao se učinkovitijom metodom u odnosu na standardnu fizikalnu terapiju, u liječenju pacijenata koji pate od kronične križobolje. S obzirom na globalni nedostatak takvih studija potrebna su daljnja istraživanja za dobivanje jasnije slike, u smjeru uspoređivanja korištenog rehabilitacijskog modela s ostalim metodama, dužeg praćenja u postrehabilitacijskom razdoblju te analiziranja učinaka na većem broju ispitanika.

## LITERATURA

1. Hoy D, March L, Brooks P. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis 2014; 73(6): 968-74.
2. Andrew R, Derry S, Taylor RS i sur. The Costs and Consequences of Adequately Managed Chronic Non-Cancer Pain and Chronic Neuropathic Pain. Pain Pract 2014; 14: 79-94.
3. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi i sur. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. Eur Spine J 2006; 15(2): 192-300.
4. Bener A, Dafeeah EE, Alnaqbi K i sur. An Epidemiologic Analysis of Low Back Pain in Primary Care: A Hot Humid Country and Global Comparison. J Prim Care Community Health 2013; 4(3): 220-7.
5. Wheeler A. Low Back Pain and Sciatica. Medscape 2016; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1144130-overview>(2016-01-02)
6. Deyo RA, Dworkin SF, Amtmann D i sur. Report of the NIH Task Force on research standards for chronic low back pain. J Pain 2014; 15(6): 569-85.
7. Rosenberg E, Genao I, Chen I i sur. Complementary and alternative medicine use by primary care patients with chronic pain. Pain Med 2008; 9(8): 1065-72.
8. Saionji M. Hip bone yumeiho therapy. Int J Prev Med, 1990.
9. Bernstein I, Malik Q, Carville S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. Evid Based Med 2017; 356 i 6748.
10. Van Middelkoop M, Rubinstei SM, Kuijpers T i sur. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. Spine J 2011; 20(1): 19-39.
11. Kizhakkeveettil A, Rose K, Kadar GE. Integrative Therapies for Low Back Pain That Include Complementary and Alternative Medicine Care: A systematic Review. Glob Adv Health Med 2014; 3(5): 49-64.
12. Rajaby R, Farahani A, Shahcheraghi P i sur. A comparison of two methods of strengthening exercises with and without massage on alleviation of the chronic neck pain. WJSS 2011; 5(3): 158-162.
13. Chiarotto A, Ostelo RW, Turk DC i sur. Core outcome sets for research and clinical practise. Braz J Phys Ther 2015; 21(2): 77-84.
14. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. J Clin Nurs 2005; 14: 798-804.
15. Maslić Seršić D, Vučetić G. Psychometric Evaluation and Establishing Norms of Croatian SF-36 Health Survey: Framework for Subjective Health Research. Croat Med J 2006; 47(1): 95-102.
16. Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. Spine 2000; 25(22): 2940-53.
17. Lustman PJ, Clouse RE, Griffith LS i sur. Screening for depression in diabetes using the Beck Depression Inventory. Psychosom Med 1997; 59(1): 24-31.
18. Heitkamp H, Horstmann T, Mayer F i sur. Balance training in men and women: Effect on knee extensors and flexors. Isokinetics Exerc Sci 2001; 9(1): 41-4.
19. Neljak B, Novak D, Sporiš G i sur. Crofit norme. Zagreb: Skriptarnica Kineziološkog fakulteta, 2011.
20. Levine TR, Hullett CR. Eta-squared, partial eta-squared, and misreporting of effect size in communication research. Human Communication Res 2002; 28: 612-25.
21. Aure OF, Hoel Nilsen J, Vasseljen O. Manual Therapy and Exercise Therapy in Patients With Chronic Low Back Pain. Spine 2003; 28(6): 525-31.
22. Balthazard P, De Goumoens P, Rivier G. i sur. Manual therapy followed by specific active exercises versus a placebo followed by specific active exercises on the improvement of functional disability in patients with chronic non specific low back pain: a randomized controlled trial. BMC Musculoskeletal Disord 2012; 13(1): 162.
23. Kamali F, Panahi F, Ebrahimi S i sur. Comparison between massage and routine physical therapy in women with sub acute and chronic nonspecific low back pain. J Back Musculoskelet 2014; 27(4): 475-80.
24. Moseley L. Combined physiotherapy and education is efficacious for chronic low back pain. Aust J Physiother 2002; 48: 297-302.
25. Hidalgo B, Detrembleur C, Hall T i sur. The efficacy of manual therapy and exercise for different stages of non-specific low back pain: an update of systematic reviews. J Man Manip Ther 2013; 22(2): 59-74.
26. Ulger O, Demirel A, Oz M i sur. The effect of manual therapy and exercise in patients with chronic low back pain: Double blind randomized controlled trial. J Back Musculoskeletal Rehabil 2017; 30(6): 1303-09.
27. Krekoukias G, Gelalis ID, Xenakis T i sur. Spinal mobilization vs conventional physiotherapy in the management of chronic low back pain due to spinal disk degeneration: a randomized controlled trial. J Man Manip Ther 2016; 25(2): 66-73.
28. Goldby LJ, Moore AP, Doust J i sur. A Randomized Controlled Trial Investigating the Efficiency of Musculoskeletal Physiotherapy on Chronic Low Back Disorder. Spine 2006; 31(10): 1083-93.

29. Rasmussen-Barr E, Nilsson-Wikmar L, Arvidsson I. Stabilizing training compared with manual treatment in sub-acute and chronic low-back pain. *Man Ther* 2003; 8(4): 233-41.
30. Niemistö L, Lahtinen-Suopanki T, Rissanen P i sur.

A Randomized Trial of Combined Manipulation, Stabilizing Exercises, and Physician Consultation Compared to Physician Consultation Alone for Chronic Low Back Pain. *Spine* 2003; 28(19): 2185-91.

## S U M M A R Y

### DIFFERENCES IN THE EFFECTIVENESS OF STANDARD PHYSICAL THERAPY COMPARED TO MANUAL YUMEIHO THERAPY AND EXERCISE IN PATIENTS WITH CHRONIC NONSPECIFIC LOW BACK PAIN

N. GLADOVIĆ, I. ZAVOREO<sup>1</sup>, T. TROŠT BOBIĆ and V. BAŠIĆ KES<sup>1</sup>

*University of Zagreb, Faculty of Kinesiology and <sup>1</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Centre,  
Department of Neurology, Zagreb, Croatia*

The aim of this study was to compare the efficiency of a therapeutic program that combines manual therapy based on Yumeiho technique and exercise with standard physical therapy protocol in the rehabilitation of people with chronic back pain. **Methods:** The study included 46 subjects randomly divided into two groups with the same number of subjects. Group 1 subjects (n=23) were conducting manual therapy based on Yumeiho technique combined with exercise, whereas group 2 subjects (n=23) underwent physiotherapy treatment. The research consisted of initial and final testing of pain in lumbar spine during movement, quality of life, functionality of movement in everyday life, level of depression, mobility of the spine and static balance. Between the initial and final testing, a 3-week therapy program was conducted with a total of 15 treatments. **Results:** The rehabilitation protocol that included manual therapy based on Yumeiho technique and exercise showed significant improvements between the initial and final state of all dimensions monitored, whereas the rehabilitation protocol using physical therapy reported significant improvement in reducing pain, spine mobility and functionality of movement in everyday life. The 2x2 mixed ANOVA model yielded significant difference between the two rehabilitation programs in the sense of pain, spine mobility, quality of life in the domain of mental and physical health, depression and movement functionality in everyday life. The effect size was calculated by the partially squaring eta. In all monitored dimensions except for balance, statistically significant interactions were found between the rehabilitation methods applied and the effects of rehabilitation process, with significantly higher improvements in the group undergoing therapy with Yumeiho technique. Significant interactions followed moderate and large effect size because all the variables recorded higher values than 0.14 for the partially squaring eta. **Conclusion:** Rehabilitation protocol that included manual therapy proved to be effective in the treatment of chronic back pain. Additional research is needed to get better insight into comparison of this rehabilitation model with other methods, longer monitoring in the post-rehabilitation period, and a greater number of subjects.

**Key words:** kinesitherapy (physical therapy), spine, movement, quality of life



# KVALITETA SKRBI ZA BOLESNIKA S KORONARNOM BOLEŠĆU – KAKO JEDNIM POGLEDOM NA RIZIKE IMPLEMENTIRATI SMJERNICE

SUNČANA VLAH<sup>1</sup>, LUCIJA MURGIĆ<sup>2</sup>, ANA NEDIĆ<sup>3</sup>, DUBRAVKA RAČKI GRUBIŠA<sup>4</sup>, VANJA LAZIĆ<sup>2</sup>, DANIEL FERLIN<sup>5</sup>, LANATINA MIHALJINEC<sup>2</sup>, ANTE PROLIĆ<sup>6</sup>, VALERIJA BRALIĆ LANG<sup>7</sup>, JELENA EVIĆ<sup>7</sup>, JOSIP BULJAN<sup>8</sup> i ĐURĐICA KAŠUBA LAZIĆ<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Dom zdravlja Zagreb – Istok, <sup>2</sup>Dom zdravlja Zagreb – Centar, <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Opća bolnica Virovitica, Virovitica, <sup>4</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Fažana, <sup>5</sup>Istarski domovi zdravlja, <sup>6</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Sinj, <sup>7</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Zagreb, <sup>8</sup>Specijalistička ordinacija opće medicine, Velika Kopanica i <sup>9</sup>Sveučilište u Zagrebu. Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar", Katedra za obiteljsku medicinu, Zagreb, Hrvatska

**Uvod:** Bolesnici s koronarnom bolešću su velik izazov u skrbi liječnika obiteljske medicine (LOM) zbog brojnih komorbiditeta te primjene mjera sekundarne prevencije kojima se prate i istovremeno korigiraju rizični čimbenici koji se odnose na bolesnika, njegovu okolinu i stil života. **Cilj:** Istražiti uspješnost LOM-a u primjeni mjera sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti i pronaći moguće rješenje za poboljšanje kvalitete skrbi. **Ispitanici i metode:** Opservacijsko istraživanje provedeno je 2017. godine u devet specijalističkih ordinacija obiteljske medicine diljem Hrvatske, a uključivalo je 169 bolesnika koji su ili preboljeli infarkt miokarda i/ili su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji i/ili operaciji aortokoronarnog premoštenja. Praćene su vrijednosti krvnog tlaka, LDL kolesterola i indeksa tjelesne mase, a ispitivano je pridržavanje poželjnih oblika ponašanja (nepušenje, tjelesna aktivnost, pravilna prehrana, redovno uzimanje dokazano djelotvornih lijekova) te prilagodba novom stilu života koja je mjerena Likertovom ljestvicom (1-5) kao i zadovoljstvo liječnika preglednošću elektroničkog zdravstvenog zapisa. **Rezultati:** Zadovoljavajuće vrijednosti arterijskog tlaka postignute su u 63,2 % ispitanika, razinu LDL kolesterola prema smjernicama imalo je 19,4 %, dok je 25,3 % ispitanika imalo uredan indeks tjelesne mase; 25,1 % ispitanika je i dalje pušilo, dok je 43,2 % ispitanika konzumiralo alkohol. Prehrambene navike promijenilo je 63,7 % ispitanika, a 63,4 % je povećalo svoju tjelesnu aktivnost. LOM je u većini slučajeva proveo savjetovanje oko promjene životnog stila nakon koronarnog incidenta. Liječnici su većinom bili zadovoljni sadržajem i količinom podataka u elektroničkom zdravstvenom zapisu, ali ne i njihove upotrebljivosti u svakodnevnoj, vremenski ograničenoj konzultaciji s bolesnikom. Osmišljeno rješenje u programu Adobe Illustrator® omogućilo bi i olakšalo bolju preglednost rizičnih čimbenika i time bi moglo imati utjecaja na učinkovitiju kontrolu provođenja mjera sekundarne prevencije. **Zaključak:** Skrb za bolesnike s koronarnom bolešću u obiteljskoj medicini je vrlo kompleksna, a dio kompleksnosti se odnosi na primjenu mjera sekundarne prevencije koje su od vitalne važnosti. Zbog toga je potrebno planirati i osigurati dovoljno vremena za konzultaciju s takvim bolesnicima kako bi se dobio uvid u kontrolu rizičnih čimbenika i pravovremeno učinile promjene sukladno važećim smjernicama. Rezultati istraživanja pokazali su da se u bolesnika svi rizični čimbenici ne nalaze unutar preporučenih vrijednosti te da je jedan od mogućih razloga tome što ne postoji njihov pregledan prikaz u elektroničkom zdravstvenom zapisu. Kvalitetnija skrb mogla bi se postići kada bi postojalo jasno vizualno rješenje stanja rizičnih čimbenika koje je u ovom radu osmišljeno i predloženo u obliku slika koje bi LOM-u dale brzi uvid u "profil" bolesnika te poboljšale učinkovitost svake konzultacije s obzirom na njeno kratko vremensko ograničenje u svakodnevnim uvjetima rada u ordinacijama obiteljske medicine..

**Ključne riječi:** kardiovaskularne bolesti, infarkt miokarda, smjernice, stil života, sekundarna prevencija, obiteljska medicina

**Adresa za dopisivanje:** Sunčana Vlah, dr. med.  
Dom zdravlja Zagreb – Istok  
Švarcova 20  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: suncanav@gmail.com

## UVOD

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su najčešći uzrok smrti u današnje vrijeme, ali i jedne od najčešćih bolesti koje se susreću u ordinaciji liječnika obiteljske medicine (LOM-a). Infarkt miokarda (IM) kao jedna od KVB zahtijeva rano prepoznavanje i primjereno liječenje (1,2), no jednak tako važna je i sekundarna prevencija, odnosno dugoročna skrb, jer se na taj način može sprječiti pogoršanje bolesnikova stanja i odgoditi negativne posljedice KVB na njegov/njezin život te poboljšati kvalitetu života (3). Za sekundarnu prevenciju važna su sva tri činitelja: bolesnik sa svojim bio-psihosocijalnim osobinama, njegova obitelj i LOM koji, prije svega, mora posjedovati suvremeno medicinsko znanje, imati dobar odnos s bolesnikom i dostatno vrijeme za konzultaciju kako bi ekspertno vodio bolesnika u njegovoj bolesti i komorbiditetima. S obzirom na veliki napor, vrijeme i znanje koje zdravstveni profesionalci ulažu u skrb bolesnika s IM zaručuju podatci dugoročnog praćenja takvih bolesnika koji pokazuju da kod mnogih nije došlo do značajnije promjene stila života ni kontrole rizičnih čimbenika (4). Podatci o broju posjeta LOM-u ukazuju porast iz godine u godinu te je u 2017. godini zabilježeno 39.814.543 posjeta bolesnika u obiteljskoj medicini što je 2,5 puta više nego 1990. godine (5). Iako se smanjuje vrijeme konzultacije u obiteljskoj medicini, napor kako bi se poboljšalo prezivljenje ovih bolesnika, prevenirao novi kardiovaskularni incident te unaprijedila kvaliteta života ostaje nepromjenjivi imperativ rada LOM-a. U medicinskoj literaturi dostupni su dokazi u obliku indikatora kvalitete skrbi o nedvojbenoj učinkovitosti mjera sekundarne prevencije u koje ubrajamamo zdrave životne navike, laboratorijske parametre unutar preporučenih okvira i farmakoterapiju koja je u kliničkim istraživanjima postigla razinu A dokaza (6). Ipak, globalno gledajući bolesnici ne dobivaju skrb koja je preporučena u smjernicama, odnosno ishodi sekundarne prevencije KVB se ne postižu (7-9). Unatoč suvremenoj medicinskoj znanosti te mogućnostima trajne izobrazbe LOM-a, nove se spoznaje otežano implementiraju u svakodnevnoj praksi (10). Razlozi su ograničenja koja nameću organizacija i financiranje zdravstvenog sustava te nedostatak finansijskih i stručnih poticaja LOM-u da unaprjeđuje svoj svakodnevni rad, a s druge strane je dnevno opterećenje broja posjeta bolesnika u većine liječnika iznadprosječno veliko. Rastući problem je i smanjenje broja liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ) (11). Istraživanja o sekundarnoj prevenciji KVB uglavnom su temeljena na ocjeni postizanja ishoda skrbi, a u ovom istraživanju dobiven je širi uvid u aktivnosti LOM-a i bolesnika oko kontrole rizičnih čimbenika, u stavove bolesnika o svojoj bolesti, a također i uvid u opterećenje liječnika sa skrbi o ovim bolesnicima mjereno brojem posjeta, upućivanja u službe sekundarne zdravstvene zaštite i

propisanih lijekova. Malo je poznato koliko često bolesnici oboljeli od koronarne bolesti dolaze u ordinacije PZZ-a, kakav je stvarni sadržaj i složenost tih konzultacija i kakvo je iskustvo LOM-a u uspješnom vođenju spomenutih bolesnika (12).

## CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati u koliko su LOMovi uspješni u sekundarnoj prevenciji bolesnika s koronarnom bolesti srca, koja se preporučuje u smjernicama kako Europskog tako i Hrvatskog kardiološkog društva te naći rješenje za moguće unaprjeđenje kvalitete skrbi.

## METODE

Nositelj istraživanja je Katedra za obiteljsku medicinu pri Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u suradnji s Hrvatskim društvom obiteljskih doktora Hrvatskog liječničkog zbora (HDOD-HLZ). Istraživanje je provedeno u prvoj polovici 2017. godine, u 9 ordinacija obiteljske medicine odabranih namjernim uzorkovanjem u Zagrebu i okolicu te u drugim krajevima Hrvatske. U ovom opservacijskom istraživanju uzorak su činili oni ispitanici koji su preboljeli akutni koronarni incident ili su zbog KVB podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji i/ili operaciji aortokoronarnog premoštenja (ugrađen stent/ovi i/ili srčane premosnica/e). Uzorak je dobiven na način da se iz računalne baze podataka, odnosno popisa bolesnika svakog tima obiteljske medicine (OM) koji je sudjelovao u istraživanju, izdvojilo sve bolesnike koji su protekle godine imali zabilježene sljedeće dijagnoze označene šiframa prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema 10. revizija (MKB 10.): I21, I20, I25.2, Z95.1, Z95.5 te također Z95, samo ako su zadovoljavali postavljene kriterije. Nakon toga se odabранe bolesnike telefonski pozvalo na razgovor u ordinaciju ili je intervj u proveden kada su zbog drugih razloga došli u ordinaciju. Odaziv od najmanje 75 % od ukupnog broja navedenih bolesnika po ordinaciji smatran je zadovoljavajućim i ostvaren je u svakoj ordinaciji. Bolesnici su potpisali obrazac za informirani pristanak nakon što im je protumačena svrha i narav istraživanja te potvrđena sigurnost i tajnost podataka. S ciljem analize kvalitete skrbi za te bolesnike oblikovan je upitnik sa 34 pitanja za liječnike obiteljske medicine. Svi LOMovi su ispunili taj upitnik zajedno s bolesnicima koji zadovoljavaju uključne kriterije. Prikupljeni su podatci o dobi, indeksu tjelesne mase (ITM), životnim navikama (konzumacija alkohola, pušenje, prehrana), načinu i učestalosti uzimanja lijekova, tjelesnoj aktiv-

nosti, suradljivosti u liječenju (zaboravlja li i prekida uzimati lijekove) te prihvaćanju bolesti i promjeni životnog stila s obzirom na bolest. Odgovori o suradljivosti, prihvaćanju bolesti i promjeni životnog stila označeni su na Likertovoj ljestvici u rasponu od 1 do 5. Dodatni podatci o bolesniku (laboratorijski nalazi, kronične bolesti u komorbiditetu, farmakoterapija za kronične bolesti, broj izdanih uputnica i recepata, broj dolazaka u ordinaciju) prikupljeni su iz elektroničkog zdravstvenog zapisa bolesnika. U zaseban dio upitnika prikupljeni su podaci o liječniku i praksi obiteljske medicine. Zadovoljstvo liječnika sadržajem, preglednošću i vođenjem elektroničkog zdravstvenog zapisa ispitan je upotrebom Likertove ljestvice u rasponu od 1 do 5.

## REZULTATI

Od devet liječnika obiteljske medicine, tri su muškarca, a šest žena. Svi su liječnici specijalisti obiteljske medicine s radnim iskustvom specijalista OM u prosjeku 11,5 godina i prosječnim brojem od 1812 bolesnika u skrbi. Polovica liječnika, uz standardnu opremu (EKG, spirometar, pulsni oksimetar i glukometar), ima i dodatnu opremu poput uređaja za kontinuirano mjerjenje arterijskog tlaka i ultrazvuka. Jedan liječnik posjeduje samo minimalnu opremu u koju je uključen pulsni oksimetar i glukometar.

Upitnik je ispunjavalo ukupno 169 bolesnika, od kojih su 44 žene (26 %) i 125 muškaraca (74 %). Ukupna prosječna dob je 66,8 godina (medijan dobi 66 godina), a podijeljeno prema spolu prosječna dob žena je 70,9 godina (uz medijan 70 godina), a muškaraca 65,4 godine (uz medijan 64 godine).

Prigodom ispunjavanja upitnika kod nekih su ispitanika nedostajali podatci (vrijednost arterijskog tlaka, ITM-a ili lipidograma) te su ti bolesnici izuzeti prigodom izračunavanja spomenutih podataka. Od ukupnog broja ispitanika 83 % ih je preboljelo infarkt miokarda, 73,9 % ispitanika ima implantiran jedan ili više stentova, a jednu ili više premosnica ima 17,1 % bolesnika. Od angine pektoris (AP) boluje 54,4 % ispitanika, a arterijsku hipertenziju (AH) ima 76,3 % ispitanika (tablica 1). Prosječan broj dolazaka bolesnika u ordinaciju unutar godine dana bio je 21, broj izdanih uputnica 8, a broj recepata 49. Od rizičnih čimbenika ispitivalo se pušenje, konzumacija alkohola, prisutnost komorbiditeta, ITM, opseg struka, vrijednost arterijskog tlaka i LDL kolesterola. I dalje puši 25,1 % ispitanika, u prosjeku 15 cigareta/dan, dok je prije IM pušilo 48,5 % ispitanika. Kod većine ispitanika koji puše LOM je razgovarao o potrebi prestanka pušenja (92,8 %), dok pomoć preporučena u 76,2 % ispitanika koji

i dalje puše. Alkohol (pivo, vino ili žestoko piće) i dalje konzumira 43,2 % ispitanika. U 42,5 % ispitanika koji i dalje piju alkohol LOM je o potrebi prestanka razgovarao, a pomoć je ponudio u 28,7 % slučajeva. Uz kardiovaskularnu bolest 36,1 % ispitanika ima šećernu bolest (DM tip 1 ili 2), 12 % ih ima bubrežnu bolest, 9,5 % također boluje od kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), a 27,2 % od depresije (tablica 1). Ukupno 34 % ispitanika zna da ima obiteljsko opterećenje kardiovaskularnim bolestima.

Tablica 1.  
*Raspodjela ispitanika prema vrstama KVB i nekim komorbiditetima (broj ispitanika i postotak)*

Vrste KVB i komorbiditetne kronične bolesti	N (%)
Stent	125 (73,9)
Premosnica	28 (17,1)
Infarkt miokarda	140 (83)
Angina pektoris	92 (54,4)
Dijabetes melitus (tip 1 i 2)	61 (31,6)
Bubrežna bolest	20 (12)
KOPB	16 (9,5)
Arterijska hipertenzija	129 (76,3)
Depresija	46 (27,2)

Prihvatljivu tjelesnu masu (indeks tjelesne mase - ITM: 18,5 - 24,9) ima samo jedna četvrtina (25,3 %) ispitanika. Medijan opsega struka također ukazuje na povišeni kardiovaskularni rizik: žene su imale medijan struka od 97,5 cm, a muškarci 102 cm, dok bi vrijednosti za žene trebale biti <80 cm, a za muškarce <94 cm. Zadovoljavajuće vrijednosti arterijskog tlaka ( $\leq 130/80$  mm Hg) ima 63,2 % ispitanika. Vrijednosti LDL kolesterola nižih od 1,8 mmol/L postignuto je u samo 19,4 % ispitanika (tablica 2).

Tablica 2.  
*Raspodjela ispitanika prema postizanju ciljnih vrijednosti parametara preporučenih u smjernicama za sekundarnu prevenciju KVB*

	RR $\leq 130/80$	LDL < 1,8	18,5 < BMI < 24,9
Zadovoljava vrijednost	103 (63,2%)	27 (19,4%)	40 (25,3%)
Ne zadovoljava vrijednost	60 (36,8%)	112 (80,6%)	118 (74,7%)

Što se tiče farmakološkog liječenja prema preporukama sadržanim u smjernicama za sekundarnu prevenciju KVB od 169 ispitanika 75,5 % redovito uzima acetilsalicilnu kiselinu, 84 % beta blokatore, antihipertenzive kao što su ACE inhibitori (ACEI) uzima 79,3 %, dok druge vrste antihipertenziva uzima 40,2

% ispitanika (uz ili bez ACEI), a hipolipemike redovno uzima 87,6 % ispitanika. Klopodogrel je uzimao 31 ispitanik (26 redovito), a za 86 ispitanika je terapija lijekom završena. Tikagrelor je uzimalo 12 ispitanika (8 redovito), a za jednog je završena. Kardiološku rehabilitaciju nakon infarkta miokarda provela je samo polovica ispitanika (50,7 %). Od nefarmakoloških mjera praćena je promjena prehrane i aktivnosti te promjena životnog stila. Tjelesno je aktivno 112 ispitanika od čega ih je 63,4 % povisilo svoju aktivnost nakon kardiovaskularnog incidenta. Od ukupnog broja ispitanika u 88 % slučajeva LOM je savjetovao bolesnika o tjelesnoj aktivnosti. Prehrambene navike promijenilo je 63,7 % ispitanika, a u većini slučajeva LOM je savjetovao o prehrani (87,6 %) i potrebi redukcije tjelesne mase (64 %). Životni stil je promijenilo ili u potpunosti promijenilo (4 ili 5 na Likertovoj ljestvici) 64,2 % ispitanika. Bolest prihvata ili u potpunosti prihvata 79,1 % ispitanika, a kontrolu ili potpunu kontrolu bolesti osjeća da ima 68 % ispitanika. Što se tiče korištenja lijekova u 85 % slučajeva ispitanici su naveli da ne zaboravljaju ili nikada ne zaboravljaju uzeti lijek (4 ili 5 na Likertovoj ljestvici) te su brižni ili vrlo brižni u 82,5 % u njihovom uzimanju (4 ili 5). Samo 4,3 % samostalno prekida ili samostalno često prekida terapiju (1 ili 2), ali 80 % ispitanika se savjetuje ili se uvijek savjetuje oko prekida lijekova s LOM-om (4 ili 5). LOM-ovi su ispunili panele u kojima se prikupljaju podatci o rizičnim čimbenicima KVB kod 127 (75,6 %) ispitanika. Rezultati dijela ankete koju su ispunjavali sami liječnici pokazuju da je u 82 % slučajeva sadržaj i količina podataka zadovoljavajuća (4 ili 5 na Likertovoj ljestvici), ali te informacije nisu prezentirane u skladu sa svakodnevnim zahtjevima rada LOM-a. S obzirom da paneli vođenja kroničnih bolesnika (panel hipertenzije, dijabetesa, ITM-a, kronične opstruktivne plućne bolesti) zasada ne omogućavaju dohvatljivost podataka u vrijeme konzultacije liječnik-bolesnik, a rezultati postizanja ciljnih vrijednosti parametara sekundarne prevencije KVB bili su lošiji od prijašnje impresije LOM-a o dobroj kontroli tih bolesnika, istraživači su se složili i osmislili vizualni prikaz indikatora bitnih u praćenju bolesnika s KVB (vrijednost krvnog tlaka, lipidograma, GUK-a, farmakoterapije, ITM-a, pušenja, tjelesne aktivnosti, konzumacija alkohola) koji bi mogao utjecati na poboljšanje kvalitete skrbi, posebno ako se jednom slikom može dobiti uvid u njihovo stanje. Prikaz indikatora za pojedine ispitanike napravio se u programu Adobe Illustrator® i olakšao je praćenje primjene metoda sekundarne prevencije. Tamnije su označeni parametri čije su vrijednosti u skladu sa smjernicama, svjetlijie oni koji nisu, a najsvjetlijie oni koji nisu upisani u elektronski zdravstveni zapis (sl. 1, 2, 3).

## KAZALO:



Sl. 1. Kazalo



Sl. 2. Prikaz bolesnika s problemom tjelesnoj aktivnosti, farmakoterapiji, BMI i neubilježenom vrijednosti glikemije



Sl. 3: Prikaz bolesnice sa zadovoljavajućom kontrolom svih čimbenika KV rizika

## RASPRAVA

Podatci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo prema kojima gotovo polovica stanovnika Republike Hrvatske umire od posljedica kardiovaskularnih bolesti ukazuju na nužnost preispitivanja svih činitelja u njihovoj prevenciji i liječenju (13). Postoji mogućnost primarne i sekundarne prevencije neželjenih kardiovaskularnih događaja u kojoj važnu ulogu ima društvena zajednica, ali odlučujuću ulogu ima LOM u suradnji s bolesnikom. Analizirajući indikatore kvalitete skrbi i rizičnih čimbenika vezane za sekundarnu prevenciju KVB, predložene u aktualnim smjernicama, prikazana je kompleksnost problema sekundarne prevencije KVB te brojni drugi čimbenici vezani za suradljivost bolesnika, praksu liječnika i njegovo profesionalno iskustvo. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (EKD) snižavanje vrijednosti LDL kolesterola i drugih lipida u krvi u ovih visokorizičnih bolesnika smatra se glavnim ciljem kontrole bolesti (14). Samo 19,4 % ispitanika u ovom istraživanju postiže vrijednost LDL kolesterola nižu od 1,8 mmol/L. Arterijska hipertenzija je važan rizični čimbenik KVB pa je stoga u sekundarnoj prevenciji za bolesnike u ovom istraživanju neophodno postići i održavati preporučene ciljne vrijednosti krvnog tlaka (KT)  $\leq 130/80$  mm Hg, čime se značajno smanjuje pobil i smrtnost bolesnika. U ovom uzorku 63,3 % ispitanika ima vrijednost KT  $\leq 130/80$  mm Hg, a u 6 ispitanika vrijednost KT nije zabilježena u zadnjih godinu dana. Nadalje, četvrtina ispitanika i dalje puši, dok ih je prije pušilo 48,5 %. Slične vrijednosti spomenutih rezultata pokazuje i istraživanje bolesnika nakon IM u Španjolskoj, ali u kojem se za razliku od Hrvatske, prati popriličan broj pušača koji su nastavili pušiti nakon incidenta (3). Bolesnikove karakteristike, posebice dob, spol i komorbiditet, imaju skroman utjecaj na postizanje poželjnih vrijednosti indikatora kvalitete pa je važno osigurati dobru kliničku praksu i organizaciju rada LOM-a (4). U smjernicama za temeljno farmakoterapijsko liječenje bolesnika s koronarnom bolesti nalazi se: dualna antiagregacijska terapija [acetilsalicilna kiselina (ASK) uz klopидогрел ili tikagrelor], ACEI ili ARB, beta blokator i hipolipemik (15). U istraživanom uzorku 20 % ispitanika ne uzima ASK, a razlog tome mogu biti kontraindikacije, ali i činjenica da se u Hrvatskoj ASK kupuje u slobodnoj prodaji pa podatak u zdravstvenom kartonu može biti neubilježen. Nadalje, klopидогрел ili tikagrelor je uzimao/la ili uzima manji broj ispitanika što se može objasniti činjenicom da nisu svi ispitanici imali ugrađen stent i ovaj lijek nije bio kod njih indiciran, te da u Hrvatskoj primjena tih antiagregacijskih lijekova na teret zdravstvenog osiguranja ovisi o klauzulama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), a ne o stručnim smjernicama. Čak petina ispitanika ne uzima ACEI, 16 % ne uzima beta blokator, a 12,4 % ne prima

statine. No i oni koji primaju statine u velikoj mjeri su hipodozirani što pokazuje vrijednost LDL-kolesterola. Unatoč svim dokazima o učinkovitosti farmakoterapije u KVB, korištenje lijekova u sekundarnoj prevenciji KVB često je daleko od poželjne i preporučene. Taj rascjep između znanstveno utemeljenih činjenica, stručnih smjernica i kliničke prakse važan je problem kako za organizatore zdravstvene službe, tako i za sustav zdravstvene zaštite i istraživačke fondove, jer to ograničava zdravstveni, socijalni i ekonomski utjecaj na opravdanost i smisao istraživanja (16). Slični pokazatelji nepostizanja ciljnih vrijednosti rizičnih čimbenika koronarne bolesti u sekundarnoj prevenciji prikazuju se i u drugim istraživanjima (17). U istraživanom uzorku od 140 osoba koje su preboljele akutni infarkt miokarda rehabilitaciju je provela samo polovica ispitanika. Premda se programom rehabilitacije može uspješno utjecati na smanjenje rizičnih čimbenika u osoba s koronarnom bolesti srca u sekundarnoj prevenciji, mnogi bolesnici ne sudjeluju u tom programu. Podatci iz Ujedinjenog Kraljevstva iz 2013. g. i 2015. g. pokazali su da je samo 47 % bolesnika koji su napustili bolnicu nakon IM, perkutane koronarne intervencije ili ugradnje premosnice sudjelovalo u programu kardiološke rehabilitacije. U istom istraživanju, multivarijatna analiza promjene rizičnih čimbenika u onih bolesnika koji su u razdoblju praćenja bili na kontroli i kod kardiologa i na rehabilitacijskom programu, uspješnost je postignuta samo za dva rizična čimbenika: redovito vježbanje i smanjenje pušenja. Istraživanja ukazuju da upućivanje na kardiološku rehabilitaciju rezultira pravilnjom prehranom što je u konačnici bolja sekundarna prevencija za bolesnika (17). Sudjelovanje u rehabilitaciji nakon IM i dalje je problem te je potrebno naći druga rješenja poput kardiološke rehabilitacije u kući ili putem interneta čiju učinkovitost pregledni rad *Cochrane review* izjednačuje s programom rehabilitacije organizirane unutar neke institucije. Učinkovitost je izjednačena u kapacitetu vježbanja, postignutom krvnom tlaku, udjelu ukupnog kolesterola i pušača te boljom kvaliteti života. Programi sekundarne prevencije putem interneta nude niske troškove i mjerljive učinke u vrijeme kada rastuća prevalencija srčanih bolesti i ekonomski pritisak na zdravstveni sustav zahtijevaju intervencije koje manje koštaju (18). Problem takvog pristupa u Hrvatskoj je slaba informatička obrazovanost naše populacije, te što je za "online" rehabilitaciju potrebna stalna motivacija i čvrsta disciplina kako bi se kvalitetno provedla. Nadalje, problem implementacije smjernica i indikatora kvalitete u obiteljsku medicinu postaje sve veći i izazovniji zbog rastućeg radnog opterećenja LOM-a kao i enormnih zahtjeva za različitim zdravstvenim uslugama. Podatci istraživanja ukazuju na stalni porast broja i trajanja konzultacija kako i u Engleskoj tako i u Hrvatskoj (19). Skrb za starije i sve kompleksnije bolesnike raste (20), rastu očekivanja

bolesnika i društva, a smanjuju se kapaciteti obiteljske medicine uz stalne nezadovoljavajuće reforme PZZ. U tom kontekstu kvalitetno provođenje sekundarne prevencije u bolesnika s KVB veliki je izazov za LOM-a. Različiti mehanizmi mogu biti odgovorni za to, a odnose se na liječnika (poteškoće u interpretaciji i primjeni smjernica, nedostatak vremena, nedostatak vještina, eventualno znanja itd.), zatim na bolesnika (komorbiditeti, neredovito uzimanje i nuspojave lijekova, nedolazak na kontrole, loše nošenje s bolesti, socijalno stanje) i na organizaciju te funkciranje zdravstvenog sustava. Zbog toga su bolesnici nakon koronarnog incidenta u nekim slučajevima potencijalni izvor frustracija za LOM, jer postizanje poželjnih ciljeva skrbi preporučenih u smjernicama postaje često nedostižno, a time su sve veće financijsko opterećenje za osiguravatelja. Podatci iz prakse sukladno podatcima provedenih istraživanja pokazuju nedovoljno prepoznavanje i procjenu tereta kardiovaskularnih bolesti u svakodnevnoj praksi LOM-a (12). Liječnici koji su sudjelovali u ovom istraživanju pokazali su zadovoljstvo sudjelovanjem jer im je unatoč svim pojedinačnim podatcima o bolesniku u elektroničkom zdravstvenom zapisu dalo egzaktnu evidenciju visokorizičnih bolesnika i zabilježene vrijednosti parametara koji ukazuju na kvalitetu skrbi za te bolesnike. Kvaliteta skrbi u PZZ vrednuje se modelom plaćanja prema učinjenom (engl. *pay for performance*, P4P), dakle podrazumijeva samo podatke koji su zabilježeni u elektroničkom zdravstvenom zapisu te se na taj način promiče bolje bilježenje skrbi, ali ne i bolja skrb. Tom zaključku su se u nekim istraživanjima pridružili i bolesnici i liječnici (21). I autori ovog rada imaju dojam, da unošenje brojnih podataka o bolesniku u više panela koji su poseban dio elektroničkog zdravstvenog zapisu, u kratkom vremenu konzultacije kada se donose ključne odluke o budućoj skrbi bolesnika, odvraćaju pozornost s bolesnika i "kontakta s očima", prema monitoru računala i ne daju cjelokupan i jednostavan uvid u stanje rizičnih čimbenika bolesnika. Zato se, prigodom istraživanja, javila ideja za jasnom i brzom vizualnom prezentacijom indikatora kvalitete skrbi i rizičnih čimbenika te smo isto prikazali uz pomoć programa Adobe Illustrator® kao sliku (sl. 1,2,3) na kojoj bi se uz oznaku crvene boje odmah moglo vidjeti što se ne nalazi unutar vrijednosti koje preporučuju smjernice za određenog bolesnika. Unosom novih podataka kao što su laboratorijski nalazi ili vrijednosti arterijskog tlaka mijenjala bi se boja određenog indikatora u zelenu ako su vrijednosti unutar preporučenih. Za taj je dio potrebna informatička implementacija u izabrani program u ambulantama obiteljske medicine. Takvo jedinstveno vizualno rješenje uvelike bi pomoglo u radu LOM-a, praćenju ovakvih bolesnika i podizanju kvalitete skrbi.

## ZAKLJUČAK

Nakon koronarnog incidenta nužno je što prije primijeniti mjere sekundarne prevencije koje je dalje potrebno pratiti i korigirati sukladno važećim smjernicama. Liječnik obiteljske medicine ima važno mjesto u skrbi takvog bolesnika, savjetovanju o promjeni životnog stila i praćenju vrijednosti rizičnih čimbenika. Unatoč tomu, ovim istraživanjem je nadeno da u ispitanika neke vrijednosti poput arterijskog tlaka i indeksa tjelesne mase nisu u skladu sa smjernicama, a također kod velikog broja ispitanika vrijednost LDL kolesterola, unatoč redovnom korištenju statina, nije u preporučenoj razini. Slijedom toga, jasan prikaz cjelokupnog stanja bolesnika, rizičnih čimbenika te preglednost mnoštva podataka u elektroničkom zdravstvenom zapisu mogao bi biti od iznimne važnosti za daljnje liječenje i praćenje kardiovaskularnih bolesnika, a ujedno bi LOM-a upozoravao je li oporavak zadovoljavajući ili je potrebno primijeniti određene intervencije. Ponuđeno rješenje u obliku slika, koje bi se ažurirale svakim novim unosom vrijednosti rizičnih čimbenika, dalo bi jednostavnu vizualnu prezentaciju podataka i uvelike pomoglo LOM-u da se samo jednim pogledom fokusira na sve parametre važne za sekundarnu prevenciju u bolesnika s KVB.

## LITERATURA

1. Kralj V, Sekulić K, Šekerija M. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2010.
2. Nikolić-Heitzler V. Hrvatska mreža primarne perkutane koronarne intervencije danas. Medix 2010; 16: 87/88.
3. The Heart.org (Internet). Medscape: Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease [datum pristupa 18.09.2018.]. Dostupno na URL adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/164214-overview>
4. Willis AT, West R, Rushforth B i sur. Variations in achievement of evidence-based, high-impact quality indicators in general practice: An observational study. PLoS One 2017; 12.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (Internet). Zagreb: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. [datum pristupa 23.10.2018.]. Dostupno na URL adresi: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Ljetopis\\_2017.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Ljetopis_2017.pdf)
6. Peters RJG. Lifestyle changes in secondary prevention of coronary heart disease: breaking the chains of unhealthy habits. Neth Heart J 2013; 21. [datum pristupa 27.09.2018.]. Dostupno na URL adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3722382/>
7. Ribas N, Garcia-Garcia C, Merono O i sur. Secondary prevention strategies after an acute ST-segment elevation myocardial infarction in the AMI code era: beyond myocardial mechanical reperfusion. BMC Cardiovasc Disord 2017; 17: 54.

8. Rakel RE. Textbook of family medicine. Eight edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
9. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010; 213(2): 598-603.
10. Ozvačić Z. Pokazatelji kvalitete skrbi za bolesnika s kardiovaskularnim bolestima. U: *Zbornik 4. kongresa Društva nastavnika opće/obiteljske medicine*. Zagreb, 2013, str. 63-77.
11. European Observatory on Health Systems and Policies. Hrvatska: pregled stanja zdravlja i zdravstvene zaštite 2017. OECD Publishing, 2017.
12. Katić M. Teret bolesti srca i krvnih žila u obiteljskoj medicini. U: *Zbornik 4. kongresa Društva nastavnika opće/obiteljske medicine*. Zagreb, 2013, str.11–24.
13. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (Internet). Zagreb: Odjel za srčano-zilne bolesti [datum pristupa 01.10.2018.]. Dostupno na URL adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-srcano-zilne-bolesti/>
14. European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS smjernice za liječenje dislipidemija. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818.
15. Charles H, Hennekens JL-S. Prevention of cardiovascular disease events in those with established disease or at high risk.[datum pristupa 10.10.2018.]. Dostupno na URL adresi: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-cardiovascular-disease-events-in-those-with-established-disease-or-at-high-risk>
16. GOV.UK. A review of UK health research funding. London: HMSO; 2006. [datum pristupa 10.10.2018.]. Dostupno na URL adresi: <https://www.gov.uk/government/publications/a-review-of-uk-health-research-funding>
17. Urbinati S, Olivari Z, Gonzini L, Savonitto S, Farina R, Del Pinto M. Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. *The BLITZ-4 Registr. Eur J Prev Cardiol* 2014; 12: 1548-56.
18. Devi R, Singh SJ, Powell J, Fulton EA RK. Cochran Corner: are there benefits of using web-based interventions in the secondary prevention of coronary heart disease? *BMJ J Heart* 2017; 102(23).
19. Hobs FDR, Bankhead C, Mukhtar T i sur. Clinical workload in UK primary care: a retrospective analyses of 100 million consultation in England, 2007-14. *Lancet* 2016; 387: 2323-30.
20. Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, Lewis C, Fahey TSM. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ* 2015; 350:176.
21. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M i sur. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) randomised trial. *JAMA* 2013; 289 (23): 3106-16

## S U M M A R Y

### CARE QUALITY FOR PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN FAMILY MEDICINE - GUIDELINE IMPLEMENTATION BY TAKING A GLANCE AT THE RISK FACTORS

S. VLAH<sup>1</sup>, L. MURGIĆ<sup>2</sup>, A. NEDIĆ<sup>3</sup>, D. RAČKI GRUBIŠA<sup>4</sup>, V. LAZIĆ<sup>2</sup>, D. FERLIN<sup>5</sup>, L. MIHALJINEC<sup>2</sup>,  
A. PROLIĆ<sup>6</sup>, V. BRALIĆ LANG<sup>7</sup>, J. EVIĆ<sup>7</sup>, J. BULJAN<sup>8</sup> and Đ. KAŠUBA LAZIĆ<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Health Centre Zagreb – Istok, <sup>2</sup>Health Centre Zagreb – Centar, <sup>3</sup>J. Juraj Strossmayer University in Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, General Hospital Virovitica, Virovitica, <sup>4</sup>General Practice, Fažana, <sup>5</sup>Istrian Health Care Centers, <sup>6</sup>General Practice, Sinj, <sup>7</sup>General Practice, Zagreb, <sup>8</sup>General Practice, Velika Kopanica and <sup>9</sup>University of Zagreb, Faculty of Medicine, Andrija Štampar School of Public Health, Chair of Family Medicine, Zagreb, Croatia

**Introduction:** Patients with coronary artery disease represent a challenge in each family medicine practice because of many comorbidities and the application of secondary prevention measures which represent a tool for tracking and simultaneously correcting risk factors related to the patient, his surroundings and lifestyle. **Objective:** Explore the effectiveness of family medicine specialists in applying secondary prevention measures in cardiovascular diseases and to find a solution for improving quality of care. **Participants and Methods:** This observational study, was conducted in 2017. under nine specialised family medicine practices throughout Croatia and included 169 patients who suffered from myocardial infarction and/or underwent percutaneous coronary intervention and/or bypass surgery. Blood pressure, LDL cholesterol and body mass index were measured and it was examined whether the participants were abiding to the advised healthy habits (nonsmoking, physically active, good diet, regular use of medicaments according to the guidelines). Adjustment to the new lifestyle was measured with Likert scale (1-5) and the same scale was used to asses physicians satisfaction with transparency of electronic health record data. **Results:** 63.2% of participants had recommended values for blood pressure, 19.4% for LDL cholesterol and 25.3% had a normal body mass index according to the guidelines. 25.1% of participants continued to smoke and 43.2% continued alcohol consumption. In terms of diet, a change was observed in 63.7% and physical activity increase in 63.4% of participants. In most cases, after coronary incident, physician consulted them regarding lifestyle changes. Family medicine specialists were mostly pleased with the content and the amount of data in electronic health records, but not with their transparency and ease of use in everyday, usually time constrained, patient - doctor consultations. A software application Adobe Illustrator® was used to visually represent the relevant risk factors which could provide more effective control for conducting secondary prevention measures. **Conclusion:** The care for coronary artery disease patients in family medicine is very complex, and a part of it is related to providing effective measures of secondary prevention which are of crucial importance. Therefore it is imperative to plan ahead and allow sufficient consultation time to obtain control over the risk factors and make timely changes according to the guidelines. Research results have shown that not all risk factors are within recommended values and one of the reasons could be the lack of clear presentation in the electronic health record. Better quality of care could be achieved with the proposed visual solution using pictures that allows the family physician fast access to the patient's "profile" and improves efficiency of every consultation despite its constrained duration in everyday conditions.

**Key words:** cardiovascular disease, myocardial infarction, guidelines, lifestyle, secondary prevention, family medicine

# UTJECAJ KOLISTINA NA BUBREŽNU FUNKCIJU KRITIČNIH BOLESNIKA

IVA GRGIĆ<sup>1</sup>, DUBRAVKA IVIĆ<sup>1,2</sup> i DINKO PAULIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za intenzivno liječenje, Osijek i <sup>3</sup>Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, Odjel za mikrobiologiju, Osijek, Hrvatska*

**Cilj istraživanja:** Utvrditi utjecaj kolistina na bubrežnu funkciju kritičnih bolesnika, učestalost i težinu bubrežnog oštećenja, čimbenike koji, uz kolistin, doprinose nastanku akutne bubrežne ozljede (ABO) te utjecaj potonje na klinički ishod.

**Nacrt studije:** Opservacijsko retrospektivno istraživanje. **Ispitanici i metode:** Istraživanjem je obuhvaćeno 58 bolesnika hospitaliziranih u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu tijekom dvogodišnjeg razdoblja. Kriterij uključivanja ciljana je terapijska primjena kolistina. Demografski i klinički podatci o ispitanicima prikupljeni su iz povijesti bolesti. **Rezultati:** Kolistin je bio primijenjen za liječenje mikrobiološki potvrđene infekcije. U više od 70 % bolesnika primijenjen je sustavno, a u 80 % slučajeva u kombinaciji s drugim antibioticima. Udarnu dozu primilo je pet ispitanika, medijan doze održavanja iznosio je 6, kumulativne doze 41 milijun IU, a medijan trajanja liječenja 7 dana. ABO je utvrđena kod 12 ispitanika, između 2. i 14. dana terapije, s ravnomjernom zastupljenosću stadija 1, 2 i 3. Nije potvrđeno da trajanje terapije, doza kolistina i prisutnost sepse značajno utječe na pojavnost ABO. Smrtnost u ispitanika s ABO iznosila je 75 %. **Zaključak:** U većine ispitanika kolistin je primijenjen sustavno u kombinaciji s drugim antibioticima, a u manjem broju slučajeva inhalacijski kao jedino antimikrobno sredstvo. Lako očigledni, porast koncentracije kreatininina, sniženje klirensa i glomerularne filtracije tijekom primjene kolistina nisu dosegli statističku značajnost. U ispitanika s poznatom ABO kolistin nije izazvao dodatno pogoršanje bubrežne funkcije. ABO nastala tijekom primjene kolistina vjerojatno je posljedica udruženog djelovanja više čimbenika među kojima valja istaknuti latentni poremećaj bubrežne funkcije u sklopu kritične bolesti.

**Ključne riječi:** akutna ozjeta bubrega, kritična bolest, kolistin, štetni učinci, nefrotoksičnost

**Adresa za dopisivanje:** Dinko Paulić, dr. med.

Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije  
31 000 Osijek  
Drinska 8, Hrvatska  
Tel: 0038531512021; faks: 0038531206807  
E-pošta: dinkopaulic@gmail.com

## UVOD

Kolistin (polimiksin E) je antibiotik iz skupine polimiksina, koji pokazuje dobro baktericidno djelovanje protiv rezistentnih gram-negativnih bakterija. U kliničkoj praksi korišten je '50-ih godina 20. stoljeća, da bi 70-ih primjena lijeka bila napuštena zbog nefrotoksičnosti kao ograničavajuće nuspojave, ali i prisutnosti alternativnih antibiotika na tržištu. Tijekom posljednjeg desetljeća kolistin se ponovno vraća u kliničku uporabu zbog visoke učestalosti bolničkih infekcija prouzročenih višestruko rezistentnim patogenima i to kao sredstvo zadnjeg izbora (1). Najčešće su indikacije za primjenu kolistina infekcije uzrokovanе gram-negativnim bakterijama koje pokazuju rezistenciju na

ostale antibiotike, posebice *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*. Kolistin je na tržištu dostupan u dva različita oblika: kao kolistin sulfat (pripravak namijenjen isključivo za oralnu i topičku primjenu) i kolistin metanesulfonat (CMS) koji je namijenjen za sustavnu (intravensku, intramuskularnu) i intratekalnu primjenu te primjenu putem inhalacije (2). CMS i aktivni kolistin odlikuju se različitim farmakokinetiskim svojstvima. Poluvijek eliminacije (t/2) CMS-a iznosi prosječno 2 sata, dok je za kolistin poluvijek eliminacije 5 do 18 sati. Postoji značajna individualna varijabilnost u serumskoj koncentraciji kolistina, što između ostalog ovisi o režimu doziranja, a potonji mora biti takav da osigura puni terapijski učinak uz niski rizik toksičnosti. CMS se izlučuje glomerularnom

filtracijom, dok se kolistin većinom reapsorbira u tubulima i ne izlučuje putem bubrega. Oštećenje bubrega izazvano kolistinom nastaje na razini tubularnog epitelia. Molekula lijeka dolazi u elektrostatsku interakciju sa staničnom membranom epitelnih stanica tubula uzrokujući poremećaj njenog integriteta, povećanje propusnosti, te posljedično ulazak iona, vode i same molekule u stanicu i curenje staničnog sadržaja u ekstracelularni prostor, što dovodi do lize stanice i akutne tubularne nekroze (3-5). Studije temeljene na kulturama stanica i na životinjskim modelima pokazale su da se molekule kolistina nakupljaju u bubrežnim tubularnim stanicama i uzrokuju promjene morfologije mitohondrija i membranskog potencijala stanice, te uzrokuju apotuzu i zaustavljanje staničnog ciklusa. Točni mehanizmi navedenih procesa, kao ni u kojoj se mjeri odvijaju u ljudskom organizmu, još nisu otkriveni (5). U pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom je izlučivanje CMS-a veće nego njegova pretvorba u kolistin, tako da samo 20 % primjenjene doze CMS-a prelazi u aktivni oblik lijeka. U pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom smanjenje izlučivanja CMS-a razmjerno je smanjenju klirensa kreatinina. Tako zbog većeg udjela primjenjenog CMS-a koji ostaje dostupan za pretvorbu u aktivni oblik raste serumska koncentracija kolistina (6). Poluvijek eliminacije također je produžen (7). Zbog toga je kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom važno pojedinačno prilagoditi dozu CMS-a. Bioraspoloživost kolistina nakon oralne primjene vrlo je slaba, pa se taj način primjene preporučuje samo za liječenje infekcija gastrointestinalnog sustava. Intravenski primjenjen kolistin slabo prodire u tkiva i transcelularne tekućine, osobito kroz krvno-moždanu barijeru. Procjenjuje se da koncentracija kolistina u cerebrospinalnoj tekućini dosegne samo 5 % do 25 % serumske koncentracije. Zbog toga se za liječenje meningitisa preporučuje intratekalna ili intraventrikulska primjena kolistina, a u liječenju pneumonije primjena (kolistina) u obliku inhalacijskog aerosola (2). Procijenjeno je da samo 9 % inhalacijski primjenjenog lijeka dospijeva u sustavnu cirkulaciju, a količina absorpcije ovisi o stanju plućnog tkiva i vrsti uređaja za inhalaciju (nebulizatora), koji još uvijek nisu standar-dizirani (7-9). Vrijeme potrebno da intravenski primjenjen kolistin u plazmi dosegne svoju ciljnu ravnotežnu koncentraciju iznosi i do 48 sati, što može smanjiti uspjeh liječenja, dok se pri primjeni udarne doze od 9 milijuna IU ravnotežna koncentracija doseže već za 8 sati (9,10). Zbog toga Europska medicinska agencija (EMA) predlaže intravensku primjenu udarne doze (LD) od 9 milijuna IU, te nakon toga njenu prilagodbu ovisno o stanju bubrežne funkcije pacijenta. Dnevna doza može biti podijeljena u dvije ili tri doze. Za pacijente s klirensom kreatinina većim od 50 mL/min iznosi 9 milijuna IU, za one s klirensom kreatinina od 30 do 49 mL/min dnevna doza iznosi 5,5 do 7,5 milijuna IU, za one s klirensom kreatinina 10 do 29 mL/min iznosi

4,5 do 5,5 milijuna IU, a za one s klirensom kreatinina nižim od 10 mL/min iznosi 3,5 milijuna IU. FDA predlaže doziranje prema tjelesnoj težini. Za pacijente s klirensom kreatinina većim od 80 mL/min dnevna doza je 5 mg/kg, za one s klirensom kreatinina većim od 50 do 79 mL/min 3,8 mg/kg, za one s klirensom kreatinina od 30 do 49 mL/min 2,5 mg/kg, za one s klirensom kreatinina nižim od 30 mL/min 1 mg/kg. Pacijentima s klirensom kreatinina nižim od 10 mL/min nije preporučljivo primjenjivati terapiju kolistinom (10,11). Najčešća i najznačajnija nuspojava kolistina je nefrotoksičnost. Prema podatcima iz literature, kolistinom izazvan poremećaj bubrežne funkcije javlja se u 11 % do 76 % kritično oboljelih (12). Širok raspon prikazane učestalosti ovisi o različito definiranim kriterijima za procjenu bubrežne funkcije među istraživačima (3). Kritično oboljeli pacijenti su općenito pod povećanim rizikom za nastanak akutne bubrežne ozljede, a čimbenici koji ga dodatno povećavaju tijekom primjene kolistina su: prethodno narušena bubrežna funkcija, težina osnovne bolesti i komorbiditeti, starija životna dob pacijenta, te primjena drugih nefrotoksičnih tvari uključujući antibiotike, nesteroidne protuupalne lijekove i radiokontrastna sredstva (12). Istraživanjima je uočeno da je nefrotoksičnost uzrokovana kolistinom značajno češća kod pacijenata starijih od 60 godina i pacijenata koji su imali nisku razinu glomerularne filtracije (GFR) ili visoku koncentraciju ureje ili kreatinina u serumu prije početka liječenja (13,14). Jedno je istraživanje pokazalo da davanje kolistina samog ili u kombinaciji s drugim ne-nefrotoksičnim antibiotikom uopće nije uzrokovalo povećanu incidenciju nefrotoksičnog učinka (2). Prema nekim studijama su hipertenzija, dijabetes melitus i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) također čimbenici koji pridonose oštećenju bubrežne funkcije tijekom primjene kolistina (12,15). Toksični učinak kolistina na bubrege razmjeran je primjenjenoj dozi, odnosno postignutoj serumskoj koncentraciji i trajanju izloženosti lijeku, a smatra se da se češće očituje kod pacijenata kod kojih je primjenjena udarna doza. Procijenjena prijelomna serumska koncentracija kolistina rizična za nastanak akutne bubrežne ozljede (ABO) je 2,5 mg/L, što je vrlo blizu minimalne inhibitorne koncentracije (MIK-a) koja iznosi 2 mg/L (15).

Organizacija KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) 2012. god. definirala je kriterije za klasificiranje ABO, kombinirajući dotad korištene kriterije RIFLE (*risk, injury, failure, loss of function and end-stage kidney disease*) i AKIN (*The Acute Kidney Injury Network*). Prema kriterijima KDIGO dijagnoza ABO podrazumijeva bar jedan od sljedećih uvjeta: porast koncentracije serumskog kreatinina za barem 26,5 µmol/L u razdoblju od 48 sati, koncentracija kreatinina barem 1,5 puta veća u odnosu na početnu vrijednost prije 7 dana, i smanjeno izlučivanje urina na vrijedno-

sti niže od 0,5 mL/kg/h u razdoblju od 6 sati. Pritom postoje tri stadija ABO: *Stadij 1*, koji podrazumijeva porast koncentracije kreatinina za 1,5 do 1,9 puta u odnosu na početnu vrijednost (najmanje 26,5 µmol/L), ako je izlučivanje urina manje od 0,5 mL/kg/h u razdoblju od 6 do 12 sati, *Stadij 2*, koji podrazumijeva porast serumske koncentracije kreatinina za 2,0 do 2,9 puta u odnosu na početnu vrijednost, ako je izlučivanje urina manje od 0,5 mL/kg/h u razdoblju većem od 12 sati, i *Stadij 3*, koji podrazumijeva porast serumske koncentracije kreatinina za 3 puta u odnosu na početnu vrijednost ili na vrijednost od 353,6 µmol/L u razdoblju većem od 24 sata, anuriju koja traje duže od 12 sati, potreba za bubrežnom nadomjesnom terapijom, ili, u pacijenata mlađih od 18 godina, smanjenje eGFR na vrijednost nižu od 35 mL/min/1,72m<sup>2</sup> (16).

Nefrotoksični lijekovi su česti uzrok ABO kod kritičnih pacijenata. Godine 2015. provedena je velika međunarodna presječna studija vođena KDIGO kriterijima, pod nazivom "Acute Kidney Injury-Epidemiologic Prospective Investigation" (AKI-EPI), namijenjena ispitivanju epidemiologije akutnog bubrežnog zatajenja u jedinicama intenzivnog liječenja. Obuhvaćena su 1802 kritično oboljela pacijenta, a rezultati studije pokazali su da je 57,3 % pacijenata liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja razvilo ABO te da je u 14,4 % pacijenata ABO bila uzrokovana lijekovima (DIKD, engl. *Drug-Induced Kidney Injury*) (15).

## CILJ RADA

Istraživanjem smo pokušali utvrditi u kojoj mjeri primjena kolistina utječe na bubrežnu funkciju kritičnih bolesnika, kada se javlja i kojeg je stupnja (prema kriterijima KDIGO) ABO nastala za vrijeme liječenja kolistinom, koji su čimbenici odgovorni za pojavu ABO tijekom primjene tog antibiotika te kako ABO povezana s primjenom kolistina utječe na ishod liječenja kritičnih bolesnika.

## METODE

Istraživanje je ustrojeno kao retrospektivna opservacijska studija. Ispitanici su bili odrasle osobe oba spola, starije od 18 godina, hospitalizirane u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL-u) Klinike za anestezioligu, reanimatologiju i intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek tijekom dvogodišnjeg razdoblja (2016. i 2017. godina). Kriterij uključivanja bio je terapijska primjena kolistina za ciljano liječenje klinički i mikrobiološki potvrđene infekcije izazvane visokorezistentnim bolničkim patogenom (*Acinetobacter baumannii*). Kriterij neuključivanja bio je teži

stupanj oštećenja bubrežne funkcije koji je zahtijevao bubrežno nadomjesno liječenje prije početka terapije kolistinom.

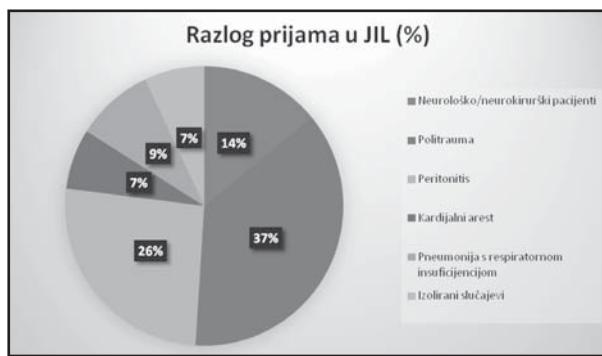
Obuhvaćeni su bolesnici u kojih se infekcija javila nakon dolaska u JIL, kao i oni u kojih je infekcija nastala ranije, ali je potvrđena kod prijama u JIL. Dijagnoza respiratornih infekcija povezanih sa strojnom ventilacijom postavljana je sukladno kriterijima CDC/NHSN (engl. *Center for Disease Control and Prevention /National Healthcare Safety Network*) (17). Dijagnoza sepse postavljena je na osnovi revidirane definicije prema kojoj je sepsa kliničko stanje poznatog infektivnog žarišta udruženog sa znacima organskog zatajenja (18). Dijagnoza sepse posredovane centralnim venskim kateterom (CVK) postavljena je sukladno kriterijima CDC/NHSN (17). Mikroorganizmi su izolirani iz uzoraka krvi, trahealnih aspirata i cerebrospinalnog likvora. Sojevi su identificirani konvencionalnim metodama kultivacije i biokemijske analize metabolizma bakterija, a testiranje osjetljivosti je učinjeno metodom disk difuzije za ampicilin/sulbaktam, trimetoprim/sulfametoksazol, meropenem, imipenem, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, dok je osjetljivost na kolistin ispitivana metodom mikrodilucije u bujonu. Interpretacija testa osjetljivosti određena je sukladno vrijedećim standardima Europskog odbora za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST), odnosno smjernicama Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI) za interpretaciju osjetljivosti na ampicilin/sulbaktam.

Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek. Budući da ispitanici nisu aktivno sudjelovali u istraživanju, u potpunosti je zadržana tajnost njihovih osobnih podataka. Relevantni demografski i klinički podatci o ispitanicima prikupljeni su iz povijesti bolesti. Bilježeni su dob, spol, osnovna bolest, težina kritičnog stanja i stupanj organske disfunkcije procijenjeni „*simplified acute physiology score*“ (SAPS II) i „*sequential organ failure assessment*“ (SOFA) skorom, vrsta infekcije, uzročni patogen, udarna doza kolistina, dnevna doza (mil IU i mg/kg), način primjene (intravenski, inhalacijom, intratekalno), kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima, istodobna primjena drugih potencijalno nefrotoksičnih tvari (antimikrobici, diuretici, nesteroidni antireumatici, inhibitori angiotenzin-konvertaze), satna diureza, bazalna koncentracija serumskog kreatinina i klirens kreatinina (procjena pomoću Cockcroft-Gaultove formule) prije početka terapije (primjene kolistina), nakon 48 sati i 7 i 14 dana (21 dan) terapije, trajanje terapije te ishod liječenja. Potonji je uključivao bilježenje novonastale ABO (prema kriterijima KDIGO), znatno pogoršanje ranijeg poremećaja bubrežne funkcije te krajnji ishod liječenja u JIL-u.

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom, a između tri i više Kruskal Wallisovim testom. Razlike varijabli između dva mjerena testirane su Wilcoxonovim testom, između kontrola Friedmanovim testom. Analiza ROC (engl. *Receiver Operating Characteristic*) se primjenila za određivanje optimalne granične vrijednosti, površine ispod ROC krivulje (engl. *area under the curve*, AUC), te specifičnosti, osjetljivosti vrijednosti kreatinina u određivanju akutnog bubrežnog oštećenja. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na alfa = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program *MedCalc Statistical Software version 18.2.1* (*MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org*; 2018)

## REZULTATI

Tijekom dvogodišnjeg razdoblja (1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2017. godine) u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu liječen je 1571 bolesnik. Istraživanje je provedeno na 58 ispitanika koji su zadovoljili uključni kriterij. Medijan dobi ispitanika bio je 62 godine (interkvartilnog raspona od 48 do 76 godina) s većim udjelom muškaraca nego žena (76 % prema 24 %). Ispitanici obuhvaćeni istraživanjem primljeni su u JIL zbog ugroženosti disanja i cirkulacije izazvane politraumom s kranio-cerebralnom ozljedom ili bez nje, zbog izolirane teške kraniocerebralne ozljede, neurološko-neurokirurške bolesti, peritonitisa i drugih bolesnih stanja s očiglednom ili prijetećom ugroženošću temeljnih životnih funkcija (sl. 1).



Sl. 1. Podjela ispitanika prema razlogu prijama u JIL

Medijan vrijednosti skora SOFA je kod ispitanika u vrijeme prijama u JIL iznosio 7,5 (interkvartilnog raspona

od 6,75 do 10). Medijan vrijednosti skora SAPS II bila je kod ispitanika u vrijeme dolaska u JIL značajno viša od vrijednosti u vrijeme njihova premještaja iz JIL-a na bolnički odjel, dok je kod umrlih ta vrijednost (izlazni SAPS II skor) bila očekivano značajno viša u odnosu na inicijalnu (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) (tablica 1).

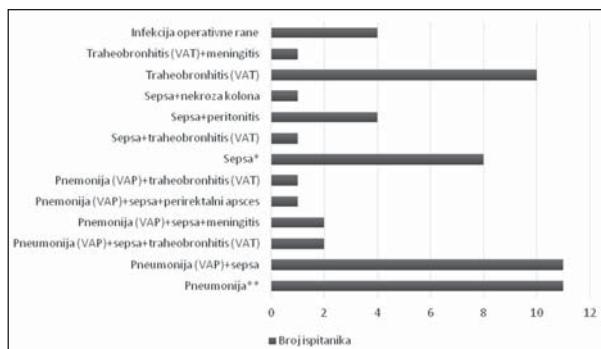
Tablica 1.

Medijan skora SOFA u vrijeme prijama u JIL i skora SAPS II u vrijeme prijama i otpusta iz JIL-a te smrti u JIL-u

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum	P*
<b>Skor SOFA u vrijeme prijama u JIL</b>	7,5 (6,75 – 10)	2 - 34	-
<b>Skor SAPS II</b>			
u vrijeme prijama u JIL	47 (34 – 57)	10 – 93	< 0,001
u vrijeme premještaja na odjel	26 (16 – 39)	6 – 51	
u vrijeme prijama u JIL	56 (45 – 67)	24 – 89	< 0,001
kod umrlih u JIL-u	86 (73 – 93)	57 - 101	

\*Wilcoxonov test

Među infekcijama koje su zahtijevale terapiju kolistinom zabilježene su izolirana pneumonija (većinom VAP), pneumonija sa sepsom, izolirani traheobronhitis (VAT), primarna (CVK) sepsa. U dijelu ispitanika javile su se istodobno dvije ili više infekcija izazvanih istim uzročnikom (sl. 2).



Sl. 2. Zastupljenost infekcija koje su zahtijevale primjenu kolistina

Kod 57 (98,3 %) ispitanika uzročnik infekcije bio je *Acinetobacter baumannii*, dok je *Pseudomonas aeruginosa* izoliran kod jednog ispitanika. U većini slučajeva se radilo o multirezistentnom soju *Acinetobacter baumannii*, koji je bio osjetljiv samo na kolistin. Kod 12 bolesnika (21 %) mikroorganizam je, uz kolistin, bio osjetljiv i na ampicillin/sulbaktam, a rezistentan na sve ostale testirane antibiotike.

Većina ispitanika (42 od 58) primala je kolistin sustavno. Neki od tih ispitanika (21 od 42) primali su anti-

biotik istodobno intravenski i inhalacijom, dok je kod 16 ispitanika kolistin bio primjenjen samo inhalacijom. Udarnu dozu kolistina primilo je pet ispitanika (tablica 2).

Tablica 2.  
*Podjela ispitanika prema načinu primjene kolistina*

	Broj (%) ispitanika prema spolu			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
<b>Udarna doza kolistinina</b>	4 (9,1)	1 (701)	5 (8,6)	> 0,99
<b>Način primjene</b>				
Intravenski + inhalacija	17 (38,6)	4 (28,6)	21 (36)	0,69
Intravenski	16 (36,4)	5 (35,7)	21 (36)	
Inhalacija	11 (25)	5 (35,7)	16 (28)	
Ukupno	44 (100)	14 (100)	58 (100)	

\*Fisherov egzaktni test

Medijan trajanja terapije kolistinom iznosio je 7 dana (interkvartilnog raspona od 5 do 11 dana), s minimumom od jedan i maksimumom od 24 dana. Srednja vrijednost doze održavanja iznosila je 6 milijuna (interkvartilnog raspona od 3 do 9), minimalna doza održavanja 1 milijun, a maksimalna 13 milijuna. Medijan kumulativne doze kolistina iznosio je 41 milijun (interkvartilnog raspona od 20 do 84), najmanja kumulativna doza po pacijentu 6 milijuna, a najveća 288 milijuna..

U kombiniranoj antimikrobojnoj terapiji, uz kolistin je najčešće bio primjenjen rifampicin kod 14 (24 %) ispitanika. Potom slijede ampicilin sa subaktatom kod 12 (21 %) i meropenem kod 11 (19 %) ispitanika, dok je po 10 (17 %) ispitanika istodobno s kolistinom primalo vankomicin, odnosno imipenem.

Dvadeset pet (43 %) ispitanika je uz kolistin primalo furosemid, sedam od 58 ispitanika paracetamol, jedan je ispitanik koincidentno dobivao ramipril, a jedan je bio podvrgnut dijagnostičkoj pretragi s primjenom radiološkog kontrastnog sredstva.

Anurija kao znak poremećaja bubrežne funkcije nastupila je kod četvorice, a oligurija kod šestorice ispitanika. Akutna bubrežna ozljeda razvila se kod 12 (21 %) ispitanika, s jednakom zastupljenosću Stadija 1, 2 i 3 (po 4 u svakoj podskupini).

Prije početka primjene kolistina među ispitanicima nije bilo značajnih razlika u serumskoj koncentraciji albumina i tjelesnoj masi. Jedino su ispitanici s ranijim poremećajem bubrežne funkcije (9 od 58) prije početka terapije kolistinom imali značajno više vrijednosti serumskе koncentracije kreatinina te značajno niže klirens kreatinina i glomerularnu filtraciju (Kruskal Wallisov test, P = 0,01) (tablica 3).

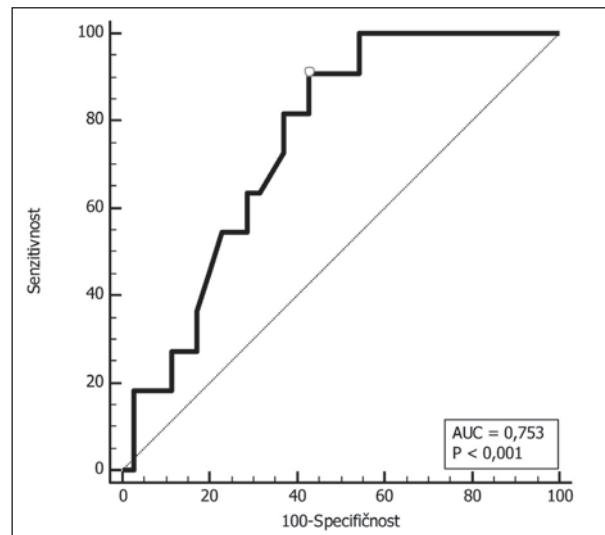
Tablica 3.  
*Tjelesna masa i vrijednosti serumske koncentracije albumina i kreatinina, klirensa kreatinina i glomerularne filtracije prije početka terapije kolistinom*

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na prisustvo akutne bubrežne ozljede			P*
	Bez ABO	s ABO	od prije ABO	
Albumini	23,6 (19,5 - 27,2)	19,4 (17,7 - 22,5)	22,2 (21,4 - 22,7)	0,22
Tjelesna masa [kg]	90 (70 - 90)	90 (90 - 90)	90 (90 - 90)	0,50
Kreatinin [ $\mu\text{mol/L}$ ]	59 (45,5 - 80,5)	81 (66 - 118)	413 (289,5 - 452,5)	<0,001
Klirens kreatinina [ $\text{mL/min}$ ]	123 (75,5 - 176,5)	92 (81 - 131)	21 (15,5 - 30,5)	<0,001
Glomerularna filtracija [ $\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$ ]	117 (76 - 154)	82 (60 - 112)	13 (12,5 - 20)	<0,001

\* Kruskal Wallisov test

Metoda ROC-krivulje odabrana je kao jednostavan način procjene razlike u početnoj koncentraciji serumskog kreatinina ( $\mu\text{mol/L}$ ) među ispitanicima s obzirom na razvoj akutnog bubrežnog oštećenja, a određuje se temeljem specifičnosti i senzitivnosti.

Da bi se procijenila vrijednost koncentracije kreatinina upotrijebljena je metoda izračuna ROC krivulje kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju ispitanike s akutnim bubrežnim oštećenjem ili bez poremećaja bubrežne funkcije. Mijenjana je točka razlučivanja za pojedinu skupinu bolesnika (engl. *cut-off point*), kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine (sl. 3 i tablica 4).



Sl. 3. ROC analiza senzitivnosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za koncentraciju serumskog kreatinina prije primjene kolistina s obzirom na pojavu akutne bubrežne ozljede

Tablica 4.

Parametri ROC krivulje kreatinina prije terapije kolistinom s obzirom na pojavu akutne bubrežne ozljede

Parametri	površina ispod krivulje (AUC)	95-% interval pouzdanosti	senzitivnost	specifičnost	Točka razlučivanja (cut off)	P	Youden indeks
Kreatinin [µmol/L]	0,753	0,604 – 0,868	90,9	57,1	> 60	< 0,001	0,48

Nisu utvrđene značajne razlike u koncentraciji serumskog kreatinina, klirensa kreatinina i glomerularnoj filtraciji pri usporedbi početnih vrijednosti tih para-

metara s vrijednostima mjerenja u tijeku terapije kolistinom (nakon 48 sati, 7, odnosno 14 dana i tri tjedna) (tablica 5).

Tablica 5.

Koncentracija serumskog kreatinina, klirensa kreatinina i glomerularne filtracije tijekom razdoblja praćenja (od prije početka terapije do 21. dana)

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na terapiju kolistinom					P*
	Prije terapije	nakon 48 h	nakon 7 dana	nakon 14 dana	nakon 21 dan	
<b>Bez akutne bubrežne ozljede</b>						
Kreatinin [µmol/L]	59,5 (44,8 - 80,8)	63 (46,5 - 80,3)	61,5 (48,3 - 123)	76 (49 - 114)	-	0,62
Klirens kreatinina [mL/min]	117,5 (72,8 - 172,5)	120 (73,8 - 148,5)	104,5 (70,5 - 145,8)	97 (48,5 - 177)	-	0,62
Glomerularna filtracija [mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	112,5 (75 - 146,5)	118 (77 - 161)	110,5 (55,5 - 124,3)	93 (49 - 189)	-	0,61
<b>S akutnom bubrežnom ozljedom</b>						
Kreatinin [µmol/L]	79,5 (62,3 - 111,3)	175 (120,5 - 265)	129 (49 - 339)	102 (19,3 - 198,3)	110 (9 - 236)	0,85
Klirens kreatinina [mL/min]	100,5 (81,8 - 161,8)	57 (33,5 - 70)	37 (20 - 82)	56,5 (20,5 - 191,5)	34 (9 - 96)	0,12
Glomerularna filtracija [mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	88,5 (63,3 - 136)	38 (22 - 55,3)	21 (15 - 63)	38 (15,3 - 143,3)	29 (9 - 67)	0,13
<b>Od prije akutne bubrežne ozljeda</b>						
Kreatinin [µmol/L]	413 (289,5 - 452,5)	328,5 (225,8 - 475,3)	367 (230,5 - 376,5)	304 (n = 1)	-	0,82
Klirens kreatinina [mL/min]	21 (15,5 - 30,5)	24,5 (13,8 - 39,8)	27 (17 - 39)	30 (n = 1)	-	0,85
Glomerularna filtracija [mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	13 (12,5 - 20)	18 (11,3 - 28)	16 (14,5 - 27)	20 (n = 1)	-	0,82

\*Friedmanov test

Nije utvrđena značajna razlika u trajanju terapije, dozi održavanja i kumulativnoj dozi kolistina između ispitanika u kojih je nastupilo akutno bubrežno oštećenje

i onih kod kojih nije došlo do poremećaja bubrežne funkcije (tablica 6).

Tablica 6.

Trajanje terapije, doza održavanja i kumulativna doza kolistina u odnosu na pojavu akutne bubrežne ozljede

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na akutnu bubrežnu ozljedu			P*
	Bez ABO (n = 30)	ABO (n = 12)	Od prije ABO (n=9)	
Trajanje terapije	7 (5 – 10,2)	7,5 (5 – 12,8)	6 (3,5 – 8,5)	0,37
Doza održavanja	6 (3 – 9)	9 (3,75 – 12)	6 (2,5 – 9)	0,13
Kumulativna doza	33 (18 – 65)	54,5 (24,8 – 128,3)	24 (15 – 51)	0,14

\*Kruskal Wallisov test

Nije utvrđena značajna razlika u pojavnosti ABO među ispitanicima s utvrđenom sepsom, kojih je bilo 53 %, u odnosu na one bez znakova sepse. Akutna bu-

brežna ozljeda razvila se u osam septičnih i u četiri ispitnika bez znakova sepse (tablica 7).

Tablica 7.

Raspodjela ispitanika sa sepsom u odnosu na pojavu akutne bubrežne ozljede

	Broj (%) ispitanika				P*
	bez ABO	ABO	Od prije ABO	Ukupno	
Nije prisutna sepsa	21/37	4/12	2/9	27 (47)	
Prisutna sepsa	16/37	8/12	7/9	31 (53)	0,12
Ukupno	37/37	12/12	9/9	58 (100)	

\*Fisherov egzaktni test

Bubrežno nadomjesno liječenje zahtijevala su tri ispitanika s utvrđenom akutnom bubrežnom ozljedom. Tri ispitanika s ABO premeštena su na bolnički odjel, dok ih je 9 umrlo u JIL-u.

## RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati djelovanje kolistina na bubrežnu funkciju kritičnih bolesnika. Pozornost je usmjeren na čimbenike koji potpomažu nastanak ABO tijekom terapije kolistinom s naglaskom na klinički status oboljelih prije početka terapije.

Istraživanjem je obuhvaćeno 58 ispitanika koji su zbog bolničke infekcije izazvane rezistentnim uzročnikom primali kolistin. Ispitanici su bili starije dobi (medijan 62 godine) s trostruko većom zastupljenosću muškaraca nego žena. Većina ih je primljena u JIL zbog očigledne ili prijeteće ugroženosti disanja i hemodinamske nestabilnosti u sklopu politraume, nakon kraniocerebralne ozljede ili neurološko-neurokirurške bolesti. U nekolicine ispitanika je razlog životne ugroženosti bila teška infekcija (pneumonija, peritonitis) potvrđena neposredno nakon prijama u JIL. Bolesnici koji nisu bili inficirani u vrijeme prijama u JIL razvijali su infekciju kasnije u tijeku liječenja.

U gotovo svih ispitanika (98,3 %) je infekcijska bolest koja je bila razlogom primjene kolistina uzrokvana visokorezistentnim *Acinetobacter baumannii*. Potonja je bakterija diljem svijeta raširen uzročnik nozokomialnih infekcija. Svrstan je u šest najopasnijih mikroorganizama od Američkog društva za infektivne bolesti (IDSA) i može se smatrati patogenom koji se najbolje prilagodio bolničkim uvjetima u 21. stoljeću (19,20). Činjenica koja opravdava zabrinutost zbog njegove raširenosti je rezistencija koju pokazuje na većinu dostupnih antibiotika (19).

Među infekcijskim bolestima koje su zahtijevale terapiju kolistinom u naših su ispitanika najviše bile zastupljene respiratorne infekcije s ukupnim udjelom (VAP i VAT) od 62 %. To su i prema navodima u literaturi najčešće infekcije koje uzrokuje *Acinetobacter baumannii*.

Prije početka terapije kolistinom među ispitanicima nije bilo značajnih razlika u tjelesnoj masi i serumskoj koncentraciji albumina; samo je u dijelu (9 od 58) ispitanika utvrđena povišena razina serumskog kreatinina što je upućivalo na raniji poremećaj bubrežne funkcije. Budući da su zadovoljavali uključni kriterij (poremećaj bubrežne funkcije bez potrebe za bubrežnim nadomjesnim liječenjem), ti su ispitanici obuhvaćeni istraživanjem.

U većine ispitanika kolistin je primijenjen sustavno (intravenski), a u onih s teškom respiratornom infekcijom (HAP ili VAP) te infekcijom središnjeg živčanog sustava istovremeno sustavno i lokalno (inhalacijom, intraventrikularno). Inhalacijom (intratrahealno) je primijenjen u bolesnika s traheobronhitom (u većini slučajeva VAT). Inhalacijskom primjenom postižu se znatno više koncentracije kolistina u plućima u odnosu na koncentraciju u plazmi jer kod takvog načina primjene dolazi do minimalne apsorpcije u sustavnu cirkulaciju (9). Dostavom antibiotika izravno na mjesto infekcije povećava se njegova učinkovitost, a smanjuje mogućnost nuspojava (6). U multicentričnoj studiji namijenjenoj postinhalacijskoj farmakokinetiци kolistina, Ratjen i sur. su uočili da su maksimalne koncentracije kolistina u sputumu nakon inhalacije bile najmanje 10 puta veće od očekivanih koncentracija prema pretpostavkama Britanskog društva za antimikrobnu kemoterapiju (BSAC) (21). Rezultati meta-analize učinjene 2014. godine pokazali su da je u pacijenata koji su primali kolistin inhalacijom i sustavno zabilježena viša stopa kliničkog izlječenja u odnosu na pacijente koji su ga primali samo intravenskim putem, bez značajnih razlika u smrtnosti i razvitu nefrotoksičnosti (22).

Udarnu dozu kolistina primilo je samo pet ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem. Zbog pretjeranog straha od razvjeta nuspojava i nedostatka jasnih smjernica o doziranju često se izbjegava primjena udarne doze. Studija koju su 2017. godine proveli Alp i sur. na 52 pacijenta oboljela od pneumonije povezane sa strojnom ventilacijom (VAP) uzrokovanom *Acinetobacter baumannii*, pokazala je kako razlika u stopi izlječenja između pacijenata čije je liječenje započeto udarnom dozom kolistina i onih bez udarne doze nije značajna (56,7 % nasuprot 47,6 %). Nisu uočili značajnu razliku u duljini boravka u JIL-u i stopi mortalitet, ali su utvrdili značajnu razliku u stopi ABO (50,0 % u skupini koja je primila udarnu dozu kolistina nasuprot 27,3 % u skupini koja ju nije primila). Pritom su utvrdili da je ABO bila češća i višeg stupnja u pacijenata čiji je skor SOFA bio veći od 7 (23).

Rigatto i sur. su također uočili znatno veću stopu ABO (prema kriterijima RIFLE) među pacijentima koji su primili udarnu dozu kolistina na početku liječenja u odnosu na pacijente koji su liječeni samo dozom održavanja (77,3 % nasuprot 23,7 %). Valja napomenuti da je daljnjom analizom utvrđeno da su pacijenti koji su primali udarnu dozu kolistina u toj studiji bili starije dobi, s više komorbiditeta i nižim klirensom kreatinina prije početka terapije, što je vjerojatno utjecalo na dobivene rezultate (24).

Navedeni se rezultati razlikuju od onih iz studije objavljene 2016. godine u kojoj su Elefritz i suradnici

pratili 72 kritična pacijenta na terapiji kolistinom. Trideset ih je primilo udarnu dozu od 5 mg/kg uz dozu održavanja od 7 mg/kg/dan, dok su preostala 42 pacijenta liječena samo dozom održavanja. Nije utvrđena statistički značajna razlika u stopama ABO između tih dviju skupina (u prvoj skupini razvilo je ABO 50 %, a u drugoj skupini 58 % pacijenata) (25).

Akutna bubrežna ozljeda utvrđena je kod 12 (21 %) ispitanika s podjednakom zastupljenosću *Stadija 1, 2 i 3*. Ispitanici obuhvaćeni ovim istraživanjem nisu se prije početka primjene kolistina međusobno razlikovali po kliničkim obilježjima, uključujući serumsku koncentraciju albumina i tjelesnu masu. Međutim, u ispitanika kod kojih se naknadno razvila akutna bubrežna ozljeda, utvrđena je prije početka terapije kolistinom značajno viša vrijednost serumske koncentracije kreatinina (medijan 79,5 µmol/L s interkvartilnim rasponom od 62,3 µmol/L do 111,3 µmol/L) u usporedbi s onima kod kojih nije došlo do poremećaja bubrežne funkcije (medijan serumskog kreatinina 59 µmol/L, interkvartilnog raspona od 44,8 µmol/L do 80 µmol/L). To ukazuje u prilog tvrdnji da terapija kolistinom doprinosi razvitku ABO kod onih pacijenata u kojih je bubrežna funkcija u određenoj mjeri već narušena, dok je manja vjerojatnost za nastanak ABO, ako je bubrežna funkcija potpuno očuvana.

Dobiveni rezultati podudaraju se s rezultatima istraživanja Lidie Dalfino i sur. prema kojima je, unatoč još višim dozama kolistina, ABO zabilježena u 18 % ispitanika, nije bila visokog stupnja i bila je reverzibilna. To je pokazano normalizacijom vrijednosti serumske koncentracije kreatinina unutar 10 dana od prestanka terapije (26). Na znatno češću pojavnost poremećaja bubrežne funkcije upozorava studija provedena 2015. godine prema kojoj je u skupini od 129 ispitanika liječenih nižim dozama kolistina nefrotoksičnost zabilježena u 48 % slučajeva. Pritom je opaženo da se nefrotoksičnost značajno češće javila kod ispitanika u kojih je utvrđena povišena koncentracija ureje u serumu na početku terapije, čak i u slučajevima kad je serumska koncentracija kreatinina bila u granicama normale (14). Rezultati opservacijske studije koju su proveli Pogue i sur. 2011. godine značajno se razlikuju od naših. Spomenuti autori navode da su uočili poremećaj bubrežne funkcije u 43 % pacijenata nakon primjene kolistina u prosječnoj dnevnoj dozi od 3-6 milijuna (27).

Nismo utvrdili statistički značajnu razliku u trajanju terapije, dozi održavanja i kumulativnoj dozi kolistina između ispitanika u kojih je nastupio ABO i onih bez poremećaja bubrežne funkcije. Dobiveni su rezultati u skladu s rezultatima brojnih studija u kojima je pokazano da do poremećaja bubrežne funkcije dolazi samo nekoliko dana nakon početka terapije kolistinom (3,23,28). Mala je vjerojatnost da u tako kratkom raz-

doblju kumulativna doza naraste do te mjere da bi mogla biti uzrokom ABO. Nasuprot tomu, brojni izvještaji upućuju na činjenicu da je nefrotoksičnost kolistina povezana upravo s kumulativnom dozom i trajanjem terapije. Tako je studija Hartzella i sur. pokazala je da su pacijenti liječeni kolistinom duže od 14 dana imali 3,7 puta veću učestalost ABO (29). Matthew Falagas i sur. su na temelju rezultata studije provedene 2005. godine utvrdili da, iako terapija kolistinom dovodi do nastanka ABO u malog broja ispitanika (14,3%), postoji značajna povezanost između kumulativne doze kolistina i povećanja koncentracije kreatinina u serumu (30).

U većine ispitanika kolistin je primijenjen u kombinaciji s drugim antimikrobnim lijekovima. Na odabir drugog antibiotika utjecala je vrsta, odnosno težina i sijelo infekcije. U bolesnika s respiratornim infekcijama (VAT ili VAP) često je uz kolistin intratrahealno bio pridodan rifampicin. U više od petine ispitanika uz kolistin je primijenjen ampicilin sa sulbaktamom, a potom slijede meropenem, vankomicin i imipenem. Rifampicin nije nefrotoksičan, dok su ostali navedeni antibiotici nefrotoksični, odnosno zahtijevaju prilagodbu doze bubrežnoj funkciji pacijenta. U literaturi se nefrotoksičnost kolistina često uspoređuje s nefrotoksičnošću aminoglikozida. Prema rezultatima spomenute studije iz 2015. godine (Fatiha Temocina i sur.) kombinacija kolistina i aminoglikozida u terapiji značajno je povećala incidenciju nefrotoksičnosti u odnosu na terapiju koja je sadržavala samo kolistin (14). Rezultati sustavne analize koja je obuhvaćala 12 studija i više od 1000 pacijenata pokazuju da kolistin u monoterapiji nije uzrokovao značajniji poremećaj bubrežne funkcije u usporedbi s tobramicinom, karbapenenima, fluorokinolonima, piperacilin-tazobaktatom i visokim dozama ampicilin-sulbaktama (31).

Ryan Shields i sur. su na temelju rezultata provedene opservacijske studije zaključili da primjena vankomicina povećava rizik za nastanak ABO, ako se vankomicin primjeni unutar sedam dana od početka primjene kolistina (3). Monica Rocco i sur. su 2013. godine objavili rezultate istraživanja u kojem su uspoređivane tri skupine ispitanika, među kojima je prva primala samo kolistin, druga (istodobno) kolistin u kombinaciji s drugim nefrotoksičnim antibioticima (vankomicin, amikacin i gentamicin), a treća nefrotoksične antibiotike bez kolistina. Ukupna incidencija ABO bila je 40 %, bez statistički značajne razlike među navedenim skupinama. Valja napomenuti da su ispitanici koji su pritom razvili ABO bili značajno starije životne dobi, imali znatno veći skor SAPS II i veću stopu septičkog šoka u usporedbi s ispitanicima koji nisu razvili ABO. Navedeni rezultati pokazuju kako primjena kolistina u kritičnih pacijenata bez prethodne bubrežne bolesti ne povećava rizik za nastanak ABO u odnosu na druge nefrotoksične lijekove (32).

Zbog nedovoljnog broja ispitanika nismo uspjeli dokazati da postoji statistički značajna razlika u pojavnosti ABO među ispitanicima s utvrđenom sepsom u odnosu na one bez znakova sepse. ABO se razvila u osam septičnih i u četiri ispitanika bez znakova sepsa. Sepsa je sama po sebi poznata kao jedan od glavnih čimbenika koji pridonose razvoju ABO. Često je u kritičnih pacijenata sa sepsom potrebno primijeniti antimikrobne lijekove od kojih su mnogi nefrotoksični. Rezultati opservacijske studije provedene u Italiji između 2009. i 2011. godine pokazuju da je septički šok najjači prediktor nastanka ABO (32).

Iako je istraživanje provedeno na malom broju ispitanika, a razdoblje praćenja vremenski ograničeno na tri tjedna, dobiveni rezultati ukazuju da kolistin rijetko dovodi do teškog i nepovratnog oštećenja bubrega. Stupanj nastale bubrežne ozljede ovisi o prijašnjem funkcionskom stanju organa. U bolesnika koji su prije uvođenja kolistina imali (procijenjeno prema serumskoj razini kreatinina, klirensu kreatinina i glomerularnoj filtraciji) normalnu bubrežnu funkciju, tijekom promatranog razdoblja nije došlo do značajnijih promjena u vrijednostima tih parametara ili su nastale promjene bile neznatne. U bolesnika s inicijalno povisrenom razinom serumskog kreatinina došlo je do porasta koncentracije kreatinina i usporedno s time sniženja klirensa kreatinina i glomerularne filtracije, što je klinički prepoznato kao ABO. Iako u ispitanika ranije oštećenih bubrega s visokom serumskom razinom i sniženim klirensom kreatinina primjena kolistina nije izazvala statistički značajne promjene u vrijednostima parametra bubrežne funkcije, vjerojatno je udruženo s drugim čimbenicima doprinijela pogoršanju njihova kliničkog statusa. Trojica ispitanika u kojih je utvrđena ABO podvrgnuta su bubrežnom nadomjesnom liječenju. Umrlo je čak 75 % ispitanika s utvrđenom ABO, a smrtni ishod bio je posljedica višeorganskog zatajenja. ABO nastala tijekom primjene kolistina vjerojatno je posljedica udruženog djelovanja više čimbenika među kojima valja istaknuti latentni poremećaj bubrežne funkcije u sklopu kritične bolesti.

Istraživanje je opterećeno svim nedostatcima svojstvenim retrospektivnom pristupu, odnosno korištenju ranije prikupljenih podataka. Budući da mjerena pojedinih relevantnih parametara (koncentracije kreatinina u serumu) nisu učinjena u zadanim vremenskim razmacima, nego na indikaciju kliničara koji je u to vrijeme nadzirao bolesnika, dio podataka nedostaje ili je nepotpun, što se odrazilo na valjanost dobivenih rezultata. Nedovoljan broj ispitanika može biti razlogom nemogućnosti dosezanja značajnosti razlike pri statističkoj obradi podataka. Buduće bi istraživanje trebalo biti prospективno i obuhvatiti veći broj ispitanika s uvođenjem kontrolne skupine - bolesnici kod kojih bi u liječenju infekcije multirezistentnim sojem

*Acinetobacter baumannii* bili primijenjeni drugi antibiotici, npr. karbapenemi, tigeciklin ili kombinacije koje ne uključuju kolistin, ako bi to bilo sukladno testu osjetljivosti.

## ZAKLJUČAK

Kolistin je u većine ispitanika primijenjen sustavno u dozi održavanja, najčešće u kombinaciji s drugim antimikrobnim lijekovima. Kolistin nije pokazao nefrotoksičnost u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. U ispitanika s inicijalno višom razinom serumskog kreatinina je tijekom terapije kolistinom došlo do pogoršanja bubrežne funkcije, što upućuje na njihovu predisponiranost za razvoj ABO. Potonja je utvrđena kod 21 % ispitanika s podjednakim omjerima pojavnosti stadija 1,2 i 3 prema klasifikaciji KDIGO. Znaci poremećaja bubrežne funkcije javili su se između drugog i 14. dana terapije. Nismo uspjeli dokazati je li sepsa značajno utjecala na pojavnost ABO tijekom primjene kolistina. Nije evaluirano u kojoj su mjeri druge nefrotoksične tvari, primjenjene istodobno s kolistinom, mogle doprinijeti nastanku ABO. Smrtni ishod bio je češći u bolesnika u kojih se razvila ABO.

## ZAHVALA

Studiju su podržali Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer, Klinički bolnički centar Osijek i Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske Županije.

## LITERATURA

1. Owen R, Li J, Nation R, Spelman D. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(3): 473-7.
2. Loho T, Dharmayanti A. Colistin: an Antibiotic and Its Role in Multiresistant Gram-negative Infections. *Acta Med Indones* 2015; 47(2): 159-68.
3. Shields RK, Anand R, Clarke LG i sur. Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by KDIGO criteria. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173286
4. Rashizal Sazli MR, Syed Mohamed AF, Wan Mazuan WM, Ling SM, Mahmud A, Amin Nordin S. Colistin-associated nephrotoxicity among patients in intensive care units (ICU) of hospitals in Selangor. *Med J Malaysia* 2017; 72(2): 100-5.
5. Tran TB, Velkov T, Nation RL i sur. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48(6): 592-7.

6. Landersdorfer C, Nation R. Colistin: How should It Be Dosed for the Critically Ill? *Semin Respir Critic Care Med* 2015; 36(01): 126-35.
7. Dijkmans AC, Wilms EB, Kamerling IM i sur. Colistin: Revival of an Old Polymyxin Antibiotic. *The Drug Monit* 2015; 37(4): 419-27.
8. Boisson M, Jacobs M, Grégoire N i sur. Comparison of Intrapulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate (CMS) and Colistin after Aerosol Delivery and Intravenous Administration of CMS in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(12): 7331-9.
9. Santini M, Kotarski V. Liječenje sepse i pneumonije prouzročenih multirezistentnim gram-negativnim bakterijama. *Medicus* 2016; 25(1): 57-63.
10. Tešović G. Primjena starih antibiotika u liječenju multiresistentnih bakterija u pedijatriji. *Paediatr Croat* 2017; 61 (1): 212-19.
11. Nation RL, Garonzik SM, Li J i sur. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: how do they perform? *Clin Infect Dis* 2016; 62: 552-8.
12. Durante-Mangoni E, Andini R, Signoriello S, Cavezza G, Murino P, Buono S. Acute kidney injury during colistin therapy: a prospective study in patients with extensively-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(12): 984-9.
13. Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(4): 707-21.
14. Temocin F, Erdinc S, Tulek N, Demirelli M, Bulut C, Ertem G. Incidence and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity. *Jpn J Infect Dis* 2015; 68(4): 318-20.
15. Awdishu L. Drug-induced kidney disease in the ICU: mechanisms, susceptibility, diagnosis and management strategies. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23(6): 484-90.
16. International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 19-36.
17. CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting. Available at [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/validation/2017/pcsmmanual\\_2017.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/validation/2017/pcsmmanual_2017.pdf)
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW i sur. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2016; 315(8): 801-10.
19. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(7): 1607-15.
20. Ko KS, Choi Y, Lee JY. Old drug, new findings: colistin resistance and dependence of *Acinetobacter baumannii*. *Precision and Future Medicine* 2017;1(4): 159-67.
21. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D i sur. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(2): 306-11.
22. Gu WJ, Wang F, Tang L, Bakker J, Liu JC. Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44(6): 477-85.
23. Alp E, Eren E, Elay G, Cevahir F, Esmaoğlu A, Rello J. Efficacy of loading dose of colistin in *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infez Med* 2017; 25(4): 311-9.
24. Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, Levin AS, Carrilho CM, Tanita MT. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(4): 2443-9.
25. Elefritz JL, Bauer KA, Jones C, Mangino JE, Porter K, Murphy CV. Efficacy and Safety of a Colistin Loading Dose, High-Dose Maintenance Regimen in Critically Ill Patients With Multidrug-Resistant Gram-Negative Pneumonia. *J Intensive Care Med* 2017; 32(8): 487-93.
26. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A i sur. High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): 1720-6.
27. Pogue JM, Lee J, Marchaim D i sur. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011; 53(9): 879-84.
28. Gul S, Kuscu F, Aydemir H i sur. Risk Factors for Colistin-Associated Acute Kidney Injury: A Multicenter Study from Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2016; 69(2): 109-12.
29. Hartzell JD, Neff R, Ake J i sur. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009; 48(12): 1724-8.
30. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(6): 504-7.
31. Poulikakos P, Tansarli GS, Falagas ME. Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(10): 1675-85.
32. Rocco M, Montini L, Alessandri E i sur. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2013; 17(4): R174.

## S U M M A R Y

### THE IMPACT OF COLISTIN ON RENAL FUNCTION IN CRITICAL PATIENTS

I. GRGIĆ<sup>1</sup>, D. IVIĆ<sup>1,2</sup> and D. PAULIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, <sup>2</sup>Osijek University Hospital Centre, Department of Intensive Care and <sup>3</sup>Institute of Public Health of Osijek-Baranja County, Microbiology Department, Osijek, Croatia*

**Objective:** The aim of this research was to assess the influence of colistin on renal function in critical patients, the frequency and severity of renal dysfunction, factors that, along with colistin, contribute to the onset of acute kidney injury (AKI), and the effects of AKI on clinical outcome. **Study design:** Observational retrospective study. **Participants and Methods:** The study included 58 patients hospitalized at the Intensive Care Unit of the Department of Anesthesiology and Intensive Care over a two-year period. The inclusion criterion was targeted therapeutic use of colistin. Demographic and clinical data on patients were collected from their medical records. **Results:** Colistin was used for targeted treatment of microbiologically confirmed infections. In more than 70% of patients, it was administered systematically, and in 80% of cases in combination with other antibiotics. Five patients received a loading dose of colistin, the median maintenance dose was 6 million IU, the cumulative dose was 41 million IU, and median duration of treatment was 7 days. AKI was established in 12 subjects between the 2<sup>nd</sup> and 14<sup>th</sup> day of therapy, with a uniform representation of injuries of the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> degree. The duration of therapy, doses of colistin and sepsis were not proven to significantly affect the incidence of AKI. The mortality rate in AKI patients was 75%. **Conclusion:** In most subjects, colistin was administered systematically in combination with other antibiotics, and in few cases inhaled as the only antimicrobial agent. Although apparent, the increase of creatinine concentration, reduction of clearance and glomerular filtration during the administration of colistin did not reach statistical significance. In the subjects with known AKI, colistin did not induce further aggravation of renal function. AKI resulting from the use of colistin is probably a consequence of the combined effect of several factors, one of which is latent renal dysfunction as part of the critical illness.

**Key words:** acute kidney injury, critical illness, colistin, adverse effects, nephrotoxicity



## JESU LI *BORRELIA MIYAMOTOI* I *BORRELIA MAYONII* MOGUĆI PATOGENI U HRVATSKOJ?

NATAŠA CETINIĆ BALENT<sup>1</sup>, RADOJKA MIKULIĆ<sup>1</sup> i OKTAVIJA ĐAKOVIĆ RODE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević”, Zavod za kliničku mikrobiologiju, Odjel za virusologiju, Zagreb i <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, Hrvatska

*Borrelia miyamotoi* pripada grupi borelija koje uzrokuju povratnu vrućicu, a prenosi se istim krpeljima (*Ixodidae*) kao i *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia* spp. te virus krpeljnog meningoencefalitisa. *B. miyamotoi* dokazana je u malih glodavaca u Hrvatskoj. U Europi bolest nije česta, a prezentira se vrućicom praćenom zimicom, znojenjem, glavoboljom, umorom, mialgijama i artralgijama. U imunokompromitiranih bolesnika bolest može biti teška s meningoencefalitisom. Infekcija *B. miyamotoi* dijagnosticira se molekularnim testovima nakon isključivanja drugih krpeljima prenosivih bolesti. Serološke studije rađene su testovima temeljenima na rekombinantnom *GlpQ* proteinu koji nisu komercijalno dostupni. Nakon detaljne kliničke i mikrobiološke evaluacije moguća infekcija *B. miyamotoi* u Hrvatskoj može se dijagnosticirati molekularnim metodama *in house*. *Borrelia mayonii* izolirana je samo u SAD-u iz krpelja *Ixodes scapularis* i u malog broja bolesnika. Nema dokaza za postojanje *B. mayonii* u Europi. Bolesnici s *B. mayonii* imali su akutnu febrilnu bolest s osipom i mogućim neurološkim simptomima. Dijagnoza infekcije *B. mayonii* postavljena je nalazom spirohetemije koja je dokazana kultivacijom i mikroskopiranjem preparata krvnog razmata te metodom PCR. Serološki testovi za detekciju *B. mayonii* nisu komercijalno dostupni. Preporuke za liječenje infekcije *B. miyamotoi* i *B. mayonii* temelje se na objavljenim kliničkim prikazima bolesnika te preporukama za liječenje lajmske borelioze. Nakon provedene terapije bolesnici su se oporavili bez komplikacija.

**Ključne riječi:** *Borrelia miyamotoi*, *Borrelia mayonii*, krpelji *Ixodes* spp., povratna vrućica, lajmska borelozoa, Hrvatska

**Adresa za dopisivanje:** Nataša Cetinić Balent, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“  
Zavod za kliničku mikrobiologiju  
Odjel za virusologiju  
Mirogojska 8  
10 000 Zagreb, Hrvatska.  
E-pošta: ncetinic@bfm.hr

### UVOD

Klimatske promjene dovode do promjena u prirodi i utječu na raširenost prijenosnika infekcija. Porast prosječnih temperaturi zraka zabilježen zadnjih godina dovodi do pomicanja visinske razine na kojoj se nalaze krpelji. Uočavaju se i promjene geografskih područja u kojima se bilježe pojedine vrste krpelja. Sve to nameće potrebu sustavnog praćenja vektora u svrhu predviđanja kretanja bolesti koje prenose i otkrivanja potencijalnih novih uzročnika bolesti. Lajmska borelozoa dugo je poznata bolest u Hrvatskoj (1-3) i prevalencija ovisi o prisutnosti i brojnosti krpelja *Ixodes ricinus* (4,5). U najvećem broju bolesnika manifestira se kao eritema migrans, a značajno su rjeđe moguće ekstrakutane manifestacije kao što su neuroborelozoa

s paralizom facialnog živca ili limfocitnim meningitisom, radikulopatija, mioperikarditis i arthritis velikih zglobova. Dijagnoza i liječenje lajmske borelioze klinički su dobro definirani (6,7).

Suvremene tehnološke mogućnosti molekularnih i genskih analiza primjenjuju se u istraživanjima i dijagnostici uzročnika bolesti. Pomažu u rasvjetljavanju nejasnih kliničkih entiteta, a omogućavaju i otkrića novih patogena. Tako je definiranje genoma borelija dovelo do utvrđivanja značajne razlike između borelija kompleksa *Borrelia burgdorferi* sensu lato koje uzrokuju lajmsku bolest (*Borrelia afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto) i onih koje uzrokuju povratne vrućice (*B. recurrentis*, *B. duttonii*). Predloženo je stoga da se borelija kompleksa sensu lato preimenuju

u rod *Borreliella* (8). Promjena imena zasada nije prihvaćena, jer se smatra da bi mogla uzrokovati dodatnu nepotrebnu konfuziju u i tako kliničko-dijagnostički često kompleksnom problemu.

Krpelji iksodesi osim *B. burgdorferi s. l.* mogu prenosići i druge borelijske vrste kao što su *B. miyamotoi* i *B. mayonii* koje se zadnjih godina povezuju sa simptomima koji mogu nalikovati lajmskoj boreliozi. U ovom radu prikazujemo spoznaje o novootkrivenim potencijalno emergentnim borelijama. Posebno ćemo se osvrnuti na značenje u Hrvatskoj te na dostupne dijagnostičke postupke.

### BORRELIA MIYAMOTOI

*Borrelia miyamotoi* filogenetski pripada grupi borelija, kao što su *B. recurrentis*, *B. duttonii*, *B. theileri*, *B. ionestari*, *B. turcica*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri*, koje uzrokuju povratnu vrućicu. Bolest se manifestira simptomima poput gripe s jednom ili više epizoda bakterijemije i vrućice (9). U eksperimentalnom mišjem modelu dokazane su ponavljajuće epizode spirohetemije (10), pa se pretpostavlja da bi se *B. miyamotoi* mogla prenijeti transfuzijom krvi što je opisano kod infekcija *B. recurrentis* i *B. duttonii* (11). Za razliku od borelija koje uzrokuju povratnu vrućicu, a prenose ih meki krpelji i tjelesne uši, *B. miyamotoi* prenose tvrdi krpelji *Ixodidae*, koji su poznati prijenosnici uzročnika lajmske borelioze, anaplasmoze, babezioze te krpeljnog meningoencefalitisa (12).

Kao nova vrsta *B. miyamotoi* izolirana je u Japanu 1995. godine iz krpelja *Ixodes persulcatus* i poljskog miša *Apodemus argenteus*. Nazvana je *B. miyamotoi* u čast japanskog entomologa Kenji Miyamoto koji je u Hokkaidu izolirao spirohete iz iksodesa (13).

Prisutnost *B. miyamotoi* u Hrvatskoj dokazali su Tadin i sur. na području Ivanić-Grada i istočne Slavonije (14). *B. miyamotoi* nađena je u 3,7 % (9/242) malih glodavaca. U tri miša roda *Apodemus* nađena je koinfekcija *B. miyamotoi* i *Leptospira* spp., a u jednog koinfekcija s *Babesia microti* (14). U krpelja na području Hrvatske *B. miyamotoi* nije dokazana u dosada objavljenim istraživanjima (4).

Općenito, borelije su obligatni paraziti koji ne mogu živjeti izvan živog domaćina i njihov opstanak ovisi o zoonotskom ciklusu koji uključuje glodavce kao glavne domaćine i krpelje kao glavne prijenosnike. U ženki krpelja *B. miyamotoi* može se prenijeti transovarijski na jaja i larve što se iznimno rijetko, u manje od 5 % krpelja, događa kod lajmske borelioze (12,15). *B. miyamotoi* vjerojatno koegzistira s drugim borelijama koje uzrokuju lajmsku boreliozu u umjerenom klimat-

skom pojasu Sjeverne Amerike, Europe i Azije. *B. miyamotoi* dokazana je u više vrsta tvrdih krpelja: *Ixodes scapularis* u području sjevernoistočne i sjeverne Amerike te Kanade (15,16), *Ixodes pacificus* u zapadnim područjima Amerike i Britanske Kolumbije, *Ixodes ricinus* u Europi te *Ixodes persulcatus* u područjima Rusije i Azije (9,17-19). U sjevernoj Aziji *B. miyamotoi* nađena je u krpelja *Ixodes ovatus* i *Ixodes pavlovskyi* (12), a u sjevernoistočnoj Kini u *Haemaphysalis concinna* (20).

Glavni prirodni rezervoari *B. miyamotoi* su mali i srednje veliki šumski glodavci. U Hrvatskoj nađena je u prugastom poljskom mišu (*Apodemus agrarius*), žuto-grlom šumskom mišu (*Apodemus flavigollis*) i šumskoj rovki (*Sorex araneus*) (14), a u sjevernoistočnoj Americi u vrsta bjelonogi miš (*Peromyscus leucopus*) (12); u malog poljskog miša (*Apodemus argenteus*) u Japanu (13); te u poljskom mišu (*Apodemus spp.*), voluharici (*Myodes glareolus*) i vjeverica u Europi (21,22). *B. miyamotoi* prisutna je u ptica vrste velika sjenica (*Parus major*) i zelendor (*Carduelis chloris*) (22).

Prevalencija *B. miyamotoi* u ispitivanih krpelja u SAD-u varirala je od 0 % do 15,4%, u Češkoj od 0 % do 3,2 %, a najniža je nađena u Njemačkoj 1,8 % (18). U Rusiji prevalencija *B. miyamotoi* u krpelja *I. persulcatus* iznosila je 1 % do 16 % (9). Genotipizacijom sojeva *B. miyamotoi* iz krpelja *Ixodes* dokazana su tri genotipa: genotip 1 u izolatima iz Europe, genotip 2 na području SAD-a te genotip 3 u izolatima iz Japana (18-22). U Francuskoj *B. miyamotoi* iz krpelja *I. ricinus* (3 %) i voluharica *Myodes glareolus* (5,6 %) bila je istog genotipa kao u Nizozemskoj i ostalim dijelovima zapadne Europe (21).

Istraživanja seroprevalencije *B. miyamotoi* u SAD-u pokazala su prisutnost protutijela u 1 % zdrave populacije, 3,2 % bolesnika sa suspektnom lajmskom boreliozom i u 21 % bolesnika s vrućicom u kasno proljeće i ljeto (23). Slični rezultati nađeni su u Nizozemskoj gdje je zabilježena seroprevalencija *B. miyamotoi* od 2 % među dobrovoljnim davateljima krvi, 10 % u šumskih radnika, 14,6 % u bolesnika sa sumnjom na anaplasmozu te 7,4 % s lajmskom boreliozom (24).

Prvi klinički slučajevi infekcije *B. miyamotoi* opisani su u Rusiji 2011. godine (9). Usljedili su opisi bolesnika u SAD-u (23,25-29), Japanu (30), Kini (20) i Europi (31-33).

### KLINIČKA SLIKA INFKECIJE *B. MIYAMOTOI*

Od 2011. godine infekcija *B. miyamotoi* opisana je u više od 150 bolesnika. Bolest se većinom manifestirala

kao febrilno stanje nalik gripi s visokom temperaturom ( $38,0 - 39,5^{\circ}\text{C}$ ) praćenom zimicom, znojenjem, umorom, mučninom, umjerenom do teškom glavoboljom, gubitkom tjelesne težine, ukočenošću vrata te mialgijom i artralgijom. Simptomi su se pojavili 3 do 40 dana (medijan 10 - 14 dana) nakon ugriza krpelja. U manje od 10 % bolesnika opisani su bolovi u trbuhi, grlobolja, kašalju, limfadenopatija, poremećaj u hodu, neurokognitivni poremećaji, osip te 2 ili 3 epizode povratne vrućice. Oko 25 % pacijenata s težom kliničkom slikom zahtijevalo je hospitalizaciju. U krvnoj slici dominirali su neutropenijski trombocitopenija uz prisutnu proteinuriju i blaže povišene jetrene transaminaze. Klinički simptomi ovisili su o imunosnom statusu bolesnika te postojanju istovremene infekcije drugog uzročnika, najčešće lajmske borelioze ili anaplastazmoze (9,20,23,26-30,33).

Imunokompromitirani bolesnici pokazuju povećani rizik za zahvaćanje SŽS-a i razvoj neuroloških simptoma. Među prvim kliničkim prikazima opisani su bolesnici s non-Hodgkinovim (25) i B-staničnim limfomom (31) kod kojih su se razvili simptomi meningoencefalitisa. Oba bolesnika imala su u statusu kod prijama progresivni pad kognitivnih funkcija i nestabilan hod tijekom više mjeseci bez vrućice. Treći opisani slučaj infekcije SŽS-a bila je bolesnica s non-Hodgkinovim limfomom (32) koja se manifestirala glavoboljom praćenom vrtoglavicom i povraćanjem u trajanju od 5 dana. Navodila je dva ugriza krpelja jedan mjesec prije pojave simptoma. U svih su bolesnika u likvoru zabilježene limfocitna pleocitoza i povišena koncentracija proteina. Nakon provedene terapije bolesnici su se oporavili bez komplikacija.

## DIJAGNOSTIKA INFEKCIJE *B. MIYAMOTOI*

Infekcija *B. miyamotoi* dolazi diferencijalno dijagnostički u obzir kod pacijenta s nejasnom akutnom febrilnom bolesti u doba aktivnosti krpelja. Najčešće prisutni simptomi poput vrućice, umora i glavobolje nisu patognomonični i pojavljuju se i kod drugih krpeljom prenosivih bolesti (anaplastazma, lajmska bolest bez razvoja eritema, babezioza, KME) i kod akutnih virusnih infekcija, pa su za potvrdu kliničke dijagnoze potrebeni specifični laboratorijski testovi. Prema učestalosti i vjerojatnosti infekcije *B. miyamotoi* potrebno je prvo isključiti najčešće uzročnike, a zatim pokušati dokazati rijetke patogene, budući da dijagnostika nije komercijalno dostupna.

Dijagnostika započinje mikroskopiranjem krvnog razmaza i uzimanjem uzorka za PCR i serološku dijagnostiku (9,12). Ako u krvi ima  $\geq 10^4/\text{mL}$  spiroheta, *B. miyamotoi* se može identificirati pretragom krvnog

razmaza obojanog po Giemsi ili Writhu. Kod sumnje na meningitis ili meningoencefalitis mikroskopira se sediment likvora. U gustoj kapi obojenoj akridin oranžom mogu se identificirati spirohete i pri manjoj bakterijemiji. Pokretne spirohete mogu se otkriti iz krvi mikroskopski u tamnom polju (12).

U rijetkim posebno opremljenim znanstvenim laboratorijima *B. miyamotoi* može se izolirati u staničnim kulturama ili inokulacijom u laboratorijske miševe (34,35).

Dosadašnji klinički slučajevi infekcije *B. miyamotoi* većinom su dokazani molekularnim metodama nakon isključenja drugih krpeljima prenosivih bolesti. Opisano je nekoliko PCR testova za detekciju *B. miyamotoi* iz pune krvi, plazme, likvora i tkiva koji koriste početnice specifične za 16S rRNK te za *flaB* i *glpQ* gene. U pacijenata s meningoencefalitom *B. miyamotoi* dokazana je nalazom spiroheta u likvoru, pozitivnim nalazom PCR za 16S rRNK i *flagelin* gene te amplifikacijom i sekvensiranjem *glpQ* i *p66* gena. U bolesnice u Njemačkoj sekvensiranjem 16S rRNK i *flaB* gena te filogenetskom analizom šest gena (*clpA*, *clpX*, *pepX*, *pyrG*, *recG*, *rplB*) identificirana je *B. miyamotoi* europskog genotipa 1 (12,25,31,32).

*B. miyamotoi* se jako teško kultivira, a serološki testovi nisu komercijalno dostupni. Različite istraživačke skupine koristile su različite antigene za određivanje specifičnih protutijela. Najčešće se testovi temelje na rekombinantnom GlpQ proteinu ("gycerophosphodiester phosphodiesterase protein") (12,36). Kliničko značenje ovih testova je u tome što pacijenti s lajmskom boreliozom ne reagiraju križno s proteinima GlpQ, budući da *B. burgdorferi*, kao i vrste *Anaplasma*, *Babesia* i *Ehrlichia*, nemaju gen za protein GlpQ. Međutim, u 10 % serumu pacijenata s *B. miyamotoi* nađena su protutijela i na *B. burgdorferi*. Razlozi dvostrukog odgovora mogu biti prethodna infekcija *B. burgdorferi*, akutna koinfekcija s *B. burgdorferi*, lažno pozitivna reakcija testa i/ili križna reaktivnost protutijela izazvanih *B. miyamotoi* na jedan ili više antigena *B. burgdorferi*, budući da geni *B. miyamotoi* kodiraju homologe za mnoge proteine *B. burgdorferi*, uključujući proteine flagelin *FlaB* i *GroEL*, *P66* protein vanjske membrane i *BmpA* (*P39*) membranski protein (12,36). Kao potencijalni antigeni za testove identificirani su i promjenjivi glavni proteini „variable major proteins – VMPs“ (37).

## LIJEČENJE INFEKCIJE *B. MIYAMOTOI*

Preporuke za liječenje infekcije *B. miyamotoi* temelje se na objavljenim pojedinačnim kliničkim prikazima bolesnika te preporukama za liječenje lajmske borelio-

ze. Doksiciklin je najčešće propisivani antibiotik u većine pacijenata s infekcijom *B. miyamotoi* (9,20,23,26-30,33). S obzirom da se diferencijalno dijagnostički ne može isključiti lajmska borelioza ili anaplasmoza doksiciklin je dobar inicijalni izbor, jer djeluje na sve navedene uzročnike. Amoksiciklin i cefuroksim koriste se za liječenje djece, trudnica i dojilja kod kojih je davanje doksiciklina i drugih tetraciklina kontraindikirano. Pretpostavlja se da bi učinkoviti mogli biti i makrolidi (azitromicin), iako se, prema iskustvu s lajmskom boreliozom, prednost treba dati doksiciklinu i beta-laktamskim antibioticima. Kod bolesnika s meningoencefalitisom i hospitaliziranih bolesnika s težom kliničkom slikom preporuča se intravensko давanje ceftriaxona ili penicilina G u trajanju od 2 do 4 tjedna. Liječenje imunokompromitiranih bolesnika preporuča se provesti kontinuirano tijekom 28 dana (25,31,32). Rezultati studija o osjetljivosti na antibiotike mišjih, krpeljnih i kliničkih izolata *B. miyamotoi* pokazali su *in vitro* dobru osjetljivost *B. miyamotoi* na doksiciklin, ceftriaxon i azitromicin, rezistenciju na amikacin te smanjenu osjetljivost na amoksicilin u odnosu na *B. burgdorferi s. l.* (38,39). Kao i kod lajmske borelioze, fluorokinoloni, aminoglikozidi i prva generacija cefalosporina smatraju se neučinkovitim za liječenje infekcije *B. miyamotoi* (12).

## BORRELIA MAYONII

Uz ranije poznate uzročnike lajmske bolesti, borelije kompleksa *B. burgdorferi s. l.* (*B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi s.s.*) koji se opisuju često, ali i znatno rjeđe – *B. bavariensis*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. spilmani*, kao mogući patogen otkrivena je *Borrelia mayonii*. *B. mayonii* dokazana je 2016. godine u Klinici Mayo u Minnesoti u šest bolesnika s kliničkom slikom lajmske borelioze (40-42).

U ljeto 2013. godine u dvoje djece s kliničkom slikom lajmske borelioze rutinskim testiranjem krvi metodom PCR dobiveni su netipični rezultati koji nisu odgovarali krivuljama ni za jednu *B. burgdorferi s. l.* Nakon tog otkrića provedeno je istraživanje 100 545 uzoraka (puna krv, sinovijska tekućina, likvor, uzorci tkiva) bolesnika sa simptomima lajmske borelioze sakupljenih u razdoblju od 2003. do 2014. godine. Neuobičajeni PCR nalaz nađen je u još četiri bolesnika (tri uzorka krvi i jedan uzorak sinovijske tekućine). Sekvencioniranjem 16S rRNK i dodatnom genskom analizom identificiran je novi genospecijes *B. burdorferi s. l.* koji su istraživači nazvali *B. mayonii*. PCR nalaz karakterističan za *B. mayonii* nije zabilježen u uzorcima bolesnika iz ostalih država SAD-a u razdoblju od 2012. do 2014. godine ni u uzorcima bolesnika uzetih prije 2012. godine (40).

*Borrelia mayonii* izolirana je dosada samo u krpelja *I. scapularis* na području SAD-a u državama Minnesota, Wisconsin i Sjeverna Dakota (40,43). Prevalencija *B. mayonii* u krpelja *I. scapularis* sakupljenih tijekom 2013. i 2014. godine na dvije lokacije u Wisconsinu bila je oko 3 % (0,6 % - 4,9 %). U krpelja *I. scapularis* sakupljenih u razdoblju od 2004. do 2007. godine *B. mayonii* nije nađena (40). Istraživanja krpelja *I. ricinus* na području Europe nisu otkrila prisutnost *B. mayonii* (44).

Kao potencijalni rezervoari *B. mayonii* u Minnesoti navode se bjelonogi miš (*Peromyscus leucopus*) i američka crvena vjeverica (*Tamiasciurus hudsonicus*) (45).

## KLINIČKA SLIKA INFKECIJE *B. MAYONII*

Šest bolesnika s dokazanom infekcijom *B. mayonii* bili su stanovnici Minnesote, Sjeverne Dakote i Wisconsina, prosječne dobi 36 godina (10 do 67 godina), četiri muškog spola. Pet bolesnika klinički se prezentiralo akutnom febrilnom bolesti s glavoboljom, mučninom i povraćanjem, simptomima koji nisu karakteristični za lajmsku boreliozu. Jedan bolesnik bio je afebrilan, a prezentirao se s unilateralnom boli i oteklinom lijevog koljena u trajanju od mjesec dana. Tri bolesnika imala su neurološke simptome (poremećaj govora, somnolencija, vizualni poremećaji). Kožne promjene nađene su u četiri bolesnika: dvoje je imalo difuzni makulozni osip lica, trupa i gornjih ekstremiteta, jedan lokaliziran makulu na nozi, a jedan disseminirane kožne promjene slične *erythema migrans*. Dva bolesnika zahtijevala su hospitalizaciju. U laboratorijskim nalazima nađena je leukopenija, blaga trombocitopenija i povišene jetrene transaminaze. Svi su bolesnici registrirani u razdoblju od svibnja do srpnja. Dvoje je imalo epidemiološki podatak o ugrizu krpelja 13 do 30 dana od početka simptoma (40).

## DIJAGNOSTIKA INFKECIJE *B. MAYONII*

Uzorci krvi pet bolesnika uzeti su 1 - 4 dana od početka bolesti, dok je kod bolesnika s oteklinom koljena sinovijska tekućina uzeta 34 dana nakon početka bolesti. Rutinsko testiranje provedeno je PCR metodom za dokaz gena *oppA1* ("plasminogen binding protein"), koji je karakterističan za uzročnike lajmske borelioze i ne detektira borelije uzročnike povratne vrućice. U uzorcima krvi bolesnika srednja vrijednost kopija *oppA1* bila je 180 puta veća nego u uzorcima krvi bolesnika koji su bili pozitivni na *B. burgdorferi s. s.* *B. mayonii* identificirana je sekvencioniranjem 16S rRNK i daljnjom genskom analizom.

Dva uzorka krvi bila su dostupna za mikroskopiranje i kultivaciju. Borelije se općenito mogu uzgojiti u kompleksnim tekućim podlogama, a najčešće se upotrebljava modificirana podloga BSK (Barbour-Stoenner-Kelly). Zbog sporog umnožavanja *B. burgdorferi* s.l. kultivacija je vrlo zahtjevna i dugotrajna metoda koja traje više tjedana. Infekcija *B. mayonii* ima neočekivano visoku spirohetemiju kod akutnih bolesnika za razliku od uzročnika lajmske borelioze. Pokretne spirohete *B. mayonii* videne su mikroskopski u jednom uzorku krvi, a iz oba uzroka uspješno su kultivirane nakon 16 dana inkubacije (40).

Seroški testovi za detekciju *B. mayonii* nisu komercijalno dostupni.

### LIJEČENJE INFEKCIJE *B. MAYONII*

Prema smjernicama za liječenje lajmske borelioze, bolesnici s *B. mayonii* liječeni su doksiciklinom, a dvoje djece liječeno je ceftriaxonom i amoksicilinom. Liječenje je trajalo od 2 do 4 tjedna. Četiri bolesnika se u potpunosti oporavilo, jedan s raniye dijagnosticiranom anemijom navodio je simptome kroničnog umora, a bolesnik s artritisom imao je bol u koljenu još 6 mjeseci nakon provedene terapije (40).

### ZAKLJUČAK

*B. miyamotoi* dokazana je u glodavaca u Hrvatskoj i premda još nije nađena u krpelja *Ixodes* spp. kao vektorima, moguća je u područjima gdje se pojavljuje lajmska borelioza. Otkriti *B. miyamotoi* kao uzročnika bolesti nije jednostavno, jer ne postoje komercijalni testovi. Premda nije rutinski dostupna, molekularna dijagnostika mogla bi se provesti uz prethodni dogovor s mikrobiološkim laboratorijem nakon što se dijagnosticiraju mogući značajno češći patogeni te evaluiraju klinički, anamnistički i epidemiološki podatci prema kojima se definira rizik za infekciju *B. miyamotoi* i to u prvom redu u imunokompromitiranih bolesnika s meningoencefalitisom. Prema opisanim kliničkim slučajevima liječenje infekcije *B. miyamotoi* jednakovo je kao za druge krpeljima prenosive bakterijske bolesti sa sličnim simptomima, a budući da se ne može isključiti ni mogućnost samoizlječenja, infekcija *B. miyamotoi* može proći neotkriveno i nedokazano.

Prema dosadašnjim istraživanjima *B. mayonii* nije dokazana u krpelja ni glodavaca u Europi, pa nije vjerojatni uzročnik bolesti u Hrvatskoj, a mogla bi se naći samo slučajno u osoba koje su boravile u endemskim područjima SAD-a.

### LITERATURA

1. Đaković Rode O, Ružić-Sabljić E. Lyme borelioza – diferenциjalno dijagnostičke poteškoće u interpretaciji seroloških rezultata. Infektol glasn 2002; 22: 45-9.
2. Maretic T. Erythema migrans. Medicus 2008; 17: 71-83.
3. Đaković Rode O. Lyme borelioza – dijagnostika. Pediatr Croat 2011; 55 (Supl. 1): 57-66.
4. Beck R. Vektorima prenosive bakterijske i parazitarne zoonoze. U: Znanstveno stručni simpozij: Klasične bakterijske i parazitske zoonoze - što nas očekuje? 2015 Oct 22; Zagreb, Hrvatska, Zbornik radova 60-5.
5. Beck R, Habrun B, Bosnić Š i sur. Identification of pathogens in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* from public gardens in Zagreb, Croatia; 12th International Conference on Lyme Borreliosis and other tick-borne diseases, 2010 Sep 26-29; Ljubljana, Slovenia, Book of Abstracts 95.
6. Stupica D, Lusa L, Ružić-Sabljić E, Cerar T, Strle F. Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days. Clin Infect Dis 2012; 55: 343-50.
7. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP i sur. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 69-79.
8. Barbour AG, Adeolu M, Gupta RS. Division of the genus *Borrelia* into two genera (corresponding to Lyme disease and relapsing fever groups) reflects their genetic and phenotypic distinctiveness and will lead to a better understanding of these two groups of microbes (Margos et al. (2016) There is inadequate evidence to support the division of the genus *Borrelia*. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. Doi: 10.1099/ijsem.0.001717) Int J Syst Evol Microbiol 2017; 67: 2058-67.
9. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM i sur. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. Emerg Infect Dis 2011; 17: 1816-23.
10. Krause PJ, Hendrickson JE, Steeves TK, Fish D. Blood transfusion transmission of the tick-borne relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in mice. Transfusion 2015; 55: 593-7.
11. Nadelman RB, Wormser GP, Sherer C. Blood transfusion associated relapsing fever. Transfusion 1990; 30: 380-1.
12. Krause PJ, Fish D, Narasimhan S, Barbour AG. *Borrelia miyamotoi* infection in nature and in humans. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 631-39.
13. Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y i sur. Genetic and Phenotypic Analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., Isolated from the Ixodid Tick *Ixodes persulcatus*, the Vector for Lyme disease in Japan. Int J System Bacteriol 1995; 45: 804-10.
14. Tadin A, Tokarz R, Markotić A i sur. Molecular Survey of Zoonotic Agents in Rodents and Other Small Mammals in Croatia. Am J Trop Med Hyg 2016; 94: 466-73.
15. Scoles GA, Papero M, Beati L, Fish D. A relapsing fever group spirochete transmitted by *Ixodes scapularis* ticks. Vector Borne Zoonotic Dis 2001; 1: 21-34.

16. Bunikis J, Tsao J, Garpmo U i sur. Typing of *Borrelia* relapsing fever group strains. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1661-4.
17. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP i sur. *Borrelia miyamotoi* sensu lato seroreactivity and seroprevalence in the Northeastern United States. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1183-90.
18. Crowder CD, Carolan HE, Rounds MA i sur. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks in Europe and the United States. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1678-82.
19. Ravagnan S, Tomassone L, Montarsi F i sur. First detection of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes ricinus* ticks from northern Italy. *Parasit Vectors* 2018; 11: 130.
20. Jiang B, Jia N, Jiang J i sur. *Borrelia miyamotoi* Infections in Humans and Ticks, Northeastern China. *Emerg Infect Dis* 2018; 24: 236-41.
21. Cosson JF, Michelet L, Chotte J i sur. Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. *Parasit Vectors* 2014; 7: 233.
22. Wagemakers A, Jahfari S, de Wever B i sur. *Borrelia miyamotoi* in vectors and hosts in The Netherlands. *Ticks Tick Borne Dis* 2017; 8: 370-4.
23. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP i sur. Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. *New Engl J Med* 2013; 368: 291-3.
24. Jahfari S, Herremans T, Platonov AE i sur. High seroprevalence of *Borrelia miyamotoi* antibodies in forestry workers and individuals suspected of human granulocytic anaplasmosis in the Netherlands. *New Microbes New Infect* 2014; 2: 144-9.
25. Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP, Telford SR 3rd. Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an immunocompromised patient. *New Engl J Med* 2013; 368: 240-5.
26. Chowdri HR, Gugliotta JL, Berardi VP i sur. *Borrelia miyamotoi* infection presenting as human granulocytic anaplasmosis: a case report. *Ann Intern Med* 2013; 159: 217.
27. Telford SR 3rd, Goethert HK, Molloy PJ i sur. *Borrelia miyamotoi* disease: neither Lyme disease nor relapsing fever. *Clin Lab Med* 2015; 35: 867-82.
28. Molloy PJ, Telford SR 3rd, Chowdri HR i sur. *Borrelia miyamotoi* disease in the Northeastern United States: a case series. *Ann Intern Med* 2015; 163: 91-8.
29. Jobe DA, Lovrich SD, Oldenburg DG, Kowalski TJ, Calilister SM. *Borrelia miyamotoi* infection in patients from upper midwestern United States, 2014–2015. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1471-3.
30. Sato K, Takano A, Konnai S i sur. Human infections with *Borrelia miyamotoi*, Japan. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1391-3.
31. Hovius JW, de Wever B, Sohne M i sur. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *Lancet* 2013; 382: 658.
32. Boden K, Lobenstein S, Hermann B, Margos G, Fingerle V. *Borrelia miyamotoi*-Associated Neuroborreliosis in Immunocompromised Person. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1617-20.
33. Hoornstra D, Koetsveld J, Sprong H, Platonov AE, Hovius JW. *Borrelia miyamotoi* Disease in an Immunocompetent Patient, Western Europe. *Emerg Infect Dis* 2018; 24: 1770-2.
34. Margos G, Stockmeier S, Hizo-Teufel C i sur. Long-term in vitro cultivation of *Borrelia miyamotoi*. *Ticks Tick Borne Dis* 2015; 6: 181-4.
35. Wagemakers A, Oei A, Fikrig MM, Miellet WR, Hovius JW. The relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* is cultivable in a modified Kelly-Pettenkofer medium, and is resistant to human complement. *Parasit Vectors* 2014; 7: 418.
36. Krause PJ, Carroll M, Fedorova N i sur. Human *Borrelia miyamotoi* infection in California: Serodiagnosis is complicated by multiple endemic *Borrelia* species. 2018; PLoS ONE 13(2): e0191725.
37. Wagemakers A, Koetsveld J, Narasimhan S i sur. Variable Major proteins as targets for specific antibodies against *Borrelia miyamotoi*. *J Immunol* 2016; 196: 4185-95.
38. Koetsveld J, Draga ROP, Wagemakers A i sur. *In Vitro* Susceptibility of the Relapsing-Fever Spirochete *Borrelia miyamotoi* to Antimicrobial Agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(9) e00535-17.
39. Koetsveld J, Manger A, Hoornstra D i sur. *In vitro* Antimicrobial Susceptibility of Clinical Isolates of *Borrelia miyamotoi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(7) e00419-18.
40. Pritt BS, Mead PS, Johnson DK i sur. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 556-64.
41. Auwaerter PG. What clinicians should know about the new Lyme species. *Medscape*, Mar 01, 2016.
42. Beasley D. U.S. researchers find new bacterial species that cause Lyme disease. *Medscape*, Feb 08, 2016.
43. Dolan MC, Breuner NE, Hojgaard A i sur. Transmission of the Lyme Disease Spirochete *Borrelia mayonii* in Relation to Duration of Attachment by Nymphal *Ixodes scapularis* (Acar: Ixodidae). *J Med Entomol* 2017; 54: 1360-4.
44. Boyer PH, De Martino SJ, Hansmann Y i sur. No evidence of *Borrelia mayonii* in an endemic area for Lyme borreliosis in France. *Parasit Vectors* 2017; 10: 282.
45. Johnson TL, Graham CB, Hojgaard A i sur. Isolation of the Lyme Disease Spirochete *Borrelia mayonii* From Naturally Infected Rodents in Minnesota. *J Med Entomol* 2017; 54: 1088-92.

## S U M M A R Y

### ARE BORRELIA MIYAMOTOI AND BORRELIA MAYONII POSSIBLE PATHOGENS IN CROATIA?

N. CETINIĆ BALENT<sup>1</sup>, R. MIKULIĆ<sup>1</sup> and O. ĐAKOVIĆ RODE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dr. Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases, Department of Clinical Microbiology, Division of Medical Virology, Zagreb and <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb, Croatia

*Borrelia (B.) miyamotoi* belongs to the group of relapsing fever borrelia and is transmitted by the same ticks (*Ixodidae*) as *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia* species and tick-borne flaviviruses. *B. miyamotoi* was detected in small rodents in Croatia. In Europe, *B. miyamotoi* infections are not common, and mainly present as febrile illness with chills, sweats, headache, fatigue, myalgias and arthralgias. In immunocompromised patients, the disease may be severe with meningoencephalitis. *B. miyamotoi* diseases have been diagnosed with molecular methods after excluding other tick-borne diseases. Serological assays based on recombinant *B. miyamotoi* GlpQ protein used in published serological studies are not commercially available. After detailed clinical and microbiological evaluation, the possible *B. miyamotoi* infection in Croatia can be diagnosed with in-house methods. *Borrelia (B.) mayonii* has only been detected among few patients and *Ixodes scapularis* ticks in the United States so far. There is no evidence for *B. mayonii* in Europe. Patients with *B. mayonii* infection had febrile illness with rash and probable neurological symptoms. The diagnosis of *B. mayonii* infection was defined by detection of spirochetes in peripheral blood with culture isolation, microscopic smears, and polymerase chain reaction method. Serological tests for *B. mayonii* are not commercially available. Treatment recommendations for *B. miyamotoi* and *B. mayonii* infections are based on the published case reports and recommendations for treatment of Lyme disease. After antimicrobial treatment, all patients recovered without complications.

**Key words:** *Borrelia miyamotoi*, *Borrelia mayonii*, *Ixodes* spp. ticks, relapsing fever, Lyme borreliosis, Croatia



## POSEBNOSTI KOAGULACIJE KOD DJECE

ERNEST BILIĆ<sup>1</sup> i GABRIJELA IVANKOVIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za pedijatriju, Zavod za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Zagreb i <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Hrvatska Zagreb

Krvarenja i tromboembolije se pojavljuju kod djece i kod odraslih. Razlog tome mogu biti prirođeni ili stičeni poremećaji. Fiziologija koagulacije i fibrinolize se značajno razlikuje u novorođenčadi i manje djece, od koagulacije i fibrinolize starije djece i odraslih osoba. Sazrijevanjem i rastom djeteta te razlike nestaju. Zbog značajnih fizioloških razlika funkcije trombocita i koncentracije čimbenika koji sudjeluju u koagulaciji i fibrinolizi novorođenčad je istovremeno skloni i krvarenju i nastanku tromboze. Ova dva stanja su kod novorođenčadi međusobno uskladjeni. Nastanku tromboza kod novorođenčadi pogoduju središnji venski kateteri, sepsa, bolesti jetre, upala i poremećaji tjelesnih tekućina. Hemofilije su najčešće bolesti kod kojih se javljaju opsežna krvarenja. Na njih treba misliti u slučaju nenadanog krvarenja ili pozitivne obiteljske anamneze. U kasnijoj dobi na hemofiliju se mora pomisliti kod dječaka koji pojačano krvare nakon invazivnih postupaka ili traume. Profilaktičko liječenje hemofiličara je postao zlatni standard liječenja i treba započeti što ranije da se prevenira nastanak oštećenja zglobova. Djeca s poremećajima zgrušavanja krvi trebala bi biti podrobno klinički i laboratorijski obrađena da bi se moglo provesti ispravno liječenje. To značajno smanjuje mogućnost nastanka komplikacija i dugoročnih posljedica.

**Ključne riječi:** koagulacija, djeca

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Ernest Bilić, dr. med.  
Zavod za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i  
Kliničkog bolničkog centra Zagreb,  
Kišpatićeva 12  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: ernest.bilic@mef.hr

Organizam djeteta se osim veličinom značajno razlikuje od odraslog organizma i po posebnostima različitih fiziološki procesa.

Fiziološki procesi se razvijaju postupno od trenutka nastanka embrija, pa preko fetalnog do novorođenčackog razdoblja. Pri tome se događaju složena bio-kemijska i fizioška zbivanja koja obuhvaćaju brojne promjene strukture, funkcije i reaktivnosti pojedinih tkiva i organa, te njihovo prilagođavanje uvjetima okoline u kojoj dijete živi. Navedene kvalitativne promjene, diferenciranje i sazrijevanje odražavaju međudjelovanje naslijeđenih genetskih faktora na jednoj i stičenih okolinskih faktora na drugoj strani.

Najpoznatiji prirođeni koagulacijski poremećaji kod djece su hemofilije, skupina bolesti koje se nasljeđuju X-vezano zbog mutacije gena za proizvodnju faktora VIII (hemofilija A) ili faktora IX zgrušavanja krvi (hemofilija B). Budući da muškarci imaju samo jedan

X-kromosom, oni su za gene na tom kromosomu – hemizigoti. U slučaju da se od majke naslijedi X-kromosom na kojem se nalazi patološki gen u tom slučaju kod njenog sina dolazi do X-vezanog recessivnog obilježja ili bolesti, u ovom slučaju hemofilije. Kćeri majki s patološkim genom na jednom X kromosomu klinički ne eksprimiraju bolest, jer na drugom X kromosomu imaju uredan gen za sintezu faktora VIII ili IX zgrušavanja krvi.

Fiziologija koagulacije i bolesti hemostaze imaju drugačiju kliničku sliku i liječenje u djece i odraslih. Tijekom godina povećava se prezivljjenje prijevremeno rođene djece tako da sada prezivljavaju i djeca gestacijske dobi 23-24 tjedna. To prezivljavanje donosi i čitav niz problema s kojima se susreću liječnici koji o njima skrbe. Nezrelost brojnih organskih sustava, pa i sustava hemostaze, izazov su u njihovu liječenju. Najčešći problemi nedonoščadi vezani su za respiratorni sustav i infektivne komplikacije, a nakon navedenog slijede

brojni koagulacijski poremećaji. Nedonoščad su zbog manjka prokoagulantnih faktora sklona krvarenju, ali i patološkom zgrušavanju zbog manjka antitrombina III i proteina C (1).

Promatrajući cijelovitu pedijatrijsku populaciju djeca imaju češće simptome pojačanog krvarenja, a poprilično rijetko tromboembolijske komplikacije. Velik dio djece sa sklonošću krvarenju se podrobno ispitanom anamnezom i valjanim kliničkim pregledom mogu razvrstati u skupinu koju ne treba dalje obrađivati.

Ozljede stijenke krvne žile i krvarenje aktiviraju sustav zaustavljanja krvarenja – hemostazu. Kada je ozljeda krvne žile malena, dostačna je konstrikcija stijenke krvne žile, a ako je ozljeda veća, potrebna je i aktivacija trombocita. Čitav proces započinje kontrakcijom muskulature oštećene krvne žile i vrlo brzo dolazi do aktivacije trombocita koji postaju ljepljivi. Da bi se trombociti mogli „zalijepiti“ na oštećenu stijenku krvne žile potreban im je von Willebrandov faktor koji poput mosta spaja, s jedne strane, subendotelni kolagen stijenke krvne žile, a s druge strane aktivirane trombocite. Postupno se trombociti slijedu i nastaje primarni trombocitni čep čime se završava primarna hemostaza.

Nedostatak vWF je najčešća bolest zgrušavanja. Pretpostavlja se da oko 1 % populacije ima blaži oblik te bolesti. Von Willebrandova bolest se javlja u 3 oblika.

Tip 1 von Willebrandove bolesti ima najblažu kliničku sliku i najčešći klinički simptomi su epistaks i menaragije kod djevojčica u tinejdžerskoj dobi koje se pojavljuju najčešće već od prve menstruacije. Ozbiljnije kliničke manifestacije vezane su uz tip 2 i tip 3 ove bolesti koje se pojavljuju u ranijoj životnoj dobi; tako su za tip 2 karakteristična gastrointestinalna krvarenja, dok su uz tip 3 vezana osim gastrointestinalnih i krvarenja u zglobove što nas diferencijalno dijagnostički usmjerava prema hemofiliji. Zbog gotovo potpunog manjka von Willebrandova faktora (vWF) u tipu 3 posljedica je i značajan nedostatak faktora VIII koji se nevezan na vWF ubrzano razgrađuje i gubi svoju hemostatičku funkciju.

Klinička slika von Willebrandove bolesti karakterizirana je mukokutanim krvarenjima poput većih ili manjih modrica tijekom čitavog života i krvarenjima iz sluznica. Bitno je uočiti nastanak petehija, purpure ili hematoma. Pojava petehija upućuje i na druge bolesti primarne hemostaze poput trombocitopenije. Pri kliničkoj prezentaciji hematoma diferencijalno dijagnostički se mora uzeti u obzir i manjak određenih faktora koagulacije. Tip 3 von Willebrandove bolesti i ponekad tip 2N klinički se mogu očitovati krvarenjem u zglobove i meka tkiva.

Epistaks i krvarenja unutar usne šupljine su najčešća krvarenja u sluznice. Epistaks u pedijatrijskoj populaciji karakterističnog je podrijetla - iz najdistalnijeg dijela nosne sluznice, tj. lokusa Kiesselbachi što diferencijalno dijagnostički upućuje na vestibulitis, atopiju, ali i von Willebrandovu bolest. Epistaks se očituje krvarenjem iz obje nosnice trajanja dužeg od 10 do 15 minuta koje ne prestaje spontano i nema epidemiološku karakteristiku sezonskog pojавljivanja. Krvarenja u usnoj šupljini su najčešće krvarenja iz gingive koja nastaju i pri najmanjoj traumi (npr. pri korištenju zubnog konca). Osim navedenog, učestala su i krvarenja nakon vađenja zuba i nakon tonzilektomije. Kod djece je posebno važno razdoblje mijenjanja mliječnih zuba i rasta trajnih (što traje gotovo 6 do 7 godina!) (2).

Pri blagim oblicima von Willebrandove bolesti nestroidni protuupalni lijekovi poput ibuprofena mogu potaknuti krvarenje. Negativna osobna anamneza krvarenja ne isključuje dijagnozu von Willebrandove bolesti u bolesnika koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu; to je stoga što se čak i neki autosomno dominantni oblici ove bolesti ne očituju jednakom među članovima, ali ni među generacijama iste obitelji. Menoragija se ne pojavljuje prije puberteta. Kod žena s menoragijom zabilježena je visoka prevalencija (13-20 %) blagih poremećaja krvarenja.

Razina von Willebrandova faktora je najniža u početku dojeničke dobi i godinama se povećava za oko 1 % svake dvije godine sve do 15. godine kada se vrijednosti tog faktora stabiliziraju (3).

Istdobno s nastankom primarnog ugruška („trombotičnog čepa“) aktiviraju se do tada neaktivni proteini u krvnoj plazmi koji se nazivaju faktori koagulacije. Njihova je aktivacija stupnjevita („kaskadna“), tj. jedan faktor aktivira idući dok se ne stvori fibrinska mrežica - završna faza u zaustavljanju krvarenja.

Na cijeli proces djeluje niz faktora koji kontroliraju sustav koagulacije da ne dođe do pretjeranog stvaranja ugrušaka. Ti inhibitori koagulacije su antitrombin III, protein C, protein S te inhibitor tkivnog faktora unutarnjeg puta zgrušavanja (4).

Kad nedostaje neki faktor koagulacije dolazi do krvarenja i gubitka krvi, a s druge strane, ako nema inhibitora kogulacije ili su oni neučinkoviti, može doći do pretjeranog zgrušavanja i nastanka tromboze. Faktori koagulacije se sintetiziraju u jetri i u endotelu krvnih žila. Čitav opisani proces nakon aktivacije teče istodobno, ali zbog lakšeg razumijevanja proces zgrušavanja je podijeljen u tri faze.

Da ne bi došlo do nekontroliranog zgrušavanja, količina trombina smanjuje se nakon 10 minuta. Trombin

je neobično bitan u sustavu zgrušavanja jer sudjeluje i u primarnoj hemostazi i potpomaže agregaciju trombocita, a čini se da ima djelovanje u svim dijelovama koagulacijskog procesa; ovisno o stanju endotela čak može djelovati i antikoagulacijski. Kada se pod utjecajem trombina započne stvarati fibrin i preko primarnog trombocitnog čepa formira se fibrinska mrežica, potreban je ponovno trombin koji aktivira F XIII čija je zadaća stabilizirati netom stvoreni ugrušak. Zadnja faza zgrušavanja je fibrinoliza, proces pomoću kojega plazmin (koji je nastao iz plazminogena pomoću tkivnog aktivatora plazminogena i alfa2 antiplazmina) „čisti“ višak fibrina iz novonastalog ugruška da bi mogao započeti proces epitelizacije oštećene krvne žile te se na taj način održava prohodnost krvne žile.

Čitav sustav zgrušavanja je jako dobro kontroliran. Zdrav endotel sprječava aktivaciju trombocita pomoću ADPaze, prostaciklina i prostaglandina, nitričnog oksida i „heparinu sličnih supstancija“ (koje stimuliraju antitrombin da inhibira nastanak trombina, aktivira

ciju F X i F VII). Budući da je tkivni faktor ključan za nastanak vanjskog puta zgrušavanja, on mora biti pod učinkovitom kontrolom inhibitora tkivnog faktora (engl. „TFPI – tissue factor pathway inhibitor“), a njemu raste koncentracija nakon davanja heparina. TFPI inhibira i F VII, F X i T F. Od ostalih proteina koji kontroliraju pretjerano zgrušavanje najbitniji je protein C; Aktivirani protein C inhibira F VIII, F V i F II.

U prvih šest mjeseci života djeca imaju drugačiju fiziologiju hemostaze od odraslih. U toj dobi kod djece se fiziološki javlja manjak čimbenika koji sudjeluju u nastanku ugruška i manjak čimbenika koji kontroliraju pretjerano zgrušavanje pa su u toj dobi češća i krvarenja i tromboze (tablica 1). Posebno je veća učestalost kod novorođenčadi (djeca u dobi do 28 dana) zbog njihovog nezrelog antikoagulacijskog sustava sa smanjenim aktivnostima antitrombina, proteina C i proteina S te smanjenim razinama plazminogena. Oko šestog mjeseca života razine ovih faktora izjednače se s normalnim vrijednostima kod odraslih (tablica 2).

Tablica 1.  
*Referentne vrijednosti koagulacijskih testova u zdrave, donešene dojenčadi u prvih 6 mjeseci života.*

	Dan 1		Dan 5		Dan 30		Dan 90		Dan 180		Odrasli	
	SV	R	SV	R	SV	R	SV	R	SV	R	SV	R
<b>PV(s)</b>	13,0	(10,1-15,9)	12,4	(10,0-15,3)	11,8	(10,0-14,3)	11,9	(10,0-14,2)	12,3	(10,7-13,9)	12,4	(10,8-13,9)
<b>APTV (s)</b>	42,9	(31,3-54,5)	42,6	(25,4-59,8)	40,4	(32,0-55,2)	37,1	(29,0-50,1)	35,5	(28,1-42,9)	33,5	(26,6-10,3)
<b>Fibrinogen (g/dL)</b>	2,83	(1,67-3,99)	3,12	(1,62-4,62)	2,70	(1,62-3,78)	2,43	(1,5-3,79)	2,51	(1,5-3,87)	2,78	(1,56-4,00)
<b>VIII (IU/mL)</b>	1,00	(0,5-1,78)	0,88	(0,5-1,54)	0,91	(0,5-1,57)	0,79	(0,5-1,25)	0,73	(0,5-1,09)	0,99	(0,5-1,49)
<b>vWF (IU/mL)</b>	1,53	(0,5-2,87)	1,40	(0,5-2,54)	1,28	(0,5-2,46)	1,18	(0,5-2,06)	1,07	(0,5-1,97)	0,92	(0,5-1,58)
<b>IX (IU/mL)</b>	0,53	(0,15-0,91)	0,53	(0,15-0,91)	0,51	(0,21-0,81)	0,67	(0,21-1,13)	0,86	(0,36-1,36)	1,09	(0,55-1,63)

SV – srednja vrijednost; R - raspon

Tablica 2.  
*Referentne vrijednosti inhibitora koagulacije u zdrave, donešene dojenčadi u prvih 6 mjeseci života.*

Inhibitor	Dan 1 (n)	Dan 5 (n)	Dan 30 (n)	Dan 90 (n)	Dan 180 (n)	Odrasli (n)
<b>AT-III (IU/mL)</b>	0,63±0,12 (58)	0,67±0,13 (74)	0,78±0,15 (66)	0,97±0,12 (60)	1,04±0,10 (56)	1,05±0,13 (28)
<b>Protein C (IU/mL)</b>	0,35±0,09 (41)	0,41±0,11 (44)	0,43±0,11 (43)	0,54±0,13 (44)	0,59±0,11 (52)	0,96±0,16 (28)
<b>Protein S (IU/mL)</b>	0,36±0,12 (40)	0,50±0,14 (48)	0,63±0,15 (41)	0,86±0,16 (46)	0,87±0,16 (49)	0,92±0,16 (29)

Tablice su adaptirane prema Mardešić D i sur, ur. Pedijatrija. 8 izd. Zagreb: Školska knjiga, 2016.

Kod djece su puno češći nasljedni od stečenih nedostataka pojedinih faktora zgrušavanja. Najčešće se javlja nedostatak F VIII zgrušavanja krv (hemofilija A) s incidencijom 1 novooboljeli na 10 000 poroda te nedostatak F IX (hemofilija B) s incidencijom u Hrvatskoj od 1 novooboljelog na 25 000 poroda. Skrb za hemofiličare je veliki izazov za pedijatre i u zadnjih desetak godina napravljen je značajan napredak u liječenju ove bolesti (5,6).

Tromboembolijski incidenti su najčešći u neonatalnoj i adolescentnoj dobi i to kod djece s intravaskularnim kateterima i malignim bolestima (7).

Fiziologija hemostaze u djece, posebice nedonoščadi i novorođenčadi značajno je drugačija nego u odraslih osoba. I u ovom slučaju se dokazuje da dijeti nije „mali čovjek“ te da pedijatrijsku patologiju treba pozorno proučavati. U ranom djetinjstvu najviše pozornosti privlače djeca s prirođenim nedostatkom F VIII

ili F IX zgrušavanja krvi. Uvođenjem profilaktičke terapije u rutinsku praksu značajno se poboljšala kvaliteta života djece s hemofilijom. Daljnji napredak je postignut pronalaskom faktora VIII i IX zgrušavanja krvi s produljenim djelovanjem te s tzv. „nesupstitucijskom“ terapijom kada se kod oboljelih s inhibitorima na F VIII ili F IX zgrušavanja daju monoklonska protutijela ili inhibitori antitrombina III. Razvoj genske terapije daje nadu da će se hemofilija jednoga dana moći i izlječiti.

Nedavno publicirana istraživanja o prepoznavanju von Willebrandove bolesti pokazuju da još uvjek ta bolest u velikog broja djece i adolescenata oboljelih od koagulopatija ostaje nedijagnosticirana (8,9) pa je stoga neophodno još bolje informiranje liječnika o problemima djece s poremećajima koagulacije.

#### LITERATURA

1. Berndt MC, Metharom P, Andrews RK Primary haemostasis: newer insights. *Haemophilia* 2014; 20(suppl 4): 15-22.
2. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2067-80.
3. Rodriguez V, Warad D. Pediatric Coagulation Disorders. *Pediatr Rev* 2016; 37: 279-91.
4. Van Herrewegen F, Meijers JCM, Peters M, Van Ommen CH. The bleeding child. Part II Disorders of secondary hemostasis and fibrinolysis. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 212-14.
5. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, Svahn J, Molinari AC. Hemophilia care in the pediatric age. *J Clin Med* 2017; 19:6 pii: E54. doi: 10.3390/jcm6050054
6. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016; 388: 187-97.
7. Jaffray J, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. *Pediatr Blood Canc* 2018; 65(3). doi: 10.1002/pbc.26881. Epub 2017 Nov 8.
8. Amanda EJ, Vesely SK, Koch T, Campbell J, O'Brien SH. Patterns of von Willebrand Disease Screening in Girls and Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding. *Obstet Gynecol* 2018; 131: 1121-29.
9. Bilić E. Bolesti krvi, krvotvornih organa i solidni tumori dječje dobi. U: Mardešić D, ur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga, 2016, 647-691.

#### SUMMARY

#### PARTICULARITIES OF COAGULATION IN CHILDREN

E. BILIĆ<sup>1</sup> and G. IVANKOVIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*University of Zagreb, School of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Hematology and Oncology, Zagreb University Hospital Centre and* <sup>2</sup>*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia*

Haemorrhagic and thrombotic events occur in both children and adults. The underlying causes are congenital or acquired disorders. The maturation and postnatal development of the human coagulation system results in significant and important differences in the coagulation and fibrinolysis of neonates and young children compared to older children and adults. Platelet function, pro- and anticoagulant protein concentrations and fibrinolytic pathway protein concentrations are developmentally regulated and generate hemostatic homeostasis that is unique to the neonatal period. At the same time, neonates have a predisposition to bleeding and development of thrombosis. These differences, which mostly reflect the immaturity of the neonatal haemostasis system, are functionally balanced. Central lines, fluid fluctuations, sepsis, liver dysfunction and inflammation contribute to the risk profile for thrombosis development in ill neonates. Hemophilia is the most common of the severe bleeding disorders and should be considered in the neonatal period in case of unusual bleeding or positive family history. Later, hemophilia should be suspected mainly in males because of abnormal bleeding following invasive procedures. Prophylactic treatment that is started early with clotting-factor concentrates has been shown to prevent hemophilic arthropathy and is therefore the gold standard of care for hemophilia A and B. Children with coagulation disorders should be clinically and laboratory treated according to the exact type and degree of clotting disorder and appropriate treatment should be conducted. This significantly reduces the possibility of acute complications and long-term consequences.

**Key words:** coagulation, children

## AN INCIDENTAL FINDING OF NODAL NECK RECURRENCE OF CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA AFTER A 34-YEAR DISEASE-FREE PERIOD

ZLATKO KLJAJIĆ<sup>1</sup>, PETRA SMOJE<sup>1</sup>, PETAR IVANIŠEVIĆ<sup>1</sup>, SAŠA ERCEGOVIĆ<sup>2</sup>, NENAD KUNAC<sup>3</sup>, KRISTIJAN BEČIĆ<sup>4</sup> and NEIRA PUIZINA-IVIĆ<sup>5</sup>

*University of Split, Split University Hospital Center, <sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology, <sup>2</sup>Department of Maxillofacial Surgery, <sup>3</sup>Department of Pathology, <sup>4</sup>University of Split, School of Medicine and <sup>5</sup>Split University Hospital Center, Department of Dermatology, Split, Croatia*

The authors report a case of a 64-year-old man who had nodal recurrence of melanoma 34 years after the primary diagnosis of a cutaneous melanoma on his back. Neck ultrasound confirmed an oval anechogenic/hypoechoic lobular lesion (1.6x1.7 cm) in the right supraclavicular fossa. Fine-needle aspiration revealed sparse population of the poorly preserved malignant cells and bare malignant nuclei with prominent nucleoli. Extirpation of the lymph node was done and the histopathologic diagnosis confirmed metastatic melanoma. The man was referred to positron emission tomography/computed tomography, dermatologist, ophthalmologist and gastroenterologist for further management to exclude other potential sites of new primary melanoma. It is one of the longest disease-free latency periods between the primary melanoma diagnosis and recurrence reported to date. This article suggests melanoma to be a disease with a potentially lifelong risk of recurrence, however, late recurrences are very rare. The clinicians and patients must be vigilant and aware of the risk of late recurrences.

**Key words:** melanoma, ultra-late recurrence, supraclavicular region, neck dissection

**Address for correspondence:** Petar Ivanišević, MD  
University of Split  
Split University Hospital Center  
Department of Otorhinolaryngology  
Spinčićeva 1  
21 000 Split, Croatia  
Tel: +385 21 556410  
e-mail: pivanisevic@kbsplit.hr

### INTRODUCTION

Cutaneous melanoma is the most common type of melanoma and is responsible for the majority of deaths caused by skin malignancies. The incidence of this tumor is increasing worldwide, especially in the fair-skinned populations (1). Early detection of melanoma is the best way to reduce mortality. Primary cutaneous melanoma may develop in precursor melanocytic nevi, arise *de novo* (stages I and II), or present with metastatic spread (stages III and IV). Surgery is the primary mode of therapy for localized cutaneous melanoma (2). After the surgery, many patients remain disease free for the rest of life, whereas others can have disease recurrence. Recurrence or progression can be in the form of locoregional and/or distant metastasis,

which can be fatal. The recurrence rates are influenced by the stage at which the primary disease first presents and by the treatment received.

Important factors in the melanoma staging system are the presence of ulcerations and mitotic rates. They are used to complement depth of invasion to assign the stage. The increasing mitotic rate among patients with clinically node-negative (cN0) primary melanoma was significantly associated with decreasing melanoma-specific survival (MSS) on univariate analysis (3).

Most of the initial recurrences occur in the first 2 years after the primary disease diagnosis. Initial recurrences 10 years after the initial treatment are termed late recurrences and those occurring after 15 years of disease-free interval are termed ultra-late recurrences (4).

**CASE REPORT**

A 64 year-old man presented to a local hospital with a painless lymph node (2 cm) in the right supraclavicular area. The node was slightly moveable under the skin. He reported a history of cutaneous malignant melanoma on his back excised 34 years before (Figure 1). His discharge summary documented radical excision of the skin, fat, deep fascia and split thickness skin graft reconstruction, which confirmed malignancy with no evidence for further spread. He recalled no adjuvant therapy or disease recurrence in the 34-year period. Breslow and Clark thickness was not available for our case as the primary diagnosis was set 34 years prior to the disease recurrence.



Fig. 1. The site of primary melanoma occurrence on the patient's back after excision and reconstruction by rotation flap.

Neck ultrasound confirmed an oval anechoic/hypoechoic lobular lesion (1.6x1.7 cm) in the right supraclavicular fossa. Fine-needle aspiration (FNA) sample of the solitary neck mass revealed sparse population of the poorly preserved malignant cells and bare malignant nuclei with prominent nucleoli. Because of that, extirpation of that lymph node was recommended. Extirpation of the lymph node was done under endotracheal anesthesia (ETA) and the histopathologic diagnosis confirmed metastatic melanoma (Figures 2 and 3). The man was referred to dermatologist, ophthalmologist and gastroenterologist for further management to exclude other potential sites of new primary melanoma.

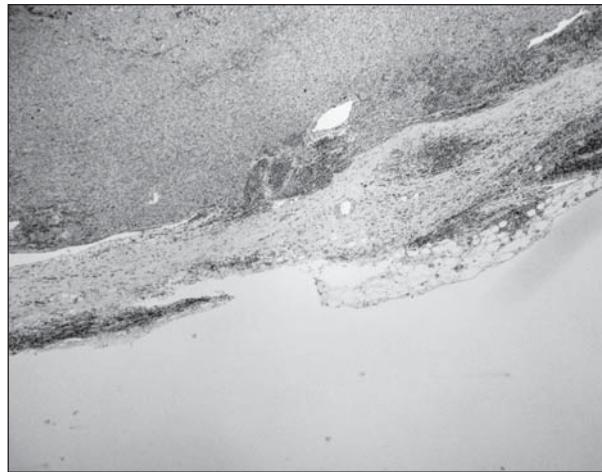


Fig. 2. Lymph node is infiltrated with abundant tumor tissue composed of aggregates of spindle-shaped, atypical polygonal melanocytes.

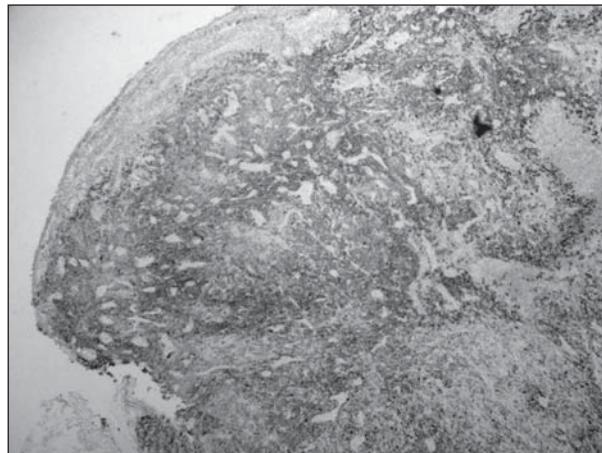


Fig. 3. Tumor tissue is melan A and S100 positive.

In the following, rather short, period of 3 weeks, while the patient was preparing for the procedure of 'radical right neck dissection', clinical examination revealed three oval palpable masses under the postoperative incision. Neck computed tomography (CT) and ultrasound showed the presence of one clinically suspicious lymph node on the right, between the lateral side of the operative incision and the clavicle (6.6 mm) and two clinically suspicious lymph nodes above the middle part of the postoperative incision (4.8 mm and 4.4 mm). Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) confirmed two foci of pathological metabolism (Figure 4).

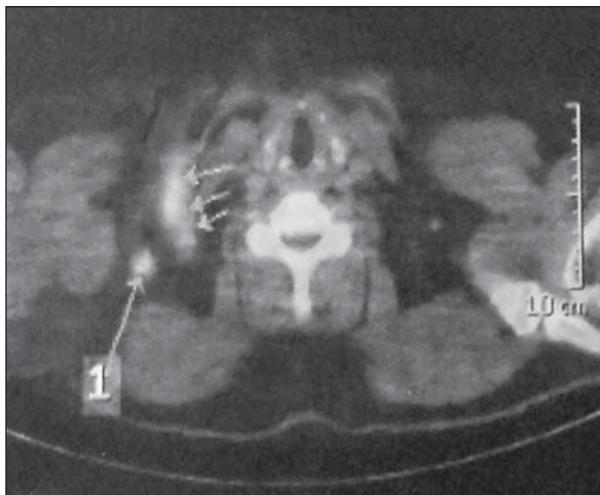


Fig. 4. Preoperative PET/CT of the right supraclavicular region.

Radical right neck dissection was immediately performed. Histology confirmed three lymph nodes almost completely replaced by metastatic melanoma with no extracapsular spread (Figure 5). The oncologic team decided to administer radiotherapy to the right side of the neck and supraclavicular region in a dose of 42 Gy in 7 fractions.

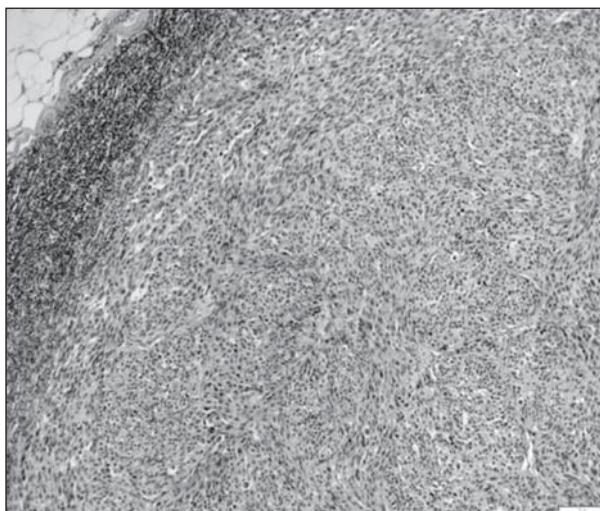


Fig. 5. Histologically, the three nodes of the fifth level are infiltrated with tumor tissue composed of spindle atypical lymphocytes showing moderate pleomorphism. The capsule of the lymph node is intact.

No clinical signs of recurrence were noted on his post-operative and post-radiotherapy outpatient visits. Follow up neck and abdomen ultrasound and PET/CT at 6 months were tumor-free (Figure 6). The patient is still alive and healthy, and has been regularly examined by the oncologist, dermatologist and otorhinolaryngologist, with no evidence for almost 5-years follow-up period.



Fig. 6. Follow up PET/CT 6 months after the operation.

## DISCUSSION

The patient described had no evidence for second cutaneous primary melanoma. Clinical examination, ultrasound and PET/CT examination showed no evidence for non-cutaneous melanoma. The nodal metastasis observed was in the draining basin appropriate for the original primary tumor to be the cause, which supports the theory that this case was a recurrence. It is therefore assumed that the metastasis was an ultra-late recurrence, 34 years following the original melanoma.

The ultra-late recurrence of cutaneous melanoma with several decades of quiescence is extremely rare. We found the currently longest latency period of disease-free survival from diagnosis to recurrence to be 45 years (5).

In our case, the patient was symptomatic, so the accurate diagnosis was easily established and the right therapy was applied in a rather short period from the first doctor appointment. It is speculated that a number of patients may present with or die from widespread metastasis, never being brought to the attention of the doctors that originally treated them.

Malignant melanoma is a possible life threatening disease with development of regional or distant metastases. In most patients, metastases occur within the first 2 to 5 years after excision of the primary tumor. The majority of recurrences and deaths resulting from malignant melanoma can be seen within 5 years after the

treatment of the primary tumor. Late recurrences, defined as those occurring 10 or more years after the diagnosis, are relatively uncommon events (6). There are well-recognized prognostic factors influencing overall and disease-free survival following treatment with curative intent for primary melanoma. The strongest indicator of prognosis is Breslow thickness, which unfortunately was not available in our case as the primary diagnosis had been set 34 years prior to the disease recurrence (1).

Number of tumor-involved regional nodes, one *versus* two or three *versus* four or more metastatic nodes, presence of in-transit/satellite/microsatellite disease, and sentinel node tumor burden are also negative prognostic factors. Other factors adversely affecting prognosis are ulceration status, mitotic rate, age older than 65 years and male gender (7). These negative prognostic features appear to be largely confined to patients having recurrences within 10 years of their primary diagnosis. Late progression of disease is rare; it is of high clinical interest to identify the risk of late metastases and possible risk factors to establish efficient long-term follow-up programs for patients with malignant melanoma. Schmid-Wendtner *et al.* found higher rates of late recurrence in men with primary tumors located on the trunk. In their study, survival after late recurrence did not correlate with disease-free survival (6). Faries *et al.* found late recurrence to be associated with both tumor (thin, non-ulcerated, non-head/neck, node negative) and patient (younger age, less male predominant) characteristics. Multivariate analysis confirmed younger age, thinner and node negative tumors in the late recurrence group. Late recurrences were more likely to be distant, but were associated with better post-recurrence survival on univariate and multivariate analyses (8). However, Tsao *et al.* concluded that ultra-late recurrences could occur in any patient without identifiable risk factors (9). Sella-Abate *et al.* analyzed 1372 melanoma patients disease free for more than 10 years. Seventy-seven of them progressed after this time point. The first recurrence was regional in 52 and distant in 25 patients. Lymph node recurrence was most common among regional recurrences. Distant recurrence was characterized by visceral involvement. The two most common single sites were brain and lung (10).

Melanoma is often considered to be a radio resistant tumor. However, some studies showed that adjuvant radiation therapy provided good regional control. Bibault *et al.* recommend using adjuvant radiation therapy for patients with lymph node metastases from cutaneous melanoma, especially if they present one or more lymph nodes with extracapsular extension (11). The total dose should be between 30 and 70 Gy, considering the region of radiation, with a standard

fractionation regimen in order to maximize the efficacy and minimize toxicity (11). Our oncology team, considering the regions of radiation and complications which can occur, decided to administer radiation therapy in a total dose of 42 Gy.

There are four types of cutaneous melanoma: superficial spreading, lentigo maligna, acral lentiginous and nodular.

Feichtenschlager *et al.* found that superficial spreading melanoma (39.5%) was the most frequent histological subtype (12).

Survival analysis of a sub-cohort of 577 patients showed better 5-year overall survival for women compared to men (75.8% vs. 63.6%; p=0.025) irrespective of the type and stage of cutaneous melanoma (12).

Melanoma is an aggressive and highly metastatic disease. Over several decades, the incidence of melanoma has steadily risen, and the incidence rates have increased and continue to rise nowadays. The initial sites of distant metastases are most commonly the skin, subcutaneous tissue and lymph nodes. The most common sites of visceral metastases are the lung, brain, liver and bone. In patients with melanoma, metastatic disease is felt to be very unlikely if there has been no recurrence of disease for 10 years after initial treatment. However, such late recurrences are known to occur. Because of lifelong risk of melanoma recurrence, lifetime follow-up of melanoma patients is highly recommended. Education of patients, especially those with cutaneous melanoma, about qualified self-examination for early detection of other primary melanomas is necessary. They need to be followed up under the care of a hospital specialist, as advised by the UK guidelines for the management of cutaneous melanoma (13). In the end, we can only say that melanoma is a never-ending story.

## REFRENCES

- Vecchiatto A, Zonta E, Campana L *et al.* Long-term survival of patients with invasive ultra-thin cutaneous melanoma. Medicine. 2016; 95: 2452. doi: 10.1097/MD.0000000000002452.
- Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. Int J Clin Exp Pathol. 2012; 5: 739-53.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR *et al.* Melanoma staging: evidence-based changes. American Joint Committee on Cancer 8<sup>th</sup> Edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin 2017; 67: 472-92. doi: 10.3322/caac.21409.

4. Carlson JA, Slominski A, Linette GP, Mihm MC Jr, Ross JS. Biomarkers in melanoma: staging, prognosis and detection of early metastases. Expert Rev Mol Diagn 2003; 3: 303-30. doi: 10.1586/14737159.3.3.303
5. Goodenough J, Cozon CL, Liew SH. An incidental finding of a nodal recurrence of cutaneous malignant melanoma after a 45-year disease-free period. BMJ Case Rep. 2014; 2014: 2014-204289. doi: 10.1136/bcr-2014-204289.
6. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt M et al. Late metastases of cutaneous melanoma: an analysis of 31 patients. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 605-9. doi: 10.1067/jmd.2000.107234
7. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma of the skin. Cancer Staging Manual, 8<sup>th</sup> Edition: AJCC. 2016: 1-5.
8. Faries MB, Steen S, Ye X, Morton DL. Late recurrence in melanoma: clinical implications of lost dormancy. J Am Coll Surg 2013; 217: 27-34. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.007.
9. Tsao H, Cosimi AB, Sober AJ. Ultra-rate recurrence (15 years or longer) of cutaneous melanoma. Cancer 1997; 79: 2361-70.
10. Sella-Abate S, Ribero S, Sanlorenzo M et al. Risk factors related to late metastases in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years. Int J Cancer 2015; 136: 2453-7. doi: 10.1002/ijc.29281.
11. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. Radiat Oncol. 2011; 6: 12. doi: 10.1186/1748-717X-6-12.
12. Feichtenschlager V, Weihsengruber F, Richter L, Vujic I, Rappersberger K, Posch C. Clinical melanoma characteristics and survival – a single-center retrospective study between 2000 and 2010. Wien Med Wochenschr 2019. doi: 10.1007/s10354-018-0678-3. (ahead of print)
13. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol. 2010; 163: 238-56. doi: 10.1016/j.bjps.2010.07.006.

## S AŽETAK

### INCIDENTALNI NALAZ ČVORA NA VRATU KOŽNOG MALIGNOG MELANOMA NAKON 34 GODINE LATENCIJE

Z. KLJAJIĆ<sup>1</sup>, P. SMOJE<sup>1</sup>, P. IVANIŠEVIĆ<sup>1</sup>, S. ERCEGOVIĆ<sup>2</sup>, N. KUNAC<sup>3</sup>, K. BEČIĆ<sup>4</sup> i N. PUIZINA-IVIĆ<sup>5</sup>

*Klinički bolnički centar Split, <sup>1</sup>Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, <sup>2</sup>Odjel za maksilofacijalnu kirurgiju, <sup>3</sup>Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, <sup>4</sup>Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i <sup>5</sup>Klinika za kožne i spolne bolesti, Split, Hrvatska*

Prikazujemo slučaj 64-godišnjeg muškarca koji je imao metastazu melanoma u limfnom čvoru 34 godine nakon postavljenje dijagnoze kožnog melanoma na ledima. Na ultrazvuku je ponađena ovalna anehogena/hipoehogena lobularna lezija (1,6x1,7 cm) u desnoj supraklavikularnoj regiji. Citološka punkcija je ukazivala na slabo diferencirane maligne stanice. Učinjena je ekstirpacija limfnog čvora i patohistološki nalaz je potvrđio metastatski melanom. Daljnjom obradom (pozitronska emisijska tomografija, pregled dermatologa, oftalmologa i gastroenterologa) nije pronađeno novo sijelo primarnog melanoma. To je jedno od najdužih razdoblja između primarnog melanoma i povratka bolesti opisano do danas. Ovaj prikaz pokazuje da se metastaze melanoma mogu javiti tijekom cijelog života. Liječnici i bolesnici moraju biti svjesni rizika kasnih metastaza.

**Ključne riječi:** melanom, kasna metastaza, supraklavikularna regija, disekcija vrata



## POLITRAUMA I MASIVNO KRVARENJE

VIŠNJA NESEK ADAM<sup>1,2,3</sup>, ANTONIA BULIĆ MILJAK<sup>1</sup> i FRANJO VOLARIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb,

<sup>2</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek i <sup>3</sup>Klinička bolnica Sveti Duh, Objedinjeni središnji hitni prijam, Zagreb, Hrvatska

Trauma je vodeći uzrok smrti i invalidnosti u osoba ispod 45 godina života te ujedno i najčešći razlog za primjenu masivne transfuzije. U ovom radu prikazujemo bolesnika ozljeđenog nakon naleta vlaka, u teškom hemoragičnom šoku s pratećom traumatskom ozljedom mozga kod kojeg je primijenjen koncept kontrole štete resuscitacijom. Tijekom zahvata bolesnik je primio 6500 mL kristaloidnih i 1500 mL koloidnih otopina, 22 doze KE, 17 doza svježe smrznute plazme (SSP), 20 doza trombocita (Tr) i 5 doza krioprecipitata. Ordinirana je traneksamična kiselina te rekombinantni faktor VII. Uz obilnu nadoknadu krvi i krvnih pripravaka, vazoaktivnu potporu noradrenalinom, sistolički tlak se održavao između 50 i 90 mm Hg. Kontrolni laboratorijski nalazi ukazivali su na zadovoljavajuću krvnu sliku, ali uz progresiju koagulopatije te izraženu metaboličku acidozu. Usprkos masivnoj transfuziji i intenzivnoj terapiji bolesnik je preminuo zbog sekundarnog intracerebralnog krvarenja, edema i hernijacije mozga kao posljedica izravne traume mozga, a djelomično zbog razvoja koagulopatije. Zbrinjavanje politraumatiziranih bolesnika zahtijeva multidisciplinski pristup usmjeren na brzu kontrolu krvarenja, sprječavanje razvoja koagulopatije te održavanje odgovarajuće perfuzije mozga i ostalih organa. Poseban oprez potreban je kod bolesnika s pridruženom traumatskom ozljedom mozga koja dodatno povećava učestalost koagulopatije, a time i mortaliteta, te je i dalje značajan izazov u kliničkoj praksi.

**Ključne riječi:** masivna transfuzija, masivno krvarenje, koagulopatija

**Adresa za dopisivanje:** Izv. prof. dr. sc. prim. Višnja Neseck Adam, dr. med.

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Klinička bolnica Sveti Duh  
Sveti Duh 64  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: visnja.nesek@hotmail.com

### UVOD

Trauma je vodeći uzrok smrti i invalidnosti u osoba ispod 45 godina života te ujedno i najčešći razlog primjene masivne transfuzije. Smatra se da više od 91 % smrti nastupa zbog hemoragičnog šoka i traumatske ozljede mozga (engl. *Traumatic brain injury - TBI*) (1,2). Trimodalnu raspodjelu smrti na temelju intervala od ozljede do smrtnog ishoda prvi put je opisao Trunkey 1983. god. naglašavajući da većina smrti nastupa u prvih 24 sata (3). Prva skupina bolesnika umire unutar 60 minuta kao posljedica ireverzibilne ozljede mozga zbog laceracije mozga, moždanog debla ili kralježničke moždine ili od ozljede srca, aorte i drugih velikih krvnih žila. Druga skupina uključuje bolesnike koji umiru 1-4 sata nakon ozljede zbog krvarenja uzrokovanih ozljedama jetre, pluća i prijeloma zdjelice te teške TBI. Kasne smrti, u razdoblju od 1 do 5 tje-

dana, posljedica su infekcije i višeorganskog zatajenja organa (engl. *multiple organ failure – MOF*).

Masivno krvarenje je životno ugrožavajuća komplikacija politraumatiziranih bolesnika te zahtijeva brzo postavljanje dijagnoze i liječenje. Osnovni terapijski pristup sastoji se od kirurškog zbrinjavanja te brze nadoknade tekućine, krvi i krvnih pripravaka. Česta ozljeda politraumatiziranih bolesnika je i pridružena traumatska ozljeda mozga koja dodatno doprinosi koagulopatiji te zahtijeva različita terapijska razmatranja i loš je prognostički čimbenik preživljavanja.

U ovom radu dajemo prikaz slučaja 21-godišnjeg politraumatiziranog bolesnika koji je zaprimljen u Objedinjeni hitni bolnički prijam u stanju teškog hemoragičnog šoka zbog ozljeda zadobivenih nakon naleta vlaka.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik u dobi od 21 godine ozlijeden je kao pješak u naletu vlaka. Nakon dolaska izvanbolničke hitne medicinske pomoći na mjesto događaja zatečen je u ležećem lijevom bočnom položaju uz željezničku prugu, djelomično opstruiranog dišnog puta, nepravilnog disanja frekvencije 10/min, palpabilnog perifernog pulsa frekvencije 120/min, saturacije kisikom od 84 %, blijede kože, GCS 6, bez odgovora na bolni podražaj te bez reakcija zjenica na svjetlo. Bolesniku je postavljen Schantzov ovratnik, jedan periferni venski put, maska s kisikom 12 L/min, te je imobiliziran na dugoj dasci i prevezen u KB „Sveti Duh“. Tijekom transporta, koji je trajao 15 minuta, bolesnik je zaprimio 500 mL kristaloida. Nakon dolaska u bolnicu bolesnik je bio bez svijesti, GCS 4, hipotenzivan 80/50 mm Hg, tahikardan do 130/ min, SaO<sub>2</sub> iznosila je 78 %. Započet je reanimacijski postupak, bolesnik je intubiran. Postavljena su 3 široka periferna venska puta, nastavljena je daljnja volumska nadoknadna kristaloidnim otopinama, a transfuziologija je obaviještena da pokrene postupak koji se primjenjuje kod masivnog krvarenja kako bi se omogućio brzi početak nadoknade krvi i krvnih pripravaka. Oduzeti su uzorci za laboratorijske pretrage te uzorak za određivanje krvne grupe.

U neurološkom statusu utvrđena je minimalno proširena desna zjenica odsutnih reakcija na svjetlo, dok je lijeva zjenica bila minimalno reaktivna uz devijaciju bulbusa u desno. Kliničkim pregledom nađena je lacerokontuzna rana glave veličine oko 15 cm s impresijskom frakturom frontalno desno te deformitet proksimalnog dijela desne podlaktice i otvorena frakturna distalnog dijela desne potkoljenice sa skraćenjem. Auskultacijski nalaz na plućima bio je bez osobitosti. Trbuš je bio mekan, čujne peristaltike uz vidljiv diskretan kontuzijski otisak na desnom hemiabdomenu.

Učinjenom multislojnom kompjutoriziranim tomografijom (MSCT) prema protokolu za politraumu utvrđen je multifragmentni prijelom frontalne kosti s intrakranijskim pomakom koštanih ulomaka za 17 mm sa širenjem obostrano kroz frontalni sinus do orbita uz uredan ventrikularni sustav i bez znakova intrakranijskog krvarenja. Utvrđen je prijelom poprečnih nastavaka L1-L3 kralješka lijevo, te L3-L4 kralješka desno, bez kompromitacije spinalnog kanala. MSCT prsišta ukazivao je na pneumotoraks širine 11 mm lijevo ventralno, te kontuzijske promjene obostranih donjih plućnih režnjeva i posteriornih segmenata gornjih režnjeva. U trbušu je dijagnosticirana ruptura desnog režnja jetre, ruptura slezene i gornjeg pola desnog bubrega. Početni laboratorijski nalazi ukazivali su na rani poremećaj koagulacije (PV 0,64, APTV 35,8 s, fibrinogen 1,2 g/L, d-dimeri >4282 µg/L) i oštećenje organskih sustava (AST 543 U/L, ALT 492 U/L, bilirubin µmol/L 27,4, CK

920 U/L, LDH 1168, U/L ureja 8,8 mmol/L, kreatinin 140 mmol/L, troponin I 96 µg/L) uz zadovoljavajuću krvnu sliku. Tijekom MSCT obrade započeta je nadoknada krvi i krvnih derivata te je bolesnik do dolaska u operacijsku dvoranu primio 2 koncentrata eritrocita 0 - (neg.) krvi (KE) uz volumsku nadoknadu sa 1000 mL kristaloidnih i 500 mL koloidnih otopina. S obzirom da nalaz MSCT-a nije ukazivao na intrakranijsko krvarenje, a bolesnik je bio hemodinamski nestabilan zbog aktivnog krvarenja iz rupturiranih parenhimnih organa, dežurni kirurzi su se odlučili za eksploracijsku laparotomiju s ciljem brze kontrole krvarenja. Vrijeme od dolaska bolesnika u hitni bolnički prijam do početka operacije iznosilo je oko 60 min.

Tijekom laparotomije u trbušu je nađena velika količina slobodne tekućine, rupturirana slezena, konkvsirani 6., 7. i 8. segment jetre te veliki retroperitonejski hematom obostrano. Učinjena je splenektomija, a Pringleovim manevrom (kompresija hepatoduodenalnog ligamenta s pomoću atraumatske stezaljke) uz nekrektomiju i postavljanje hemostatskih šavova te tamponadom jetre postignuta je djelomična kontrola krvarenja. Konzultiran je i urolog koji je zbrinuo krvarenje iz desnog bubrega. Tijekom zahvata bolesnik je primio 6500 mL kristaloidnih i 1500 mL koloidnih otopina, 22 doze KE, 17 doza svježe smrznute plazme (SSP), 20 doza trombocita (Tr) i 5 doza krioprecipitata (ukupno 20 580 mL). Ordinirana je i traneksamična kiselina 2 x 1 g i. v., te 2 mg i. v. rekombinantnog faktora VII. Tijekom zahvata, uz obilnu nadoknadu krvi i krvnih pripravaka te vazoaktivnu potporu noradrenalinom sistolički tlak se održavao između 50 i 90 mm Hg. Aspiratorima je sakupljeno oko 10 000 mL krvi. Kontrolni laboratorijski nalazi ukazivali su na zadovoljavajuću krvnu sliku (E 3,54 x 10<sup>12</sup> /L, Hb 104 g/L, Ht 0,30 L/L), ali uz progresiju koagulopatije (Tr 41x10<sup>9</sup>/L, fibrinogen 1 g/L) te izraženu metaboličku acidozu (pH 7,05; BE -15,4; uk bikarbonati 14,2 mmol/L).

Tri i pol sata nakon početka kirurškog zahvata došlo je do pojave kardijalne nestabilnosti praćene naglim proširenjem desne, a zatim i lijeve zjenice. Na monitoru je registrirana ventrikulska tahikardija, potom fibrilacija, a zatim asistolija. Unatoč primijenjenim mjerama reanimacije bolesnik je preminuo tijekom zahvata u operacijskoj dvorani.

## RASPRAVA

Iako način zbrinjavanja politraumatiziranih bolesnika još uvijek nije u potpunosti definiran, smatra se da su brza kontrola krvarenja (engl. *damage control surgery*), rana nadoknada krvi i krvnih pripravaka, uravnotežena primjena tekućine uz permisivnu hipotenziju

najznačajniji terapijski postupci potrebni za preživljavanje takvih bolesnika. U slučaju masivnog krvarenja s prisutnim traumatskim oštećenjem mozga primjena permisivne hipotenzije relativno je kontraindicirana, budući da krvni tlak ispod 90 mm Hg može dovesti do sekundarnog oštećenja mozga i lošijeg ishoda liječenja. Prema Europskim smjernicama o zbrinjavanju krvarenja uzrokovanih traumom preporuča se restriktivna volumska nadoknada tijekom početne resuscitacije te rana primjena krvi i krvnih pripravaka (5). U literaturi postoji velik broj istraživanja vezanih uz omjer primjene krvi i krvnih pripravaka, no rezultati su još uvek oprečni. Prospektivna multicentrična studija koja je uključivala bolesnike koji su primili masivnu transfuziju pokazala je da je primjena SSP:KE te Tr:KE u visokom omjeru povezana s većim preživljavanjem (6). Međutim, nedavno provedeno randomizirano kliničko ispitivanje (Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios – PROPPR) na 680 traumatiziranih bolesnika kod kojih se sumnjalo da će razviti ili su razvili masivno krvarenje nije pokazalo razliku u ukupnom preživljavanju između rane primjene SSP, trombocita i KE u omjeru 1:1:1 u odnosu na omjer 1:1:2 (7). U skupini bolesnika koji su primili nadoknadu u odnosu 1:1:1 više bolesnika je postiglo "anatomske" hemostazu i smrtnost unutar 24 sata zbog iskrvarenja je bila manja.

Prema DCR pristupu liječenja politraume preporuča se također balansirana primjena tekućine, no važno je naglasiti da Cochranova sustavna analiza literature vezana uz vrijeme i količinu primjenjene tekućine nije dokazala prednost rane u odnosu na kasniju nadoknade kao ni prednost veće u odnosu na manju volumsku nadoknadu (8).

Iz prikaza našeg bolesnika vidi se da je do dolaska u operacijsku dvoranu primio 1000 mL kristaloidnih i 500 mL koloidnih otopina, a tijekom MSCT obrade započeta je primjena O-(neg.) krvi. U dalnjem tijeku zbrinjavanja pripravci krvi i krvnih derivata nadoknađivani su prema pristiglim nalazima crvene krvne slike i koagulacijskih pokazatelja čime smo gotovo postigli omjer 1:1:1 (22 KE: 17 SSS; 20 Tr). Iako inicijalni MSCT mozga nije pokazivao znakove intrakranijskog krvarenja, multifragmentni prijelom frontalne kosti s intrakranijskim pomakom koštanih ulomaka te velika lacerokontuzna rana ukazivali su na opasnost i veliku vjerojatnost oštećenja tvrde moždane ovojnica i podležećeg moždanog tkiva te mogućnost kasnijeg nastanka krvarenja. Suočeni s dijagnostičkom i terapijskom dilemom radi li se o bolesniku s hemoragičnim šokom i pratećom TBI (engl. *trauma brain injury*) u cilju održavanja višeg tlaka odmah smo uključili i vazoaktivnu potporu. Tijekom samog zahvata, koji je trajao oko 3,5 sati, unatoč primjeni masivne transfuzije, bolesnik je preminuo zbog intracerebralnog krvarenja, edema

i hernacije mozga djelomično kao posljedica izravne traume mozga, a djelomično zbog razvoja koagulopatije. Zadnji pristigli nalazi ukazivali su na razvoj disseminirane intravaskularne koagulopatije (DIK-a), (Tr 41, fibrinogen 1,0 g/L, APTV 48 s, povišeni D-dimeri) i tešku acidozu.

Pridržavali smo se vremena „zlatnog sata“, budući da od nastanka ozljede do početka bolničkog zbrinjavanja nije prošlo više od 60 minuta. Od trenutka prijama u bolnicu, u trajanju od 60 minuta, bolesnik je intubiran, postavljeni su periferni venski putevi, urinarni kateter, primijenjene kristaloidne otopine, krvni pripravci te je učinjena CT dijagnostika i transport u operacijsku dvoranu. U literaturi se navodi podatak da je duljina čekanja na kirurški zahvat često povezana s tehničkim i organizacijskim postupanjima radiološkog osoblja (9). U našoj ustanovi specijalist radiologije dežuran je 24 sata pa je MSCT dijagnostika obavljena u najkraćem mogućem roku.

Istraživanja pokazuju da bolesnici koji u inicijalnom zbrinjavanju zahtijevaju neurokirurški pregled i konzultaciju, a primljeni su u centar koji nema takvu mogućnost, nisu zadovoljavajuće zbrinuti glede ozljede glave (9). Smatramo da naš pristup zbrinjavanju ovog bolesnika ne bi bio drugačiji i da smo u ustanovi imali dostupan neurokirurški tim s obzirom da je zaustavljanje intraabdominalnog krvarenja bilo od vitalnog značenja. No, s obzirom na mehanizam i vidljivu vanjsku ozljedu glave te GCS 4, bolesniku smo usprkos negativnom nalazu MSCT mozga pristupili kao bolesniku s traumom mozga. Tijekom zbrinjavanja korišteni su lijekovi i volumska nadoknada kako bi se srednji arterijski tlak (engl *mean arterial pressure* – MAP) održavao  $\geq 80$  mm Hg, a u cilju održavanja cerebralnog perfuzijskog tlaka.

Međutim, i dalje ostaju otvorena pitanja i dileme glede transporta politraumatiziranog bolesnika koji uključuje ozljedu glave u najbliži bolnički centar s ciljem primarne stabilizacije bolesnika ili odmah u centar koji ima neurokirurški tim. U slučaju uspješne stabilizacije i preživljjenja bolesnika otvara se pitanje kvalitete daljnog liječenja povišenog intrakranijskog tlaka i sekundarne ozljede mozga, budući da naša ustanova nema mogućnost mjerjenja intrakranijskog tlaka.

## ZAKLJUČAK

Važno je naglasiti da zbrinjavanje politraumatiziranih bolesnika zahtijeva multidisciplinski pristup usmjeren na brzu kontrolu krvarenja, sprječavanje razvoja koagulopatije te održavanje odgovarajuće perfuzije mozga i ostalih organa. Poseban oprez potreban je u bolesni-

ka s pridruženom traumatskom ozljedom mozga koja dodatno povećava učestalost koagulopatije, a time i mortaliteta, te je i dalje značajan izazov u kliničkoj praksi.

## L I T E R A T U R A

1. Vystroek SB, Annest JL, Ryan GW. Surveillance for fatal and nonfatal injuries - United States, 2001. MMWR Surveill Summ 2004; 53(7): 1-57.

2. Norton R, Kobusingye O. Injury. N Engl J Med 2013; 368: 1723-30 doi: 10.1056/NEJMra1109343.

3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K i sur. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 15; 380(9859): 2095-128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.

4. Trunkey DD. Trauma. Scientific American 1983; 249: 28-35.

5. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V i sur. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care 2016; 20: 100. doi: 10.1186/s13054-016-1265.

6. Brown JB, Cohen MJ, Minei JP i sur. Inflammation and the Host Response to Injury. Pretrauma center red blood cell transfusion is associated with reduced mortality and coagulopathy in severely injured patients with blunt trauma. Ann Surg 2015; 261(5): 997-1005. doi: 10.1097/SLA.0000000000000674.

7. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S i sur. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA 2015; 313(5): 471-82. doi: 10.1001/jama.2015.12

8. Kwan I, Bunn F, Chinnock P, Roberts I. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2014; (3): CD002245.

9. Smith NCE, Findlay GP, Weyman D, Freeth H. The management of trauma victims with head injury, a study by the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. Ann R Coll Surg Engl 2013; 95:101-6.

## S U M M A R Y

### POLYTRAUMA AND MASSIVE BLEEDING – CASE REPORT

V. NESEK ADAM<sup>1,2</sup>, A. BULIĆ MILJAK<sup>1</sup> and F. VOLARIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Sveti Duh University Hospital, Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care, Zagreb,  
<sup>2</sup>Josip Juraj Strossmayer University in Osijek, School of Medicine, Osijek and <sup>3</sup>Sveti Duh University Hospital,  
United Central Emergency Reception, Zagreb, Croatia*

Trauma is the leading cause of death in patients under 45 years of age, and also the most common reason for massive transfusion. In this paper, we report on the management of a polytraumatized patient admitted to emergency department with severe hemorrhagic shock and concomitant traumatic brain injury, in which the damage control resuscitation (DCR) approach was used to promote hemostatic resuscitation. During the procedure, the patient received 6500 mL of crystalline and 1500 mL of colloid solutions, 22 doses of red blood cells, 17 doses of fresh frozen plasma, 20 doses of platelets and 5 doses of cryoprecipitate. Tranexamic acid and recombinant factor VII were also administered. Systolic pressure was maintained between 50 and 90 mm Hg with abundant administration of packed red blood cells, other blood components and vasoactive support of noradrenaline. Control lab test results showed satisfactory hemoglobin levels with progression of coagulopathy and pronounced metabolic acidosis. Despite massive transfusion and intensive therapy, the patient died due to secondary intracerebral hemorrhage, edema and brain herniation partly as a result of direct brain trauma and partly due to the development of coagulopathy. Treatment of polytrauma patients requires a multidisciplinary approach aimed at rapid control of bleeding, prevention of the development of coagulopathy and maintenance of appropriate perfusion of the brain and other organs. Particular care is needed in patients with associated traumatic brain injury that further increases the incidence of coagulopathy and thus mortality, and remains a major challenge in clinical practice.

**Key words:** massive transfusion, coagulopathy

# A PATIENT WITH FXII DEFICIENCY, JAK2-MUTATION POSITIVE CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM AND RECURRENT THROMBOEMBOLIC EVENTS

ENA RANKOVIĆ<sup>1</sup> and DRAŽEN PULANIĆ<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Zagreb University Hospital Center, Department of Internal Medicine, Division of Hematology,

<sup>2</sup>University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb and <sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia

**Introduction and Aim:** Factor XII (FXII) deficiency is a rare disorder associated with a prolonged coagulation test (aPTT) indicating bleeding diathesis but without clinically major bleeding tendencies. In opposite to this laboratory finding, it is clinically associated with an increased risk of developing thromboembolic events. The aim of this case report is to present a female patient with severe FXII deficiency, very prolonged aPTT, recurrent thromboembolic events and diagnosis of JAK2-mutation positive chronic myeloproliferative neoplasm (MPN), without hemorrhagic diathesis despite dual anticoagulation and antiaggregation therapy. We also performed review of the literature regarding FXII deficiency, its clinical significance and open questions regarding that rare coagulation disorder. **Case Report:** We present a female patient born in 1959, with a history of severe obesity and arterial hypertension, which in 2010 developed deep vein thrombosis (DVT) of the right arm during hormone replacement therapy. Laboratory findings showed prolonged aPTT. Warfarin was introduced into therapy for two years, followed by treatment with acetylsalicylic acid, without hemorrhagic complications. In January 2014, after cholecystectomy she developed pulmonary embolism, DVT of the right leg, with very prolonged aPTT verified again (>150 s), clinically without signs of hemorrhagic diathesis. She was treated with low molecular weight heparin with bridging to warfarin and was referred to a hematologist due to prolonged aPTT. Extended diagnostic workup revealed low activity of FXII (<0.02 KIU/L), elevated activity of FVIII (2.52-3.5 KIU/L) and VWF (VWF:RCo 251%, VWF:Ag 317%). Also JAK2V617F mutation was found indicating chronic MPN, and acetylsalicylic acid therapy was started along with warfarin, and later cytoreductive therapy with hydroxyurea was initiated because of JAK2-mutation positive chronic MPN. During subsequent 4-year follow-up, the patient was without thromboembolic incidents, adequately anticoagulated, without hemorrhagic diathesis despite dual anticoagulation and antiaggregation therapy and permanently prolonged aPTT. **Conclusion:** Repeating prolonged aPTT in a person with no signs of bleeding diathesis requires diagnostic workup for the possible lack of contact factors including FXII. The presented patient with acquired and hereditary thrombophilia and recurrent thrombotic incidents has an indication for long term dual anticoagulant and antiaggregation therapy that is well tolerated without bleeding complications.

**Key words:** FXII deficiency, thromboembolic events, prolonged aPTT, bleeding, myeloproliferative neoplasm

**Address for correspondence:** Assist. Professor Dražen Pulanić, MD, PhD

Zagreb University Hospital Center  
Department of Internal Medicine  
Division of Hematology  
Kišpatičeva 12  
10 000 Zagreb, Croatia  
E-mail: dpulanic@yahoo.com

## INTRODUCTION

Factor XII (FXII) is a plasma glycoprotein and clotting factor that participates in coagulation and fibrinolysis, and has a role in inflammatory processes. FXII starts the coagulation cascade and inflammatory processes via the intrinsic coagulation pathway and the bradykinin-producing kallikrein-kinin system (1).

Activation of FXII leads to thrombin generation due to a series of proteolytic reactions and plays a role in thrombus formation (2).

FXII deficiency is a rare blood disorder that causes prolonged coagulation test-activated partial thromboplastin time (aPTT) mimicking bleeding diathesis but without the presence of clinically significant bleeding

tendencies. It was first described in 1955. Factor XII is also known as Hageman factor, named after the patient in whom this condition was first diagnosed and who later died due to massive pulmonary embolism after immobility (2-4).

Inherited FXII deficiency is in general an autosomal recessive disorder but FXII deficiency may also be an acquired disorder (4). The incidence of FXII deficiency is approximately 1/1 000 000 individuals (4,5), and the prevalence of moderate and severe FXII deficiency is 1.5%-3% in the general population (6). Factor XII levels are lower in patients of Asian descent (7).

On the other hand, acquired FXII deficiency has been occasionally described in patients with leukemia, nephrotic or antiphospholipid syndrome (8,9).

Chronic myeloproliferative neoplasms (MPNs) include chronic myeloid leukemia, chronic neutrophilic leukemia, polycythemia vera (PV), primary myelofibrosis (PMF), essential thrombocythemia (ET), chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified and MPN unclassifiable (MPN-U) (10). They are associated with an acquired thrombophilic state due to abnormalities of MPN-clone derived blood cells and normal vascular cells, which acquire a prothrombotic phenotype and release circulating procoagulant microparticles, as well as acquired activated protein C resistance (11).

JAK2 mutation has been identified in most patients with PV and in about half of patients with PMF and ET, and has been associated with a higher incidence of thrombosis (12-14).

MPNs accompanied with coagulation factor deficiency have rarely been described in the literature. Acquired hemophilia and acquired von Willebrand syndrome with bleeding diathesis in patients with MPN, especially ET, has been reported a few times (15-17), while ET with FXII deficiency has been described in just one case report where the patient presented with severe hemorrhage (9).

In this work, we present the first case report, according to our knowledge, of a patient with JAK2-mutation positive MPN accompanied with severe factor XII deficiency and recurrent thromboembolic events, without any hemorrhagic diathesis. In addition, we performed a review of the literature using PubMED database regarding FXII deficiency, its clinical significance and open questions associated with that rare coagulation disorder.

## CASE REPORT

A Caucasian female born in 1959 was referred in December 2014 to a hematologist at the Center for Inherited and Acquired Disorders of Hemostasis, Zagreb University Hospital Center in Zagreb, Croatia, due to prolonged aPTT (>150 s). She had a history of extreme obesity, arterial hypertension and an abortion in the first trimester. Her family history was positive for vascular ischemic stroke (CVI) and malignant diseases (lung cancer), without evidence for bleeding disorders.

In 2010, the patient presented with deep venous thrombosis (DVT) of the right axillary and brachial vein during hormone replacement therapy (HRT). Laboratory testing showed prolonged aPTT. Warfarin therapy was initiated achieving therapeutic INR, followed by treatment with acetylsalicylic acid 100 mg *per* day after two years of warfarin, without hemorrhagic complications.

In January 2014, she underwent cholecystectomy due to acute cholecystitis and received thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH) post-operatively while being in the hospital. Three weeks after discharge from the hospital, she was urgently hospitalized to the intensive care unit due to massive pulmonary embolism, DVT of the right leg, paroxysmal atrial fibrillation and non-sustained ventricular tachycardia. Again, very prolonged aPTT (>150 s) was noted, without hemorrhagic diathesis. She was treated with therapeutic doses of LMWH with bridging to warfarin.

Afterwards, in December 2014, the patient was referred to a hematologist at the Center for Inherited and Acquired Disorders of Hemostasis, Zagreb University Hospital Center and extended diagnostic workup repeatedly revealed a very low activity of FXII (<0.02 KIU/L), elevated activity of FVIII (2.52-3.5 KIU/L) and VWF (VWF:RCO 251%, VWF:Ag 317%). JAK2V617F mutation was found (with low erythropoietin level and periodically with very discrete increase in hemoglobin concentration) indicating JAK2-mutation positive chronic MPN, most likely PV. She did not have splenomegaly on abdominal ultrasound (US) and she refused bone marrow analysis that was suggested to confirm and distinguish the subtype of JAK2-mutation positive chronic MPN. Furthermore, heterozygous polymorphism for the MTHFR gene was confirmed, while polymerase chain reaction (PCR) analysis of Factor V Leiden and FII 20210A showed no alterations. Homocysteine levels were normal, while protein S and C activities were slightly decreased (protein C 52%, protein S 38.6%; the patient was on warfarin at the time of sampling). Chest x-ray and abdominal US were within the normal range. Serum tumor markers were within

the normal range and laboratory tests for antiphospholipid syndrome and other most common autoimmune disorders were completely negative. Acetylsalicylic acid therapy was started along with warfarin after confirmation of positive JAK2V617F mutation.

At 5-month follow-up, a slight increase in the red blood cell/hemoglobin/hematocrit, platelet and leukocyte count in peripheral blood was noted, still without splenomegaly, and cytoreductive therapy with hydroxyurea at a daily dose of 500 mg was initiated because of JAK2-mutation positive chronic MPN, most likely PV.

During the next 4-year follow-up, the patient was without thromboembolic incidents, adequately anticoagulated with INR within the therapeutic range, without hemorrhagic diathesis despite dual anticoagulation and antiaggregation therapy and with permanently prolonged aPTT and very low FXII, with normal complete blood count on hydroxyurea therapy and without splenomegaly.

Reversible and irreversible risk factors for thrombosis in this patient are shown in Figure 1.

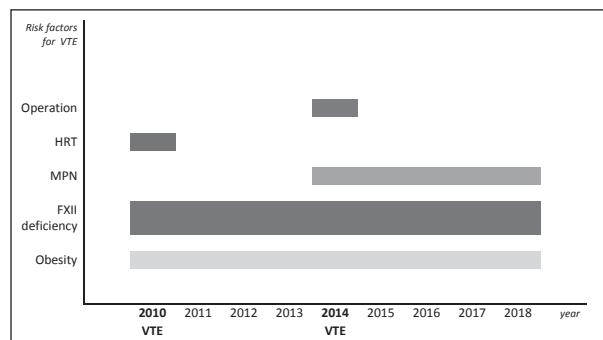


Fig. 1. Risk factors for VTE

This figure shows risk factors for our patient with recurring VTE. She had 2 transient risk factors (HRT and operation) while also having FXII deficiency and obesity. Also in 2014 she was diagnosed with MPN which by itself is highly associated with thromboembolic incidents.

## DISCUSSION

The association between FXII deficiency and thrombotic disease has always been the subject of interest and discussion. Several studies have shown that FXII deficiency may increase the risk of thrombosis. A study by Lämmle *et al.* suggested that homozygous FXII deficiency may be associated with an increased risk of venous thrombosis, while partial FXII deficiency by itself is not a strong risk factor for thrombosis (18). Another study revealed that half of normal plasma concentration of FXII seemed to be sufficient for vessel-occlusive clot formation (19). A study that investigated the prevalence of venous thrombosis in patients

with factor FXII deficiency showed that at the time of thrombosis, other concomitant acquired or congenital prothrombotic conditions were present (20).

Venous thromboembolism is a complex disease related to interactions between both modifiable and non-modifiable risk factors. In our patient, there were several factors of permanent hypercoagulability of the blood, including severe FXII deficiency, repeatedly elevated activity of FVIII and VWF, JAK2-mutation positive MPN accompanied by acquired prothrombotic conditions such as extreme obesity, HRT and surgery (Fig. 1). The cumulative effect of these acquired prothrombotic conditions probably contributed more to the development of venous thromboembolism than the FXII deficiency alone.

Due to acquired and hereditary thrombophilia, recurrent thrombotic events and no bleeding problems, long-term dual anticoagulation and antiaggregation therapy is indicated in our patient.

Coagulation factor XII also has other important roles. It has been associated with hereditary angioedema, where C1-inhibitor deficiency causes uncontrolled proteolytic activity of FXII with excessive bradykinin formation and angioedema (21). The activation of the kallikrein-kinin system via FXIIa has also been proven to be involved in various acute and chronic inflammatory conditions such as sepsis or rheumatoid arthritis (22,23). Susceptibility to infections may also be due to reduced neutrophil activation in FXII deficient patients (24). FXII deficiency has also been strongly associated with primary and secondary recurrent abortions, due to microthrombi of the placenta vessel and placenta infarction, leading to adverse outcomes (25). Our patient also had a history of one abortion. Currently, studies are focused on the role of coagulation FXII in the pathophysiology of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Recent studies have shown that FXII contributes to atherothrombosis and stroke, while its deficiency provides thromboprotection from mechanical and chemical induced arterial thrombosis in mice (26,27). Additional cohorts of FXII deficient patients are needed to study the association with thrombosis.

The lack of information regarding this rare condition might be due to the limited number of national registries, which leads to inappropriate diagnosis and management, but creation of patient registries could help resolve this problem. A retrospective analysis of 36 patients with FXII deficiency referred to our Center for Inherited and Acquired Disorders of Hemostasis during the 2005-2017 period was conducted. Out of 36 patients, nearly half were men, while the median age was 45.5 (range, 17-89) years. In 20 patients, the reason for consulting a hematologist was preoperative

workup, while 16 patients were referred due to prolonged aPTT. Only nine (25%) patients had very reduced FXII levels (<0.02 KIU/L), which was clinically manifested with mild bleeding in five patients and recurrent infections in six patients, whereas 13 (36.1%) patients had thrombotic events, mainly venous thromboembolism (eight patients had VTE and five patients presented with arterial thrombosis) (28).

To conclude, a repeatedly prolonged aPTT in a patient without hemorrhagic diathesis requires additional workup for a possible FXII deficiency with still several open questions regarding its clinical significance and treatment modalities.

## REFERENCES

1. Maas C, Renne T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. *Blood* 2018; 131: 1903-9.
2. Schmaier AH. The elusive physiologic role of Factor XII. *J Clin Invest* 2008; 118: 3006-9.
3. Ratnoff OD, Colopy JE. A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot promoting fraction of plasma. *J Clin Invest* 1955; 34: 602-13.
4. Azaad M, Zhang Q, Li Y. Factor XII (Hageman factor) deficiency: a very rare coagulation disorder. *Open J Blood Dis* 2015; 5: 39-42.
5. Fernandes HD, Newton S, Rodrigues JM. Factor XII deficiency mimicking bleeding diathesis: a unique presentation and diagnostic pitfall. *Cureus* 2018; 10(6): e2817.
6. Halbmayer WM, Haushofer A, Schön R et al. The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population: evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. *Thromb Haemost* 1994; 71: 68-72.
7. Kitchens CS. The contact system. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1382-6.
8. Jones DW, Gallimore MJ, Harris SL, Winter M. Antibodies to factor XII associated with lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 1999; 8: 387-90.
9. Wang Y, Wang Z, Li H, Bi K, Zhu C. Essential thrombocytosis accompanied by coagulation factor XII deficiency: a case report. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 3725-9.
10. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* 2018; 8: 15.
11. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013; 122: 2176-84.
12. Palandri F, Ottaviani E, Salmi F et al. JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia: correlation with clinical characteristics, response to therapy and long term outcome in a cohort of 275 patients. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 247-53.
13. Dahabreh IJ, Zoi K, Giannouli S et al. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. *Leuk Res* 2009; 33: 67-73.
14. Ziakas PD. Effect of JAK2 V617F on thrombotic risk in patients with essential thrombocythemia: measuring the uncertain. *Haematologica* 2008; 93: 1412-4.
15. Mori N, Totsuka K, Ishimori N et al. Acquired hemophilia A in a patient with essential thrombocythemia. *Acta Haematol* 2012; 127: 170-2.
16. Kremyanskaya M, Aledort L. Acquired hemophilia: we now see it with myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 2011; 86: 329-30.
17. Goyal J, Reddy VV, Marques MB. Acquired von Willebrand's disease in myelofibrosis and essential thrombocythemia. *Haemophilia* 2013; 19: 256-7.
18. Lammle B, Wuillemin WA, Huber I et al. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency – a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost* 1991; 65: 117-21.
19. Revenko AS, Gao D, Crosby JR et al. Selective depletion of plasma prekallikrein or coagulation factor XII inhibits thrombosis in mice without increased risk of bleeding. *Blood* 2011; 118: 5302-311.
20. Girolami A, Randi ML, Gavasso S, Lombardi AM, Spiezia L. The occasional venous thrombosis seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 139-43.
21. Cichon S, Martin L, Hennies HC et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1098-104.
22. Didiasova M, Wujak L, Schaefer L, Wygrecka M. Factor XII in coagulation, inflammation and beyond. *Cell Signal* 2018; 51: 257-65.
23. McLaren M, Alkaabi J, Connacher M, Belch JJ, Valente E. Activated factor XII in rheumatoid arthritis. *Rheum Int* 2002; 22: 182-4.
24. Stavrou EX, Fang C, Bane KL et al. Factor XII and uPAR upregulate neutrophil functions to influence wound healing. *J Clin Invest* 2018; 128: 944-59.
25. Pauer HU, Burfeind P, Köstering H, Emons G, Hinney B. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril* 2003; 80: 590-4.
26. Weidmann H, Heikaus L, Long AT et al. The plasma contact system, a protease cascade at the nexus of inflammation, coagulation and immunity. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2017; 1864: 2118-27.
27. Renne T, Pozgajová M, Grüner S et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 2005; 202: 271-81.
28. Zupančić Šalek S, Pulanić D, Vodanović M, Boban A. Učestalost trombozoa u bolesnika s nasljednim manjkom faktora XII. *Lijec Vjesn* 2017; 139 (Supl. 2): 23. [In Croatian]

**S A Ž E T A K****BOLESNICA S MANJKOM FXII, JAK2-MUTACIJA POZITIVNOM KRONIČNOM  
MIJELOPROLIFERATIVNOM NEOPLAZMOM I PONAVLJANIM TROMBOEMBOLIJSKIM  
INCIDENTIMA**E. RANKOVIĆ<sup>1</sup> i D. PULANIĆ<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za hematologiju, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb i <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska*

**Uvod i cilj:** Manjak faktora XII (FXII) je rijedak poremećaj povezan s produženim testom koagulacije (APTV) laboratorijski ukazujući na moguću sklonost krvarenju, no bez klinički značajnih krvarenja. Suprotno laboratorijskom nalazu, klinički je povezan s povećanim rizikom razvoja tromboembolijskih incidentima. Cilj ovoga rada je prikazati bolesnicu s teškim manjkom FXII, izrazito produženim APTV-om, ponavljajućim tromboembolijskim incidentima i dijagnozom JAK2-mutacija pozitivne kronične mijeloproliferativne neoplazme (MPN) bez hemoraške dijateze unatoč dvojnoj antikoagulacijskoj i antiagregacijskoj terapiji. Također je učinjen pregled literature o manjku FXII i njegovom kliničkom značenju, s otvorenim pitanjima o ovom rijetkom koagulacijskom poremećaju. **Prikaz bolesnice:** Prikazujemo bolesnicu rođenu 1959. godine s anamnezom izrazite pretilosti i arterijske hipertenzije. Bolesnica je 2010. godine imala duboku vensku trombozu (DVT) desne ruke tijekom uzimanja hormonske nadomjesne terapije. Tada se u laboratorijskim nalazima verificirao produženi APTV. Primala je varfarin tijekom dvije godine nakon čega je uvedena terapija acetilsalicilnom kiselinom, bez hemoraških komplikacija. U siječnju 2014. nakon kolektomije dolazi do razvoja masivne plućne embolije, DVT desne noge uz ponovno verificiran vrlo produženi APTV (>150 s), klinički bez znakova hemoraške dijateze. Liječena je niskomolekularnim heparinom s premostavanjem na varfarin. Upućena je hematologu zbog produženog APTV-a, a učinjenom se ekstenzivnom obradom utvrde vrlo niska aktivnost FXII (<0,02 KIU/L), povišena aktivnost FVIII (2,52 KIU/L) i VWF (VWF:RCO 251 %, VWF:Ag 317 %) te točkasta mutacija V617F u genu za JAK2, nakon čega je uvedena i acetilsalicilna kiselina uz varfarin, a kasnije i citoreduktivna terapija hidroksurejom zbog JAK2-mutacija pozitivne kronične MPN. Tijekom iduće 4 godine praćenja bolesnica je bez novih tromboembolijskih incidentata, dostatno antikoagulirana, bez hemoraških incidentata unatoč dvojnoj antikoagulacijskoj i antiagregacijskoj terapiji i trajno izrazito produženom APTV-u. **Zaključak:** Ponavljajući produženi APTV u osobe koja nema znakove krvarenja zahtijeva obradu na mogući manjak kontaktnih faktora uključujući FXII. U prikazane bolesnice sa stečenom i nasljednom trombofilijom i ponavljajućim trombotskim incidentima indicirana je dugotrajna dvojna antikoagulantna i antiagregacijska terapija koju dobro podnosi bez krvarećih komplikacija.

**Ključne riječi:** manjak FXII, tromboembolijski incidenti, produženo APTV, krvarenje, mijeloproliferativna neoplazma



## MANAGEMENT OF SEVERE DIABETIC KETOACIDOSIS IN A YOUNG ADULT

VESNA VUCELIĆ<sup>1</sup>, ŽELJKO VUČIČEVIC<sup>1</sup>, VESNA DEGORICIJA<sup>1</sup>,  
GORANA MIROŠEVIC<sup>2</sup> and VESNA TRKEŠ<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Medicine, <sup>1</sup>Department of Intensive Care,  
<sup>2</sup>Department of Endocrinology and <sup>3</sup>Zagreb University Hospital Centre, Jordanovac Hospital for Lung  
Diseases, Zagreb, Croatia*

We present a case of severe diabetic ketoacidosis in a 19-year-old male with a history of poor compliance to insulin therapy. At arrival to our Emergency Department, the patient was comatose with extreme hyperglycemia, severe diabetic ketoacidosis, lactic acidosis and dehydration. The treatment consisted of intensive fluid replacement and correction of all metabolic disturbances until complete recovery. In the vast majority of severe diabetic ketoacidosis cases, relatively fast and successful treatment result can be expected if intensive therapy is applied and if ketoacidosis is not triggered by a serious illness. Some essential contemporary guidelines and the importance of individual treatment approach are pointed out in the article. The role of high serum procalcitonin value in diabetic ketoacidosis is discussed.

**Key words:** diabetic ketoacidosis, hyperosmolar state, hypovolemia, treatment of diabetic ketoacidosis

**Address for correspondence:** Vesna Vučelić, MD

Department of Intensive Care  
University Department of Medicine  
Sestre milosrdnice University Hospital Centre  
Vinogradnska 29  
10 000 Zagreb, Croatia  
Phone: +385 1 3787 935  
E-mail: vesnavucelic@gmail.com

### INTRODUCTION

Diabetic ketoacidosis (DKA) is most common among patients with type 1 diabetes mellitus (DM) and develops when insulin levels are insufficient to meet the body's basic metabolic requirements. It is characterized by modest or rarely extreme hyperglycemia, hyperketonemia, ketonuria and metabolic acidosis (1). Excessive glucose secretion by kidneys overcomes the glucose tubular maximum reabsorption creating a hyperosmolar state in renal tubules, which causes osmotic diuresis with significant fluid and electrolyte loss. Almost absolute lack of insulin forces the body to metabolize triglycerides and amino acids instead of glucose for energy, which in return results in excessive production of ketones (2). Hyperglycemic nonketotic state is more often seen in type 2 DM where even minimal pancreatic insulin secretion does not allow excessive ketone production (3).

### CASE REPORT

A 19-year-old male with a five-year history of poor regulation of DM was admitted to our Intensive Care Unit (ICU) for clinical and laboratory signs of severe DKA, extreme hyperglycemia, hypovolemia, dehydration, hypotension and lactic acidosis. He was found at home unresponsive, tachypneic, with nausea and vomiting, which had lasted for four days until hospital arrival. During that time, there was no liquid or food intake or insulin application. Laboratory tests were as follows: RBC  $4.9 \times 10^{12}/L$ , Hb 154 g/L, Htc 0.53 L/L, MCV 110.6 fL, L  $25.6 \times 10^9/L$ , platelet count  $348 \times 10^9/L$ , C-reactive protein (CRP) 132.2 mg/L; venous blood gas analysis: pH 6.83, pCO<sub>2</sub> 2.3 kPa, BE -30.5 mmol/L, pO<sub>2</sub> 11.24 kPa, bicarbonates 2.9 mmol/L, total CO<sub>2</sub> 3.4 mmol/L, O<sub>2</sub> saturation 84.7 percent, blood glucose 87.9 mmol/L, creatinine 317 µmol/L, urea 11.8 mmol/L, lactic acid 3.2 mEq/L, AST 48 U/L, ALT 62 U/L,

K 7.2 mmol/L, Na 116 mmol/L, Cl 75 mmol/L, and procalcitonin (PCT) 34.9 ng/mL. Upon arrival to the ICU, the patient was comatose and smelled of acetone, with Kussmaul breathing 27 breaths/min, tachycardia 105/min, hypotension 85/45 mm Hg, oxygen saturation of 86% on pulse oximetry at room air (hypotension!). Glasgow Coma Score was 7 and central venous pressure (CVP) was -4 cm H<sub>2</sub>O. Urgent chest x-ray was normal. Neurological examination showed slightly delayed reflexes and decreased muscle tone consistent with altered mental status. Electrocardiography was within the normal range. Urine bacteriology, blood and stool cultures were sterile. In order to establish normotension and diuresis to induce glycosuria and ketonuria and to correct lactic acidosis, the patient received 1500 mL of normosaline volume replacement in the first 90 minutes. Normosaline infusions continued up to the total of 7 L in the first 24 hours at the average infusion rate of 245 mL/hour and periodical control of CVP. At the very beginning, the patient received an intravenous bolus of 12 i.u. of rapid acting insulin, which was continued as a rapid acting insulin infusion at the average dose of 12 i.u. *per hour*, and close monitoring of blood glucose level every 2 hours. Total amount of rapid acting insulin applied intravenously in the first 24 hours was 300 i.u. Due to the severely low pH and consecutive high serum potassium, sodium bicarbonate infusion was included in therapy at the rate of 30 mL/hour. In the next five hours, the level of 7.2 and 5.9 mmol/L was reached for pH and potassium, respectively, which allowed bicarbonate therapy to be stopped. However, as blood glucose level and ketoacidosis improved, severe serum depletion of potassium occurred, which required replacement of 400 mL of KCL in the first 48 hours and monitoring of serum potassium level every 6 hours. Following improvement of laboratory parameters, the patient's mental status recovered, and so did his food and water intake *per os*. Insulin therapy was switched to subcutaneous application. After two days of treatment, complete resolution of DKA was reached, the patient was transferred to the Department of Endocrinology and soon discharged from the hospital.

## DISCUSSION

Regular clinic attendance is recommended to facilitate self-management of diabetes. Poor attendance is common among young adults with type 1 DM, which precipitates acute diabetic complications (4). Psychosocial factors such as socioeconomic status, parental separation and lack of family cohesiveness, unemployment, psychological and mental health factors including eating disorders and substance abuse play a crucial role in the management of DM in young adults.

The high frequency of DKA in known type 1 DM indicates the need of particular focus on adolescents (5). Spaic *et al.* found that structured transition program for young adults with type 1 diabetes improved clinic attendance, glycemic control, diabetes-related distress, quality of life, and satisfaction with care in regard to standard care (6).

In our patient, history data were not indicative of socioeconomic or family problems, but his compliance was very poor and probably associated with psychological profile.

Hypovolemia induced by osmotic diuresis includes the loss of fluid, sodium and potassium (7). However, serum potassium is usually raised because of ketoacidosis, which is responsible for cell potassium reaching serum. Low serum potassium level at arrival means severe exhaustion of potassium cell backup. Hypovolemia and consecutive hypotension stimulate the release of counter-regulatory diabetogenic hormones such as adrenaline and cortisol, thus causing further increase in serum glucose level. Therefore, immediate volume replacement is of crucial importance and as urgent as the administration of rapid acting insulin (8). Any therapy during hypotension must be applied intravenously. Normosaline infusion is generally the best choice because of the usually low sodium level and high blood glucose level (9).

The optimal rate of isotonic saline infusion depends on the patient's clinical condition. Primary goal is to reach normotension and diuresis as soon as possible. Although the fluid challenge therapy might be a double-edge sword, we found it safe and useful for our young patient in severe hypovolemic state. When replacing the volume, special attention must be paid to older patients or patients with heart or renal insufficiency (10).

Insulin therapy should be initiated with IV bolus of regular insulin (0.1 units/kg body weight), followed by continuous infusion of regular insulin of 0.1 units/kg *per hour* (11). The bolus dose can be omitted if a higher dose of continuous IV regular insulin is initiated (0.14 units/kg *per hour*). Higher doses do not produce a more prominent hypoglycemic effect due to saturation of insulin receptors. In mild DKA, patients can be safely treated with subcutaneous, rapid-acting insulin analogs. There is no difference in treating DKA with IV regular insulin and rapid-acting insulin analogs, along with much lower cost of regular insulin therapy.

When serum glucose in DKA falls to less than 12 mmol/L, but bicarbonate and pH values are not normalized, glucose infusion is recommended (12). Each

500 mL of 5% and 10% glucose infusion must contain 8 and 16 IU of rapid acting insulin, respectively, in order to provide glucose utilization and therefore enough energy to stop ketogenesis.

In patients with euglycemic DKA, both insulin and glucose therapy is necessary, and the response to low-dose insulin therapy improves with adequate rehydration (13).

We strongly advise to synchronize potassium replacement with laboratory monitoring. When potassium level is high, any replacement in advance is not recommended.

Insulin therapy promotes potassium uptake by the cells along with glucose and may trigger cardiac arrhythmias. In severe hypokalemia (below 3.3 mEq/L), potassium administration in 500 mL of normosaline infusion at the rate of 10 to 20 mEq/hour will be sufficient for most patients. It must be followed by serum potassium measurements every two hours and stopped immediately when normal range is reached (14). Patients at risk of volume overload can receive more concentrated potassium infusion via central venous catheter at the same dose but at a lower rate per hour. The indications for bicarbonate therapy in DKA are controversial and there is not enough evidence for its benefit (15). If arterial pH is 6.9 or less, as in our patient, it might be of certain help, although most authors will cease this therapy as soon as the pH value reaches 7.0. In patients with potentially life-threatening potassium level over 6.4 mEq/L, bicarbonate therapy should be used until the level falls below 6.4 mEq/L (16).

Initially, monitoring involves measurements of serum glucose every hour until the profile becomes relatively stable. Serum electrolytes, creatinine, and venous blood gas analysis should be measured every two to four hours, depending on DKA severity and clinical response (17).

When ketoacidosis is resolved and the patient is ready for oral intake, subcutaneous insulin schedule should be started and IV insulin infusion should be continued for one or two hours after initiating subcutaneous insulin to prevent recurrence of hyperglycemia or ketoacidosis. In patients previously treated with insulin, the established insulin regimen may be restarted.

It is well-established that DKA is associated with leukocytosis and an increase in acute phase proteins, including CRP, tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-2, IL-6 and IL-8.2 (18). Moderate increase of serum levels of procalcitonin in DKA is less known but practitioners should be aware that in-

creases in CRP and PCT may occur in patients with DKA in the absence of bacterial infection, thus avoiding unnecessary examinations such as blood cultures and treatments (antibiotics) if other signs of infection are not present (19).

Extremely high value of procalcitonin as in our patient, in the proved absence of bacterial infection is very rare. However, it may be a consequence of synergistic effect of ketoacidosis and extremely high blood glucose level. It has been reported that correction of plasma glucose levels leads to a decrease of PCT concentrations in patients presenting with acute hyperglycemia (20), which is exactly what happened in our patient.

## CONCLUSION

Therapeutic approach to DKA should be individual, the patient must receive adequate volume, adequate dose of insulin, appropriate electrolyte replacement, and must be carefully monitored. At the same time, precipitating events or triggers of ketoacidosis such as infection should be intensively looked for. DKA is frequently accompanied by moderate increase of serum levels of CRP and procalcitonin, which does not necessarily reflect the presence of bacterial infection. As a result of actual therapy guidelines, further possible complications of DKA have become less common.

## R E F E R E N C E S

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN et al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1541-52.
2. Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51: 73-94.
3. Brown PM, Tompkins CV, Juul S, Sonksen PH. Mechanism of action of insulin in diabetic patients: a dose-related effect on glucose production and utilisation. *Br Med J* 1978; 1: 1239-42.
4. Hynes L, Byrne M, Dinneen SF et al. Barriers and facilitators associated with attendance at hospital diabetes clinics among young adults (15-30 years) with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Pediatr Diabetes* 2016; 17: 509-18.
5. Finn BP, Trayer J, Cronin C, O'Connell SM. High rates of diabetic ketoacidosis in patients with new and known type 1 diabetes over a six-year period. *Ir Med J*. 2019; 112: 898.

6. Spaic T, Robinson T, Goldbloom E *et al.*, for the JDRF Canadian Clinical Trial CCTN1102 Study Group. Closing the gap: results of the multicenter Canadian randomized controlled trial of structured transition in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42: 1018-26.
7. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014; 2: 488-96.
8. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J *et al.* Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008; 31: 2081-5.
9. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335-43.
10. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34: 1333-7.
11. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D *et al.* Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 1164-9.
12. Gosmanov AR, Gosanova EO, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 255-64.
13. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose *versus* conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976; 84: 633-8.
14. Murthy K, Harrington JT, Siegel RD. Profound hypokalemia in diabetic ketoacidosis: a therapeutic challenge. *Endocr Pract* 2005; 11: 331-4.
15. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 836-40.
16. Fraley DS, Adler S. Correction of hyperkalemia by bicarbonate despite constant blood pH. *Kidney Int* 1977; 12: 354-60.
17. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB *et al.* Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 131-53.
18. Karavanaki K, Karanika E, Georga S *et al.* Cytokine response to diabetic ketoacidosis (DKA) in children with type 1 diabetes (T1DM). *Endocr J* 2011; 58: 1045-53.
19. Cipriano A, Rebelos E, Park N, Santini M. Moderate increase of serum levels of procalcitonin in diabetic ketoacidosis. (Letter). *Neth J Med* 2018; 76: 454.
20. Aksu NM, Aksoy DY, Akkas M *et al.* 25-OH-Vitamin D and procalcitonin levels after correction of acute hyperglycemia. *Med Sci Monit* 2013; 19: 264-8.

## S AŽE TAK

### LIJEČENJE TEŠKE DIJABETIČKE KETOACIDOZE U MLADE OSOBE

V. VUCELIĆ<sup>1</sup>, Ž. VUČIČEVIC<sup>1</sup>, V. DEGORICIJA<sup>1</sup>, G. MIROŠEVIC<sup>2</sup> i V. TRKEŠ<sup>3</sup>

*Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Interna klinika, <sup>1</sup>Odjel za intenzivnu skrb, <sup>2</sup>Odjel za endokrinologiju i <sup>3</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Klinička bolnica za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb, Hrvatska*

Prikazan je slučaj 19-godišnjeg bolesnika od dijabetesa koji nije redovito primjenjivao inzulin. Bolesnik je doveden na naš Objedinjeni hitni prijam u komatoznom stanju, s ekstremnom hiperglikemijom, teškom dijabetičkom ketoacidozom, laktacidozom i dehidracijom. Liječen je intenzivnom nadoknadom volumena i korekcijom svih metaboličkih poremećaja do potpunog oporavka. U velikoj većini slučajeva teških dijabetičkih ketoacidoza može se očekivati relativno brza i uspješna korekcija ako se primjeni intenzivno liječenje i ako ketoacidiza nije potaknuta ozbiljnom bolesti. U članku su navedene neke bitne suvremene smjernice u liječenju i naglašena je važnost individualnog pristupa. Raspravljena je i uloga visoke serumske vrijednosti prokalcitonina u dijabetičkoj ketoacidozi.

**Ključne riječi:** dijabetička ketoacidoza, hiperosmolarno stanje, hipovolemija, liječenje dijabetičke ketoacidoze

# O ZAKLADNOJ BOLNICI NA REBRU U II. SVJETSKOM RATU

MARKO MIKULEC<sup>1</sup> i DUBRAVKO HABEK<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Hrvatsko katoličko sveučilište, <sup>2</sup>Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za ginekologiju i porodništvo i

<sup>3</sup>Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska

Istraživanjima u danas dostupnom arhivaliju i novinama iz II. svjetskoga rata dobivene su nove spoznaje o otvaranju i ustrojstvu Zakladne bolnice na zagrebačkom Rebru, nove i suvremeno opremljene bolnice u svim segmentima specijalnosti koje su se obavljale. Nakon šestogodišnje izgradnje 1936.-1942. godine Zakladna bolnica na Rebru počela je radom 12. travnja 1942. godine. Djelovala je kao civilna i vojna bolnica do 1. 9. 1945., kada je ponovno postala civilna. Imala je dvanaest odjela s više od 1000 kreveta s obzirom na ratno stanje i veliki priljev ranjenih i oboljelih. Ravnatelj Bolnice u tome vremenu bio je dr. Šime Cvitanović. Istraženi podatci upotpunjuju prazninu hrvatske medikohistoriografije.

**Ključne riječi:** Bolnica Rebro, Zagreb, II. svjetski rat, povijest medicine

**Adresa za dopisivanje:** Prof. prim. dr. sc. Dubravko Habek, dr. med.

Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Sveti Duh i  
Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu  
Ilica 242  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: dhabek@unicath.hr

## UVOD

O staroj Zakladnoj bolnici milosrdne braće na Harmici od njenoga početka izgradnje skraja 18. stoljeća do danas postoji veći broj radova, dok o novosagrađenoj zakladnoj bolnici na zagrebačkom Rebru postoji skromni broj izvrsnih publikacija, i to naših povjesničara medicine i kliničara Dugačkoga i Bazale. Zbog dotrajalosti, skučenosti i loših higijenskih uvjeta u bolnici u središtu grada, gradske vlasti odlučile su srušiti staru Zakladnu bolnicu 1930. godine te do izgradnje nove bolnice, premjestiti odjele stare bolnice u prostor ortopedске bolnice i invalidskoga doma na zagrebačkom Svetom Duhu. Preseljenje je obavljeno početkom 1931. godine kada se i počelo rušenjem stare Zakladne bolnice. Poslije propalih pregovora s Medicinskim fakultetom u Zagrebu oko izgradnje nove Zakladne bolnice i nove Kliničke bolnice na Šalati, donesena je odluka da se nova Zakladna bolnica gradi na Rebru. Bolnica na Svetome Duhu je za vrijeme Nezavisne Države Hrvatske (NDH) preimenovana u Državnu bolnicu, a ime Zakladna bolnica preneseno je na novoizgrađenu bolnicu na Rebru, što će nositi do kraja II. svjetskoga rata (1-4).

U ovom povjesno istraživačkom radu prikazat će se uz dosadašnje i nove spoznaje o okolnostima izgradnje, otvorenja i ustrojstva Zakladne bolnice na zagrebačkom Rebru, današnjega Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, prema uvidu u do sada neistražene dokumente toga vremena.

## OSNIVANJE I IZGRADNJA ZAKLADNE BOLNICE NA REBRU

Utemeljenjem Zaklade "Zakladna bolnica u Zagrebu" koje su osnivatelji zagrebački Kaptol i Nadbiskupija, Zagrebačka oblasna samouprava i Općina grada Zagreba donesen je Zakon o osnivanju zaklade 8. listopada 1929. u svrhu unaprjeđenja rada bolnice. Njome je upravljao poseban Zakladni odbor kojeg su činili pročelnik općine Zagreb i još pet članova. Tekst Zakona sadrži trinaest točaka u kojemu se između ostalog, nalaze razlozi gradnje nove bolnice, imovina zaklade, finansijski doprinos općine Zagreb, iznos državnog finansijskog doprinosa, iznosi drugih doprinosa, upravitelji imovine zaklade, zadaća i dužnosti zakladnog

odbora, funkcija nove bolnice, način na koji će se odrediti upravitelj bolnice i liječnici te odluka da se sva imovina dotadašnje zaklade "Hospital" u Zagrebu prenosi na zakladu nove Zakladne bolnice u Zagreb kao vlasnika, a zemljište izgradnje bolnice odabранo je na zagrebačkome Rebru, s obzirom na propalegovore sa zagrebačkim Medicinskim fakultetom. Za izgradnju nove bolnice je korišten i novac iz zaklade Milana Amruša, nekadašnjeg gradonačelnika grada Zagreba (1,4,5).



Sl. 1. Izgradnja bolnice na zagrebačkom Rebru prije II. svjetskog rata.

Prvi ravnatelj Zakladne bolnice na Rebru, dr. Šime Cvitanović, u *Liječničkom vjesniku* je istaknuo prednosti što je lokacija na Rebru imala: položaj na blagom brežuljku s laganom padinom prema jugoistoku, dio grada s lijepim vidicima, smještaj izvan središta grada, mirna lokacija, mogućnost parkiranja te zelenilo i rijetka naseljenost. Za nedostatke navodi udaljenost od željeznice, kolodvora i glavne ceste, izloženost vjetru te manjak ravne površine za izgradnju (6).

Konačni nacrt za novu bolnicu izradili su arhitekti Stanko Kliska, Ivo Juranović i Franjo Gabrić, koji su osvojili prvu nagradu na natječaju raspisanom još 1934. godine. Pripreme cjelovite dokumentacije i zemljišta za izgradnju započele su 19. prosinca 1935., a s radovima se krenulo ljeti, 6. kolovoza 1936. (7). Isticala se uloga tadašnjih centralističkih vlasti, budući da je gradnja bolnice započela u vrijeme kada je područje hrvatskih zemalja bilo unutar Kraljevine Jugoslavije, pa je središnja zdravstvena vlast u Beogradu imala izravnu ulogu u planiranju izgradnje bolnice. Projektanti bolnice dobili su zadatak da se izgradnja provede prema određenim naputcima, pa je i izgled bolnice nastao u skladu s onodobnom zdravstvenom politikom, jer je država željela izgradnju velikih bolničkih odjela predviđenih u prvom redu za masovne socijalne bolesti toga vremena, poput tuberkuloze i veneričnih bolesti (6). Tako je i izgradnja tzv. bolničkih blok sustava bila najpovoljnija, jer su se neki odjeli mogli proširivati ili smanjivati, ovisno o potrebi, što se i tijekom gradnje pokazalo ispravnim (8). No, najvažniji razlog ovakvog oblika bolnice bio je taj što zbog

uskog i izduženog zemljišta na Rebru nije bilo moguće graditi prema paviljonskom sustavu.

Glavnina bolnice je izgrađena u četiri godine, ali su radovi usporeni zbog nedostatka finansijskih sredstava za nabavu medicinske opreme i namještaja, kao i zbog mobilizacije većeg broja muškaraca u vojsku, pa je bolnica završena tek 1942. godine. Nakon izbjivanja Drugog svjetskog rata vlasti požuruju dovršenje rada kako bi se bolnica pripremila za smještaj očekivnog velikog priljeva ranjenika i bolesnika (5). Sagrađena je vrlo moderna bolnica koja je odgovarala svim tadašnjim potrebama s dvanaest odjela i popratnim sadržajima (9). Zdravstvenu njegu bolesnika preuzele su časne sestre Svetog križa, njih 100, koje su već od ranije radile u Kliničkoj bolnici Medicinskog fakulteta u Draškovićevoj ulici, a uz rad na bolničkim odjelima, bile su zadužene i za rad u laboratorijima te za opskrbu bolnice namirnicama (10).

Kako je bolnica djelovala u ratno vrijeme bilo je i za očekivati kako će se uz skrb civilnoga pučanstva, brinuti o ranjenim i bolesnim vojnicima, kako pripadnicima oružanih snaga NDH, tako i ranjenicima njihovih saveznika, pa je njezina nakana zakladne civilne bolnice postala i vojnom, kao i svih tadašnjih bolnica u Hrvatskoj (11). Ministarstvo zdravstva i udružbe ubrzo je nakon otvorenja bolnice zatražilo od Zakladnog odbora da dio bolnice ustupi njemačkoj vojsci za liječenje ranjenika. Odbor im je prepustio urološki odjel koji nije ni započeo radom te veliki kožno-venerični odjel s oko 300 kreveta uz neke operacijske dvorane i stanove liječnika stažista koji su po tadašnjem ustrojstvu stanovali u bolnicama. Kako je očito priljev broja ranjenika i bolesnih bio golem, ustupljen im je privremeno i ginekološko-porođajni odjel s oko 100 kreveta, no kako ni to nije bilo dovoljno, Nijemci su u jesen 1943. zatražili čitavu bolnicu, čemu se oštrotusivo protivilo Zakladni odbor i što nikada nije ostvareno (4). Ulaskom Jugoslavenske armije u Zagreb, Zakladna bolnica na Rebru postala je vojnom bolnicom Jugoslavenske armije (JA). Do 23. svibnja 1945. bila je pod izravnom upravom I. armije, odnosno glavnog kirurga JA potpukovnika dr. Isidora Pape, a zatim do 31. kolovoza 1945. pod upravom Centra vojnih bolnica pri armiji čiji je upravitelj bio kapetan dr. Dezider Julius (7). Nakon toga, ali značajno opustošena i oštećena, bolnica je ponovno počela radom kao civilna ustanovljena 1. rujna 1945., a potom i odlukom ministra zdravlja nove države dr. Aleksandra Koharevića, 25. srpnja 1946. bolnica je predana Medicinskom fakultetu u Zagrebu za kliničku bolnicu, gdje su smještene mnoge klinike Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu koje su do tada bile razmještene na različitim lokacijama diljem grada (kirurška, interna, neurološka, očna) i koje se i danas nalaze тамо (4). Ginekološko-porođajni odjel trajno je, nakon svojeg privremenog biv-

stvovanja ma Rebru, ugašen i nikada više nije kao takav ustrojen, dok su drugi odjeli ustrojbeno ostali do danas kao sveučilišne klinike i zavodi (12).



Sl. 2. Zakladna bolnica na Rebru prigodom njena otvaranja 1942.

## OTVORENJE BOLNICE

Uz ondašnji dnevni i tjedni tisak i *Liječnički vjesnik* iz svibnja 1942. donosi opis svečanog otvorenja bolnice uz izdvojene govore Poglavnika dr. Ante Pavelića, kanonika Lovre Radičevića te ravnatelja bolnice, kirurga dr. Šime Cvitanovića (13). Istaknuto je kako je bolnica simbolično otvorena baš na Uskrs i prvu obljetnicu uspostave Nezavisne države Hrvatske (12. travnja 1942.), iako je službeno proglašena 10. travnja 1941.), te da je na ovaj svečani čin došao Poglavnik sa svim ministrima i stranim izaslanicima u državi (14). Prim. dr. Cvitanović istaknuo je svoje zadovoljstvo zbog otvorenja ove ustanove te napominje kako je hrvatski narod oduvijek kroz povijest u mnogim područjima išao u korak sa Zapadom, pa tako i u zdravstvenoj skrbi. Međutim, kritizira jugoslavensku vlast istaknuvši 1918. godinu kada je prema njegovom mišljenju započela propast svih javnih ustanova u Hrvatskoj, pa tako i bolnica. Doznaće se kako je kako iz državnih sredstava izdvojeno 15 milijuna kuna za dovršenje bolnice po Pavelićevoj naredbi (6). U konačnici, Cvitanović je istaknuo i zadaću bolnice da preko svojih zaposlenika liječi bolesnog hrvatskog čovjeka i brine za medicinsku znanost (13).

Poglavnik je u govoru istaknuo važnost zdravstvene skrbi i zdravlja naroda koji u suprotnom nije u stanju razvijati se, ali ni braniti se i biti sloboden. Rekao je da je hrvatski narod nakon stjecanja države dužan dobiti i zdravstvenu skrb koje je dostojan i koju je nekad imao. Istaknuo je i žalost zbog manjka liječnika u odnosu na 1914. godinu. Također, kao i Cvitanović, krivca pronalazi u tuđinskoj vlasti koja nije ništa ulagala u zdravstvo prethodnih dvadeset godina, pa čim su predstavnici Zaklade stigli k njemu, odobrio je sredstva potrebna za dovršenje ove bolnice, ali je istaknuo

da je bolnica započeta i građena sredstvima hrvatskog naroda i novca koji je sakupio Zakladni odbor. Konačno, Poglavnik je rekao da će otvaranje ove bolnice donekle ispuniti prazninu nastalu dvadesetogodišnjim neradom i da će bolnica biti na korist pripadnicima hrvatskog naroda, no, na kraju govora napomenuo je da će usluge bolnice biti dostupne savezničkim njemačkim i talijanskim vojnicima (11).

Onodobna periodika donosi informacije o samom protokolu otvorenja, uređenju bolnice, atmosferi koja je vladala, te samom dočeku državnog vrha. Ispred ulaza u posebno uređeno dvorište bolnice bila je objesena hrvatska trobojnica, a kip Pavelićeva lika postavljen u predvorju bolnice koji je bio ukrašen cvijećem, uz koji je bila hrvatska zastava i stol s kojeg je trebao biti obavljen blagoslov bolnice. Ispred ulaza u bolnicu uzvanike su dočekale mnogobrojne postrojbe, pripadnici ustaške mladeži te svečana glazba, dok je ostali prostor zauzelo brojno građanstvo (13). U predvorju bolnice je ovom prigodom postavljena spomenica posvećena osobama najzaslužnijima za dovršenje ove ustanove, posebice Poglavniku i to natpisom da je njegovom potporom i velikom voljom na prvu godišnjicu osnutka NDH otvorena Zakladna bolnica na Rebru, dok je s druge strane pisalo: „*Posvetu je izvršio preuzv. nadbiskup dr. Alojzije Stepinac, dok su članovi zaklade Zakladne bolnice predsjednik Ivan Werner, gradski načelnik, te dr. Josip Lach, biskup dr. Lovro Radičević, kanonik, dr. Marijan Banić, glavni liječnik i glavni ravnatelj bolnice dr. Šime Cvitanović. Taj je odbor uz pomoć ing. Ivo Juranovića i hrvatskih obrtnika i radnika priveo gradnju kraju.*“ (13). Pretpostavlja se da je navedeno uklonjeno dolaskom komunističke vlasti.

Drugi tjednici, *Nova Hrvatska* i *Hrvatski narod* pišu da je Zakladna bolnica na Rebru uz bolnicu u njemačkom Tübingenu i bolnicu u Bruxellesu, bila najveća i najbolje uređena bolnica u Europi (8), kao i da je bolnica prigodom otvorenja bila peta po veličini u Europi (13).

Problemi koji je Zaklada imala prije otvorenja bolnice bilo je opremanje bolnice koje je bilo otežano zbog rata kojim je Europa bila pogodjena, jer su bolnička oprema i instrumentarij nabavljeni iz inozemstva, posebice Njemačke. Tako u urudžbenom zapisniku Ministarstva zdravstva i udružbe NDH nalazimo zahtjeve upućene od uprave Zakladne bolnice na Rebru prema Ministarstvu kako bi se bolnicu oslobođilo od plaćanja carine prigodom uvoza operacijskih stolova te druge medicinske opreme iz Njemačke. Ovi su zahtjevi uneseni u zapisnik 20. veljače, 4. ožujka te 8. travnja 1942. (15). Drugi problem odnosio se na opskrbljivanje bolnice hranom, što je razvidno uvidom u arhivsko gradivo Odjela za zdravstvo Ministarstva zdravstva i udružbe NDH, a razlog tome je ležao u

ratnim vremenima kada zalihe hrane nestaju zbog potrebe opskrbljivanja vojske, manjeg uzgoja hrane te nepovoljnih uvjeta za uzgoj (16). Tako u dopisu Ministarstvu iz Zakladne bolnice na Rebru još 2. siječnja 1942. stoji kako su bolnice u Zagrebu bile pretrpane bolesnicima i da ih se vraćalo kućama, jer im se nije mogla pružiti pomoć. Zbog toga je uprava Zakladne bolnice molila da joj se osigura hrana bez koje nije mogla započeti prijamom bolesnika, a najveći je problem bio nedostatak svinjske masti. Istaknuto je i da se u bolnici trebalo dnevno opskrbljivati oko 1500 ljudi (17). Istog dana u Ministarstvo zdravstva je stiglo i rješenje od Zaklade da je na sjednici odbora odlučeno o zajmu od 25 milijuna kuna kod Gradske štedionice u Zagrebu radi dovršenja i uređenja bolnice te nabave hrane (18). Kako bolnica za vrijeme svečanog otvorenja nije bila u potpunosti opremljena svim potrebnim uređajima, u dnevnim novinama spominje se iznos od 50 milijuna kuna koji su još trebali biti utrošeni za njeniopremanje, dok se kao ukupan iznos koji je do tada bio utrošen navodi 150 milijuna kuna (8).

Ljubo	Grgić	izlijelen 27/IV	
kičku se	Danić	po- boljan	
Marčić		ne- izlijelen	
Hastebarko		umro	
			Uložna blenda oc. m.
Šrapčić	Franjo	izlijelen 18/I	
unje 107	Kotica	po- boljan	
čg.		ne- izlijelen	
		umro	
Olešić	Josip	izlijelen	
Orešnik	Alma	po- boljan	
Vel. Gorička		ne- izlijelen	
		umro	29/III
			Cervix palis brachli

Sl. 3. Iz maticne knjige Zakladne bolnice na Rebru 1942. godine s upisanim bolesnicima na očni, dječji i kirurski odjel.

## USTROJSTVO BOLNICE

Prema početnim nacrtima bolnički kompleks Zakladne bolnice na Rebru trebala je činiti glavna zgrada s tri kata i četiri postranična kraka oblika „češlja“ (sl. 1), uz pomoćne zgrade unutar kompleksa (4). Projektanti su projektirali zgradu sa što više katova kako bi se lakše mogle odvojiti muške i ženske jedinice te pojedini odjeli, dok je želja gradskog građevnog ureda bila da se bolnica razvija u horizontalnom obliku ponajprije iz urbanističkih razloga (6). Na kraju je odlučeno da zgrada bolnice sadrži četiri kata, ali uz uvjet da zadnji kat bude podignut samo na središnjem dijelu i na krovovima zgrade zbog novodonesene odluke o dječjem

odjelu, pa je na četvrtom katu sagrađen dječji odjel sredstvima iz Amruševe zaklade (7).

Raspored odjela bio je sljedeći: prizemlje: odjel za živčane bolesti, odjel za plućne bolesti, ambulante svih odjela i središnja ambulanta; 1. kat: odjel za unutarnje bolesti, rendgen odjel, središnji laboratorij, odjel za uho, grlo, nos; 2. kat: odjel za ženske bolesti i porodništvo, kirurski odjel, ortopedski odjel; 3. kat: odjel za kožne bolesti, urološki odjel, očni odjel; 4. kat: dječji odjel s natkrivenom terasom kako bi se za lijepog vremena krevetići mogli izvući na sunce i svježi zrak.

Odjel za zatvorenike se nalazio u podrumu gdje je danas smještena psihijatrijska klinika, bio je osiguran rešetkama i vratima s neprobojnim stakлом (9) i to je bio prvi slučaj da je bolnica u Hrvatskoj unutar svog kompleksa imala posebni prostor za kažnjenike i one koji su se nalazili pod istragom (8). Tu su se liječili bolesni zatvorenici pod paskom straže, a prostor su činile dvije najveće sobe u bolnici zasebno za muške i ženske bolesnike, prostorija za stražu uz četiri male sobe za smještaj najtežih bolesnika (9). U podrumu zgrade nalazila se i fizikalna terapija za koju zbog ratnih uvjeta nije bilo moguće nabaviti aparate na vrijeme pa se zbog toga zakasnilo s dovršenjem cijelokupnoga odjela. Bolnička mrtvačnica i prosekturna nalazila se u nastavku zapadnog centralnog hodnika kao posebna prizemna zgrada, spojena s glavnom podzemnim hodnikom. Na sjevernoj strani I. kata glavne bolničke zgrade nalazio se središnji laboratorij za cijelu bolnicu opremljen svim priborom i aparatima, a sastojao se od šest soba, biblioteke i spremišta (9).

Najviše kreveta pripalo je odjelu za tuberkulozu (124), kirurgiji (119) te dermatološko-venerološkom odjelu (110), dok je najmanje kreveta pripalo ginekološko-porođajnom odjelu (34 kreveta). Ukupan broj kreveta u bolnici trebao je biti 843, s mogućnošću proširenja za 30 %, što je tijekom rata i ostvareno (6). Bolesničke sobe bile su smještene u tzv. zupcima bolničke zgrade i ukupno ih je bilo 272, dok su u glavnoj zgradi bile radno medicinske prostorije, laboratoriji, ambulante, sobe liječnika i medicinskoga osoblja (4,8). Kako je prvotno bilo predviđeno pri projiciranju nove Zakladne bolnice na Rebru, unutar bolnice trebao je biti smješten samo ginekološki odjel bez odjela za porodništvo (19), što je promijenjeno i otvoreno je suvremeno rodilište koje je djelovalo samo za vrijeme II. svjetskoga rata. I u arhivskim je dokumentima vidljivo da je 31. siječnja 1942. objavljen natječaj za predstojnika ginekološkog odjela (20).

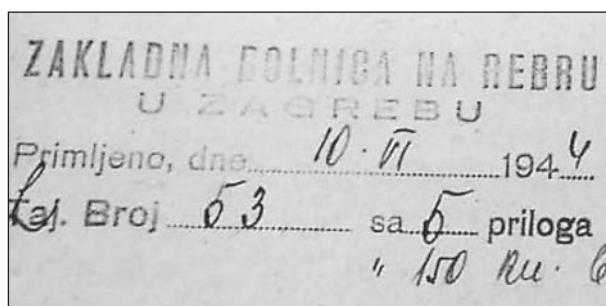
Postojala su četiri glavna i dva sporedna stubišta koja su bila povezana prostranim bolničkim vrtom, a koristila su se četiri bolesnička te tri osobna dizala. Ostala dizala su korištena za prijevoz hrane i ostalih potrepština za odjele, tako da ih je ukupno bilo 21 (9). Pri-

jem bolesnika odvijao se u velikom bolničkom predvorju, gdje je vratar upućivao bolesnike u ambulantu za vrijeme radnog vremena ili u hitnu ambulantu za pregled. Nakon toga bolesnik je bio upućen u sobu za prijam, gdje su se uzimali njegovi osobni podatci i plaćali bolnički troškovi, a potom u bolnički podrum, gdje se odvijala osnovna higijenska obrada te oblaćenje bolničkog rublja, a nakon čega su pacijenti išli u bolesničku sobu koja im je dodijeljena (6).

Uz široke i svijetle bolničke hodnike, bolesničke sobe su bile šesterokrevetne, četverokrevetne, dvokrevetne i jednokrevetne s bolesničkim krevetima i noćnim ormarićima, umivaonikom s topлом i hladnom vodom, dok su svoje ormare imale samo sobe I. platežnoga razreda. II. i III. platežni razredi imali su zajedničko skladište za spremanje i čuvanje odjeće koje se nalazilo u podrumu zgrade. Uz svaku bolničku jedinicu sagrađena je i praonica te kupaonica i nužnici. Jedna kupaonica je dolazila na svakih 13 bolesnika, dok je jedan sanitarni čvor dolazio na svakih 10 bolesnika (6,9).

Sve su bolesničke sobe bile opremljene svjetlosno signalnim uređajima kojim su pacijenti mogli pozvati dežurnu sestru u bilo kojem trenutku, a postojali su isti uređaji kojima su se mogli pozvati liječnici u hitnim slučajevima (6). Ovakav sustav signalizacije bila je novost u tadašnje vrijeme, jer se do tada dežurno osoblje uglavnom pozivalo uz pomoć zvonca, a ovaj sustav je omogućio da se što manje ometa druge pacijente (8).

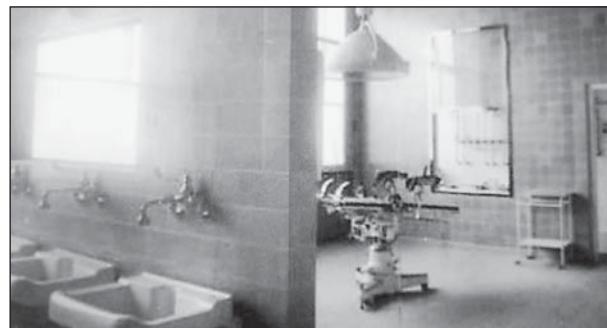
Svaka bolnička jedinica imala je sobu za dežurnu sestruru s odjelnom ljekarnom, ormari za čisto rublje te pisaći stol na kojem je sestra obavljala administrativne poslove, zatim liječničku ordinaciju koja je bila povezana sa sobom dežurnog liječnika, garderobom, kupaonicom i nužnicima, dok je na kirurškom odjelu postojala još i soba za previjanje. Unutar odjela su se nalazili i dnevni boravci gdje su pacijenti mogli provoditi vrijeme tijekom svog boravka u bolnici (6).



Sl. 4. Štambilj Uprave Zakladne bolnice na Rebru od 10. lipnja 1944.

Uprava bolnice bila je smještena u prizemlju pokraj ulaza, a Ured ravnatelja bio je smješten na prvom katu. U prizemlju su bile posebne ambulante u sustavu poliklini-

ke koje su služile za prijam vanjskih bolesnika, nesretnih i hitnih slučajeva (6). Bolnica je imala četiri operacijske dvorane za aseptičke operacije, jednu za septičke i jednu dvoranu za gipsanje. Uz njih, u istočnom bolesničkom traktu II. kata bile su još smještene i operacijske dvorane za ginekologiju i porodništvo, otorinolaringologiju i ortopediju. Operacijski stolovi koje je bolnica imala bili su Maquet sustava iz Njemačke, što je bila novost na ovim prostorima jer ni jedna bolnica nije imala takvu opremu (8). Rendgenološki odjel bio je povezan s operacijskim krilom, ambulantama i internim odjelom na I. katu. Prema ravnatelju dr. Cvitanoviću u početku su nabavljeni tri dijagnostička i dva terapijska aparata, koji su se tada koristili za radioterapiju (6).

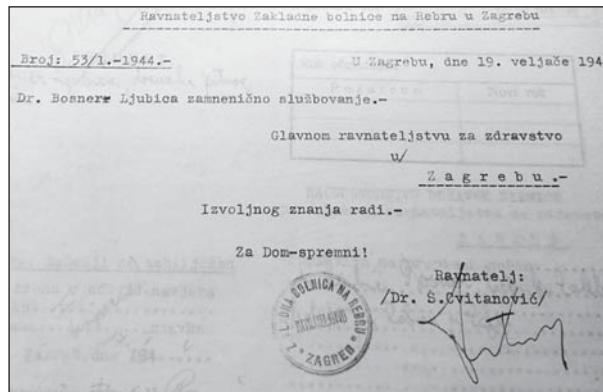


Sl. 5. Nova operacijska dvorana 1942. godine s Maquetovim operacijskim stolom

Glavna kuhinja bila je u posebnoj zgradi izvan bolnice i to zbog potrebe dobrog zračenja kako se mirisi ne bi širili bolesničkim hodnicima. Tako je kuhinja s glavnom zgradom bila povezana podzemnim tunelom, a bolnica je imala čak i vlastitu parnu pekarnicu s kapacitetom od 500 kg kruha na dan (4). Članak u novinama donosi opis kuhinje za koju kaže da nigdje u čitavoj državi nije bilo slične, a navodi se da je sve bilo pokretano na električni pogon kao i opremljenost kuhinje s čak 10 000 tanjura i pribora za jelo. Svaki je odjel imao čajnu kuhinju u kojoj se hrana dijelila, te se zatim kolicima prevozila pacijentima po bolesničkim sobama. U čajnu kuhinju je hrana stizala iz glavne kuhinje podzemnim hodnikom i dizalom za hranu (4,9).

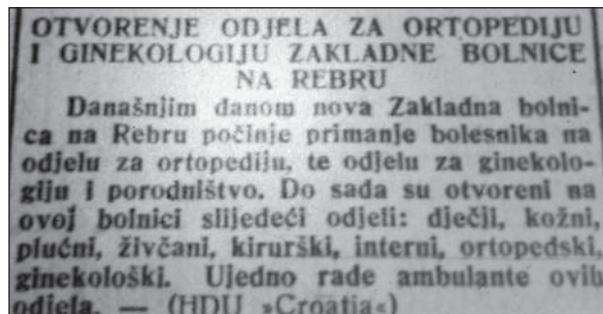
Nečisto rublje sakupljalo se u posebnoj za to predviđenoj vanjskoj prostoriji, a zatim se liftom spušтало u praonicu. Kotlovnica je kao samostalna zgrada bila smještena izvan bolesničkog krila, a tu se još nalazio i niz drugih pomoćnih zgrada i prostorija predviđen za ostalo nemedicinsko osoblje (4). Kako su mnogi predstojnici odjela ujedno bili i predavači na Medicinskom fakultetu, bolnica je uz zdravstvenu, imala i nastavnu funkciju pa je tako na prvom katu zgrade bila izgrađena dvorana za stotinjak studenata (7). U Lječničkom vjesniku tijekom psotojanja Zakladne bolnice na zagrebačkome Rebru zamjetna je publicistička aktivnost šefova novih bolesničkih odjela i njihovih odjelnih liječnika.

Značajni je trud uložen i u uređenje vanjskog dijela bolničkog kompleksa koji je bio ograden ogradom, a oko bolnice je uređen perivoj u kojem su bile posadene i mnoge egzotične biljke (8). Unutar bolničkog kompleksa bio je otvoren bazen dimenzija 5x10 metara, predviđen za rekreaciju osoblja bolnice. O nagašenom luksuzu govorи i sagrađena vila od 257 m<sup>2</sup> namijenjena stanovanju ravnatelja (4).



Sl. 6. Službeni dokument Ravnateljstva Zakladne bolnice u Zagrebu s potpisom ravnatelja dr. Šime Cvitanovića od 19. veljače 1944. godine.

Pri izgradnji nove bolnice na Rebru bila je predviđena i gradnja bolničke kapelice (9). Kapelica je otvorena 1943. godine, ali je ubrzo zaposjednuta od strane njemačke vojske i korištena kao skladište, a kao takva je služila i u komunističkoj Jugoslaviji. Za to vrijeme bogoslužje se odvijalo u zgradi časnih sestara u kapelici Marije Pomoćnice (4). Poznato je kako je zagrebački nadbiskup Alojzije Stepinac 1942. godine na Rebru osnovao župu i blagoslovio crkvu Sv. Barbare, koja je ponovno otvorena 2014. godine kada ju je blagoslovio kardinal Josip Bozanić (21).



Sl. 7. Obavijest u novinama o početku rada pojedinih odjela bolnice. (Hrvatski narod, br. 423, 12. svibnja 1942., 4.)

Za ravnatelja Zakladne bolnice postavljen je kirurg dr. Šime Cvitanović, koji je na tu funkciju došao u svibnju 1941. godine. Prije Zakladne bolnice, bio je ravnatelj državne bolnice u Vinkovcima i primarius bolnice u Glini (22). Za bolničkoga upravitelja imenovan je Ivan Lovrić (bivši ravnatelj stare Zakladne bolnice),

a za njegova zamjenika dr. Juraj Rebok (4). Natječaj za predstojnike odjela raspisan je u siječnju 1942., a uvjeti su bili najmanje četiri godine iskustva kao primarni liječnik ili asistent (7). Prvi predstojnici novo-otvorenih odjela bili su: interni (dr. Silvije Novak), plućni (dr. Mile Budak), neuropsihijatrijski (dr. Josip Breitenfeld), dermatovenerološki (dr. Stjepan Piuković), dječji (dr. Oskar Seidl), kirurški (prim. dr. Mario Duić), ortopedski (doc. dr. Mladen Meštrić), stomatološki (dr. Juraj Kallay), ginekološko-porodčajni (prim. doc. dr. Filip Dražančić), očni (dr. Petar Sokolić), usni (dr. Baldo Dukić), rendgenološki (dr. Silvije Kadrnka) i zatvorenički odjel (dr. Mate Vrandečić). U početku je za bolnicu bio predviđen i urološki odjel pod vodstvom dr. Ante Blaškovića, ali je on na kraju ipak ostao u Vinogradskoj bolnici (4). Većina predstojnika odjela bila je imenovana prije otvorenja bolnice, dok se ostalo osoblje zapošljavalo s vremenom i prema potrebljima, o čemu govore podaci iz urudžbenih zapisnika Ministarstva zdravstva i udružbe NDH, gdje se nalaze podaci o raspisivanju natječaja za bolničko osoblje (liječnike, asistente, laborante i dr.) u ožujku 1942. (23).

Prema članku objavljenom 9. travnja 1942. na stranicama dnevnika „Nova Hrvatska“ postoji podatak da će se bolesnici prvo početi primati na dječjem odjelu, zatim na kožnom pa onda i ostalim odjelima. Istakнуto je objašnjenje ravnatelja dr. Cvitanovića koji ovakav način otvaranja bolnice navodi zbog boljeg organiziranja bolnice. Cijela bolnica je tako trebala biti u funkciji u roku od 6 do 8 tjedana (24). Prvi odjel koji je započeo radom bio je dječji i to u ponedjeljak 13. travnja 1942., a tri dana nakon njega započelo je i primanje bolesnika na odjelu za kožne bolesti (16. travnja) (25). Primanje bolesnika na očnom odjelu i odjelu za živčane bolesti započelo je 22. travnja, a do 12. svibnja u funkciji su bili još i kirurški, plućni, interni, ortopedski odjel te odjel za ginekologiju i porodništvo (26,27).

Istraživanjima danas dostupnom arhivaliju i novinama tijekom II. svjetskoga rata dobivene su nove spoznaje o otvaranju i ustrojstvu Zakladne bolnice na zagrebačkom Rebru, nove i suvremeno opremljene bolnice u svim segmentima specijalnosti koje su se obavljale. Iz personalija moguće je dobiti podatke o zaposlenicima bolnice, a iz prijamnih / matičnih knjiga uvid u zavidnu kazuistiku prijama na bolničko liječenja i ishod. Nažalost, operacijski protokoli i neki drugi dokumenti uništeni su ili se nalaze nedostupnima istraživanju, pa je uvid u cijeloviti stručni rad, primjerice, kirurškoga odjela za sada nemoguć. No iz postojeće medicinske dokumentacije razvidan je čitavi raspon kirurških bolesti od mirnodopskih do ratnih, pa sukladno tome i način operacijskoga liječenja (28-30). Životi nekih zaposlenika bolnice, pa tako i ravnatelja dr. Cvitanovića pa liječnice Ginekološko-porodčajnog odjela dr. Slobode u poraću tragično su završili smaknućima, kao

i sudbine ranjenika i bolesnika zatečenih na odjelima Zakladne bolnice u svibnju 1945. godine, čiji se broj i sudbine još i danas točno ne znaju (31). Medicinska dokumentacija rodilišta Ginekološko-porodajnog odjela kao privremene, ali nepravilno zapostavljene ustanove Zakladne bolnice na Rebru cijelovita je i obrađena (12). Dostupnost arhivalija nameće potrebu dalnjih istraživanja radi upotpunjavanja praznine hrvatske institucijske i personalne medikohistoriografije.

## L I T E R A T U R A

1. Dugački V. Zagrebačka zakladna bolnica na Harmici (Jelačić trgu) : 1804.-1931. : ususret 200 obljetnici. Gazophylacium 2003; 8(3-4): 74-9.
2. Bazala V. Pregled povijesti zdravstvenog graditeljstva na području SR Hrvatske. Arhitektura 1975;28, 152/153: 5-25.
3. Bazala V. Povijest zagrebačkih bolnica (I. dio). Acta Hist Med Pharm Vet 1969; 9(1-2): 141-62.
4. Dugački V. Kako je nastala bolnica na Rebru? U: Reiner Ž. (ur.). Klinički bolnički centar Zagreb. Klinički bolnički centar Zagreb, 2009, 7-13.
5. Sremac Đ, Žuža B. Hrvatsko zdravstveno zakonodavstvo 1830-1941. Zagreb: Školska knjiga, 2002, 129-132.
6. Zakladna bolnica na Rebru. Lijec Vjesn 1942; 5: 173-6.
7. 40 godina Rebra. Naše novine: Glasilo Kliničkog bolničkog centra – Zagreb 1982; 40: ožujak – travanj:6.
8. Najsuvremenija zdravstvena ustanova u Evropi. Hrvatski narod (Zagreb), 10. travnja 1942., br. 397.
9. Među prvima bolesnicima nove zakladne bolnice na Rebru. Hrvatski narod (Zagreb), 19. svibnja 1942; br. 429;4.
10. Dugački V. Javno zdravstvo i medicina u hrvatskim zemljama potkraj 19. i početkom 20. stoljeća". U: Vitale B. (ur.). Četiri stoljeća javnog zdravstva i biomedicine u Hrvatskoj: Mala zemlja duge medicinske tradicije u globalnoj medicini 21. stoljeća. Medicinska naklada i Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2007, 55-75.
11. Govor o značenju narodnog zdravlja u povodu otvaranja zakladne bolnice na Rebru. Lijec Vjesn 1942; 5: 1.
12. Mikulec M. Rodilište na Rebru od 1942. do 1945. – o zanemarenoj povjesno-medicinskoj ustanovi. Diplomski rad. Zagreb: Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu, 2018.
13. Poglavnik je otvorio najveću i najljepšu bolnicu u Hrvatskoj. Nova Hrvatska 1942; 3-4.
14. Radelić Z. Hrvatska u Jugoslaviji 1945. – 1991. od zajedništva do razlaza. Školska knjiga. Zagreb: 2006;25.
15. HR-HDA-226-MZU NDH, OzZ, Urudžbeni zapisnici, knj. 8., 9. i 10., zapis br. 9692, br. 12352, br. 21341.
16. HR-HDA-226, MZU NDH, OzZ, Molba Državne bolnice Mostar, br. zapisnika 1592., 31. prosinac 1941., kut. 86.; Molba Državne bolnice u Zagrebu, br. zapisnika 746., 3. siječnja 1942., kut. 86.
17. HR-HDA-226, MZU NDH, OzZ, Dopis Ministarstvu zdravstva, br. zapisnika 856., 2. siječnja 1942. kut. 86.
18. HR-HDA-226, MZU NDH, OzZ, Zapisnik sjednice Zakladnog odbora od 2. siječnja 1942., br. 541-Z-1942., kut. 86.
19. Danas počinje gradnja nove bolnice na Rebru. Jutarnji list (Zagreb), br. 8245., 19. prosinca 1934., 8.
20. HR-HDA-890-PS, Filip Dražančić, Molba za imenovanje predstojnikom, 6. veljače 1942., ur. br. 7290, kut. 114.
21. Posvećena župna crkva Sv. Barbare na Rebru. Informativna katolička agencija, <http://www.ika.hr/index.php?pri-kaz=vijest&ID=161025> (pristup ostvaren 26. ožujka 2018.).
22. Razne vijesti. Lijec Vjesn 1941; 6: 325.
23. HR-HDA-226, MZU NDH, OzZ, Urudžbeni zapisnik 1942. godina, zapis br. 18624.-18636.
24. Nova Zakladna bolnica počinje s radom. Nova Hrvatska, br. 84, 10. travnja 1942., 40.
25. Različite vijesti. Nova Hrvatska (Zagreb), br. 87, 14. travnja 1942., 14.
26. Primanje bolesnika. Hrvatski narod (Zagreb), br. 407, 22. travnja 1942., 3.
27. Iz bolnice na Rebru. Hrvatski narod (Zagreb), br. 423, 12. svibnja 1942., 4.
28. Hrvatski državni arhiv (HDA), Zagreb, Fond 226 – Ministarstvo zdravstva i udružbe Nezavisne Države Hrvatske (MZU NDH), Odjel za zdravstvo (OzZ)
29. Hrvatski državni arhiv (HDA), Zagreb, Zbirka 890 – Zbirka personalnih spisa državnih službenika Zemaljske vlade, Pokrajinske uprave, oblasnih uprava, Savske banovine, Banovine Hrvatske i ministarstava Nezavisne Države Hrvatske
30. Klinički bolnički centar Zagreb, Pismohrana (KBCZ-P). Matične knjige bolesnika 1942.-1945.
31. Šimun Cvitanović, liječnik i književnik (1891-1945). Liječničke novine 2007; 6157.

## S U M M A R Y

### ON THE REBRO FOUNDATION HOSPITAL IN ZAGREB DURING WORLD WAR II

M. MIKULEC<sup>1</sup> and D. HABEK<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Croatian Catholic University, <sup>2</sup>Sveti Duh University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics and  
<sup>3</sup>Academy of Medical Sciences of Croatia, Zagreb, Croatia

Currently available investigations of archival materials and newspapers from World War II have enabled a new insight into setting up and opening of the Zakladna bolnica Rebro (Rebro Foundation Hospital) in Zagreb as a new and properly equipped hospital in all specialties performed at the time. After six years of construction (1936-1942), the Hospital started working on April 12, 1942. It was a civilian and military hospital until September 1, 1945, when it became civilian institution again. It had twelve hospital departments with more than 1000 beds during the wartime with large influx of the wounded and diseased. The Hospital was headed by Dr Šime Cvitanović. This investigation contributes to filling out the gap in the Croatian medical history.

**Key words:** Rebro Foundation Hospital, Zagreb, Word War II, history of medicine

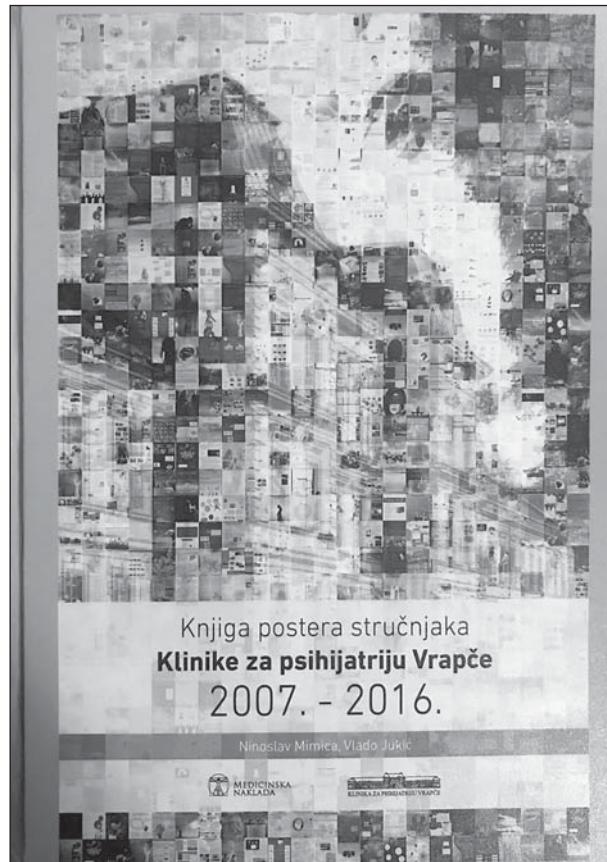
## KNJIGA POSTERA STRUČJAKA KLINIKE ZA PSIHIJATRIJU VRAPČE - 2007. - 2016.

Mimica N, ur. Zagreb: Klinička bolnica Vrapče i Medicinska naklada, 2019. Tvrdo ukoričena knjiga, A4 formata na 1141 stranica, bogato opremljena fotografijama u boji i crno-bijelim fotografijama, uz dodatak i CD-a za brže snalaženje po sadržaju.

Poster, plakat ili kopija većih dimenzija, oblik s likovnim motivom, trajnije vrijednosti namijenjen ukrašavanju prostorija, propagandi i reklami, engl. sinonim: afiš (afiša) m. (nom. mn. afiši) oglas na javnom mjestu ili u novinama (dati objaviti, izvijestiti) fr. *affiche*. Afisirati (što) svršeno i nesvršeno (prez. afisiram, pril. sad. afisirajući, gl. im. afisiranje) objaviti javnosti putem afiša, dati oglas, izvjesiti plakat, oglasiti plakatirati. fr. *afficher* /Anić, V., Glodstein, I.: Rječnik stranih riječi, Novi liber, Zagreb, 2004.).

Pojavnost postera kao oblika re/prezentiranja znanstvenih i stručnih radova i priopćenja svih i bilo kojih disciplina na kongresima i simpozijima, rezultat je uvek ograničenog vremena u kom se održavaju znanstveni skupovi. Broj za oralna saopćenja je limitiran, najčešće rezerviran za pozvane ugledne predavače, a ako preostaje vremena, za neke od preostalih. Nužno je svim ostalim prijavljenim, željnim prezentacija, pretendiranim govornicima omogućiti na kongresu pojavu za katedrom, te je izmišljen oblik postera. Poster, plakat (afiš) otisnut je na papiru formata cca 1m puta 1,5 m sa sadržajem koji se želi iznijeti svim sudionicima kongresa u vizualnom obliku.

Prednost je postera, kao i *power point*-a, to da se slike, crteži, fotografije, tablice, dijagrami, numeričke informacije mogu vidljivo prikazati. Tako je obično uskraćeno opširnije tekstualno predočenje. Ali se pri obilasku stručnog povjerenstva (organizatora kongresa-komisija), usmeno opširnije mogu i izreći sadržaji prisutnoj pratećoj grupi sudionika kongresa uz mogućnost postavljanja pitanja *ad hoc* i diskusije prisutnih slušatelja/gledatelja. Prvi je u Hrvatsku početkom sedamdesetih 20-og stoljeća unio ovaj oblik današnji akademik Pavle Rudan na Kongresu biološke antropologije u Zagrebu. Tako su sažetci postera tiskani u supplementima časopisa *Collegium Antropologicum* u ono vrijeme šapirografskom tehnikom. Kako je prof. dr. sc. Veljko Đorđević na promociji knjige: Ninoslav Mimica, Vlado Jukić: Knjiga postera stručnjaka Klinike za psihiatriju Vrapče 2007-2016. iznio prof. dr. sc. Asim Kurjak je na jednom ginekološkom kongresu angažirao tzv. sendvič-mena da na svom tijelu po kuloarima



nosi poster – obavijest o njegovom referatu. Zbog te reklame sudionici su popunili dvoranu. Postere mogu učesnici na miru razgledavati i čitati cijelo vrijeme održavanja kongresa, pa onda i raspravljati pred svim zainteresiranim idući od postera do postera.

Genijalna je ideja prof. Mimice da se svi naknadno izrađeni psihiatrijski posteri objave u do sad već dvjema knjigama. Prva je knjiga (manjeg obima od druge) obuhvatila prvo razdoblje. Tako je prvi poster bio onaj profesorice Vere Dürrigl, EEG- iskustva somnologa i epileptologa u PB Vrapče. Potom je slijedio sve veći broj postera s mnogobrojnim likovnim i tekstualnim prezentacijama dosegavši broj u drugoj knjizi od 530. Poanta je postera na sažet, komprimiran, lapidaran, koncizan način upoznati zainteresirane sa svojim znanstvenim autorskim idejama. A jedna slika po drevnoj kineskoj poslovici govori više od 1000 riječi.

Tako je po originalnoj zamisli kreatora dviju knjiga sačuvati za budućnost sadržaj brojnih postera, koji bi bili za nove generacije znanstvenika izgubljeni u spa-

ciotemporalnom kontinuitetu. U mukotrpnom traganju za prošlim posterima prof. Mimica sa suradnicima animirao je i angažirao ranije autore po programima i knjigama sažetaka prošlih kongresa. Samo su glavni referati bili (ili nisu bili) tiskani *in extenso* u knjigama kongresa ili suplementima časopisa. Dizući prašinu s ranijih postera spašeno je od zaborava mnogo vrijednih ideja i u tome je nezamjenjiva uloga bila prof. Mimice. Dobivši placet ravnatelja prof. dr. sc. Vlade Jukića iz KB Vrapče koja sudjeluje kao suzdanač s Medicinskom nakladom uvažene profesorice Ande Raič, Mimica je objelodanio i ukoriočio do sada ukupno 774 ponovno pronađenih postera, te su dvije knjige dokumenti jednog prošlog, ali još uvijek aktualnog vremena u našoj znanosti, unatoč efemernosti znanstvenog rada i otkrića.

Medicina i njena najmlađa disciplina – psihijatrija (ranije u udžbenicima uklapljena u internu), kao *scientia, doctrina et ars* sudjeluje tako u re/afirmaciji sadržaja koji su vremenom bili vjerojatno i zaboravljeni, ako nisu kasnije prošireni, citirani i negdje publicirani. Neki od postera su nakon kongresa bili i još su uokviričeni visjeli na kuloarima ili sobama bolnica, ili bivali naprosto zagubljeni...

Nakon riječi nakladnika, prof. dr. sc. Vlade Jukića i predgovora urednika prof. dr. sc. Ninoslava Mimice i Vlade Jukića slijedi sadržaj podijeljen u deset podnáslova, po temama: Shizofrenija i drugi psihotični poremećaji, Afektivni poremećaji, Posttraumatski stresni poremećaj i drugi anksiozni poremećaji, Neurokognitivni poremećaji, Bolesti ovisnosti, Psihofarmaci i druga farmakoterapija, Forenzička psihijatrija, Neuropsihofiziologija, Nefarmakološke terapije i metode, te Ostale teme. Slijede kazalo i izvatci iz recenzija, fotosi zbornika sažetaka, programa kongresa i niz prigodnih slika krase ovu izvrsno pripremljenu knjigu. Posebno je ističi one slike malakološke kolekcije ljubitelja školjki prof. Ninoslava Mimice.

Broj referata godinama varira, ali pokazuje progresiju, tako da naveden 341 autor popunjava ovu 3,6 kg tešku knjigu svojim posterima. Najviše postera ima naravno urednik Ninoslav Mimica, a slijede ga Suzana Uzun, Oliver Kozumplik, Vlado Jukić, te Miro Jakovljević. Knjiga će poslužiti generacijama entuzijastičkih psihijatrijskih zaposlenika da crpe podatke i vrijedne ideje.

LJUBOMIR RADOVANČEVIĆ

## POŠTOVANI UREDNIĆE,

Obnavlja se proširenje rodne ideologije pod parolom borbe za uklanjanje diskriminacije i razvijanja jednakosti prava manjina. Svakako glasam za ovo potonje, ali ne na ovaj način. Potpuno je opravdano legaliziranje zajednice dvaju muškaraca ili dviju žena. Nikako nije opravdano priklučivati im dijete, koje može biti samo posvojče, jer je nastalo prešutnim uključivanjem osobe drugog spola, dakle drugog biološkog oca ili majke. Nikada od spajanja dvaju spermija ili dviju jajnih stanica nije nastala nova jedinka, pa ni čovjek. Radi se o „bračnom trokutu“. Osnovna definicija majke glasi: „osoba koja je nosila i rodila“. Kad se radi o ženskom paru neophodan je spermij treće osobe.

Mislim da su stvari principijelno krivo postavljene. Treba razlikovati biološku vrijednost i humanu vrijednost. Postoje biološki zakoni kojima je podvrgnuto svako živo biće, a posebna kategorija su humane vrijednosti. Najdiferenciranije živo biće – čovjek – ima još i dodatnu vrijednost, humanu vrijednost. Humana vrijednost jedinke ovog najdiferenciranjeg živog bića ostaje nepromjenjena unatoč različitim biološkim defektima.

Defekt ili rašireniji naziv invaliditet javlja se na dva osnovna područja borbe za održanje: na razini održanja života i na razini održanja vrste.

Dvije su osnovne biološke vrijednosti:

1. održati jedinku na životu što dulje hranom, pićem itd.
2. održati vrstu na životu što dulje, parenjem i što većim brojem novih jedinki iste vrste.

Da bi se bilo koja jedinka održala, ima nagon samoodržanja, koji se manifestira u prvom redu u potrebi za jelom i pićem. Kako bi se te funkcije sigurno održavale uz njih je vezan osjećaj ugode. Ako se on odijeli od potrebe, ako se jede ili pije previše ili premalo, radi užitka, razvija se bolest ili invaliditet. Tako se razvijaju kod čovjeka stanja koja se dijagnosticiraju kao obesitas, bulimija, anoreksija itd. Ona mogu pogoršati kvalitetu života, ali u ekstremu izazvati i smrt.

Ako su u pitanju zdravi mužjak i ženka ili muškarac i žena, kontinuitet i progres vrste bit će održan. Ako se pare dva mužjaka ili dvije ženke ili dva muškarca i dvije žene, neće biti potomaka i ovo će u konačnici ... pomoći izumiranju. Nije u pitanju samo propast civilizacije, već propast nacije, rase, vrste... Oni s nižom civilizacijskom razinom, ali s većim brojem članova zajednice u konačnici su do sada pobjeđivali u životnoj borbi!!!

U nagonu za održanje vrste užitak je posebno naglašeni element. Međutim, ako se on odijeli od osnovne svrhe razvija se homoseksualnost, pedofilija, gerontofilija, nekrofilija, sodomija... To su varijacije u realizaciji seksualnog užitka. One se javljaju tisućljećima samo što se skrivaju zbog društvene osude i zato je njihovu pravu učestalost teško odrediti. Homoseksualnost je društveno najprihvatljivija jer se realizira najčešće ipak uz privolu obih partnera. Ali budući da ne može realizirati onaj osnovni cilj nagona za održanje vrste, a to je produkcija novog čovjeka, može povećanom učestalošću biti i fatalna za ljudsku vrstu. Naglašavam da su uzroci ovakve seksualne orientacije različiti.

Druga je stvar ljudska vrijednost... humana vrijednost sisavca – čovjek, njegov evolucijski najviši doseg koji se očituje u sposobnosti razlikovati dobro od zla, te njegovi pokušaji da to ubliči u zakone, jednako vrijedne za svakog člana ljudske zajednice, da se prikloni jednoj od mnogo opcija. To je njegova duhovna vrijednost koja se može prikazati u relativno vrlo različitim oblicima. Ljudska vrijednost je jednaka i za heteroseksualce i homoseksualce, za one na početku života i one na kraju. Ljudsku vrijednost imaju i invalidi s prirođenim ili stečenim invaliditetom, i oni koji se rode bez obje ruke ili jedne noge, ili s penisom umjesto vaginom, bez mokraćnog mjehura ili s dvije glave.

Imam preko 90 godina i 100 %-tni sam invalid, jedva se držim na nogama. Naravno da nisam biološki jednakov vrijedna kao moja studentica od 20 godina. Isto tako sigurno nisam biološki jednakov vrijedna kao žena koja je majka šestero djece, a ja sam nerotkinja. Ipak na ljudskoj razini smo jednakov vrijedne. Ja sam možda i važnija, jer u civiliziranom društvu, kao teški invalid, imam pravo na veću pomoć i podršku zajednice. Promislite malo o elementarnoj logici problema! Primjerima, misli bi se mogle još bolje razviti. Ali to prepuštam drugima.

Prof. dr. sc. Anica Jušić, dr. med.  
profesor Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu u trajnom zvanju,  
specijalistica neurologije, u mirovini



## 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](http://www.icmje.org)

### **Prijava rukopisa**

Rukopis i popratno pismo šalju se u elektroničkom obliku, isključivo e-poštom na adresu [actamedicacroatica@amzh.hr](mailto: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](http://www.icmje.org).

### Manuscript submission

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

### Cover letter

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

### Preparation of manuscript

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

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 5<sup>th</sup> 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. 73 (2) • pp 129-232 • Zagreb, June 2019.

## Table of Contents

- Original Papers**
- 131 Relationship of matrix metalloproteinase-2 and p63 expression with peritumoral clefts in invasive ductal carcinoma of the breast  
*C. Lež, B. Krušlin*
- 139 Parents' attitudes towards vaccination of their own children: experience from two pediatric clinics of the Zagreb – West Health Center  
*I. Kulić, M. Čivljak, R. Čivljak*
- 151 Epidemiological characteristics of Lyme disease in the Republic of Croatia 2012-2016  
*D. Ropac, B. Šokman, I. Stašević, S. Kurečić Filipović*
- Clinical Studies**
- 159 Differences in the effectiveness of standard physical therapy compared to manual yumeiho therapy and exercise in patients with chronic nonspecific low back pain  
*N. Gladović, I. Zavoreo, T. Trošt Bobić, V. Bašić Kes*
- 167 Care quality for patients with coronary artery disease in family medicine – guideline implementation by taking a glance at risk factors  
*S. Vlah, L. Murgić, A. Nedić, D. Rački Grubiša, V. Lazić, D. Ferlin, L. Mihaljinec, A. Prolić, V. Bralić Lang, J. Ević, J. Buljan, Đ. Kašuba Lazić*
- 175 The impact of colistin to the renal function in critical patients  
*I Grgić, D. Ivić, D. Paulić*
- Reviews**
- 187 Are *Borrelia miyamoto* and *Borrelia mayonii* possible pathogens in Croatia?  
*N. Cetinić Balent, R. Mikulić, O. Đaković Rode*
- 195 Particularities of coagulation in children  
*E. Bilić, G. Ivanković*
- Case Reports**
- 199 An incidental finding of nodal neck recurrence of cutaneous malignant melanoma after a 34-year disease-free period  
*Z. Kljajić, P. Smoje, P. Ivanišević, S. Ercegović, N. Kunac, K. Bećić, N. Puizina-Ivić*
- 205 Polytrauma and massive bleeding  
*V. Nesk Adam, A. Bulić Miljak, F. Volarić*
- 209 A patient with FXII deficiency, JAK2-mutation positive chronic myeloproliferative neoplasm and recurrent thromboembolic events  
*E. Ranković, D. Pulanić*
- 215 Management of severe diabetic ketoacidosis in young adult  
*V. Vučelić, Ž. Vučičević, V. Degoricija, G. Mirošević, V. Trkeš*
- From the History of Croatian Medicine**
- 219 On the Rebro Foundation Hospital in Zagreb during World War II  
*M. Mikulec, D. Habek*
- Book Review**
- 227 Mimica N, ed. Book of Posters, Vrapče Psychiatric Hospital 2007-2016  
*Lj. Radovančević*
- Letter to the Editor**
- 229 Biological values and human values  
*A. Jušić*
- 232 Notes for Contributors

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med. Croatica • Vol. 73(2) • str. 129-232 • Zagreb, lipanj 2019.

## Sadržaj

### Izvorni radovi

- 131 Odnos ekspresije matriks metaloproteinaze-2 i p63 s peritumorskim pukotinama u duktalnom invazivnom karcinomu dojke  
*C. Lež, B. Krušlin*
- 139 Stavovi roditelja prema cijepljenju vlastite djece: iskustvo iz dviju pedijatrijskih ambulanti Doma zdravlja Zagreb – Zapad  
*I. Kulić, M. Čiviljak, R. Čiviljak*
- 151 Epidemiološke osobitosti lajmske bolesti u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2012. do 2016. godine  
*D. Ropac, B. Šokman, I. Stašević, S. Kurečić Filipović*
- Klinička istraživanja
- 159 Razlike u učinkovitosti standardnog fizikalnog tretmana u odnosu na manualnu terapiju tehnikom yumeibo i vježbama u bolesnika s kroničnom nespecifičnom križoboljom  
*N. Gladović, I. Zavoreo, T. Trošt Bobić, V. Bašić Kes*
- 167 Kvaliteta skrbi za bolesnika s koronarnom bolešću – kako jednim pogledom na rizike implementirati smjernice  
*S. Vlah, L. Murgić, A. Nedić, D. Rački Grubiša, V. Lazić, D. Ferlin, L. Mihaljinec, A. Prolić, V. Bralić Lang, J. Ević, J. Buljan, Đ. Kašuba Lazić*
- 175 Utjecaj kolistina na bubrežnu funkciju kritičnih bolesnika  
*I. Grgić, D. Ivić, D. Paulić*
- Pregledi
- 187 Jesu li *Borrelia miyamotoi* i *Borrelia mayonii* mogući patogeni u Hrvatskoj?  
*N. Cetinić Balent, R. Mikulić, O. Đaković Rode*
- 195 Posebnosti koagulacije kod djece  
*E. Bilić, G. Ivanković*
- Prikazi bolesnika
- 199 Slučajni nalaz ponovne pojave kožnog malignog melanoma u limfnom čvoru 34 godine nakon postavljanja dijagnoze (na engl.)  
*Z. Kljajić, P. Smoje, P. Ivanišević, S. Ercegović, N. Kunac, K. Bećić, N. Pužina-Ivić*
- 205 Politrauma i masivno krvarenje  
*V. Neseck Adam, A. Bulić Miljak, F. Volarić*
- 209 Bolesnica s manjkom FXII, JAK2-mutacija pozitivnom kroničnom mijeloproliferativnom neoplazmom i ponavljanim tromboembolijskim incidentima (na engl.)  
*E. Ranković, D. Pulanić*
- 215 Liječenje teške dijabetičke ketoacidoze u mlade osobe (na engl.)  
*V. Vučelić, Ž. Vučićević, V. Degoricija, G. Mirošević, V. Trkeš*
- 219 Iz povijesti hrvatske medicine  
O Zakladnoj bolnici na Rebru u II. svjetskom ratu  
*M. Mikulec, D. Habek*
- Prikaz knjige
- 227 Mimica N, ur. Knjiga postera stručnjaka Klinike za psihijatriju Vrapče - 2007. – 2016.  
*Lj. Radovančević*
- 229 Pismo Uredniku  
Biološke vrijednosti i humane vrijednosti  
*A. Jušić*
- 231 Upute autorima