

# Acta Medica Croatica

Vol. 73 2019.

Broj 4

Zagreb

UDC 61 • AMCREF 73 (4)

317-428 (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](mailto:actamedicacroatica@amzh.hr) Web: [www.amzh.hr](http://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. 4 • Str. 317-428 • Zagreb, prosinac 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*



## NEUROFEEDBACK U LIJEĆENJU MIGRENSKE GLAVOBOLJE – PROBNA STUDIJA

MARTINA VIDOVIC<sup>1</sup>, MARINA TITLIĆ<sup>1,2</sup>, ANA ĆURKOVIĆ KATIĆ<sup>1</sup>, MARIO MIHALJ<sup>1,2</sup>,  
MARINO MARČIĆ<sup>1</sup> i ANA REPIĆ BULIČIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Klinički bolnički centar Split, Klinika za neurologiju i*

<sup>2</sup>*Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet Split, Hrvatska*

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je objektivizirati terapijski učinak *neurofeedbacka* na liječenje migrenske glavobolje u bolesnika s migrenском glavoboljom. **Metode:** Kao instrument istraživanja koristio se anonimni anketni upitnik, strukturiran i modificiran za potrebe ovog istraživanja. Na kraju su uporabljena dva standardizirana testa: test za procjenu onesposobljenosti bolesnika s migrenom (MIDAS - *Migraine Disability Assessment Test*), te upinik o ispitivanju utjecaja glavobolje (HIT6: *Headache Impact Test*) koji se koristi za mjerjenje utjecaja glavobolje na sposobnost obavljanja zadataka na radnom mjestu/ u školi i u socijalnim situacijama. **Rezultati:** Prosječan broj glavobolja tijekom jednog mjeseca kod većine ispitanih je 11 (5 do 6 puta), uz najčešće trajanje od 4 do 24 sata, kako navodi 16 ispitanih. Prosječni je intenzitet glavobolje za 10 ispitanih srednje jaka bol, a za 15 ispitanih jaka bol. Dob nije statistički značajan faktor onesposobljenosti migrenama izuzev izostanka iz škole/posla. Povezanost je utvrđena samo za parametar izostanaka s posla/škole zbog glavobolja u zadnja 3 mjeseca (dani) gdje pozitivne vrijednosti koeficijenta korelaciјe ( $r_o$ ) upućuju na zaključak da je veći broj izostanaka s posla/ škole u zadnja 3 mjeseca kod pacijenata s višim stupnjevima obrazovanja. Nakon provedene terapije utvrđena je statistički značajna razlika samo u parametrima smanjenja produktivnosti na poslu/u školi zbog glavobolja u zadnja 3 mjeseca (dani) ( $p=0,001$ ). **Zaključak:** Testiranjem utjecaja terapije *neurofeedbackom* na onesposobljenost migrenama utvrđen je statistički značajan pad HIT6 rezultata, kao i pad vrijednosti svih parametara utjecaja migrena na život - MIDAS rezultati.

**Ključne riječi:** *neurofeedback, migrena, glavobolja, probna studija*

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Marina Titlić, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar Split  
Spinčićeva 1  
21 000 Split, Hrvatska  
E-pošta: marina.titlic@gmail.com

### UVOD

Međunarodno udruženje za glavobolju (*International Headache Society, IHS*) definiralo je klasifikaciju glavobolja, koja se temelji na kliničkoj slici, etiologiji i patogenezi glavobolja. Glavobolje se dijele na primarne i sekundarne glavobolje te kranijalne neuralgije, centralni i primarni bol lica i druge glavobolje. U skupinu primarnih glavobolja pripadaju: migrena, glavobolja tenzijskog tipa, klaster glavobolja i ostale trigeminalne autonomne cefalgiјe i ostale primarne glavobolje (1).

Migrenска glavobolja (MG) je česta, onesposobljavajuća primarna glavobolja. MG se smatra trećim najčešćim poremećajem, te sedmim najčešćim specifičnim uzrokom onesposobljenosti u svijetu (2). Prevalencija migrene u Europi iznosi 15 % kreće se ovisno o poje-

dinim zemljama od 12 % do 27,5 %. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) prevalencija migrene u svijetu je 15 % u općoj populaciji (1). U različitim populacijama prevalencija MG kreće se od 4 % do 10 % za muškarce, odnosno 16 % do 25 % za žene. Žene obolijevaju češće od muškaraca, i to u odnosu 2:1, a osobito u fertilnoj dobi (3). MG je obično karakterizirana unilateralnim, a katkad i bilateralnim glavoboljama u području čela, oka i sljepoočnice. Bol je pulsirajućeg karaktera, često počinje u zatiljku te se širi prema čelu, gdje doseže vrhunac. Popraćena je mučninom, povraćanjem, preosjetljivošću na svjetlo (foto-fobiju) i zvuk (fonofobiju) i aure (1). Aura je fokalni neurološki simptom, obično vidni, koji se nalazi u 20 % ataka. Visoka prevalencija ove glavobolje uz njeni učestalo ponavljanje značajno umanjuje kvalitetu života bolesnika (3).

U nekim slučajevima MG je popraćena prethodnim premonitornim razdobljem koje se pojavljuje satima ili danima prije glavobolje, te popratnim razdobljem rezolucije glavobolje. Simptomi premonitornog i rezolucijskog razdoblja uključuju hiperaktivnost, hipotaktivnost, depresiju, povećanu potrebu za određenom vrstom hrane, učestalo zijevanje, umor, te ukočenost i/ili bolnost vrata (1,2).

Kronične migrane zahvaćaju oko 1,4 % do 2,2 % populacije. MG najčešće počinje između 15. i 24. godine života, i najčešće se pojavljuje kod odraslih osoba u dobi između 35 i 45 godina. Migrena bez aure je češća u žena, dok je kod muškaraca podjednaka učestalost migrane s aurom i bez aure (4,5). Migrena s aurom karakterizirana je aurom koja prethodi fazi boli. Aura se najčešće manifestira kao poremećaj vida, rjeđe senzorni ili motorni poremećaji, poremećaji govora ili drugi neurološki ispadni. Vidna aura najčešći je oblik aure, a ispoljava se kao prolazne smetnje vida ili kao scintilirajući skotom. Nakon aure razvija se glavobolja s tipičnim migrenskim obilježjima (4-6). Manji dio bolesnika s migrenom oporavi se u potpunosti pri čemu dulje vremensko razdoblje nema simptoma (klinička remisija). Dio bolesnika nastavlja imati glavobolje, ali s manje tipičnih značajki migrane; napadaji im više odgovaraju vjerljivoj migreni ili čak više nalikuju glavobolji tenzijskog tipa nego migreni u punom opsegu (5-7).

Liječenje migrane usmjereno je na zbrinjavanje akutnog napada glavobolje ili na profilaksu migrenskog napada. Neliječena migrenska glavobolja traje od 4 do 72 sata (1). Migrena se može promatrati kao kronično neurološko stanje s epizodičnim egzacerbacijama. S obzirom na njenu visoku prevalenciju, značajke intenzivne боли i prateće onesposobljenje s utjecajem kako na produktivnost tako i na kvalitetu života, liječenje migrane je iznimno važno za sustav zdravstvene zaštite. Kod osoba s jednim do dva migrenska napada mjesечно primjenjuje se liječenje akutnog napada. Profilaktička terapija provodi se kod osoba koje imaju migrenska glavobolju 4 ili više dana mjesечно. Profilaktička terapija se provodi 6 do 12 mjeseci nakon čega se doza održavanja postupno smanjuje do potpunog isključenja (8-11). Svi lijekovi namijenjeni profilaksi migrenskih napada imaju nuspojave i kontraindikacije koje nerijetko utječu na pacijentovu odluku o njihovoj primjeni.

Iako je opseg sigurne i učinkovite akutne i profilaktičke farmakološke terapije u liječenju migrane značajno porastao, nefarmakološki postupci imaju sve značajniju ulogu. Tu se ubrajaju psihoterapijski postupci, metode ralaksacije i *biofeedbacka*, kao i transcedentalne meditacije, hipnoterapije, fizikalne terapije i akupunkture te provođenje dijeti. Uobičajeno je da se kombiniraju s farmakološkim liječenjem (12,13). Nefarma-

košku terapiju poput fizikalne terapije, bihevioralne terapije (npr. relaksacijske tehnike, *biofeedback*, kognitivna bihevioralna terapija), akupunktura, masaže i fizičke aktivnosti treba uzeti u obzir kao dodatak terapiji za kroničnu migrenu. Izbor terapije treba prilagoditi individualnim potrebama bolesnika. Tako će bolesnik s napetošću mišića u vratu i ramenima imati korist od fizikalne terapije i masaže, dok je bolesnik s migrenom i udruženom anksioznosću dobar kandidat za relaksacijsku terapiju. U jednoj manjoj studiji akupunktura se pokazala dobrim izborom terapije zbog značajnog učinka na niz varijabli (bol, validirana mjerila glavobolje, depresija, kvaliteta života) i smanjene incidencije nuspojava, poglavito u usporedbi s medicamentnom terapijom (12,13).

Predmet našeg interesa je utjecaj *neurofeedbacka* u profilaksi migrenskih ataka. *Neurofeedback* (NFB) je znanstveno dokazan način koji koristi snagu suvremene tehnologije, ("mozak se vidi u ogledalu") te analizira aktivnosti moždanih valova i intenzivnim treningom mozga poboljšava mu funkciranje. NFB je neinvazivna metoda, vrsta *biofeedbacka* kojom se postupno utječe na poboljšanje funkcije mozga. *Neurofeedback* ili *EEG biofeedback* u stvarnom vremenu prikazuje električnu aktivnost mozga te se povratnom spregom postupno umanjuje i/ili otklanja disregulacija i postiže samoregulacija mozga. Moždani valovi su sinkronizirana električna aktivnost neurona na određenim frekvencijskim područjima: delta (1–4 Hz), theta (4–8 Hz), alfa (8–12 Hz), SMR (13–15 Hz), beta (15–30 Hz), gama (30+ Hz). Moždani valovi odraz su specifičnih mentalnih stanja, a neki obrasci moždanih valova mogu biti manje ili više poželjni za određene mentalne aktivnosti. Na *neurofeedbacku* učimo mozak proizvesti optimalne obrasce moždanih valova. To radimo tako da se moždani valovi ispitniku predstave kao informacija koja mu je razumljiva i zanimljiva (videoigre, glazba, crtani filmovi) te "nagrađivanjem" prihvatljivih odgovora, tj. moždanih valova učimo mozak mijenjati ih i time poboljšavati njegovu funkciju. Pravilnim izborom protokola vježbanja moguće je unaprijediti funkciju mozga našeg ispitnika. Do neurološke neravnoteže (disregulacije) dolazi kada kao posljedica različitih uzroka mozak koristi „krivi“ moždani val zbog čega se s vremenom javlja prevelika pobuđenost koja rezultira poremećajem funkciranja mozga (14,15). NFB omogućava poboljšanje u funkciranju mozga zbog tzv. „plasticiteta mozga“, a podrazumijeva bolje povezivanje neuronske mreže čime se postiže bolje funkciranje mozga. Električna se aktivnost mozga opisuje pomoću moždanih valova koji održavaju specifičan rad mozga. Istraživanje povezanosti određenih obrazaca moždanih valova i našega ponašanja pokazalo je da se upravo specifični obrasci valova mogu povezati s određenim poteškoćama. Na temelju tog uvida, primjenom već odavno po-

znatnih *biofeedback* načela možemo promijeniti način rada mozga. Ako se čovjeku prikaže neki biološki proces na odgovarajući način, on može, fokusirajući se na taj konkretni prikaz, mijenjati intenzitet tog procesa. *Neurofeedback* je u suštini *biofeedback* primijenjen na neurološke procese, a medij za prikazivanje moždanih valova su videoprikaz, glazba ili filmovi. S obzirom na to da su *neurofeedback* prikazi, pomoću kojih se *neurofeedback* provodi, reprezentacija moždanih valova, upravljanje igricom zapravo je upravljanje moždanim valovima. U „prikazu“ se nagrađuje aktivnost koja nam omogućava funkciranje bolje, a inhibira ona koja uzrokuje poteškoće. Kada smo u tom uspješni, dobivamo nagradu (npr. bod u igri), koju najčešće prati i zvuk. Upravo je to signal našem mozgu da je trenutačni način rada dobar pa se time povećava vjerojatnost da će se takva aktivnost i ponoviti. *Neurofeedback* trening vrlo je ugodan proces. Izgubimo li koncentraciju, crtani će se film zaustaviti, a „prikaz“ će krenuti u pogrešnom smjeru, no svaki put kada se vratimo na željeni rad mozga, sve se ponovno pokreće i opet „sakupljamo bodove“ odnosno uspostavljamo pravilnu funkciju mozga. Kontinuiranim treningom počinju se proizvoditi „željeni“ moždani valovi, a potiskuju neželjeni (14-16).

Klinički smo ispitivali ulogu *neurofeedbacka* na smanjenje broja ataka glavobolje i intenziteta боли u bolesnika s migrenom koji imaju 4 ili više ataka glavobolje na mjesec.

## METODE

U ispitivanju je sudjelovalo 28 osoba s klinički postavljenom dijagnozom migrene kojima su neurološkim i neuroradiološkim metodama isključeni drugi mogući uzroci glavobolje prema postojećim EFNS smjernicama (17). Srednja životna dob naše skupine ispitanika je 40 godina, od 18 do 59 godina života. Uključujući kriteriji su: životna dob od 20 do 59 godina, dijagnoza migrene, s aurom ili bez aure. Isključujući kriteriju su anamnistički podatci ili podaci iz medicinske dokumentacije o drugim glavoboljama, kao i komplikacijama migrene, drugim akutnim ili kroničnim bolnim stanjima koji bi mogli utjecati na pojavu glavobolje, organskim cerebralnim bolestima (osim vrtoglavica koje prate migrenu), psihijatrijskim bolestima i liječenju (osim blagih anksiolitika koji se primjenjuju u migreni), zlorabni psihoaktivnih tvari.

Kao instrument istraživanja koristio se anonimni anketni upitnik, strukturiran i modificiran za potrebe ovog istraživanja. Upitnik se sastoji od općih demografskih podataka (spol, dob, mjesto stovanja, završeno obrazovanje, radni odnos, bračno stanje), niza pitanja o povijesti glavobolja, karakteristika gla-

vobolja (trajanje, intenzitet, lokalizacija boli, kakvoća boli) uz to su se koristila dva standardizirana testa: test za procjenu onesposobljenosti bolesnika s migrenom (MIDAS - *Migraine Disability Assessment Test*) (18-20) (tablica 1), te upitnik o ispitivanju utjecaja glavobolje (HIT-6: *Headache Impact Test*) koji se koristi za mjerjenje utjecaja glavobolje na sposobnost obavljanja zadataka na radnom mjestu/u školi i u socijalnim situacijama (20).

Tablica 1.  
Ocjenska ljestvica MIDAS

Ocjena MIDAS	Definicija	Rezultat MIDAS
I	Malu ili nema onesposobljenosti	0-5
II	Blagu onesposobljenost	6-10
III	Umjerenu onesposobljenost	11-20
IV	Tešku onesposobljenost	≥21

HIT-6 (*Headache Impact Test*) se koristi za mjerjenje utjecaja glavobolje na sposobnost obavljanja zadataka na radnome mjestu/u školi i u socijalnim situacijama. Upitnik se sastoji od 6 pitanja zatvorenenog tipa s odgovorima 1-5 (Likertova ljestvica), gdje je 1-nikada, 2-rijetko, 3-ponekad, 4-vrlo često, 5-cijelo vrijeme. Ukupan zbroj može biti od 36-78 koji se dijeli na 5 kategorija gdje svaka određuje jačinu utjecaja glavobolje na svakodnevni život i funkciranje. Veći rezultati indiciraju veći utjecaj na kvalitetu života (20-22).

U radu smo koristili metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja, metode deskriptivne statistike, Wilcoxon test za uparene uzorke, Mann-Whitneyev U test, Spearmanov koeficijent korelacijske. Upotreboom metoda grafičkog i tabelarnog prikazivanja prezentira se struktura odgovora na anketna pitanja ispitanika. U prvom koraku testiranja ispitanja je normalnost distribucije vrijednosti Kolmogorov-Smirnovim testom gdje su u slučaju odstupanja od normalne distribucije korišteni neparametrijski testovi. Kod testiranja utjecaja terapije na kvalitetu zdravlja korišten je Wilcoxonov test za uparene uzorke. Razlike prema demografskim obilježjima su ispitane upotrebom Mann-Whitneyeva U testa, dok je povezanost uzmeđu varijabli koje imaju obilježje ranga testirana Spearmanovom korelacijom. U analizi je korišten statistički program STATISTICA 12. Zaključci su doneseni pri razini signifikantnosti od 5 %.

## REZULTATI

Istraživanje obuhvaća 28 ispitanika, od kojih je 11 (39,29 %) muškaraca i 17 (60,71 %) žena.

Glavnina ispitanika živi u gradu i to 25 ispitanika (89,29 %), dok u ruralnim krajevima živi troje ispitanika (10,71 %). Populacija ispitanika je obrazovana i

to: 13 ispitanika (46,43 %) ima srednjoškolsko obrazovanje, višu stručnu spremu sedam (25 %), kao i visoku stručnu spremu (7 – 25 %) ispitanika. Doktorat znanosti završio je svega jedan ispitanik (3,57 %).

Većina naših ispitanika je zaposlena (21 – 75 %), a nezaposlenih je svega 7 ispitanika (25 %). Procjenjivali smo i bračni status naših ispitanika: u braku je 20 (71,43 %) ispitanika, neoženjenih/neudatih je četvero (14,29 %), i četvero (14,29%) je razvedenih. Samo četvero ispitanika (14,29 %) imalo je i druge kronične bolesti (tablica 2).

Tablica 2.

*Demografske karakteristike ispitanika s migrenom tretiranih neurofeedback metodom*

Demografske karakteristike	Broj (%) ispitanika
<i>Mjesto stanovanja</i>	
Selo	3 (10,71)
Grad	25 (89,29)
<i>Završeno obrazovanje</i>	
Bez obrazovanja	0 (0)
Osnovna škola	0 (0)
Srednja škola	13 (46,43)
Viša škola	7 (25,00)
Visoka stručna spremu	7 (25,00)
Magisterij ili doktorat	1 (3,57)
<i>Radni odnos</i>	
Nezaposlen/a	7 (25,00)
Zaposlen/a	21 (75,00)
Umirovljenik/ca	0 (0)
Student/ica	0 (0)
<i>Bračno stanje</i>	
Oženjen/udata	29 (71,43)
Neoženjen/a	4 (14,29)
Razveden/a	4 (14,29)
Uđovac/ica	0 (0)
<i>Kronične bolesti</i>	
Da	4 (14,29)
Ne	24 (85,71)
<b>Ukupno</b>	<b>28 (100)</b>

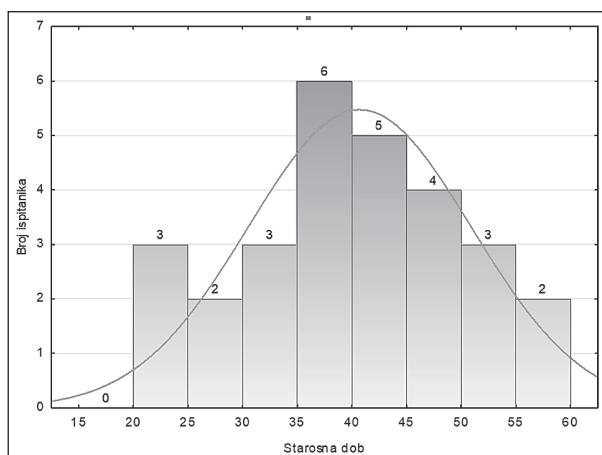
Tablica 3.

*Srednja vrijednost i pokazatelj disperzije prema dobi*

	Prosječna vrijednost	Standardna devijacija	P*
Dob u godinama	40,71	10,20	>0,05

\*Kolmogorov-Smirnov test normalnosti distribucije

U uzorku pacijenata prevladavaju pacijenti srednje dobi gdje je prosječna dob ispitanih pacijenata 40,71 godinu s prosječnim odstupanjem od aritmetičke sredine 10,20 godina (sl. 4).



Sl. 4. Dob ispitanika

Početak učestalijih migrenskih glavobolja u većine ispitanika - 14 (50 %) je u adolescenciji (13 - 18 godina), u 13 (46,43 %) bolesnika u odrasloj životnoj dobi.

Okidač nastanka migrenske glavobolje je nepoznat za 23 (82,14 %) ispitanika, kod jednog (3,57 %) bolesnika glavobolja se prvi put javila nakon stresnog događaja, a za četvero bolesnika bio je to neki drugi mogući uzrok (14,29 %) (tablica 4).

Tablica 4.  
*Raspodjela ispitanika prema počeku glavobolje te mogućem okidaču nastanka glavobolje*

Dob početka glavobolja	Broj (%) ispitanika
U djetinjstvu (3-12 godina)	1 (3,57)
U adolescenciji (13-18 godina)	14 (50,00)
U odrasloj dobi (20-50 godina)	13 (46,43)
U kasnoj odrasloj dobi (50 i više godina)	0 (0)
Postojanje poznatog prethodnog događaja ili okidača („trigger“) nastanka glavobolje	
Ništa poznato	23 (82,14)
Određeni stresni događaj	1 (3,57)
Ozljeda (prometna nezgoda, ostale traume)	0 (0)
Odredena bolest	0 (0)
Oralni contraceptivi	0 (0)
Trudnoća	0 (0)
Hormonska nadomjesna terapija	0 (0)
Ostalo	4 (14,29)
<b>Ukupno</b>	<b>28 (100)</b>

Prosječan broj glavobolja tijekom jednog mjeseca kod većine ispitanika - 11 (39,29 %) - je 5-6 puta, zatim 3-4 puta kod 9 (32,14 %) ispitanika, potom 7 i više puta glavobolju tijekom jednog mjeseca ima 7 (25 %) ispitanika, dok samo 1 (3,57%) ispitanik ima glavobolju 1-2 puta/mjesec. Najčešće trajanje glavobolje od 4 do 24 sata navodi 16 (57,14 %) ispitanika, zatim 24 – 72 sata 5 (17,86 %) ispitanika. Kod 4 (14,29 %) ispitanika glavobolja traje do 4 sata, a 2 (7,14 %) ispitanika navode kako im glavobolja traje duže od 72 sata. Prosječni intenzitet glavobolje je za 10 (35,71 %)

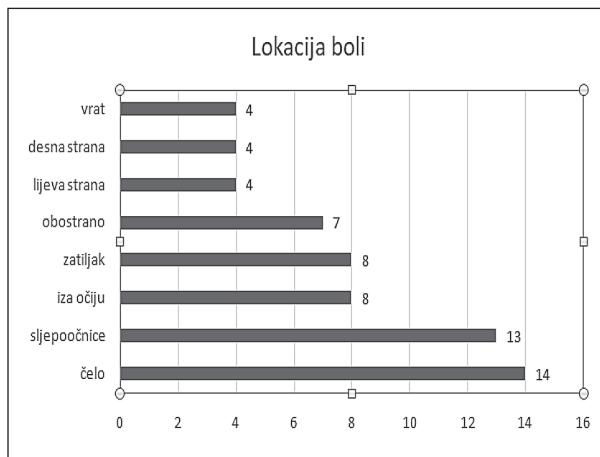
ispitanika srednje jaka bol za 15 (53,57 %) jaka bol, a 2 (7,14 %) ispitanika navode da osjećaju najjače zamislivu bol (tablica 5).

Tablica 5.

*Ispitanici prema učestalosti, trajanju, i intenzitetu glavobolje*

Svojstva glavobolje	Broj (%) ispitanika
Učestalost glavobolje /mjesec	
1-2 puta	1 (3,57)
3-4 puta	9 (32,14)
5-6 puta	11 (39,29)
7 i više puta	7 (25)
Prosječno trajanje glavobolje	
do 4 sata	4 (14,29)
4-24 sata	16 (57,14)
24-72 sata	5 (17,86)
više od 72 sata	2 (7,14)
Intenzitet glavobolje	
nema boli	0 (0)
umjerena bol	0 (0)
srednje jaka bol	10 (35,71)
jaka bol	15 (53,57)
najjače zamisliva bol	2 (7,14)
Ukupno	28 (1000)

Tijekom glavobolje bol je najčešće koncentrirana u području čela (14 ispitanika), u području sljepoočnica kod 13 ispitanika, osam ispitanika navodi bol zatiljno kao i bol iza očiju, a sedam ispitanika javlja bol obostrano. Bol u lijevoj i desnoj strani glave i vratu prijavljuje četiri ispitanika (sl. 5).



Sl. 5. Lokalizacija boli tijekom glavobolje

Karakteristike boli za osam (28,57 %) ispitanika je konstantna „svrdlajuća“ bol, šest (21,43 %) ispitanika navodi probadajući bol, pulsirajući bol navodi pet (17,86 %) ispitanika. Bol je potiskujući kod tri (10,71 %), dok tupu bol osjeća tek jedan (3,57 %) ispitanik. Najčešća kakvoća boli je konstantna bol 8 pacijenata (28,57 %), dok su najčešći popratni simptomi mučnina i povraćanje kod 11 pacijenata (39,29%) (tablica 6).

Tablica 6.  
*Karakteristike boli i pridruženi simptomi*

Boli i pridruženi simptomi	N (%)
<i>Karakteristike boli</i>	
Konstantna	8 (28,57)
Probadajuća	6 (21,43)
Pulsirajuća	5 (17,86)
Svrdlajuća	3 (10,71)
Pulsirajuća/probadajuća/konstantna	2 (7,14)
Pulsirajuća/konstantna	2 (7,14)
Pulsirajuća/probadajuća	1 (3,57)
Tupa bol	1 (3,57)
<i>Popratni simptomi</i>	
Mučnina i ili povraćanje	11 (39,29)
Vrtoglavica	4 (14,29)
Preosjetljivost na svjetlo; preosjetljivost za zvuk	3 (10,71)
Mučnina i ili povraćanje, preosjetljivost na svjetlo, i preosjetljivost na zvuk	3 (10,71)
Preosjetljivost na svjetlo	2 (7,14)
Vrtoglavice, preosjetljivost na svjetlo i zvuk	1 (3,57)
Mučnina i ili povraćanje, te preosjetljivost na svjetlo	1 (3,57)
Ostalo	3 (10,71)

Većina pacijenata navodi smanjenje intenziteta boli glave nakon uzimanja nesteroidnih antireumatika (25 pacijenata; 89,28 %), dok 3 (10,71 %) pacijenata ne osjećaju smanjenje boli nakon uzimanja lijekova.

Testiranjem utjecaja postojećih terapijskih mogućnosti na onesposobljenost ispitanika koji boluju od migrene utvrđen je statistički značajan pad rezultata MIDAS, kao i pad vrijednosti svih parametara onesposobljenosti kod migrene (empirijske p vrijednosti manje od 0,05 (tablica 7).

Tablica 7.  
*Test procjene onesposobljenosti pacijenata s migrenom MIDAS ovisno o primjeni neurofeedback terapije*

Test MIDAS	Prije terapije C (IQR)	Poslije terapije C (IQR)	p**
Izostanci s posla/škole zbog: glavobolja u zadnja 3 mjeseca (dani)	3 (0-6)	1 (0-2)	< 0,001
Smanjenje produktivnosti na poslu/u školi zbog glavobolja u zadnja 3 mjeseca	7 (2-10)	2 (1-3)	< 0,001
Izostanak rada kućanskih poslova zbog glavobolja u zadnja 3 mjeseca (dani)	10 (9-15)	2 (1-5)	< 0,001
Broj dana rada kućanskih poslova sa smanjenom produktivnosti zbog glavobolja u zadnja 3 mjeseca (dani)	10 (7-11)	1 (1-5)	< 0,001
Propuštanje obiteljskih i društvenih aktivnosti zbog glavobolja u zadnja 3 mjeseca	1 (0-3)	0 (0-1)	0,015
Ukupno (1-5)	34 (26-41)	9 (5-15)	< 0,001
Broj dana s glavoboljama u zadnja 3 mjeseca	20 (16-27)	10 (7-10)	< 0,001
Bolnost glavobolja (1-10)	7 (6-8)	5 (3-6)	< 0,001
Ocjena MIDAS	4 (4-4)	2 (1-3)	< 0,001
Rezultat MIDAS	4 (4-4)	2 (1-3)	< 0,001

\*Test onesposobljenosti u pacijenata s migrenom

\*\* Wilcoxon test za uparene uzorke

Testiranjem utjecaja terapije na onesposobljenost migrenama utvrđen je statistički značajan pad HIT-6 rezultata, kao i pad vrijednosti kod svih parametara utjecaja migrene na život pacijenta. Empirijske p vrijednosti su manje od 0,05 (tablica 8).

Tablica 8.  
*HIT-6; testiranje razlike u onesposobljenosti prije i poslije terapije*

HIT-6 utjecaj glavobolje	Prije terapije C (IQR)	Poslije terapije C (IQR)	P*
Učestalost izrazito jakih boli glave	4 (3-4)	3 (2-3)	<0,001
Ograničavanje sposobnosti za izvršenje svakodnevnih aktivnosti	3 (3-4)	2 (1-2)	<0,001
Učestalost želje za spavanjem u slučaju glavobolje	4 (3-5)	2 (2-3)	<0,001
Učestalost previše umora za posao i svakodnevne aktivnosti zbog glavobolja u posljednja 4 tjedna	3 (3-4)	2 (1-2)	<0,001
Učestalost osjećaja zasićenosti i iritacije zbog glavobolja u posljednja 4 tjedna	3 (3-4)	2 (1-3)	<0,001
Ograničavanje u koncentraciji na posao ili svakodnevnoj aktivnosti zbog glavobolje	3 (3-4)	2 (1-3)	<0,001
HIT-6 bodovi	63 (59-66)	48 (40-55)	<0,001

\*Wilcoxon test za uparene uzorke

Empirijske p vrijednosti rezultata testa onesposobljenosti utvrđuju se da ne postoji statistički značajna razlika u rezultatu MIDAS, kao ni parametrima među pacijentima i pacijenticama ni prije ni poslije terapije *neurofeedbackom* (empirijske p vrijednosti >0,05). Dakle, spol nije statistički značajan faktor onesposobljenosti migrenama (tablica 9).

Tablica 9.  
*MIDAS; testiranje razlike u onesposobljenosti pacijenata s migrenom prema spolu*

Test MIDAS	Prije terapije			P*	Poslije terapije			P*
	Muški C(IQR)	-	Ženski C(IQR)		Muški	-	Ženski	
Izostanci s posla/škole zbog glavobolje u zadnja 3 mjeseca	4 (0-10)		2 (0-5)	0.480	0 (0-3)		1 (0-1)	0.981
Smanjenje produktivnosti na poslu/u školi zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	9 (0-10)		6 (2-10)	0.796	2 (0-4)		2 (1-3)	0.689
Izostanak rada kućanskih poslova zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	10 (3-16)		10 (10-15)	0.438	2 (1-4)		3 (1-5)	0.888
Broj dana rada kućanskih poslova sa smanjenom produktivnosti zbog glavobolje u zadnja 3 mj.	10 (6-14)		10 (10-10)	0.814	2 (1-4)		1 (1-5)	0.655
Propuštanje obiteljskih i društvenih aktivnosti zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	1 (0-1)		1 (0-3)	0.541	0 (0-0)		0 (0-1)	0.724
Ukupno (1-5)	34 (24-45)		34 (27-37)	0.981	9 (5-16)		9 (5-14)	0.906
Broj dana s glavoboljama u zadnja 3 mj.	20 (15-21)		20 (17-30)	0.359	10 (9-10)		8 (7-10)	0.445
Bolnost glavobolje (1-10)	7 (6-8)		7 (7-8)	0.121	4 (3-5)		5 (4-6)	0.188
Ocjena MIDAS	4 (4-4)		4 (4-4)	0.693	2 (1-3)		2 (1-3)	1.000

\*Mann-Whitney U test

Nakon provedenog istraživanja utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u rezultatu HIT 6 među pacijentima muškog i ženskog spola, kao ni u parametrima skora HIT 6. Dakle, spol pacijenta nije statistički značajan faktor utjecaja na glavobolju (p=0,353) (tablica 10).

Tablica 10.  
*Testiranje razlike o karakteristikama glavobolja prema spolu ocjenskom ljestvicom HIT6*

Ocjenska ljestvica HIT 6 *	Prije terapije			p**	Poslije terapije			p**
	Muški C (IQR)	-	Ženski C (IQR)		Muški C (IQR)	-	Ženski C (IQR)	
Učestalost izrazito jake boli kod glavobolje	4 (3-4)		4 (3-4)	0.589	3 (1-3)		3 (2-3)	0,782
Ograničavanje sposobnosti za izvršenje svakodnevnih aktivnosti (kućanski poslovi i društvene aktivnosti)	4 (2-4)		3 (3-4)	0.925	2 (1-2)		2 (1-3)	0,547
Učestalost želje za spavanjem u slučaju glavobolje	4 (3-4)		4 (3-5)	0.589	2 (1-2)		2 (2-3)	0,422
Učestalost pretjeranog umora za posao i svakodnevne aktivnosti zbog glavobolje u posljednjih 4 tjedna	4 (3-4)		3 (3-4)	0.384	2 (1-2)		2 (2-2)	0,514
Učestalost osjećaja zasićenosti i iritacije zbog glavobolja u zadnja 4 tjedna	4 (3-4)		3 (3-4)	0.541	2 (1-2)		2 (1-3)	0,292
Ograničavanje u koncentraciji na posao ili svakodnevne aktivnosti zbog glavobolje	4 (3-4)		3 (3-4)	0.466	2 (1-2)		2 (2-3)	0,259
Bodovi HIT6	63 (59-66)		65 (60-67)	0.371	47 (38-50)		50 (46-57)	0,353

\*HIT6 – ocjenska ljestvica procjene glavobolje

\*\*Wilcoxonov test za uparene uzorke

Rezultat MIDAS nije povezan s dobi pacijenta ni prije ni poslije terapije. Isto vrijedi i za parametre rezultata MIDAS. Dakle, dob nije statistički značajan faktor onesposobljenosti migrenama (tablica 11).

Tablica 11.  
*Testiranje povezanosti između dobi i onesposobljenosti zbog migrene ljestvicom MIDAS*

MIDAS*	Prije terapije			Poslije terapije		
	ro	t (N-2)	p**	ro	t (N-2)	p**
Dob u godinama i izostanci s posla/škole u zadnja 3 mj. (dani)	0,23	1,19	0,244	0,35	1,90	0,069
Dob u godinama i smanjene produktivnosti na poslu/u školi zbog glavobolja u zadnja 3 mj. (dani)	0,13	0,64	0,525	0,35	1,93	0,064
Dob u godinama i izostanak rada kućanskih poslova zbog glavobolja u zadnja 3 mj. (dani)	0,03	0,17	0,867	0,14	0,72	0,477
Dob u godinama i broj dana rada kućanskih poslova sa smanjenom produktivnosti zbog glavobolja u zadnja 3 mj. (dani)	0,31	1,66	0,109	-0,05	-0,27	0,791
Dob u godinama i propuštanje obiteljskih i društvenih aktivnosti zbog glavobolja u zadnja 3 mj. (dani)	0,00	-0,01	0,993	-0,09	-0,45	0,655
Dob u godinama i ukupno (1-5)	0,28	1,50	0,145	0,16	0,85	0,404
Dob u godinama i broj dana s glavoboljama u zadnja 3 mj.	0,03	0,17	0,866	0,08	0,39	0,698
Dob u godinama i bolnost glavobolja (1-10)	0,09	0,45	0,653	-0,03	-0,13	0,900
ocjena MIDAS						
Dob u godinama i MIDAS rezultat	0,32	1,66	0,110	0,26	1,35	0,189

\*Test procjene onesposobljenosti migrenama

\*\*Spearmanov test korelaciјe

Testiranjem povezanosti između utjecaja glavobolja i dobi nije utvrđena statistički značajna povezanost ni prije ni poslije terapije kod rezultata HIT6 i njihovih parametara ( $p>0,05$ ) (tablica 12).

Tablica 12.  
*Testiranje korelacije utjecaja glavobolje i životne dobi*

HIT6 test *	Prije terapije			Poslije terapije		
	ro	t (N-2)	p	ro	t (N-2)	p
Dob u godinama i učestalost izrazito jakih boli kod glavobolja	0,08	0,43	0,674	0,07	0,35	0,729
Dob u godinama i ograničavanje sposobnosti za izvršenje svakodnevnih aktivnosti (kućanski poslovi i društvene aktivnosti)	0,02	0,09	0,931	-0,16	-0,79	0,435
Dob u godinama i učestalost želje za spavanjem u glavobolji	-0,24	-1,25	0,223	-0,26	-1,33	0,194
Dob u godinama i učestalost previše umornog osjećaja za posao i svakodnevne aktivnosti zbog glavobolja u zadnja 4 tjedna	-0,08	-0,41	0,688	-0,10	-0,50	0,621
Dob u godinama i učestalost osjećaja zasićenosti i iritacije zbog glavobolja u zadnja 4 tjedna	-0,23	-1,23	0,231	-0,07	-0,36	0,719
Dob u godinama i ograničavanje u koncentraciji na posao ili svakodnevne aktivnosti od glavobolja	-0,22	-1,15	0,260	-0,16	-0,82	0,421
Dob u godinama i HIT6 bodovi	-0,06	-0,33	0,744	-0,13	-0,65	0,524

\*Test utjecaja glavobolje

\*\*Spearmanov test korelaciјe

Rezultat MIDAS nije povezan s kretanjem onesposobljenosti migrenama pacijenta ni prije ni poslije terapije. Isti je zaključak utvrđen i s parametrima rezultata MIDAS. Povezanost je utvrđena samo za parametar izostanaka s posla/škole zbog glavobolja u zadnja 3 mjeseca (dani) gdje pozitivne vrijednosti koeficijenta korelaciјe (ro) upućuju na zaključak da je veći broj izostanaka s posla/škole u zadnja 3 mjeseca kod pacijenata s višim stupnjem obrazovanja.

Dakle, dob nije statistički značajan faktor onesposobljenosti migrenama osim izostanaka iz posla/škole (tablica 13).

Tablica 13.  
*Testiranje povezanosti između obrazovanja i onesposobljenosti migrenama*

MIDAS test*	Prije terapije			Poslije terapije		
	ro	t (N-2)	p	ro	t (N-2)	p
Završeno obrazovanje i izostanci s posla/škole zbog glavobolja u zadnja 3 mj(dani)	0,55	3,40	0,002	0,45	2,54	0,017
Završeno obrazovanje i smanjenje produktivnosti na poslu/u školi zbog glavobolja u zadnja 3 mj (dani)	-0,15	-0,78	0,442	-0,35	-1,92	0,065
Završeno obrazovanje i izostanak rada kućanskih poslova zbog glavobolja u zadnja 3 mj (dani)	-0,30	-1,62	0,117	0,01	0,06	0,955
Završeno obrazovanje i broj dana rada kućanskih poslova sa smanjenom produktivnosti zbog glavobolja u zadnja 3 mj (dani)	-0,04	-0,19	0,847	-0,12	-0,64	0,527
Završeno obrazovanje i propuštanje obiteljskih i društvenih aktivnosti zbog glavobolja u zadnja 3 mj (dani)	0,07	0,37	0,717	-0,04	-0,19	0,851
Završeno obrazovanje i ukupno (1-5)	-0,03	-0,18	0,862	-0,03	-0,15	0,880
Završeno obrazovanje i broj dana s glavoboljama u zadnja 3 mj	-0,02	-0,09	0,928	0,31	1,58	0,128
Završeno obrazovanje i bolnost glavobolja (1-10)	0,11	0,56	0,582	-0,10	-0,49	0,626
Završeno obrazovanje i ocjena MIDAS	0,00	0,02	0,986	-0,06	-0,32	0,749
Završeno obrazovanje i rezultat MIDAS	0,00	0,02	0,986	-0,06	-0,32	0,749

\*Test procjene onesposobljenosti migrenama

\*\*Spearmanov test korelaciјe

Testiranjem povezanosti između utjecaja glavobolja i dobi nije utvrđena statistički značajna korelacija ni prije ni poslije terapije kod rezultata HIT6, kao ni kod njihovih parametara ( $p>0,05$ ) (tablica 14).

Tablica 14.

*Testiranje povezanosti između razine utjecaja glavobolja (testom HIT6) i završenog obrazovanja*

Test HIT6*	Prije terapije			Poslije terapije		
	ro	t (N-2)	p	ro	t (N-2)	p
Završeno obrazovanje i učestalost izrazito jakih boli kod glavobolja	0,12	0,60	0,555	0,07	0,35	0,726
Završeno obrazovanje i ograničavanje sposobnosti za izvršenje svakodnevnih aktivnosti (kućanski poslovi i društvene aktivnosti)	0,11	0,54	0,595	-0,11	-0,57	0,575
Završeno obrazovanje i učestalost želje za spavanjem u slučaju glavobolje	0,17	0,89	0,382	0,12	0,59	0,557
Završeno obrazovanje i učestalost osjećaja umora u poslu i svakodnevnim aktivnostima zbog glavobolja u zadnja 4 tjedna	0,00	0,02	0,985	-0,06	-0,31	0,762
Završeno obrazovanje i učestalost osjećaja zasićenosti i iritacije zbog glavobolja u zadnja 4 tjedna	0,05	0,23	0,817	-0,10	-0,51	0,618
Završeno obrazovanje i ograničavanje u koncentraciji na posao ili svakodnevne aktivnosti zbog glavobolja	0,09	0,45	0,655	-0,21	-1,10	0,282
Završeno obrazovanje i HIT 6 bodovi	0,08	0,39	0,703	-0,01	-0,04	0,968

\*Testiranje utjecaja glavobolje

\*\*Spearmanov test korelacije

Empirijskim p vrijednostima rezultata testa onesposobljenosti može se utvrditi da postoji statistički značajna razlika u ukupnom rezultatu MIDAS prije i poslije terapije. Dakle, može se utvrditi da radni status ima utjecaj na onesposobljenost migrenama gdje je veći utjecaj utvrđen kod zaposlenih pacijenata u odnosu na nezaposlene. Prije terapije je utvrđena statistički značajna razlika u slijedećim parametrima:

1. smanjenje produktivnosti na poslu/u školi zbog glavobolja u zadnja 3 mjeseca (dani) ( $p=0,003$ ),
2. izostanak rada kućanskih poslova zbog glavobolja u zadnja 3 mjeseca (dani) ( $p=0,033$ ),
3. broj dana rada kućanskih poslova sa smanjenom produktivnosti zbog glavobolja u zadnja 3 mjeseca (dani) ( $p=0,040$ ).

Nakon provedene terapije utvrđena je statistički značajna razlika samo u parametrima smanjenja produktivnosti na poslu/u školi zbog glavobolja u zadnja 3 mjeseca (dani) ( $p=0,001$ ) (tablica 15).

Tablica 15.  
*Testiranje razlike u onesposobljenosti prema radnom statusu*

MIDAS*	Prije terapije		p*	Poslije terapije		p*		
	Zaposlen C (IQR)	-		Nezaposlen C (IQR)	-			
Izostanci s posla/škole zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	4 (1-5)		0 (0-10)	0,344	1 (0-2)		0 (0-1)	0,115
Smanjenje produktivnosti na poslu/u školi zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	9 (5-10)		0 (0-1)	0,003	2 (1-4)		0 (0-1)	0,001
Izostanak rada kućanskih poslova zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	10 (10-15)		4 (1-15)	0,033	3 (1-5)		1 (0-4)	0,321
Broj dana rada kućanskih poslova sa smanjenom produktivnosti zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	10 (10-14)		4 (1-10)	0,040	2 (1-5)		1 (1-1)	0,217
Propuštanje obiteljskih i društvenih aktivnosti zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	1 (0-4)		0 (0-1)	0,230	0 (0-1)		0 (0-0)	0,625
Ukupno (1-5)	35 (30-45)		19 (3-33)	0,007	11 (7-15)		4 (2-14)	0,059
Broj dana s glavoboljama u zadnja 3 mj.	20 (17-28)		19 (3-25)	0,183	10 (7-10)		8 (2-10)	0,481
Bolnost glavolja (1-10)	8 (7-8)		6 (1-7)	0,074	5 (4-6)		4 (2-4)	0,148
Ocjena MIDAS	4 (4-4)		3 (1-4)	0,001	3 (2-3)		1 (1-3)	0,041
Rezultat MIDAS	4 (4-4)		3 (1-4)	0,001	3 (2-3)		1 (1-3)	0,041

\*Test procjene onesposobljenosti migrenama

\*\*Mann-Whitneyev U test

Nakon provedenog istraživanja utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u rezultatu HIT6 među zaposlenim i nezaposlenim ispitanicima, kao ni u parametrima skora HIT6. Dakle, radni status ispitanika nije statistički značajan čimbenik u nastanku glavobolja ( $p>0,05$ ) (tablica 16).

Tablica 16.  
*Testiranje razlike u utjecaju glavobolja prema radnom statusu*

HIT6*	Prije terapije			p*	Poslije terapije			p*
	Zaposlen C (IQR)	-	Nezaposlen C (IQR)		Zaposlen C (IQR)	-	Nezaposlen C (IQR)	
Učestalost izrazito jakih boli kod glavobolja	4 (3-4)		3 (3-4)	0,272	3 (2-3)		2 (2-3)	0,412
Ograničavanje sposobnosti za izvršenje svakodnevnih aktivnosti	4 (3-4)		3 (2-4)	0,262	2 (2-2)		1 (1-3)	0,324
Učestalost želje za leđniti u slučaju glavobolje	4 (3-4)		4 (3-5)	0,824	2 (2-3)		2 (2-3)	0,790
Učestalost previše umora za posao i svakodnevne aktivnosti zbog glavobolja u zadnja 4 tjedna	3 (3-4)		3 (2-4)	0,494	2 (2-2)		2 (1-2)	0,325
Učestalost osjećaja zasićenosti i iritacije zbog glavobolja u zadnja 4 tjedna	3 (3-4)		3 (2-4)	0,865	2 (1-3)		2 (1-3)	0,746
Ograničavanje u koncentraciji na posao ili svakodnevne aktivnosti zbog glavobolje	3 (3-4)		3 (3-4)	0,864	2 (1-3)		2 (1-3)	0,746
Bodovi HIT6	63 (60-66)		60 (59-65)	0,489	49 (46-54)		46 (38-57)	0,616

\*Utjecaj glavobolje na radne i /ili druge aktivnosti

\*\*Mann-Whitneyev U test

Ispitanike prema bračnom statusu promatramo kao oženjene i samce u koje su uključeni neoženjeni/neudati, te rastavljeni. Empirijskim p vrijednostima rezultata testa onesposobljenosti može se utvrditi da ne postoji statistički značajna razlika u rezultatu MIDAS kao ni u parametrima među oženjenim/udatim pacijentima i samcima ni prije ni poslije terapije (empirijske p vrijednosti > 0,05). Dakle, bračni status nije statistički značajan faktor onesposobljenosti migrenama (tablica 17).

Tablica 17.  
*Testiranje razlike u onesposobljenosti prema bračnom statusu*

MIDAS*	Prije terapije			p*	Poslije terapije			p*
	Zaposlen C (IQR)	-	Nezaposlen C (IQR)		Zaposlen C (IQR)	-	Nezaposlen C (IQR)	
Izostanci s posla/škole zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	4 (0-7)		2 (0-6)	0,510	1 (0-2)		0 (0-2)	0,517
Smanjenje produktivnosti na poslu/u školi zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	7 (3-10)		5 (0-10)	0,265	2 (1-4)		1 (0-2)	0,487
Smanjenje produktivnosti na poslu/u školi zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	10 (10-15)		9 (5-19)	0,368	3 (1-5)		1 (1-6)	0,517
Broj dana rada kućanskih poslova sa smanjenom produktivnosti zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	10 (7-11)		10 (7-13)	0,833	2 (1-5)		1 (1-4)	0,713
Propuštanje obiteljskih i društvenih aktivnosti zbog glavobolja u zadnja 3 mj.	1 (0-2)		2 (1-4)	0,482	0 (0-2)		0 (0-0)	0,363
Ukupno (1-5)	35 (238-41)		34 (19-43)	0,575	10 (7-15)		6 (4-17)	0,741
Broj dana s glavoboljama u zadnja 3 mj.	20 (16-27)		20 (13-28)	0,551	9 (7-10)		10 (7-10)	0,858
Bolnost glavobolja (1-10)	8 (6-8)		7 (6-8)	0,430	5 (3-6)		4 (2-6)	0,324
MIDAS ocjena	4 (4-4)		4 (3-4)	0,422	3 (2-3)		2 (1-3)	0,190
MIDAS rezultat	4 (4-4)		4 (3-4)	0,422	3 (2-3)		2 (1-3)	0,190

\*Test procjene onesposobljenosti migrenama

\*\*Procjena onesposobljenosti migrenama

Tablica 18.  
*Testiranje razlike u utjecaju glavobolja prema bračnom statusu*

HIT6 *	Prije terapije			p*	Poslije terapije			p*
	Zaposlen C (IQR)	-	Nezaposlen C (IQR)		Zaposlen C (IQR)	-	Nezaposlen C (IQR)	
Učestalost izrazito jakih boli kod glavobolja	4 (3-4)		4 (3-5)	0,978	3 (2-3)		3 (2-4)	0,850
Ograničavanje sposobnosti za izvršenje svakodnevnih aktivnosti	4 (3-4)		3 (3-4)	0,422	2 (1-3)		2 (1-2)	0,508
Učestalost želje za leđniti u slučaju glavobolje	4 (3-4)		4 (3-4)	0,820	2 (1-3)		2 (2-3)	0,769
Učestalost osjećaja umora za posao i svakodnevne aktivnosti zbog glavobolja u zadnja 4 tj.	3 (3-4)		3 (3-4)	0,148	2 (2-3)		2 (1-2)	0,649
Učestalost osjećaja zasićenosti i iritacije zbog glavobolja u zadnja 4 tj.	3 (3-4)		3 (3-4)	0,413	2 (1-3)		2 (1-3)	0,892
Ograničavanje u koncentraciji na posao ili svakodnevne aktivnosti od strane glavobolja	3 (3-4)		3 (3-4)	0,413	2 (1-3)		2 (1-3)	0,661
HIT6 bodovi	64 (61-67)		60 (59-66)	0,521	50 (46-58)		46 (40-55)	0,475

\*Utjecaj glavobolja

\*\*Mann-Whitneyev U test

Nakon provedenog istraživanja utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u HIT6 rezultatu među oženjenim pacijentima i samcima, kao niti u česticama HIT 6 skora. Dakle, bračni status pacijenta nije statistički značajan faktor utjecaja glavobolja (p>0,05).

## RASPRAVA

Ovo probno istraživanje obuhvaća 28 ispitanika od kojih je 11 (39,29 %) osoba muškog spola, a 17 (60,71 %) ženskog spola srednje dobi 40,71 godinu u rasponu od 20 do 59 godina. Istraživanja drugih autora također pokazuju značajno češće pojavnost migrene u žena u odnosu na muškarce (23,24). Prema razini obrazovanja zastupljeniji su ispitanici srednje stručne spreme (46,43 %). Demografske značajke su često bile predmet interesa istraživanja u području migrena, ali uglavnom u epidemiološkim studijama. Spol i dob su istraživani kao čimbenici pojave, učestalosti i jačine migrenskih napada te u studijama komorbiditeta s psihičkim smetnjama (25). Radni i bračni status s druge strane su najčešće u fokusu istraživanja negativnih učinaka migrene na produktivnost (26) ili na funkciranje braka i obitelji (27). Razna istraživanja koja su se bavila povezanošću između stupnja edukacije i migrene donose kontradiktorne rezultate. Nai-me, određena istraživanja iznose kako nema statistički značajne razlike u stupnju obrazovanja i prevalenciji migrene, dok druga istraživanja ipak ukazuju da ispitanici nižeg stupnja obrazovanja imaju veću prevalenciju migrene od onih s višim stupnjem obrazovanja, a razlog tomu, objašnjavaju, može biti ili kognitivni hendikep ili učinak tereta migrene, a drugi razlog bi mogao biti nizak socioekonomski status (28). Ispitujući radni status naših ispitanika utvrdili smo da je 75 % zaposlenih ispitanika, a 25 % nezaposlenih. Međutim, istraživanje provedeno na blizancima u Danskoj pokazalo je da nezaposlene osobe češće oblijevaju od migrene (28). Značajno ograničenje naše probne studije jest mali ispitivani uzorak na temelju kojega bismo mogli donijeti relevantan zaključak. Prema bračnom stanju većina naših ispitanika je u braku (71,43 %), dok istraživanje provedeno u Švedskoj zaključuje kako nema povezanosti između glavobolja i bračnog statusa (29). Suprotno tome, drugo istraživanje iznosi zaključak da ispitanici koji su razvedeni pokazuju veću prevalenciju migrene (30). Zbog relativno malog uzorka naše probne studije, rezultati ovoga istraživanja ne mogu se prikloniti niti jednima niti drugima.

Početak značajnijih glavobolja kod većine ispitanika je u adolescenciji (od 13 do 18 godina); i to u 14 (50 %) ispitanika. Navedeno je u suprotnosti drugom sličnom istraživanju provedenom na odraslim ispitanicima u dobi od 16 i više godina kod kojih je početak značajnijih glavobolja u odrasloj dobi (od 20 do 50 godina) (31).

Razmatrajući prosječan broj glavobolja tijekom jednog mjeseca kod većine ispitanika (39,29 %) glavobolja jejavljala 5-6 puta uz najčešće trajanje od 4 do 24 sata, kako navodi 57,14 % ispitanika. Prosječni je intenzitet glavobolje za 53,57 % ispitanika jaka bol, a za 35,71 %

srednje jaka bol. Sličan rezultat u svezi prosječnog broja glavobolja tijekom jednog mjeseca opisuju i drugi autori, gdje je učestalost glavobolja 5 i više puta u 25 % bolesnika (32).

Osim u ekonomskoj, nemali utjecaj migrene manifestira se i u socijalnoj sferi. Ova recidivirajuća bolest značajno smanjuje socijalne i radne aktivnosti te umanjuje kvalitetu života oboljelih i njihovih obitelji. Tako se posljedice migrene reflektiraju u svim područjima života: obiteljskom, profesionalnom i društvenom te rezultiraju nezadovoljstvom vlastitim postignućima u svim tim sferama i stvaraju osjećaj nemoći i bezizlaznosti, čime se stvara začarani krug s negativnim posljedicama.

Stoga je sveobuhvatni pristup rješavanju ovoga problema veoma važan. Nužna je edukacija pacijenata te podizanje zdravstvene skrbi na višu razinu. Valjana profilaks u bolesnika koji pate od migrene neophodna je za oblikovanje zdravijeg društva.

*Neurofeedback* je znanstveno dokazan način koji koristi snagu suvremene tehnologije te analizira aktivnosti moždanih valova i intenzivnim treningom mozga poboljšava njegovo funkciranje. To je metoda koja još uvijek nije dovoljno istražena kao intervencija kod pacijenata s migrenskim glavoboljama.

Ljudski mozak oduvijek je bio zagonetka brojnim znanstvenicima. Najfascinantniji su primjeri osoba koji su iz različitih razloga (npr. tumori, moždani udari) izgubili neke svoje funkcije kao što su govor, pamćenje i sl. te ponovno nakon nekog vremena vratili svoje izgubljene funkcije. Područje neurobiologije i neuropsihologije značajno raste. Prije 40 godina, znanstvenici su otkrili da se možak miševa i mačaka može trenirati tzv. operantnim uvjetovanjem (33). U svrhu postizanja određenog specifičnog cilja *neurofeedback* trening mora trajati određen broj tretmana, najčešće 20-40, a za *biofeedback* 5-15 tretmana. Najbolji učinak treninga se postiže ako su tretmani raspoređeni 2-5 puta/tjedan, a maksimalni razmak je jedan tjedan kako se ne bi izgubili učinci treninga. Za provođenje treninga potrebni su educirani psiholog/liječnik i medicinska sestra koji znaju prezentirati i objasniti signal, objasniti ga u odnosu na psihofiziologiju i simptome, znati psihoeducirati bolesnika i posjedovati skup vještina za promjenu ponašanja bolesnika što se stjeće edukacijom iz *neurofeedback* tretmana, ali i ostalih psihoterapijskih škola. Za pozitivan učinak *neurofeedback* treninga neophodna je dobra suradnja terapeuta i ispitanika. Terapijski je odnos prije svega temljen na otvorenosti i povjerljivosti, sa zajedničkim ciljem pomoći klijentu da osloboди svoje potencijale i živi zdrav i ispunjavajući život. Omogućujući klijentu emocionalnu stabilnost i mentalnu jasnoću jačamo

njegove kompetencije za pozitivnom promjenom. U ovom istraživanju provedeno je 20 seansi *neurofeedback* treninga, no ostavlja se pitanje bi li do drugaćijih promjena došlo povećanjem broja seansi. Nadalje, možda bi simultana primjena nekih od prihvaćenih bihevioralnih intervencija i meta-kognitivnih strategija zajedno s *neurofeedbackom*, mogla rezultirati zanimljivim rezultatima. Načini i ishodi kombinacija tih metoda još uvijek nisu dovoljno istraženi. Također, kako bi se definirali neki relevantniji zaključci o učincima *neurofeedback* metode kod osoba s migrenskim glavoboljama, potreban je veći uzorak, kao i praćenje promjena nakon provedenog tretmana u duljim, ravnomjerno raspoređenim vremenskim intervalima. Aktivan angažman oboljelog je od značenja za uspješnost liječenja. Može se pretpostaviti da je vjerovanje u unutarnji izvor kontrole zdravlja ovih ispitanika imao utjecaj na zdravstvena ponašanja koja su dovela do poboljšanja njihovog stanja. Kako bi *feedback* bio učinkovit mora biti pravovremen, mora imati značenje i mora biti točan. Ako bilo koja od ovih kvaliteta ne postoji dovodimo u upitnost sam trening. Najčešće *feedback* koristi vizualni medij, a moguće ga je naći u širokom spektru računalnih igrica prezentiranih na ekranu. Postoji niz metoda za kontroliranje vizualnog *feedbacka*, a neke su: zaustavljanje ili pokretanje objekta u igrići, smanjivanje ili povećavanje kontrasta i svjetline te reguliranje veličine ekrana. Vizualni *feedback* može biti povremen ili konstantan. Kada je povremen, dolazi do pojavljivanja određenog zvuka u ciljanim situacijama. Osim kada će se pojavit, moguće je podesiti koliko minimalno vremena je potrebno do sljedećeg pojavljivanja tona. Kada je konstantan, *feedback* je neka melodija ili pjesma, a promjene se očituju u oscilacijama jačine zvuka tako da dok je jači, korisnik dobiva *feedback* o ispunjenju kriterija. Osim za mladu i stariju populaciju, ovo je koristan medij i za populaciju osoba oštećena vida, a moguće ga je upariti s auditivnim *feedbackom* (34).

Na temelju prikupljenih rezultata na mjernim ljestvicama MIDAS i HIT6 prihvaćamo hipotezu kojom potvrđujemo da *neurofeedback* ima dobar učinak na migrenu s učestalošću više od 3 atake glavobolje/mjesec.

Potrebno je provesti daljnja istraživanja, na većim uzorcima ispitanika kao i u osoba s različitim teškoćama kako bi se mogle odrediti mogućnosti i ograničenja *neurofeedback* treninga, te kako bi ova korisna i učinkovita intervencija dospjela do šire stručne javnosti. Vrlo je malo istraživanja koja se bave *neurofeedback* metodom te je stoga od velikog značenja nastaviti istraživati mogućnosti i primjenu ove metode.

Na temelju prethodno provedenih istraživanja te s obzirom na rezultate dobivene u ovom istraživanju mogu se preporučiti određene smjernice za daljnja istraživa-

nja na ovom području. Kako bi se uklonila mogućnost subjektivnog procjenjivanja poželjno je da istraživanje sadrži još neki manje subjektivan test procjene, a u tu kategoriju spada kvantitativni EEG koji daje objektivnije, primjenjivije rezultate u obliku podataka u kvantitativnoj statističkoj obradi.

## ZAKLJUČAK

Ova probna studija pokazala je temeljem mjernih ljestvica MIDAS i HIT6 statistički značajan učinak *neurofeedback* tehnike u profilaksi migrene s učestalošću od 3 i više ataka glavobolje na mjesec. Potrebna su daljnja proširena istraživanja primjene ove metode u liječenju migrenске glavobolje.

## LITERATURA

1. Butković Soldo S, Titlić M. Neurologija. Osijek: Medicinski fakultet Osijek, 2018.
2. International Headache Society. Cephalgia 2018; 38(1): 1-211.
3. Demarin V. Glavobolja i druga bolna stanja. Zagreb: Medicinska naklada, 2018.
4. Silberstein SD, Saper JR, Freitag FG. Migraine: diagnosis and treatment. U: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolf's Headache and other head pain, 7th edn. Oxford: Oxford University Press, 2001, 121-237.
5. Bigal ME, Ripton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. Headache 2008; 48: 7-15.
6. Evans RW, Rosen N. Expert opinion: migraine psychiatric comorbidities, and treatment. Headache 2008; 48: 952-8.
7. Lončar Z, Rotim K (ur). Bol peti vitalni znak. Zagreb: Zdravstveno vjeleučilište, 2016.
8. Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. Cephalgia 2008; 28: 484-97.
9. Bašić Kes V i sur. Bol. Zagreb: Medicinska naklada, 2018.
10. Steiner TJ, Stovner LJ, Gretchen LB. Migraine: the seventh disabler. J Headache Pain. 2013; 14(1):1. doi:10.1186/1129-2377-14-1.
11. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache. 2001; 41(7): 646-57.
12. Freitag F, Smith T, Mathew N i sur. AEGIS Investigator Study Group Effect of early intervention with almotriptan vs. placebo on migraine-associated functional disability: results from the AEGIS Trial. Headache 2008; 48: 341-54.

13. Lighart L, Gerrits MM, Boomsma DI, Penninx BW. Anxiety and depression are associated with migraine and pain in general: an investigation of the interrelationships. *J Pain* 2013; 14(4): 363-70.
14. Chapin, TJ, Russell-Chapin, LA. Neurotherapy and Neurofeedback: BrainBased Treatment for Psychological and Behavioral Problems, New York: Routhledge, 2014.
15. Bašić Kes V, Lisak M, Grbić N i sur. Preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog lječničkog zbora i Hrvatskog društva za liječenje boli. *Acta Med Croatica* 2018; 72(4): 537-43.
16. Tassorelli C, Diener HC, Dodick WD i sur. Guidelines of the International Headache Society for controled trials of preventive treatments of chronic migraine in adults. *Cephalgia* 2018; 38(5): 815-32.
17. Evers S, Afra J, Frese A i sur. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine –revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16(9): 968-81.
18. Ertas M, Siva A, Dalkara T, et al; Turkish MIDAS group. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* 2004; 44(8): 786-93.
19. Raggi A, Grazzi L, Grignani E i sur. The use of MIDAS in patients with chronic migraine and medication-overuse headache: should we trust it? *Neurol Sci* 2018; 39(Supl. 1): 125-7.
20. Magnoux E, Freeman MA, Zlotnik G. MIDAS and HIT-6 French translation: reliability and correlation between tests. *Cephalgia* 2008; 28(1): 26-34.
21. Zandifar A, Banihashemi M, Haghdoost F i sur. Reliability and validity of the persian HIT-6 questionnaire in migraine and tension-type headache. *Pain Pract* 2014; 14(7): 625-31.
22. Smelt AF, Assendelft WJ, Terwee CB, Ferrari MD, Blom JW. What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. *Cephalgia* 2014; 34(1): 29-36.
23. Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Male and female sex hormones in primary headaches. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 117.doi:10:1186/s10194-018-09222-7.
24. Hajjarzadeh S, Mahdavi R, Shalilahmadi D, Nikniaz Z. The association of dietary patterns with migraine attack frequency in migraineous women. *Nutr Neurosci* 2018; Nov. 29: 1-7.
25. Vuković Cvetković V, Bašić Kes V, Šerić V i sur. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches-2012 update. *Acta Clin Croat* 2012; 51(3): 323-78.
26. 26. Raggi A, Giovannetti AM, Quintas R i sur. A systematic review of the psychological difficulties relevant to patients with migraine. *J Headache Pain* 2012; 13(8): 595-606.
27. Lipton RB, Bigal ME, Kolodner K i sur. The family impact of migraine: population-based studies in the USA and UK. *Cephalgia* 2003; 23: 429-40.
28. Le H, Tfelt-Hansen P, Skytthe A, Kyvik K, Olesen J. Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: a population-based cross-sectional study. *J Headache Pain* 2011; 12(2): 157-72.
29. Molarius A, Tegelberg Å, Öhrvik J. Socio-Economic Factors, Lifestyle, and Headache Disorders. A Population-Based Study in Sweden. *Headache* 2008; 48(10): 1426-37.
30. Fernández-de-las-Peñas C, Carrasco-Garrido P, Alonso-Blanco C i sur. Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. *J Headache Pain* 2010; 11(2): 97-104.
31. Tassorelli C, Diener HC, Dodick WD i sur. Guidelines of the International Headache Society for controled trials of preventive treatments of chronic migraine in adults. *Cephalgia* 2018; 38(5): 815-32.
32. Goadsby P, Kernick D. British Association for the Study of H. Headache : A Practical Manual. Oxford: OUP Oxford, 2009.
33. Vernon D, Egner,T, Cooper N i sur. The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. *International Journal of Psychophysiology* 2003; 47: 75-85.
34. Neurofeedback centar [Internet]. Zagreb: Neurofeedback centar; [cited 2018 rujan 08]. Preuzeto sa: <http://neurofeedbackcentar.com/kako-izgleda-nfb-trening/>

## S U M M A R Y

### NEUROFEEDBACK IN TREATING MIGRAINE HEADACHE – A PILOT STUDY

M. VIDOVIĆ<sup>1</sup>, M. TITLIĆ<sup>1,2</sup>, A. ĆURKOVIĆ KATIĆ<sup>1</sup>, M. MIHALJ<sup>1,2</sup>, M. MARČIĆ<sup>1</sup> and A. REPIĆ BULIĆIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*University of Split, School of Medicine, Split University Hospital Centre, Department of Neurology and*

<sup>2</sup>*School of Medicine, Split, Croatia*

**Objective:** The aim of the study was to objectify therapeutic effect of neurofeedback and to treat migraine headaches in patients with migraine. **Methods:** We used anonymous questionnaire, structured and modified for the purpose of this study. In the end, we used two standardized tests, i.e. the test for assessment of disability in patients with migraine (MIDAS, Migraine Disability Assessment Test) and the questionnaire testing the impact of headache (HIT6, Headache Impact Test), used to measure the impact of headaches on the ability to perform tasks at work/school and in social situations. **Results:** Concerning the average number of headaches per month, the majority of patients (n=11) had headache 5-6 times, usually lasting for 4 to 24 hours, as reported by 16 subjects. The average headache intensity was reported as severe pain by 10 patients and strong pain by 15 patients. Age was not a statistically significant factor for disabling migraines except for school/work absenteeism. The connection was only established for work/school absenteeism due to headaches in the last three months (days), where positive values of the correlation coefficient ( $r_o$ ) suggested that greater work/school absenteeism in the last three months was recorded in patients with a higher level of education. After the treatment, a statistically significant difference was only found in the reduction of work/school productivity because of headaches in the last three months (days) ( $p=0.001$ ). Testing the impact of neurofeedback therapy on disability due to migraine revealed a statistically significant decrease in HIT6 results, as well as in the value of all segments of the migraine impact on life, i.e. MIDAS results.

**Key words:** neurofeedback, migraine, headache, pilot study



# COMPARISON OF PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE FINDINGS OF HISTOLOGIC TUMOR TYPES AND HISTOLOGIC GRADE IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CARCINOMA

ALJOŠA MANDIĆ<sup>1,2</sup>, TAMARA ĐURIČIĆ<sup>2</sup>, BOJANA GUTIĆ<sup>1,2</sup>, IVOR KOLARSKI<sup>1</sup>,  
TATJANA KAPICL IVKOVIĆ<sup>1,2</sup> and ZORAN NIKIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*University of Novi Sad, Faculty of Medicine and  
2Oncology Institute of Vojvodina, Novi Sad, Vojvodina, Serbia*

**Purpose:** Our aim was to determine the degree of agreement between preoperative and postoperative histologic type/subtype and degree of tumor differentiation, and to determine the degree of upgrading and downgrading in relation to preoperative and postoperative histopathologic findings. **Methods:** We analyzed data on 393 patients. Data included age, preoperative and postoperative histologic type/subtype and histologic grade of tumor. Data on 317 patients were included in statistical processing. **Results:** Statistical analysis showed moderate agreement between preoperative and postoperative histologic type/subtype of endometrial carcinoma and low degree of agreement between preoperative and postoperative histologic grade of tumor. The lowest agreement in histologic grade was recorded in patients with histologic grade 1 (55.04%), while most accurate agreement was found in patients with grade 3 (73.33%). There was a low degree of agreement between preoperative and postoperative histologic grade in patients with endometrioid adenocarcinoma in both cases. The lowest accuracy in the agreement of histologic grade was in G1, while grades 2 and 3 were similar in the degree of agreement. **Conclusions:** There is moderate agreement of preoperative and postoperative histologic type/subtype and low agreement of preoperative and postoperative histologic grade of tumor. The lowest degree of agreement was recorded for preoperatively G1 tumors and highest for preoperatively G3 tumors, which is important because of the clinical significance of tumor histologic grade 3.

**Key words:** endometrial carcinoma, histologic type, histologic grade

**Address for correspondence:** Assoc. Prof. Aljoša Mandić, PhD  
 University of Novi Sad  
 Faculty of Medicine  
 Novi Sad, Serbia  
 E-mail: aljosa.mandic@mf.uns.ac.rs

## INTRODUCTION

Endometrial carcinoma is the sixth most common malignancy in the world. About 320,000 new cases of this malignancy are diagnosed annually, and 380,000 new cases were diagnosed in 2018. Highly developed countries have a higher incidence of 5.9%, compared to low-developed ones with a frequency of 4.0%, but mortality is higher in low-developed countries. North America and Europe have the highest incidence of endometrial carcinoma as the most common malignancy of the female genital tract and the fourth most common malignancy in general, after breast, lung and colorectal cancer. In Europe, it is ranked eighth in the number of deaths; 23,700 deaths were reported in 2012. In North America, it is the sixth most common cause of death

in general, with about 55,000 new cases and 11,000 deaths as its consequence reported annually (1).

According to data from 2018, Serbia is ranked 11<sup>th</sup> according to the incidence of endometrial cancer in the world. It is the fifth most common malignancy in our country, with more than 700 new cases diagnosed annually. The incidence rate is around 26.7/100,000 according to the 2012 National Cancer Registry in central Serbia (2). In Vojvodina, carcinoma of endometrium also ranks fifth in frequency (3).

According to Bokhman, histopathologic endometrium carcinoma is divided into two large groups: estrogen dependent or type I (90% of cases), which occurs in women exposed to high estrogen concentrations, and

estrogen independent or type II (10% of cases), which is more common among elderly and skinny women. Type I belongs to adenocarcinoma of endometrium, which is the first in frequency with 75%-80%. Type II belongs to poorly differentiated carcinomas, often referred to as high grade, of which the most common are clear cell, serous adenocarcinoma and carcinosarcoma. They are characterized by aggressive behavior and poor prediction. Of other types, mucinous, mixed adenocarcinoma, squamous cell, carcinoma of transient epithelium, small cell and non-differentiated carcinomas can occur (4-7).

The prognosis of endometrial carcinoma depends on several factors. Poor prognosis is associated with poor tumor differentiation (grade 3), presence of lymphovascular invasion, non-endometrial histology (serous, clear cell, undifferentiated, small-cell, anaplastic type of carcinoma), cervical stromal invasion and FIGO stage of the disease. For the first stage, five-year survival is 92%, for the second 75%, for the third 50%, and for the fourth stage of the disease, five-year survival is 20% (4).

### AIM OF THE STUDY

The aims of this study were as follows: to determine the degree of upgrading and downgrading in relation to preoperative and postoperative histopathologic findings in endometrioid histological type of endometrial cancer; and to determine the degree of agreement between preoperative and postoperative histologic type/subtype and degree of tumor differentiation.

### MATERIAL AND METHODS

We performed retrospective analysis of data on 393 patients with endometrial carcinoma, reviewed by the Oncology Tumor Board for Gynecologic Tumors at the Oncology Institute of Vojvodina in Sremska Kamenica and hospitalized at the Division of Operative Oncology, Department of Gynecology for operative treatment between October 2012 and October 2017. The data relevant for this research were collected retrospectively using patient medical records through the BIRPIS21 information system.

We analyzed data on 393 patients aged 30-87 at the time of surgery. These data included age, preoperative histologic type/subtype and histologic grade of tumor, as well as postoperative histological type/subtype and histologic grade. Of these, data on 317 patients meeting the inclusion criteria listed below were included in statistical processing. Inclusion criteria were preoperatively and postoperatively clearly defined histo-

pathologic diagnosis of endometrial carcinoma with histologic type/subtype and histologic grade of the tumor. All endometrial carcinomas in this study were divided histologically into two groups: endometrioid adenocarcinoma and non-endometrial carcinoma (of which in our study we encountered serous, serous-papillary, mucinous, clear cell and mixed adenocarcinomas, which we also classified as non-endometrial). The remaining 76 patients were not included in statistical processing because they had an incomplete preoperative histopathologic diagnosis of endometrial carcinoma (most often lacking the degree of histologic differentiation), or had a diagnosis of benign change or precancerous lesion, either preoperatively or postoperatively.

Results of the analysis are shown numerically, graphically and in tables. Kohen's coefficient of cap was used to calculate the matching ratio, where the value of the coefficient 0-0.2 was considered as insufficient, 0.21-0.4 as poor, 0.41-0.6 as moderate, 0.61-0.8 as very good and 0.81-1 as almost perfect matching. The values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant. For statistical data processing, the IBM SPSS Statistics 23 program was used.

### RESULTS

In this study, a total of 317 patients were included in statistical processing. In the examined sample, the youngest patient was aged 30 and the oldest 87 years at the time of surgery, mean age  $58.5 \pm 9.25$  years. Preoperative histopathologic diagnosis of endometrial carcinoma and non-endometrial carcinoma was recorded in 293 and 24 patients, respectively. Postoperative histopathologic analysis of the tissue revealed that the exact preoperative histopathologic diagnosis of endometrioid adenocarcinoma was found in 262 of 293 (89.4%) patients and non-endometrial carcinoma in 20 of 24 (83.33%) patients. In 31 patients with preoperative diagnosis of endometrioid adenocarcinoma, non-endometrial carcinoma was found postoperatively, and four patients with preoperative diagnosis of non-endometrial tumor were postoperatively found to have endometrioid adenocarcinoma (Table 1, Fig. 1).

Table 1.  
Overview of preoperative and postoperative histologic findings of endometrial carcinoma type/subtype

	Histologic type/subtype postoperatively	
Histologic type/subtype preoperatively	Endometrioid adenocarcinoma	Non-endometrial carcinoma
Endometrioid adenocarcinoma n=293	262 (89.4%)	31 (10.58%)
Non-endometrial carcinoma n=24	4 (16.66%)	20 (83.33%)

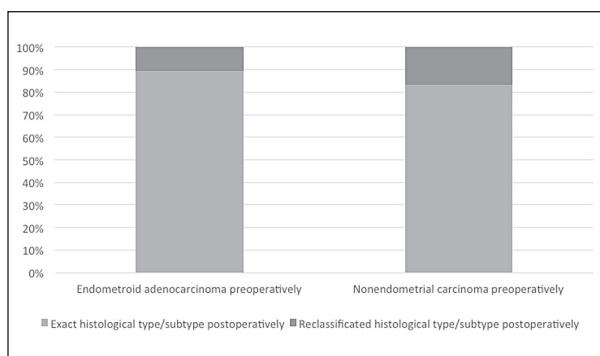


Fig. 1. Percentage agreement of preoperative and postoperative histologic type/subtype of endometrial carcinoma.

Statistical analysis showed moderate agreement between preoperative and postoperative histologic type/subtype of endometrial carcinoma ( $k=0.559$ ,  $p<0.001$ ).

Analyzing the degree of histologic differentiation of the tumor, irrespective of the histologic type/subtype analysis, in 71/129 patients (55.04%) they were graded exactly as G1. Of the 129 patients who were preoperatively graded as G1, postoperatively they were upgraded to G2 (41.08%) and 5 patients to G3 (3.88%).

In 82/143 patients with G2 preoperatively, the final histopathologic finding of G2 was confirmed in 57.34%. Of 143 patients who were preoperatively graded as G2, 44 of them were downgraded to G1 (30.77%) and 17 were upgraded to G3 (11.89%).

In 33 of 45 patients who were preoperatively diagnosed as G3, in 73.33% diagnosis was confirmed by final histopathologic findings. Postoperatively, 4 patients were downgraded as G1 (8.88%) and 8 patients as G2 (17.78%) (Table 2, Fig. 2).

Table 2.  
Agreement of histologic grade of preoperative and postoperative histopathologic findings

Histologic tumor grade preoperatively	Histologic tumor grade postoperatively		
	G1	G2	G3
G1 n=129	71 (55.04%)	53 (41.08%)	5 (3.88%)
G2 n=143	44 (30.77%)	82 (57.34%)	17 (11.89%)
G3 n=45	4 (8.88%)	8 (17.78%)	33 (73.33%)

Statistical analysis showed that there was a low degree of agreement between the preoperative and postoperative histologic grade of the tumor in the test sample ( $k=0.423$ ,  $p<0.001$ ).

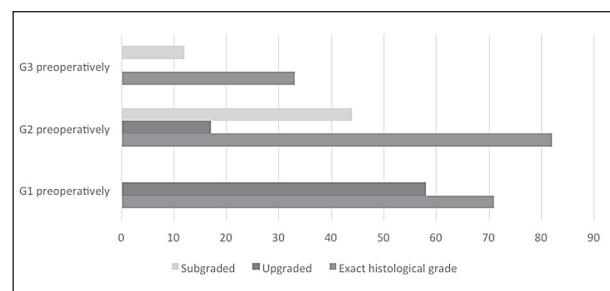


Fig. 2. Histologic grade accuracy in postoperative relation to preoperative finding.

The lowest agreement in histologic grade was found in patients with histologic grade 1 (55.04%), grade 2 (57.34%) was on the second place, and the most accurate agreement was found in grade 3 group of patients (73.33%).

Considering that endometrioid adenocarcinoma is the most common histologic type of endometrial carcinoma, we specifically considered the degree of preoperative and postoperative collapse of the histologic grade in patients who had both preoperatively and postoperatively confirmed the histopathologic diagnosis of endometrioid adenocarcinoma.

Endometrioid adenocarcinoma was confirmed in 262 patients. Histologic grade 1 was preoperatively detected in 107 and confirmed postoperatively in 58 (54.2%) patients. In 47 patients with histologic grade 1 preoperatively, grade 2 postoperatively was confirmed in 43.92%, while two patients with histologic grade 3 (2.8%) were confirmed by final histopathologic findings.

Histologic grade 2 was preoperatively confirmed in 139 patients. Of these, histologic grade 2 was postoperatively confirmed in 87 (62.6%), grade 1 in 39 (28.06%) and grade 3 in 13 (9.4%) patients.

Histologic grade 3 was preoperatively confirmed in 16 patients. Postoperatively, histologic grade 3 was confirmed in 10 (62.5%) patients, histological grade in one (6.25%) patient and grade 2 in five (31.25%) patients (Table 3, Fig. 3).

Table 3.  
Degree of agreement between preoperative and postoperative histologic grade in patients with endometrioid adenocarcinoma

Histologic grade preoperatively	Histologic grade postoperatively		
	G1	G2	G3
Endometrioid adenocarcinoma			
G1 n=107	58 (54.2%)	47 (43.92%)	2 (2.8%)
G2 n=139	39 (28.06%)	87 (62.6%)	13 (9.4%)
G3 n=16	1 (6.25%)	5 (31.25%)	10 (62.5%)

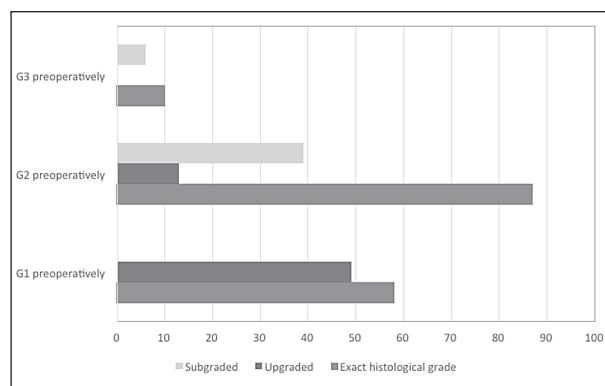


Fig. 3. Histologic grade accuracy postoperatively compared to preoperative findings in endometrioid adenocarcinoma.

Statistical analysis of the preoperative and postoperative histopathologic findings revealed a low degree of histologic grade compliance between preoperative and postoperative findings in patients with confirmed endometrioid adenocarcinoma in both cases ( $k=0.358$ ,  $p<0.001$ ).

The lowest accuracy in the agreement of histologic grade was recorded in G 1 (54.2%), while histologic grade 2 (62.6%) and grade 3 (62.5%) were similar in the degree of agreement.

Considering the small number of patients with preoperatively and postoperatively confirmed diagnosis of non-endometrial carcinoma, comparison of the agreement in relation to clinical relevance was not performed. However, it is important to emphasize that of 293 patients with preoperatively diagnosed endometrioid adenocarcinoma, non-endometrial carcinoma was postoperatively confirmed in 31 (10.58%) patients.

## DISCUSSION

The degree of agreement of preoperative and postoperative histologic grade of tumor ranges from 32% to 97%, which represents a wide range of accuracy (8,9). Unlike histologic grade, the clinical relevance of disagreement of the preoperative and postoperative histologic type/subtype of tumor is not yet clear enough, but most authors agree that prognosis is worse for non-endometrial carcinoma (primarily serous and clear cell adenocarcinoma) (10).

In recent literature, the degree of agreement between preoperative and postoperative histologic type/subtype of endometrial carcinoma ranges from 81% (for preoperatively non-endometrial carcinoma) to 95% (for preoperatively endometrioid adenocarcinoma) (11). Some authors even point to a lower degree of agreement be-

tween preoperative and postoperative histologic type/subtype in non-endometrial carcinoma (68.9%) (12). In this study, the agreement of preoperative and postoperative histologic type/subtype of tumor in preoperatively non-endometrial carcinoma was 83.33%, whereas in preoperatively endometrioid adenocarcinoma this degree was 89.4%, indicating moderate agreement, which is in accordance with the literature.

Observing the preoperative and postoperative degree of histologic differentiation of tumors in all patients, regardless of the preoperative or postoperative histologic type/subtype of tumor, the highest degree of agreement between the preoperative and postoperative degree of histologic differentiation was observed in preoperatively G3 tumors (73.33%) and lowest in preoperatively G1 tumors (55.04%); considering G3 tumors, this differs slightly from the results of the meta-analysis by Visser *et al.* (11), where the degree of collapse of the histologic grade in the preoperative G3 tumor was slightly higher (75%). Garcia *et al.* (12) also indicate a relatively high degree of agreement of histologic grade in preoperatively G3 tumor (about 79%). The lowest degree of agreement was observed in G1, which is different from literature data, where the degree of agreement of histologic grade is lowest in preoperatively G2 tumor (11,12).

According to the meta-analysis by Visser *et al.* (11), hysteroscopic biopsies show a higher agreement (89%) compared with dilation and curettage (70%) in the degree of histologic differentiation, suggesting that not only the amount of tissue, but also the accurateness of sampling is important. A study by Rosenblatt *et al.* (13) also showed advantages of hysteroscopic biopsies compared with dilation and curettage. Pandey *et al.* (14) in their study found that hysteroscopic pattern recognition could be used to detect endometrial pathology with good efficacy, with the degree of agreement for malignancy of almost 80%.

Inadequate grading leads to suboptimal clinical management, mainly in early-stage tumors. Undergrading often comes with omission of lymphadenectomy, which might result in systemic undertreatment, and overgrading leads to more extensive surgical treatment with associated perioperative morbidity of up to 20%.

## CONCLUSION

Our results pointed to the following:

- 1) moderate association of preoperative and postoperative histologic type/subtype of endometrial carcinoma;

- 2) poor agreement of preoperative and postoperative histologic grade of tumor in patients with endometrial carcinoma but still in the range of literature data;
- 3) the lowest degree of agreement between preoperative and postoperative histologic grade of tumor was determined for preoperatively G1 tumors; and
- 4) the highest degree of agreement between preoperative and postoperative histologic grade of tumor was established for preoperatively G3 tumors, which is important because of the clinical significance of histologic grade 3 tumor.

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

1. Amant F, Raza Mirza M, Koskas M, Creutzberg LC. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(2):37-50.
2. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Ba-tut“. Incidencija mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2012. (in Serbian)
3. Institut za onkologiju Vojvodine | Registar za rak [Internet]. Sremska Kamenica: Institut za onkologiju Vojvodine. 2011 [cited 2018 Feb 22]. Available from: <http://www.onk.ns.ac.rs/registarzarak.htm#deo2>. (in Serbian)
4. Đurđević S, Kopitović V, Kapamadžija A. Ginekologija. 2. izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad. 2015:270-80. (in Serbian)
5. Mandić A, Gutić B, Ivković-Kapicl T et al. Clinical and histopathological characteristics in patients with postmenopausal bleeding. *Arch Oncol.* 2013;5:107.
6. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;16:41.
7. Tangjatgamol S, Anderson BO, See HT et al. Management of endometrial cancer in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol.* 2009;10:1119-27.
8. Gerber B, Krause A, Müller H et al. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer* 2001;37(1):64-71.
9. Cutillo G, Cignini P, Visca P, Vizza E, Sbiroli C. Endometrial biopsy by means of the hysteroscopic resectoscope for the evaluation of tumor differentiation in endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(7):907-10.
10. Di Cello A, Rania E, Zuccalà V et al. Failure to recognize preoperatively high-risk endometrial carcinoma is associated with a poor outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;194:153-60.
11. Visser NCM, Reijnen C, Massuger LFAG et al. Accuracy of endometrial sampling in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):803-13.
12. Garcia TS, Appel M, Rivero R, Kliemann L, Wender MCO. Agreement between preoperative endometrial sampling and surgical specimen findings in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(3):473-8.
13. Rosenblatt P, Barcia S, DiSciullo A, Warda H. Improved adequacy of endometrial tissue sampled from postmenopausal women using the MyoSure Lite hysteroscopic tissue removal system versus conventional curettage. *Int J Women Health.* 2017;9:789-94.
14. Pandey D, Kunamneni S, Reddy Inukollu P, Su H. Establishing pattern on hysteroscopy in abnormal uterine bleeding. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2017;6:178-82.

## S A Ž E T A K

### USPOREDBA PRIJEOPERACIJSKIH I POSLIJEOPERACIJSKIH NALAZA HISTOLOŠKIH TIPOVA TUMORA I HISTOLOŠKOG STUPNJA U BOLESNICA S ENDOMETRALNIM KARCINOMOM

A. MANDIĆ<sup>1,2</sup>, T. ĐURIČIĆ<sup>2</sup>, B. GUTIĆ<sup>1,2</sup>, I. KOLARSKI<sup>1</sup>, T. KAPICL IVKOVIĆ<sup>1,2</sup> i ZORAN NIKIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Novom Sadu, Medicinski fakultet i <sup>2</sup>Zavod za onkologiju Vojvodine, Novi Sad, Vojvodina, Srbija

**Namjena:** Cilj nam je bio utvrditi stupanj podudaranja između prijeoperacijskog i poslijeoperacijskog histološkog tipa/podtipa i stupnja diferenciranosti tumora te utvrditi stupanj nadgradnje i podgradnje u odnosu na prijeoperacijski i poslijeoperacijski patohistološki nalaz. **Metode:** Analizirali smo podatke 393 bolesnice. Podatci su uključivali dob, prijeoperacijski i poslijeoperacijski histološki tip/podtip i histološki stupanj tumora. U statističku obradu uključeno je 317 bolesnica. **Rezultati:** Statistička analiza pokazala je umjeren stupanj slaganja između prijeoperacijskog i poslijeoperacijskog histološkog tipa/podtipa karcinoma endometrija te nizak stupanj slaganja između prijeoperacijskog i poslijeoperacijskog histološkog stupnja tumora. Najniži udjel u histološkom stupnju diferenciranosti bio je kod bolesnica s histološkom stupnjem G1 (55,04%), a najtočniji se slagao u skupini bolesnica s G3 (73,33%). U bolesnica s endometroidnim adenokarcinomom u oba slučaja postojao je nizak stupanj slaganja između prijeoperacijskog i poslijeoperacijskog histološkog stupnja. Najniža točnost u slaganju histološke ocjene bila je u G1, dok su stupnjevi 2 i 3 bili po stupnju slaganja slični. **Zaključci:** Postoji umjeren slaganje prijeoperacijskog i poslijeoperacijskog histološkog tipa/podtipa, a slabo je slaganje prijeoperacijskog i poslijeoperacijskog histološkog stupnja tumora. Najmanji stupanj slaganja utvrđen je za tumore G1 prijeoperacijski, a najviši za tumore G3 prijeoperacijski, što je važno zbog kliničkog značenja tumora histološkog stupnja 3.

**Ključne riječi:** karcinom endometrija, histološki tip, histološki stupanj

# THE EFFECT OF VITAMIN D ON PREGNANCY AND BIRTH OUTCOMES IN WOMEN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

TATIANA S. FADEEVA

*Tula Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, Tula, Russia*

**Background:** the relevance of undifferentiated connective tissue disease (UCTD) in obstetric and gynecological practice is associated with a high (up to 80%) prevalence of pathology among women of reproductive age and the risk of developing pathology in the pregnant woman and the newborn. **Objective:** to study the effect of magnesium and vitamin D in the complex therapy of pregnant women with UCTD on the course of pregnancy, childbirth, the state of women in labor and newborns. **Methods:** 142 women with manifestations of UCTD were analyzed during pregnancy. Depending on the treatment regimen, the patients were divided into groups: pregnant groups 1 ( $n = 87$ ) received in continuous mode "Magne-B6" - 4 tablets / day (192 mg), groups 2 ( $n = 55$ ) and additionally "Aquadetrim" - 1000 IU/ day. The survey was conducted according to a single scheme. **Results:** it was found that taking magnesium and vitamin D drugs compensates for their deficiency in the pregnant woman's body with UCTD and reduces the risk of preeclampsia ( $p = 0.031$ ), fetal growth retardation syndrome ( $p = 0.048$ ), contributes to a more rapid physiological adaptation of the newborn in the early postpartum period ( $p < 0.05$ ), its lesser morphofunctional immaturity ( $p = 0.030$ ) and reduces manifestations of conjugative jaundice ( $p = 0.019$ ). **Conclusions:** taking magnesium and vitamin D compensates for their deficiency in the body of a pregnant woman with UCTD, which reduces the risk of complications from the woman and the newborn.

**Key words:** undifferentiated connective tissue disease, vitamin D, magnesium, pregnancy, newborns, obstetric and perinatal complications, preeclampsia

**Address for correspondence:** Tatiana S. Fadeeva, MD  
 Department of Obstetrics and Gynecology  
 Tula medical University  
 Tula, Russia

## INTRODUCTION

At present, the group of genetically determined and clinically polymorphic pathological conditions united under the term "undifferentiated connective tissue disease" (UCTD) is becoming increasingly important in obstetric-gynecological practice. This is primarily due to its high prevalence - up to 80% among women of reproductive age and from 20 to 30% in pregnant women (1-3). Secondly, it is associated with complications of pregnancy and childbirth such as the threat of termination of pregnancy at different periods, isthmic-cervical insufficiency, gestosis, placental insufficiency and chronic intrauterine hypoxia of the fetus, premature birth, untimely discharge of amniotic fluid, uterine scar insufficiency, and postpartum hemorrhages (4,5).

It has been established that the development of the disease is based on mutations of the genes responsible for the synthesis/catabolism of the structural proteins of the connective tissue and the enzymes involved in these processes, the quantitative change in the formation of the full components of the extracellular matrix, and impaired fibrillogenesis. Moreover, in recent years, there is increasing evidence of the presence of vitamin and micronutrient deficiencies in UCTD. The leading role in the development of pathology is attributed to the deficiency of Mg and vitamin D. Enhanced degradation of collagen fibers and, probably, elastin fibers, as well as polysaccharide filaments of hyaluron (3,6-9) seem to be the probable mechanisms of influence of Mg deficiency on connective tissue. American scientists in their study confirmed that a low level of vitamin D in a pregnant woman's body contributes to an

increase in the frequency of health complications in both the mother and the newborn. Children born with a vitamin D deficiency have a lower birth weight. Vitamin D deficiency during pregnancy not only disrupts the mother's skeletal system and the formation of the fetal skeleton, but also has a clear effect on the child's susceptibility to illness immediately after birth, as well as later. Nevertheless, it is noted that taking vitamin D in the form of vitamin complexes or food supplements can reduce the risk of possible complications: spontaneous abortion, premature birth, pre-eclampsia, and fetal growth retardation syndrome (10-14). Vitamin D has an integrated effect on the structure of the connective tissue: by stimulating the expression of the encoding gene of the transforming growth factor-beta, it is necessary for cell division and differentiation of osteocytes, chondrocytes, fibroblasts, and keratinocytes (15,16). At the molecular level, the effect of vitamin D is due to stimulation of prostaglandin production, an increase in intracellular pH and water content in the membrane, an influence on the metabolism of membrane phospholipids, activation of calcium channels, an increase in cytosolic and nuclear levels of ionized calcium (9,17).

Thus, the objective of this research was to study the effect of the inclusion of the magnesium and vitamin D-containing drug in the medication regimen of pregnant women with undifferentiated connective tissue disease on their course of pregnancy, childbirth, the state of new mothers and newborns.

## SUBJECTS AND METHODS

The analysis of the course of pregnancy and the delivery outcomes of 142 pregnant women with manifestations of moderate severity undifferentiated connective tissue disease (UCTD).

UCTD was diagnosed by the presence of external and visceral phenotypic symptoms of connective tissue dysplasia in women (at least 5 out of the above): hypermobility of joints, increased skin elasticity, scoliosis, congenital dislocation or dysplasia of the hip joints, spontaneous pneumothorax, nephrophtosis, duplication of kidneys and / or urinary tract, increased bleeding (nasal and gingival bleeding, as well as heavy menstruation), varicose veins of the lower extremities, myopia.

To determine the UCTD severity, the criteria by T. Yu. Smolnova et al. (2003) were used. According to the author, there are distinguished:

- Minor signs (1 point): Asthenic body type or insufficient body weight, the absence of stretch

marks on the skin of the anterior abdominal wall in women who had a history of childbirth, impaired refraction at the age under 40, muscular hypotonia and low manometry, flatfoot, easy bruising, hemorrhagic tendency, hemorrhage in the puerperal period, vegetovascular dysfunctions, abnormal heart rhythm and conduction (ECG), scoliosis, kyphosis, kyphoscoliosis.

- Large signs (2 points): II-III grade flat feet, skin elastosis, hypermobility of the joints, tendency to dislocations, sprains of the joint ligaments, tendency to allergic conditions and colds, tonsillectomy, varicose disease, hemorrhoids, biliary dyskinesia, impaired evacuation, biliary tract dyskinesia, disturbed GI evacuation function.
- Severe manifestations and conditions leading to surgical interventions or having indications for them, as well as changes in anatomical relationships that led to dysfunction of organs (3 points): The threat of premature birth at 32-35 weeks, pregnancy, premature birth, fast and rapid childbirth in history with hypotonic bleeding or without it at the third stage of labor, prolapse, genitalia and hernia in relatives of the first line, hernia, splanchnoptosis, varicose veins and hemorrhoids (surgical treatment), chronic venous insufficiency with trophic disorders, habitual dislocations of the joints or dislocations of more than 2 joints, impairments of the motor function of the gastrointestinal tract, confirmed by laboratory methods (Re-logical, -scopic), diverticula, dolichosigmoid, polyvalent allergy, severe anaphylactic reactions.

The total score up to 9 corresponds to minor severity (minor UCTD); from 10 to 16 - moderate severity (moderate); from 17 and more -severe (frank UCTD).

The inclusion criteria were: age from 18 to 44 years (young age according to WHO), the presence of at least 5 phenotypic symptoms of connective tissue dysplasia in women, pregnancy on the background of UCTD, singleton pregnancy, and an informed consent to the examination.

The exclusion criteria were age over 44 years, the presence of less than 5 symptoms of connective tissue dysplasia, Marfan syndrome, incomplete osteogenesis, severe concomitant extragenital pathology that is not considered in the framework of UCTD; multiple pregnancy, refusal to sign an informed consent.

Depending on the patient's treatment regimen, the patients were divided into two groups: group 1 (main), (n=87) included pregnant women who received Magne-B6 (Sanofi, France) from the first to the end of the third trimester (12-36 weeks of gestation) in a dose of 4 tablets per day (192 mg) continuously.

The average ages of patients in the groups under study were close to each other and amounted to  $25.2 \pm 1.2$  years in group 1 and  $25.8 \pm 1.2$  years in group 2, respectively ( $p > 0.05$ ).

The second (control) group ( $n=55$ ), in addition to the magnesium drugs, received vitamin D3 (Aquadetrim, Medana Pharma, Poland) in a dose of 1000 IU/day continuously.

The women admitted of or rejected from the proposed therapy was completely dependent on the desire of patients. Some of them did not agree to take the proposed drugs (magnesium, vitamin D for personal or financial reasons).

Pregnant women were observed from the first to the end of the third trimester of pregnancy, in labor and the early postpartum period. Examination of pregnant women and women in labor was carried out according to a single scheme, including the study of general and obstetric and gynecological history, the characteristics of the course of this pregnancy, childbirth, the postpartum period of the newborn.

Analysis of the obtained data was based on the principles of evidence-based medicine. Statistical processing of the obtained data was carried out with Microsoft Excel 2007 and IBM SPSS Statistics 19 (USA). Expected arithmetic mean and standard error ( $M \pm m$ ) were calculated. Differences between groups were evaluated by quantitative parameters using Student's t-test ( $p$ ); in case of incorrect distribution of compared indicators or the number of observations in one of the groups less than 30, the Mann-Whitney u-test ( $pm-u$ ) was used. Differences between groups by relative values were evaluated by the criterion  $\chi^2$  ( $p\chi^2$ ), if one of the values was less than 5, the Fisher's exact method ( $F$ ) was used. Differences were considered statistically significant when the error probability ( $p$ ) is less than 0.05.

## RESULTS

Analysis of the incidence of pregnancy complications in women, depending on the treatment regimen, revealed (Table 1) that the group of patients, who received combination therapy with the magnesium and vitamin D-containing drug, had significantly fewer cases of pre-eclampsia (4 (7.3%) cases in the control group against 18 (20.7%) - in group 1,  $p=0.031$ ) and fetal growth retardation syndrome (8 (14.5%) cases in the control group 2 against 27 (31%) in the main group ( $p=0.026$ ).

Table 1.  
*The incidence of pregnancy complications in women with UCTD, depending on their treatment regimens*

Condition	Group 1 (n=87)		Group 2 (n=55)		$\chi^2$	p
	abs.	%	abs.	%		
Threatened abortion, first trimester	56	64.4	34	61.8	0.094	0.759
Threatened abortion, second trimester	60	69.0	39	70.9	0.060	0.806
Threatened premature birth	61	70.1	41	74.5	0.327	0.576
Isthmic-cervical insufficiency	36	41.4	27	49.1	0.812	0.368
Preeclampsia	18	20.7	4	7.3	4.633	0.031*
Anemia of pregnancy	30	34.5	20	36.4	0.052	0.819
Chronic intrauterine fetal hypoxia	20	23.0	12	21.8	0.026	0.871
Fetal growth retardation	19	21.8	5	9.1	3.899	0.048*

Notes: \* reliability -  $p < 0.05$ , as compared between the groups

Premature labor was observed in 12 (13.8%) women of the main group and 8 (14.5%) of the control group ( $p=0.900$ ). The analysis of the incidence of complications during labor in women suffering from UCTD, depending on their treatment regimens, revealed no significant differences between the groups, just as when comparing the incidence of postpartum complications (Table 2).

Table 2.  
*The incidence of labor and post-labor complications in women with UCTD, depending on their treatment regimens*

Condition	Group 1 (n=87)		Group 2 (n=55)		$\chi^2$	p
	abs.	%	abs.	%		
Labor complications						
Untimely discharge of amniotic fluid	10	11.5	6	10.9	0.012	0.914
Uterine inertia	10	11.5	4	7.3	0.676	0.411
Discoordinated labor activity	8	9.2	6	10.9	0.111	0.739
Acute fetal hypoxia	9	10.3	5	9.1	0.060	0.807
Placental abruption	4	4.6	2	3.6	0.077	0.781
Postpartum complication						
Endometritis	33	37.9	17	30.9	0.728	0.393
Hematometra	6	6.9	2	3.6	0.674	0.412
Postoperative hematomas	9	10.3	5	9.1	0.060	0.807
Hypotonic bleeding	10	11.5	10	18.2	1.245	0.264
Increased blood loss in postpartum period	20	23.0	16	29.1	0.663	0.415
Mild anemia	20	23.0	10	18.2	0.467	0.494
Moderate anemia	11	12.6	7	12.7	0.000	0.988
Severe anemia	13	14.9	11	20.0	0.614	0.433

Table 3.

*Average anthropometric parameters of newborns of women with UCTD depending on their treatment regimen (M±m)*

Parameter	Group 1 (n=87)	Group 2 (n=55)	P
Body weight, g	3311.6 ± 544.9	3359.5± 625.5	0.655
Body height, cm	47.3± 4.4	46.6 ±5,0 cm	0.460
Chest circumference, cm	31.4 ± 2.7	32.5 ± 2.9	0.071
Head circumference, cm	32.5 ± 2.3	32.6 ± 2.3	0.801

Table 4.

*Dynamics of assessment of the functional state of the newborn depending on the treatment regimens of their mothers with UCTD*

Apgar score (points)	Timing of measurement									
	minute 1				minute 5					
	Group 1 (n=87)		Group 2 (n=55)		P	Group 1 (n=87)		Group 2 (n=55)		P
	Abs.	%	Abs.	%		Abs.	%	Abs.	%	
8-9 points	4	4.7	2	3.6	0.781	19	21.8	18	32.7	0.174
6-7 points	50	57.3	27	49.1	0.329	49	56.4	26	47.3	0.287
4-5 points	26	29.9	22	40.0	0.215	17	19.5	10	18.2	0.790
1-3 points	7	8.0	4	7.3	0.867	2	2.3	1	1.8	0.755

Note: p - comparison between groups 1 and 2 in terms of minutes 1 and 5

It was revealed that the average values of the anthropometric parameters of newborns at birth did not differ significantly between the groups (Table 4) and did not go beyond the average indicators of the norm.

The dynamics of the functional status of newborns on the Apgar scale 1 and 5 minutes after birth, when compared in groups at a specific point in time, had significant and statistically confirmed differences (Table 4). At the same time, newborns showed a faster adaptation to the environment, expressed in an increase in the number of newborns with a maximum score: in group 2 - 9 times (from 2 (3.6%) children during the first minute to 18 (32.7%) children by the fifth minute) than in group 1 - 4.6 times (from 4 (4.7%) children during the first minute to 19 children (21.8%) by the fifth minute of observation, respectively),  $p<0.05$ .

The obtained data on adaptation indicators of newborns are consistent with the analysis of complications of the early neonatal period: children born by mothers with UCTD and receiving magnesium and vitamin D during pregnancy showed signs of morphofunctional immaturity (25.4% against 42.5%) in the main group,  $p = 0.030$ ) and the development of conjugation jaundice (27.3% against 46% in the main group,  $p=0.019$ )

Table 5.  
*The incidence of complications in the early neonatal period in newborns born by mothers with UCTD*

Parameter	Group 1 (n=87)		Group 2 (n=55)		$\chi^2$	p
	abs.	%	abs.	%		
Morphofunctional immaturity	37	42.5	14	25.4	3.780	0.030*
Conjugation jaundice	40	46.0	15	27.3	5.481	0.019*
Respiratory distress syndrome	7	8.0	5	9.1	0.031	0.860
Convulsive disorder	6	6.9	6	10.9	0.632	0.427
Skin hemorrhagic syndrome	11	12.6	7	12.7	0.001	0.971

## DISCUSSION

Magnesium deficiency leads to impaired metabolism of connective tissue, which is especially important for UCTD. Pregnancy itself is a condition accompanied by a deficiency of this macronutrient. Thus, the combination of UCTD and magnesium deficiency during pregnancy, aggravating each other, have an adverse effect on the course of pregnancy and its outcome (7, 8).

Vitamin D is an important prehormon that is involved in many metabolic processes. Vitamin D and 1a-hydroxylase receptors are found in the tissues of the reproductive organs, including the ovaries, uterus, placenta, testicles and pituitary gland, which confirms its role in reproductive health. The mechanisms are described, through which vitamin D deficiency in serum can increase the risk of pre-eclampsia: it is a powerful endocrine suppressor of renin biosynthesis which can prevent hypertension through suppression of the reninangiotensin system and proliferation of vascular smooth muscle cells, reduce blood insulin, improve endothelial-dependent vasodilation and inhibit anti-coagulant activity. In addition, the active form of vitamin D regulates the transcription and function of genes associated with trophoblast invasion, normal implantation and angiogenesis (14,16,18). The relationship between the pregnant woman and the fetus leads to the fact that the maternal deficiency of vitamin D during pregnancy creates a deficient state in the child, beginning with the period of intrauterine development. Drug compensation of this condition in a pregnant woman reduces the risk of complications from both the new mother and the newborn (9,17).

Thus, the obtained results of treatment of pregnant women with undifferentiated connective tissue disease confirmed the data on the effectiveness of combination therapy with magnesium and vitamin D: a lower percentage of preeclampsia (18.2% against

34.5% in the control group,  $p=0.035$ ) and fetal growth retardation (14.5% against 31%, respectively,  $p=0.026$ ) were detected. Moreover, analysis of the condition of the newborns of these mothers revealed faster physiological adaptation in the early postpartum period (an increase in the number of children with Apgar scores of 8–9 from 3.6% during the first minute to 32.7% by the fifth minute against 4.7% and 21.8%, respectively, in the control group,  $p<0.05$ ; they showed significantly less signs of morphofunctional immaturity (25.4% against 42.5% in the main group,  $p=0.030$ ) and the development of conjugation jaundice (27.3% against 46% in the main group,  $p=0.019$ ).

## CONCLUSION

Thus, oral administration of magnesium and vitamin D drugs throughout pregnancy compensates for their deficiency in pregnant women with undifferentiated connective tissue disease, which reduces the risk of pre-eclampsia (18.2% against 34.5% in the control group,  $p=0.035$ ) and fetal growth retardation syndrome (14.5% against 31%, respectively,  $p=0.026$ ). Moreover, analysis of the condition of the newborns of these mothers revealed faster physiological adaptation in the early postpartum period (an increase in the number of children with Apgar scores of 8–9 from 3.6% during the first minute to 32.7% by the fifth minute against 4.7% and 21.8%, respectively, in the control group,  $p<0.05$ ; they showed significantly less signs of morphofunctional immaturity (25.4% against 42.5% in the main group,  $p=0.030$ ) and the development of conjugation jaundice (27.3% against 46% in the main group,  $p=0.019$ ).

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

1. Kerimkulova NV, Nikiforova NV, Vladimirova IS, Torshin IJu, Gromova OA. Effect of undifferentiated connective tissue disease on pregnancy and childbirth outcomes. Comprehensive survey of pregnant women with connective tissue dysplasia using data mining methods. Zemskij vrach 2013; 2: 34-8. (in Russian)
2. Nikolaeva MG, Serdjuk GV. Undifferentiated connective tissue disease as a risk factor for premature rupture of the membranes with a gestational age of 22–36 weeks. Sovremennaja medicina: aktual'nye vopros 2013; 22: 18-28. (in Russian)
3. Tovstanovskaja VA, Alatorskij AE. Prospects for the use of magnesium and vitamin B6 in pregnant women with undifferentiated connective tissue disease. Perinatologija i pediatrija 2018; 1: 30-5. (in Russian)
4. Gromova OA, Torshin IJu, Tapiškaja NI. Proteomic analysis of magnesium-dependent proteins in the system "mother - fetus - child". Medicinskij sovet 2017; 1: 66-76. (in Russian)
5. Sjusjuka VG. Undifferentiated connective tissue disease: features of the course of pregnancy and labor. Nauchnyj medicinskij vestnik Jugry 2014; 1-2 (5-6): 193-6. (in Russian)
6. Vasil'eva JeN, Mal'ceva LI, Denisova TG, Gerasimova LI. Features of the health status of newborns, depending on the provision of their mothers with vitamin D during pregnancy Kazanskij medicinskij zhurnal 2017; 5: 691-6. DOI: 10.17750/KMJ2017-691. (in Russian)
7. Kerimkulova NV, Nikiforova NV, Soninam NP et al. The effect of magnesium citrate on pregnancy during connective tissue dysplasia. Ginekologija 2013; 5: 76-82. (in Russian)
8. Shirokova OS. The effect of organic magnesium on the course of pregnancy and childbirth in women with undifferentiated connective tissue disease and the health status of their newborns. Materialy mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii "Sovremennaja medicina i farmacevtika: teorija, praktika, eksperimenty" Moscow, 29-30 .01. 2015, 50-7. (in Russian)
9. Gernand AD, Simhan HN, Klebanoff MA, Bodnar LM. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a US multicenter cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(1): 398-404. DOI: 10.1210/jc.2012-3275.
10. Vasil'eva JeN, Mal'ceva LI, Denisova TG, Gerasimova LI, Sidorova TN, Fedorova OV. The state of the fetus and newborn in conditions of vitamin D deficiency Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik 2016; 19(2): 36-39. (in Russian)
11. Mal'ceva LI, Vasil'eva JeN, Denisova TG, Gerasimova LI. Vitamin D supply and correction of its deficiency during pregnancy. Prakticheskaja medicina 2017; 5: 18-21. (in Russian)
12. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of Vitamin D: an epigenetic perspective. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2012; 15: 567-79. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283594978 PMID: 23075936
13. Poel YH, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med 2012; 23, 465-9. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.01.007> PMID: 22726378
14. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Paediatr Perinat Epidemiol 2012; 26 (Suppl 1): 75-90. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x. PMID: 22742603
15. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clin Proc 2013; 88: 720-55. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011. PMID: 23790560
16. Sivri SK. Vitamin D metabolism. Calcium and vitamin D metabolism ITA. 2010.
17. Nassar N, Halligan GH, Roberts CL, Morris JM, Ashton AW. Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2011; 205(3): 208.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.058. PMID: 21640968
18. Denisova TG, Vasil'eva EN, Shamitova EN, Assanskiy VG. Patients with pre-eclampsia providing with Vitamin D. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2015; 3. Retrieved from <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17323>

## S A Ž E T A K

### UTJECAJ VITAMINA D TIJEKOM TRUDNOĆE I POROĐAJA ŽENA S RAZLIČITOM BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

T. S. FADEEVA

*Sveučilište u Tuli, Klinika za opstetriciju i ginekologiju, Tula, Rusija*

**Pozadina:** Važnost nediferencirane bolesti vezivnog tkiva (UCTD) u opstetričkoj i ginekološkoj praksi povezana je s visokom (do 80%) učestalošću patologije među ženama u reproduktivnoj dobi i rizikom od razvoja patologije kod trudnica i novorođenčadi. **Cilj:** Proučiti utjecaj magnezija i vitamina D u kompleksnoj terapiji trudnica s UCTD-om na tijek trudnoće, porođaja, stanja trudnica i novorođenčadi. **Metode:** Analizirane su 142 žene s manifestacijama UCTD tijekom trudnoće. Ovisno o režimu liječenja ispitanice su podijeljene u skupine: trudnice skupine 1 (n = 87) primljene u kontinuiranom načinu rada "Magne-B6" - 4 tablete/dan (192 mg), trudnice skupine 2 (n = 55) i dodatno Aquadetrim "- 1000 IU/dan. Istraživanje je provedeno prema jedinstvenoj shemi. **Rezultati:** Utvrđeno je da uzimanje lijekova s magnezijem i vitaminom D kompenzira njihov nedostatak u tijelu trudnice s UCTD i smanjuje rizik od preeklampsije ( $p = 0,031$ ) kao i sindrom zastoja rasta fetusa ( $p = 0,048$ ), doprinosi bržoj fiziološkoj prilagodbi novorođenčeta u ranom postporođajnom razdoblju ( $p < 0,05$ ), manja je morofunkcijska nezrelost ( $p = 0,030$ ) i smanjene su manifestacije konjugacijske žutice ( $p = 0,019$ ). **Zaključak:** Uzimanje magnezija i vitamina D kompenzira njihov nedostatak u tijelu trudnice s UCTD-om što smanjuje rizik od komplikacija kod žene i novorođenčeta.

**Ključne riječi:** nediferencirana bolest vezivnog tkiva, vitamin D, magnezij, trudnoća, novorođenčad, opstetrijske i perinatalne komplikacije, preeklampsija

# UZROCI NESPOSOBNOSTI U VOZAČA PRIMORSKO-GORANSKE ŽUPANIJE U RAZDOBLJU OD 1996. DO 2016. GODINE

ZLATKO RAČKI<sup>1</sup>, VALENTINO RAČKI<sup>2</sup>, NADIJA GAČO<sup>3</sup>, SANJIN RAČKI<sup>4</sup> i DANIELA PETRIĆ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Zdravstvena ustanova za medicinu rada, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za neurologiju,  
<sup>3</sup>Zavod za hitnu medicinu Ličko-senjske županije, <sup>4</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za nefrologiju,  
 dijalizu i transplantaciju bubrega i <sup>5</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za psihijatriju, Rijeka,  
 Hrvatska

**Cilj:** Cilj istraživanja jest utvrditi bolesti i srodna zdravstvena stanja kandidata za vozače, vozače amatera i profesionalce koji su bili uzrokom nesposobnosti vozača u Primorsko-goranskoj županiji u razdoblju od 1996. do 2016. godine pregledanih u privatnoj Zdravstvenoj ustanovi za medicinu rada. **Ispitanici i metode rada:** Ukupno je bilo pregledano 39.503 vozača, dok je istraživanjem obuhvaćeno 188 nesposobnih vozača od čega je bilo 175 vozača amatera i 13 vozača profesionalaca. Među vozačima amaterima bilo je 153 vozača muškaraca i 22 žene. Među vozačima profesionalcima bili su samo muškarci. Podatci o vozačima dobiveni su analizom bolesti iz kartona vozača koji se čuvaju u zdravstvenoj ustanovi. Bolesti su prikazane prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema – 10. revizija (MKB-10). Dijagnosticirane bolesti uskladene su prema pravilnicima o zdravstvenim pregledima vozača i kandidata za vozače. **Rezultati:** Nesposobni vozači (n=188) prikazani su prema dobnim skupinama, spolu, zanimanjima, dijagnozama bolesti i najčešćim bolestima. Jedan vozač ocijenjen je temeljem ocjene radne sposobnosti za posao. Najčešće bolesti koje su bile uzrokom nesposobnosti u vozača amatera su psihijatrijske bolesti (mentalna retardacija, demencije, alkoholizam, štetna uporaba psihoaktivnih tvari i druge) i čine 68 % svih nesposobnih, a slijede bolesti oka, 14,8 % svih nesposobnih vozača. Kod profesionalnih vozača najčešći uzroci nesposobnosti bili su bolesti oka i alkoholizam. **Zaključak:** U našem istraživanju najviše nesposobnih vozača amatera bilo je u skupini umirovljenika. U odnosu na vrste pregleda najveći broj nesposobnih bio je u dobnim skupinama od 18 do 57 godina, dakle u radno sposobnoj populaciji. Najčešći uzrok nesposobnosti vozača bile su psihijatrijske bolesti, među njima mentalna retardacija, alkoholizam, demencije i štetna uporaba psihoaktivnih tvari, kao i bolesti oka. Od neuroloških bolesti uzrok su bili epilepsija i posljedice cerebrovaskularne bolesti. Kod profesionalnih vozača uzrok nesposobnosti bile su bolesti oka i alkoholizam.

**Ključne riječi:** vozači, bolesti vozača, uzroci nesposobnosti, pravilnici o vozačima

**Adresa za dopisivanje:** Prim. mr. sc. Zlatko Rački, dr. med.  
 Franje Belulovića 6  
 51 000 Rijeka, Hrvatska  
 E-pošta: zlatko.racki@ri.t-com.hr  
 Tel: 098 259 070

## UVOD

Zdravstvena sposobnost vozača preduvjet je sigurnosti u cestovnom prometu i za vozače i za ostale sudionike u prometu. Vožnja automobila je jedna od najčešćih korištenih metoda prijevoza koja omogućava nezavisnost u društvenim radnjama, kao i pristupu uslugama (1). Društvo je sve starije, uz konstantni rast očekivanog životnog vijeka i prevalencije bolesti povezanim sa starenjem, kao što su demencije te sve veću opterećenost komorbiditetima (2,3). Vožnja automobila je kompleksna radnja koja zahtijeva ade-

kvatnu razinu kognitivnih i motornih funkcija kao što su pažnja, vizualno-prostorna orijentacija i pamćenje (4,5). Najčešći uzroci nesposobnosti su upravo bolesti koje dovode do poremećaja kognitivnih ili motoričkih funkcija kao što su: psihijatrijske bolesti (alkoholizam, shizofrenija i dr.), neurološke bolesti (moždani udar, demencije, epilepsije), kardiovaskularne bolesti i dijabetes melitus (6).

Za procjenu sposobnosti vozača nadležna ministarstva su propisala i donijela pravilnike i zakone koji ma su propisani zdravstveni i drugi uvjeti za sigurno

upravljanje motornim vozilima. Jedan od ovih pravilnika propisan je 1982. godine. U Republici Hrvatskoj Pravilnici su doneseni 2005. godine pa nadalje, zadnji 2015. Zadnji pravilnik je usklađen s direktivama Europske zajednice Europskog parlamenta i Vijeća o vozačkim dozvolama (7). Pravilnicima utvrđuju se uvjeti za obavljanje zdravstvenih pregleda, vrste i opsega pregleda, način vođenja evidencije i medicinske dokumentacije vezane uz psihologisko testiranje, izdavanje uvjerenja i izvještavanje o sposobnosti za vozača i kandidata za vozača. Vozači i kandidati za vozače ovim pravilnicima svrstavaju su se prema sadržaju i rokovima zdravstvenih pregleda u dvije skupine: vozači vozila kategorija A, A1, A2, AM, B, BE, F, G (uvjetno rečeno - vozači amateri) i u drugu skupinu: C, CE, C1, C1E, D, DE, D1, D1E, H, i vozači B kategorije koji koriste vozačku dozvolu u profesionalne svrhe.

Prema pravilnicima zdravstveni pregledi kandidata za vozače i vozače su: 1. zdravstveni pregled prije osposobljavanja za vozača (OZV), 2. redovni nadzorni zdravstveni pregled (RZNP) u roku koji je naveo specijalist medicine rada/sporta, izabrani doktor ili psiholog s time da taj rok ne može biti kraći od jedne godine, i 3. izvanredni nadzorni zdravstveni pregled (INZP) na koji se upućuje vozač za kojega se opravdano sumnja da zbog zdravstvenih razloga nije više sposoban sigurno upravljati vozilom. Na INZP vozača upućuje policijska uprava prema mjestu boravka vozača (7). Pravilnicima su određeni vrste i obim pregleda specijalista medicine rada i psihologa. Određenim člancima pravilnika (7) kandidati za vozače i vozači prve i druge skupine ocjenjuju se nesposobnim, trajno nesposobnim ili privremeno nesposobnim kada boluju od određenih bolesti ili stanja, kako je to navedeno u tim pravilnicima.

## CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi bolesti i srodne zdravstvene probleme vozača amatera i profesionalaca koji su bili uzrok nesposobnosti za sigurno upravljanje vozilom sukladno Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) i stanja (8). Nadalje, koje su bolesti i stanja bile najčešće zastupljene u pojedinim skupinama vozača s obzirom na dobne skupine, spol, vrste pregleda, zanimanja, dijagnosticirane bolesti, najčešće bolesti i temeljem ocjene radne sposobnosti.

## ISPITANICI I METODE RADA

### Sociodemografski podatci

U zdravstvenoj ustanovi za medicinu rada u razdoblju od 1996. do 2016. godine pregledano je 39.503 kandidata za vozače i vozača od kojih je ukupno 188 ocijenjeno nesposobnima. Od tog broja bilo je 175 vozača amatera i 13 profesionalaca. Od tih 175 vozača bilo je 153 vozača muškog spola i 22 ženskog spola. Podaci o dijagnozama vozača pohranjeni su u kartonima vozača, koji su čuvani u kartoteci zdravstvene ustanove, te su i sada dostupni za analize podataka.

Dobne skupine vozača amatera i profesionalaca (dalje: vozači) prikazane su po razdobljima od deset godina u odnosu na muški i ženski spol. Vrste pregleda prikazane su prema pravilniku (7) kao osposobljavanje za vozače (OZV), redovni nadzorni zdravstveni pregledi (RNZP) i izvanredni nadzorni zdravstveni pregledi (INZP). Zanimanja su prikazana kao učenici i studenti, zaposleni, nezaposleni, umirovljenici i „ostali“, a ovi su posebno prikazani u dodatku tablice 2. Dijagnoze bolesti prikazane se prema MKB-10 (8). Najčešće ustanovljene bolesti prikazane su po učestalosti u pojedinim skupinama vozača.

Tablica 1.  
Broj pregledanih vozača po godinama u razdoblju od 1996. do 2016. godine

Godina	Broj vozača	Godina	Broj vozača
1996.	2.712	2007.	1.684
1997.	3.046	2008.	1.475
1998.	3.023	2009.	1.025
1999.	2.631	2010.	923
2000.	2.873	2011.	1.035
2001.	3.005	2012.	1.519
2002.	2.441	2013.	1.232
2003.	1.975	2014.	1.464
2004.	1.802	2015.	1.479
2005.	1.401	2016.	1.160
2006.	1.598		
Ukupno			39.503

### Postupak utvrđivanja sposobnosti za upravljanje motornim vozilima

Postupak utvrđivanja sposobnosti za upravljanje motornim vozilima donesen je pravilnicima o zdravstvenim pregledima vozača i kandidata za vozače (7). Pravilnik o pregledu za osposobljavanje kandidata za vozače prve skupine (amateri) sastoji se od: kom-

pletog pregleda specijalista medicine rada/sporta (anamneza i kompletan status), izvjetača iz liječničkog kartona o kroničnim i psihičkim bolestima (dostavlja izabrani doktor), pregleda vidnih funkcija (oština vida oba oka i svakog oka pojedinačno – naturalnog i korigiranog, bulbomotorike, raspoznavanja boja, orientacijske širine vidnog polja), psihologiskog testiranja psihičkih sposobnosti: intelektualne sposobnosti, osobina ličnosti i po potrebi senzomotoričkih i psihomotoričkih sposobnosti, dodatno mišljenje specijalista drugih specijalnosti, ovisno o indikaciji. Redovni nadzorni zdravstveni pregled radi produljenja vozačke dozvole sastoji se kao kod pregleda za ospozobljavanje kandidata za vozače prve skupine. Člankom 13. vozači i kandidati za vozače prve skupine ocjenjuju se nesposobnim ili privremeno nesposobnim kada boluju od bolesti ili stanja koja su detaljno navedena u Pravilniku, a ovaj članak Pravilnika čini osnovu za ocjenjivanje sposobnosti vozača u našem radu. Izvanredni nadzorni zdravstveni pregled iz članka 231, stavka 4. Zakona o sigurnosti prometa na cestama sastoji se najmanje od: kompletog pregleda specijalista medicine rada/sporta kao kod pregleda vozača prve skupine. Kod alkoholiziranog vozača i kod vozača za kojeg postoji opravdana sumnja da je uzimao lijekove koji utječu na psihofizičke sposobnosti i na sposobnost upravljanja vozilima, vrijednosti alkohola i lijekova u krvi i urinu te ostalih nalaza utvrđivat će se u ustanovama

i tijelima koje je za to ovlastio ministar uz suglasnost ministra za unutarnje poslove. Člankom 20. istog Pravilnika zdravstveni pregled za vozače druge skupine (profesionalni vozači) sastoji se od: kompletog pregleda specijalista medicine rada/sporta (anamneza, kompletan status), elektrokardiogram, spirometrija, ispitivanje vidnih funkcija (oština vida, bulbomotorika, raspoznavanja boja, vidnog polja, adaptacije na tamu), audiometrija i ispitivanje ravnoteže, pregleda psihologa s posebnom dopusnicom za područje medicine rada (kognitivne sposobnosti, osobina ličnosti, senzomotoričkih i psihomotoričkih sposobnosti).

## REZULTATI

Od 39.503 pregledanih kandidata za vozače i vozača ocjenom nesposoban ocijenjeno je 188 vozača amatera i profesionalaca što čini 0,48 % svih pregledanih. Od 188 nesposobnih kandidata za vozače i vozača, bilo je 175 muškaraca i 22 žena, a među muškarcima bilo je još 13 profesionalaca, a nijedna žena. Nesposobni vozači (NVA) amateri prikazani su u tablici 2 i to prema dobним skupinama, spolu, zanimanju i vrstama pregleda. Od zanimanja navedeni su učenici, nezaposleni, ostali i umirovljenici. Pod „ostali“, u dodatku tablice 2. navedena su pojedina zanimanja u pojedinim dobним skupinama.

Tablica 2  
*Nesposobni vozači amateri prema dobnim skupinama, spolu, zanimanju i vrsti pregleda od 1996. do 2016. godine*

Dobne skupine	Zanimanja					Vrste pregleda					
	M/Ž	UČENIK	NEZAPOSENLI	OSTALI	UMIROVLJENICI	UKUPNO	OZV	RZNP	IZNP	ORS	UKUPNO
18-27	9/1	14/3	15/3	0/0	38/7	32/7	4/0	2/0	0/0	38/7	45
28-37	0/0	4/2	14/4	0/0	18/6	9/5	4/1	4/0	1/0	18/6	24
38-47	0/0	2/1	12/0	1/0	15/1	1/0	3/1	11/0	0/0	15/1	16
48-57	0/0	3/1	6/0	6/0	15/1	0/0	3/0	12/1	0/0	15/1	16
58-67	0/0	0/0	4/0	12/1	16/1	0/0	5/1	11/0	0/0	16/1	17
68-77	0/0	0/0	0/0	26/4	26/4	0/0	25/4	1/0	0/0	26/4	30
78-	0/0	0/0	0/0	25/2	25/2	0/0	23/2	2/0	0/0	25/2	27
Ukupno	9/1	23/7	51/7	70/7	153/22	42/12	67/9	43/1	1/0	153/22	175

Ostali (18.27)-(M): zidar, muzički producent, pekar (2), službenik, trgovac, konobar, cvjećar student, knjigovoda, radnik (3), soboslikar, brodomehaničar. (Ž): medicinska sestra, konobarica (2). Ostali (28-37) (M): bravac, mehaničar, mornar, konobar (2), pomoći radnik (3), transportni radnik, radnik (5). (Ž): čistačica, konobarica (2), domaćica. Ostali (38-47) (M): građevinski radnik (2), pomorac (3), šumski radnik (2), radnik, strojar, autoelektričar, tehničar, kotlovnici. Ostali (48-57) (M): radnik (2), domar, zavarivač, bravac, vozač kamiona. Ostali (58-67) (M): automehaničar, serviser, strojarski tehničar, bravac.

Najveći broj NVA bili su umirovljenici, odnosno njih 77 (70/7) ili 40%, a nalazili su se u dobним skupinama iznad 58 godina. Slijede „ostali“ vozači koji su navedeni u dodatku tablice 2. U ovoj skupini, a u dobним skupinama od 18 do 47 godina bilo je 58 (51/7) ili 33,1

% NVA. Kod „ostalih“ vozača navedeno je 30 različitih zanimanja kod vozača muškog spola, a kod vozača žena četiri zanimanja. Slijede nezaposleni vozači kod kojih je 30 (23/7) ili 17,1 % bilo nesposobnih, koji su isključivo u dobним skupinama od 18 do 57 godina.

Najmanji broj NVA bio u učeničkom zanimanju, odnosno kod 10 (9/1) ili 5,7 % i to samo u dobroj skupini od 18 do 27 godina.

U odnosu na vrste pregleda (OZV, RNZP i INZP), također prikazani u tablici 2, najveći broj NV bio je nakon RNZP i to 76 (67/9) ili 43,4 % svih NVA. I u ovoj skupini bilo je najviše nesposobnih umirovljenika i to u dobnim skupinama iznad 68 godina starosti. Daleko manji broj NVA nalazi se u ostalim dobnim skupinama. Sumirajući sve tri vrste pregleda (OZV, RNZP i INZP), najveći broj nesposobnih vozača bio je u dobnim skupinama od 18 do 27 godina, i to kod 45 (38/7) ili 25,7 % svih nesposobnih, dakle u najmlađim dobnim skupinama. Analizirajući podatke o NVA u svim skupinama, a posebno u dobnim skupinama od 18 do 57 godina (radno aktivnoj populaciji), zaključuje se da u toj skupini ima 101 (86/15) ili 57,7 % nesposobnih vozača. Među njima ima i 15 ili 8,6 % žena vozača. Zaključno, u odnosu na različita zanimanja i vrste pregleda bilo je ukupno 153 ili 87,4 % nesposobnih muškaraca i 22 ili 12,6 % nesposobnih žena vozača.

Psihijatrijske bolesti su u ovoj populaciji bile najčešći uzrok nespobnosti te su prisutne kod 119 (106/13) ili 68 % svih nesposobnih vozača (od demencija F00 do mentalnih retardacija F70). Općenito među vozačima najčešći uzroci nesposobnosti su: mentalna retardacija (F70-72) kod 31 (26/5) ili 17,8 %, a slijede bolesti oka, refrakcije i akomodacije, vidni poremećaji i sljepoča (H51-H55) sa 26 (21/5) ili 14,8 % nesposobnih. Alkoholizam (F10) je na trećem mjestu kao uzrok nesposobnosti za vozača kod 26 ili 14,3 %, a u ovoj skupini nema niti jedne žene vozača. Štetna uporaba psihoaktivnih tvari (F10-19) uzrokom je nesposobnosti kod 12 muškaraca i jedne žene vozača, ukupno 12 ili 7,4 % vozača. Ostali uzroci nesposobnosti iz domene psihijatrije zastupljene su kod 9 do 13 vozača i to su: poremećaj ličnosti i poremećaj ponašanja zbog bolesti, oštećenja i disfunkcije mozga (F07) kod 10 (9/1) ili 5,7 %, shizofrenija (F20) kod 10 (9/1) ili također 5,7 %, te kod po 9 ili 5,1 % zbog sumanutog poremećaja, odnosno paranoidne psihoze (F22), s time da su jedino u toj skupini zastupljeni 4 muška i nešto više, odnosno 5 žena vozača. To je ujedno i jedina skupina bolesti sa više oboljelih žena vozača. Demencije (F00.1 do F03) s 14 (14/0) ili 8 % čine značajnu skupinu nesposobnih vozača iz skupine psihijatrijskih bolesti (tablica 4).

Tablica 3.  
*Dijagnoze prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) deseta revizija*

Šifra	Bolesti
<b>F00.1</b>	Demencija u Alzheimerovoj bolesti s kasnim početkom
<b>F01</b>	Vaskularna demencija
<b>F02</b>	Demencija kod ostalih bolesti
<b>F03</b>	Demencija neodređena
<b>F06.2</b>	Organski sumanuti poremećaj (nalik na shizofreniju)
<b>F07</b>	Poremećaji ličnosti i ponašanja zbog bolesti, oštećenja ili disfunkcije mozga
<b>F10.2</b>	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrekovani uporabom alkohola (sindrom ovisnosti)
<b>F19.1</b>	Štetna uporaba psihoaktivnih tvari
<b>F20</b>	Shizofrenija
<b>F22</b>	Perzistirajući sumanuti poremećaj
<b>F22.8</b>	Drugi perzistirajući sumanuti poremećaji
<b>F32.2</b>	Teška depresivna epizoda
<b>F33</b>	Povratni depresivni poremećaj
<b>F70-F71</b>	Mentalna retardacija
<b>G20</b>	Parkinsonova bolest
<b>G40</b>	Epilepsija
<b>H51-H55</b>	Poremećaji binokularnog vida, poremećaj refrakcije i akomodacije, vidni poremećaji, sljepoča
<b>I69</b>	Posljedice cerebrovaskularne bolesti
<b>S06</b>	Intrakranijska ozljeda
<b>M19.1</b>	Posttraumatska artroza zglobova

Tablica 4.  
*Dijagnoze po MKB, dobnim skupinama i spolu za vozače amatere od 1996. do 2016. godine*

MKB M/Ž	18-27	28-37	38-47	48-57	58-67	68-77	77-	Ukupno
<b>F10.2</b>	1/0	4/0	6/0	7/0	5/0	5/0	1/0	25/0
<b>F19.1</b>	8/1	2/0	1/0	1/0	0/0	0/0	0/0	12/1
<b>F70-F71</b>	17/3	6/1	1/1	0/0	0/0	2/0	0/0	26/5
<b>F00.1</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	1/0	2/0
<b>F01-F02</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/0	3/0
<b>F03</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	5/0	4/0	9/0
<b>F06.2</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	1/0
<b>F07</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/0	8/0	10/0
<b>F20</b>	1/0	1/1	3/0	3/0	0/0	0/0	1/0	9/1
<b>F22</b>	2/0	0/4	0/0	0/1	1/0	0/0	1/0	4/5
<b>F22.8</b>	0/0	1/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	2/0
<b>F32.2</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	1/0
<b>F33</b>	0/0	0/0	0/0	2/0	0/0	0/1	0/0	2/1
<b>G20</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/0	0/0	2/0
<b>G40</b>	4/1	1/0	1/0	2/0	1/0	0/0	1/0	10/1
<b>H51-H55</b>	4/2	1/0	2/0	0/0	3/1	7/1	4/1	21/5
<b>S06</b>	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/0
<b>I69</b>	0/0	0/0	0/0	0/0	3/0	6/1	0/0	9/1
<b>M19.1</b>	0/0	2/0	0/0	0/0	0/0	0/1	1/1	3/2
<b>Ukupno</b>	38/7	18/6	15/1	15/1	16/1	26/4	25/2	153/22

Od neuroloških bolesti na prvom mjestu je epilepsija (G40) koja je uzrokom nesposobnosti kod 11 (10/1) ili 6,3 % vozača, a u najvećem broju zastupljena je u dobroj skupini od 18 do 27 godina (4/1). Posljedice cerebrovaskularne bolesti (I69) uzrokom su nesposobnosti kao 10 (9/1) ili 5,7 % kao posljedice trajnih oštećenja organa, a nespojivih s vožnjom. Ostale bolesti prikazane u tablici 4, kao što su posttraumatska stanja zglobova ekstremiteta M19.1 (artoze, kontrakture i sl.), zatim posljedice intrakranijskih ozljeda (S06), Parkinsonova bolest (G20), drugi perzistirajući sumanuti poremećaj (F22.8), te ponovno iz područja psihiatrijskih bolesti kao što su neodređene demencije (F03), demencija kod Alzheimerove bolesti (F00.1), organski sumanuti poremećaj (F06.2), te povratni depresivni poremećaj (F33) ili teška depresivna epizoda (F 32.2) pojavljuju se u daleko manjem postotku, odnosno od 0,5 do 1,7% (tablica 4).

Nadalje, napravili smo analizu nesposobnosti vozača prema vrstama zdravstvenog pregleda u odnosu na

dobne skupine, spol i ustanovljene bolesti prilikom osposobljavanja za vozače (OZV), redovnih zdravstvenih nadzornih pregleda (RNZP) i izvanrednih nadzornih zdravstvenih pregleda (INZP) (tablica 5). U skupini OZV nesposobnim ocjenjeno je ukupno 49 (41/8) ili 28,0 % vozača. Najveći broj nesposobnih vozača je zbog mentalne retardacije (F70-71) i to kod 26 (22/4) ili 14,8 % s time da najveći broj vozača nalazi se u dobroj skupini od 18 do 27 godine, odnosno 20(17/3) ili 11,4 %. Prevladavaju vozači muškog spola, ali ovdje su u 4 žene vozačice. Slijede vozači zbog štetne zlouporabe droga sa 6 (5/1) ili 3,4 %, ali i ovdje imamo jednu ženu kandidata za vozačicu. Zbog bolesti oka (H51-55) također su 6 (4/2) kandidata za vozača ocijenjena nesposobnim, a slijede kandidati vozači koji boluju od epilepsije (G40) kod 5 (4/1) ili 2,8 %. Ostali uzroci nesposobnosti prisutni su u znatno manjem broju/postotku kako je to prikazano u tablici 5. Kod kandidata za OZV nakon 38 godina starosti nema više kandidata za vozače.

Tablica 5.

*Nesposobni vozači amateri prema vrstama pregleda, spolu, dobним skupinama i dijagnozama (MKB) OD 1966. do 2016. godine*

DIJAGNOZE	OSPOSOBLJAVANJE ZA VOZAČE OZV			REDOVNI NADZORNI ZDRAVSTVENI PREGLEDI RNZP								IZVANREDNI NADZORNI ZDRAVSTVENI PREGLEDI INZP								UKUPNO		
	18-27	28-37	UKUPNO	18-27	28-37	38-47	48-57	58-67	68-77	77>	UKUPNO	18-27	28-37	38-47	48-57	58-67	68-77	77>	UKUPNO			
<b>F10.</b>	1/0	1/0	<b>2/0</b>			1/0	1/0	1/0	1/0	1/0	<b>5/0</b>		3/0	5/0	6/0	4/0				<b>18/0</b>	<b>25/0</b>	
<b>F11.</b>	5/1		<b>5/1</b>	3/0	1/0						<b>4/0</b>		1/0	1/0	1/0					<b>3/0</b>	<b>12/1</b>	
<b>F70-71</b>	17/3	5/1	<b>22/4</b>			2/1			2/0		<b>4/1</b>									<b>0/0</b>	<b>26/5</b>	
<b>F001</b>			<b>0/0</b>						1/0	1/0	<b>2/0</b>									<b>0/0</b>	<b>2/0</b>	
<b>F001-2</b>			<b>0/0</b>							3/0	<b>3/0</b>									<b>0/0</b>	<b>3/0</b>	
<b>F03</b>			<b>0/0</b>						5/0	4/0	<b>9/0</b>									<b>0/0</b>	<b>9/0</b>	
<b>F06</b>			<b>0/0</b>															1/0		<b>1/0</b>	<b>1/0</b>	
<b>F07</b>			<b>0/0</b>						1/0	6/0	<b>7/0</b>								1/0	2/0	<b>3/0</b>	<b>10/0</b>
<b>F20</b>	1/0		<b>1/0</b>	1/1	2/0	1/0				1/0	<b>5/1</b>			1/0	2/0					<b>3/0</b>	<b>9/1</b>	
<b>F22</b>	2/0		<b>2/0</b>	0/4							<b>0/4</b>			0/1	1/0			1/0		<b>2/1</b>	<b>4/5</b>	
<b>F24</b>			<b>0/0</b>										1/0				1/0			<b>2/0</b>	<b>2/0</b>	
<b>F32.2</b>			<b>0/0</b>															1/0		<b>1/0</b>	<b>1/0</b>	
<b>F33.1</b>			<b>0/0</b>			0/1					<b>0/1</b>				2/0					<b>2/0</b>	<b>2/1</b>	
<b>G20</b>			<b>0/0</b>						1/0		<b>1/0</b>								1/0	<b>1/0</b>	<b>2/0</b>	
<b>G40</b>	4/1		<b>4/1</b>	1/0		1/0			1/0	1/0	<b>4/0</b>				1/0	1/0				<b>2/0</b>	<b>10/1</b>	
<b>H51-55</b>	4/2		<b>4/2</b>	1/0	1/0		2/1	6/1	4/1	<b>14/3</b>			1/0		1/0	1/0				<b>3/0</b>	<b>21/5</b>	
<b>I69</b>			<b>0/0</b>						6/0		<b>6/0</b>								3/1		<b>3/1</b>	<b>9/1</b>
<b>S06</b>	1/0		<b>1/0</b>			1/0					<b>1/0</b>									<b>0/0</b>	<b>2/0</b>	
<b>M19.1</b>			<b>0/0</b>		2/0				0/1	1/1	<b>3/2</b>									<b>0/0</b>	<b>3/2</b>	
<b>UKUPNO</b>	<b>35/7</b>	<b>6/1</b>	<b>41/8</b>	<b>3/0</b>	<b>6/5</b>	<b>6/1</b>	<b>4/1</b>	<b>3/1</b>	<b>24/2</b>	<b>22/2</b>	<b>68/12</b>			<b>5/0</b>	<b>8/0</b>	<b>12/1</b>	<b>10/0</b>	<b>5/1</b>	<b>4/0</b>	<b>44/2</b>	<b>153/22</b>	

Nakon redovnih nadzornih zdravstvenih pregleda (RNZP) bilo je 80 (68/12) ili 45,7 % nesposobnih vozača. Nesposobnih vozača ima u svim dobnim skupinama, s time da ih najviše ima u dobnim skupinama iznad 48 godina starosti, a to su sve umirovljenici. U starosnim skupinama iznad 68 godina starosti ima i najveći broj dijagnosticiranih bolesti 46 (42/4) i to su bolesti oka (H51-H55), demencija (F00-F03), poremećaji ličnosti i poremećaji ponašanja zbog bolesti, oštećenja ili disfunkcije mozga (F07), shizofrenija (F20), te posljedice cerebrovaskularne bolesti (I69) i čine 26,2 % od ukupno 80 nesposobnih vozača iz skupine RNZP vozača. Prevladavaju vozači muškog spola, a među njima su u toj dobnoj skupini 4 žene. Inače u toj skupini RNZP vozača ima 68 muškaraca i 12 žena, a kod njih su zastupljene dijagnoze F22, M19.1, H51-55 kao najčešće bolesti.

Izvanredni nadzorni zdravstveni pregledi (INZP) obavljaju se temeljem prijave od strane MUPa (3). Najčešće su zbog ustanovljene alkoholiziranosti vozača ili prijava zbog bolesti. U toj skupini nesposobnim je ocijenjeno 46 (44/2) vozača i vozačica. Za očekivati bilo je da je najveći broj nesposobnih vozača i bio zbog štetne uporabe alkohola i to kod 18 (18/0) od 46 nesposobnih vozača iz te skupine, od kojih su sve bili muškarci. Slijede NV zbog I69 (posljedice CVB), F22 (perzistirajući sumanuti poremećaj), F07 (poremećaj ličnosti i ponašanja zbog bolesti, oštećenja ili disfunkcije mozga), i F19.1 (štetna uporaba psihoaktivnih tvari) s po 3 NV te ostale bolesti zastupane u manjem broju (tablica 5).

Razmatrajući sve tri skupine vrsta pregleda vozača (tablica 5) od ukupno 175 nesposobnih kandidata za vozače i vozača (153/22) najčešći uzrok nesposobnosti bila je mentalna retardacija (F70-71) kod 31 (26/5) ili 17,7 %. Već je navedeno da najveći broj nesposobnih vozača pripada skupini kandidata za OZV i to dobnoj skupini od 18 do 37 godina, odnosno 24 kandidata vozača i 4 kandidatkinje za vozačice, odnosno 16 %. Slijede vozači s bolesti oka (H51-55) kod 26 (25/1) ili 14,8 %, zbog alkoholizma kod 25 (25/0) ili 14,3 % te zbog štetne uporabe psihoaktivnih tvari (F11) kod 13 (12/1) ili 7,4 % vozača. Druge bolesti koje su bile uzrokom nesposobnosti u sve tri skupine vozača jesu epilepsija (G40) kod 11 (10/1) ili 6,3%, poremećaj ličnosti i ponašanja zbog bolesti, oštećenja ili disfunkcije mozga (F07), shizofrenija (F20) i vozači s posljedicama cerebrovaskularne bolesti kod po 10 ili 5,7 % svih vozača. Ostale prikazane bolesti u tablici 5 bile su znatno manje zastupane u uzroku nesposobnosti kandidata za vozače i vozača amatera. Nesposobni vozači profesionalci također su prikazani u svim pokazateljima kao i vozači amateri.

Ukupno je 13 vozača profesionalaca (VP) proglašeno nesposobnim za vožnju i to iz skupine OZV 6 kandi-

data, RNZP 4 vozača i iz skupine INZP 3 vozača (tablica 6). Među VP nije bila ni jedna žena. Što se tiče bolesti kao uzrok nesposobnosti VP ustanovljene su samo tri skupine dijagnoza. Bolesti oka (H51-55) bili su najčešći uzrok nesposobnosti i to kod 6 od ukupno 13 vozača, kod 5 bio je uzrok alkoholizam (F10.2), a kod dvojice perzistirajući sumanuti poremećaj (F22). U dobnoj skupini od 28 do 27 godina nađen je najviši broj oboljelih (4) i to od F10.2 kod troje i jednog od H51-55. Najveći broj nesposobnih bio u skupini OZV kod 6, u skupni RNZP kod 4 i kod INZP troje.

Tablica 6.

*Nesposobni vozači profesionalci prema dobnim skupinama, spolu, vrsti pregleda i dijagnozama (MKB-10) od 1996. do 2016.*

Spol	Vrste pregleda				
	OZV	RZNP	IZNP	ORS	UKUPNO
<b>M</b>	6	4	3	0	13
<b>Ž</b>	0	0	0	0	0
<b>Ukupno</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>13</b>

Dobne skupine	Dijagnoze			
	F10.2	F22	H51-H55	UKUPNO
<b>18-27</b>	0	0	3	3
<b>28-37</b>	3	0	1	4
<b>38-47</b>	1	0	0	1
<b>48-57</b>	0	0	0	0
<b>58-67</b>	1	1	3	5
<b>68-77</b>	0	1	1	2
<b>78-</b>	0	0	0	0
<b>Ukupno</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>13</b>

U odnosu na ukupan broj svih 188 nesposobnih kandidata za vozače i vozača amatera i profesionalaca, možemo izdvojiti deset najčešćih bolesti kao uzroka nesposobnosti a to su: bolesti oka (H51-55) sa 32 ili 17 % nesposobnih, mentalna retardacija (F70-71) sa 31 ili 17,7 % nesposobnih vozača, alkoholizam (F10) sa 30 ili 15,9 %, razni oblici demencija (F00.1- F03) sa 14 ili 7.4 %, štetna uporaba droge (F11 ) sa 13 ili 6,9 %, a slijede epilepsija (G40) i perzistirajući sumanuti poremećaj (F22) sa 11 ili 5,8 % nesposobnih, te po 10 ili 5,3 % zbog poremećaja ličnosti i ponašanja zbog bolesti, oštećenja ili disfunkcije mozga (F07), shizofrenije (F20) i posljedica intrakranijske ozljede (S06). Vozači muškog spola bili su zastupljeni u svim kategorijama bolesti, žene vozači samo u 9 kategorija bolesti, a kod njih prevladavaju F70-71 kod 5 ili 2,6 %, F22 kod također 2,6 %, i H51-55 kod istog postotka žena vozačica.

## RASPRAVA

U dostupnoj literaturi ima veoma malo podataka o bolestima i uzrocima nesposobnosti vozača, pogotovo vozača amatera. Treba imati na umu da je u ovom istraživanju fokus na absolutnoj nesposobnosti za vožnju. U našem istraživanju su psihijatrijske bolesti izdvojene kao najčešći uzrok nesposobnosti vozača (124 ili 65,9 % svih nesposobnih vozača). Poznato je da psihijatrijski bolesnici, unatoč napretcima u liječenju, i dalje često imaju problema s vožnjom zbog promjena u percepciji, procesuiranju informacija i integracije psihomotorne aktivnosti (9). Generalno gledajući, postoji manjak studija koje proučavaju utjecaj mentalnog zdravlja na sposobnost vožnje te je razina dokaza premala za čvrste zaključke. Bitno je napomenuti da različite bolesti unutar spektra psihijatrijskih poremećaja imaju različit učinak na sposobnosti vožnje te da on ne ovisi samo o učinku lijekova već i o stabilnosti same bolesti. Kao najčešći uzroci nesreća se navode poremećaji osobnosti i depresivni poremećaji, sa značajnim porastom incidencije naspram kontrolne populacije, dok pacijenti sa shizofrenijom nisu imali značajan porast u nesrećama naspram kontrole (10). S obzirom na važnost vožnje za autonomiju pacijenata značajan je podatak da je samo četvrtina psihijatara svjesna sposobnosti vožnje svojih pacijenata te jesu li oni uopće aktivni vozači (11). Stoga, nameće se iz heterogenosti u prosječnoj sposobnosti vožnje između raznih psihijatrijskih bolesti važnost interdisciplinarnog pristupa između psihijatra, psihologa i specijalista medicine rada kako bi se pacijenti pregledali i mobilizirali zbog kvalitete života koju im mogućnost vožnje omogućuje. Iako su u našem ispitivanju psihijatrijske bolesti glavni uzrok nesposobnosti vozača amatera i profesionalaca, ipak u sveukupnom broju pregledanih pacijenata (39.503) čine mali postotak (126 / 0,3 %). Nadalje, bolesti oka su iduće po učestalosti kao uzrok potpune nesposobnosti (14,8 %) za vožnju u našoj populaciji. Poznato je da vizualna percepcija čini najvažniji dio osjetne informacije u vožnji te da su mnogi faktori koji dovode do nesigurnosti i nesreća povezani s progresivnim gubitkom vida (12). Istraživanja učestalosti prometnih nesreća u vozača s defektom raspoznavanja boja upućuju na češće stradavanje vozača (13). Od 301 vozača s defektom kolornog vida 8,97 % imalo je prometnu nesreću, a s urednim kolornim vidom samo 4,3 %. Jedan od vodećih problema u ovom polju svakako će biti i postepeno starenje populacije u zapadnom svijetu, što sa sobom nosi i veću prevalenciju i incidenciju očnih bolesti kao što je glaukom (14). Nažalost, općenito postoji manjak literature koja istražuje sposobnosti vožnje vozača amatera, no za očekivati je porast udjela bolesti oka zbog sve starije populacije kao što je ranije navedeno. Isto se može očekivati i za porast demencija zbog općeg starenja populacije, koje su činile značajan udio uzroka nesposobnosti vožnje.

žnje u našoj populaciji (8 %). Zbog sve veće važnosti demencija u javnozdravstvenom smislu prepoznata je i potreba za razvojem strategija i načina pregleda svih vrsta demencija, pogotovo unutar Europske unije (15). Primjeri iz Švedske upućuju da se velikom dijelu osoba s demencijom ni ne utvrdi vozačka sposobnost te postoji nedostatak definiranih smjernica (16). Uz demencije, jednako značajan udio uzroka nesposobnosti vožnje u našoj populacije činile su posljedice cerebrovaskularnih bolesti (5,7 %) i u slučajevima kad je došlo do trajnih oštećenja. Rehabilitacija nakon cerebrovaskularnog incidenta je ključ oporavka sposobnosti vožnje kod pacijenata (17), ne samo klasična fizikalna rehabilitacija, već i korištenje moderne tehnologije i simulatora koji još više ubrzavaju oporavak (18). Iako ne možemo direktno usporediti naše rezultate o etiologiji vozačke nesposobnosti kod vozača amatera s ostalim istraživanjima zbog nedostatka istraživanja, analiza udjela raznih uzroka nesposobnosti omogućuje nam razumijevanje na što se treba usredotočiti kod pregleda i prevencije.

Nešto više podataka nalazi se o bolestima i nesposobnosti za vozače profesionalce (NVP). U našem prijašnjem istraživanju su smetnje oštine vida i poremećaj kolornog vida (19,3 %) i alkoholizam (19 %) bili najčešći uzroci nesposobnosti u profesionalnih vozača. U istom istraživanju se od psihijatrijskih bolesti navode akutne i kronične psihoze (3,2 %) i intelektualna insuficijencija (2,3 %), a od neuroloških bolesti epilepsija (2,3 %) (19). Rosi-Gašparović i sur. su također analizirali pojavu alkoholizma u profesionalnih vozača, kao i višestruki recidiv alkoholizma kao uzrok nesposobnosti, te su ustanovili da je od ukupno 6.695 pregledanih vozača kod 354 ili 5,3 % utvrđena nesposobnost za upravljanje motornim vozilima, a 66 profesionalnih vozača ocijenjeno je nesposobnima zbog alkoholizma, odnosno 19 % od svih nesposobnih ili 1 % od svih pregledanih vozača. U toj skupini 27,3 % profesionalnih vozača imalo je višestruke recidive. Isti su autori analizirali i druge uzroke nesposobnosti u vozača pa su tako ustanovili da je zbog poremećaja psihičkih funkcija, neuroza, poremećaja ličnosti i psihoza bilo nesposobno ukupno 28,9 % NVP, zbog neuroloških poremećaja 6,5 %, bolesti oka 22,9 % te bolesti lokomotornog aparata 13,3 % profesionalnih vozača (20). Kod naših profesionalnih vozača kao uzrok nesposobnosti na prvom mjestu su bolesti oka (H51-H55) i to kod 6 od 13 vozača, alkoholizam (F10.2) kod 5 i F22 (perzistirajući sumanuti poremećaj) kod 2 vozača. U odnosu na svih 188 vozača, na bolesti oka otpada 3,2 %, alkoholizam 2,6 % i 1,06 % na perzistirajući sumanuti poremećaj. U odnosu samo na ukupni broj nesposobnih vozača profesionalaca, odnosno na njih 13, bolesti oka u toj skupini nesposobnih zauzimaju 46,1 %, alkoholizam 38,5 % i perzistirajući sumanuti poremećaj (F22) 15,4 %. Alkoholizam je kod većine vozača bio udružen sa

cirozom jetara, vrijednosti jetrenih testova (GAMA) kretale su se kod nekih od 557 - 1.193 pa do 1.751 U/L, što upućuje na dugotrajno korištenje alkohola. Uspoređujući samo profesionalne vozače niza autora i našeg istraživanja alkoholizam je uzrok nesposobnosti u naših vozača kod 2,6 % svih 188 nesposobnih vozača, dok se kod drugih navedenih autora kreće između 4,4 % (21) do 2,4 % (22). Zbog toga je potrebno uložiti napore u prevenciji, pogotovo kod profesionalnih vozača koji su stalno na cestama, jer je poznato da čak i najmanje količine alkohola u krvi značajno smanjuju kognitivne sposobnosti i dovode do povećane incidencije nesreća (23).

## ZAKLJUČAK

U našem istraživanju od 39.503 pregledanih vozača amatera i profesionalaca nesposobnim je ocijenjeno 175 vozača amatera i 13 vozača profesionalaca, ukupno 188 ili 0,48 % svih pregledanih. Među vozačima amaterima bile su i 22 žene vozačice, dok među profesionalcima nijedna. Od ovih 188 vozača bilo je 166 vozača muškaraca i 22 žene vozačice. U odnosu na svih 188 nesposobnih vozača najčešći uzroci nesposobnosti bili su bolesti oka, mentalna retardacija, alkoholizam, demencije, štetna uporaba psihoaktivnih tvari, epilepsija i perzistirajući sumanuti poremećaj, poremećaj ličnosti i ponašanja zbog bolesti, oštećenja ili disfunkcije mozga, shizofrenija te posljedice intrakranijske ozljede. Od navedenih uzroka se alkoholizam nameće kao preventabilan uzrok na koji se treba obratiti pozornost, pogotovo kod profesionalnih vozača. Nadalje, s obzirom na napredak u metodama liječenja psihijatrijskih i neuroloških bolesti očekujemo smanjenje učestalosti nesposobnosti vožnje kod tih bolesti, dok se starenjem populacije očekuje porast nesposobnosti vožnje zbog očnih bolesti i demencija. Svakako bi trebalo povećati svijest o procjeni vozačke sposobnosti kod svih pacijenata i njihovih liječnika s obzirom na veliki utjecaj sposobnosti vožnje na kvalitetu života, ali i zbog moguće prevencije nesreća i povećanja sigurnosti u prometu.

Prikazana je višegodišnja analiza zdravstvene nesposobnosti vozača. A kada bi sve ili većina službi medicine rada analizirale iste podatke imali bismo pravi uvid u bolesti vozača i uzroke nesposobnosti. Potvrda o bolestima koju izdaje obiteljski liječnik neophodno je potrebna radi pravilne ocjene zdravstvene sposobnosti vozača, no ona mora sadržati istinite podatke o bolestima, što ponekad nije slučaj. Informiranost o pravilnicima i zakonima koji su na snazi čine osnovu za pravilno ocjenjivanje zdravstvene sposobnosti vozača. Nepoznavanje pravilnika i zakona nas ne opovedava! Medicinska struka svih profila (HLK, HLZ,

stručna društva) i MUP trebali bi educirati sve liječnike od bolničkih, obiteljskih i svih drugih zdravstvenih djelatnika o postojećim pravilnicima i zakonima. Tada se ne bi dogodilo da zbog pravovremenog neprijavljanja psihički bolesnog vozača MUP-u bude kažnjena obiteljska liječnica, a nikakve odgovornosti nemaju liječnici Psihijatrijske bolnice u kojoj je vozač prethodno liječen.

## LITERATURA

1. Martin AJ, Marottoli R, O'Neill D. Driving assessment for maintaining mobility and safety in drivers with dementia, p. CD006222. U: Martin, AJ (ed.), Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2013.
2. Man-Son-Hing M, Marshall SC, Molnar FJ, Wilson KG. Systematic Review of Driving Risk and the Efficacy of Compensatory Strategies in Persons with Dementia. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 878-84.
3. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009; 374: 1196-1208.
4. Dugan E, Barton KN, Coyle C, Lee CM. U.S. Policies to Enhance Older Driver Safety: A Systematic Review of the Literature. *J Aging Soc Policy* 2013; 25: 335-52.
5. Dugan E, Lee CM. Biopsychosocial Risk Factors for Driving Cessation. *J Aging Health* 2013; 25: 1313-28.
6. Alonso F, Esteban C, Sanmartín J, Useche SA. Reported prevalence of health conditions that affect drivers. 2017; *Cogent Med* 4.
7. Pravilnici o uvjetima za obavljanje zdravstvenih pregleda, vrsti i opsegu pregleda, načinu vođenja evidencije i medicinske dokumentacije za vozače i kandidate za vozače. NN 92/2005, NN 45/06, NN 38/2008, NN 1/2011, NN 110/2012, NN 19/2015, NN 137/2015.
8. WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneve: WHO, 1992.
9. De Las Cuevas C, Sanz EJ. Fitness to drive of psychiatric patients. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10: 384-90.
10. Unsworth CA, Baker AM, So MH, Harries P, O'Neill D. A systematic review of evidence for fitness-to-drive among people with the mental health conditions of schizophrenia, stress/anxiety disorder, depression, personality disorder and obsessive compulsive disorder. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 318.
11. Ménard I, Korner-Bitensky N, Dobbs B i sur. Canadian Psychiatrists' Current Attitudes, Practices, and Knowledge regarding Fitness to Drive in Individuals with Mental Illness: A Cross-Canada Survey. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 836-46.
12. Owsley C, McGwin G, Ball K. Vision impairment, eye disease, and injurious motor vehicle crashes in the elderly. *Ophthalmic Epidemiol* 1998; 5: 101-13.

13. Majski-Cesarec S. Prometne nesreće vozača s defektom raspoznavanja boja. Čovjek i promet 1987; vol?: 103-8.
14. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 2006; 90: 262-7.
15. Piersma D, Fuermaier ABM, De Waard D i sur. Assessing Fitness to Drive in Patients With Different Types of Dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 2018; 32: 70-5.
16. Lovas J, Fereshtehnejad S-M, Cermakova P i sur. Assessment and Reporting of Driving Fitness in Patients with Dementia in Clinical Practice: Data from SveDem, the Swedish Dementia Registry. J Alzheimer's Dis 2016; 53: 631-8.
17. Aufman EL, Bland MD, Barco PP, Carr DB, Lang CE. Predictors of return to driving after stroke. Am J Phys Med Rehabil 2013; 92: 627-34.
18. Akinwuntan AE, De Weerdt W, Feys H i sur. Effect of simulator training on driving after stroke: a randomized controlled trial. Neurology 2005; 65: 843-50.
19. Rački Z, Mihovil V, Rački S, Rački D, Gordana R, Milorad S. Uzroci trajne nesposobnosti u profesionalnih vozača. Arh Hig Rada Toksikol 1991; 42: 205-13.
20. Rosi-Gašparović D, Kontošić I. Zdravstvena sposobnost vozača profesionalaca i višestruki recidiv alkoholizma. Arh Hig Rada Toksikol 1996; 47: 177-87.
21. Hercigonja-Saucha M. Morbiditet profesionalnih vozača upućenih na pregled radi ocjene radne sposobnosti. Čovjek i promet 1985; vol?: 63-68.
22. Đorđević L. Prevencija ( i liječenje ) alkoholizma kod vozača motornih vozila putem liječničkih pregleda na posebnoj komisiji. Čovjek i promet 281-286.
23. Ogden EJD, Moskowitz H. Effects of alcohol and other drugs on driver performance. Traffic Inj Prev 2004; 5: 185-98.

## SUMMARY

### CAUSES OF INCOMPETENCE OF DRIVERS IN PRIMORJE-GORSKI KOTAR COUNTY DURING THE 1996-2016 PERIOD

Z. RAČKI<sup>1</sup>, V. RAČKI<sup>2</sup>, N. GAČO<sup>3</sup>, S. RAČKI<sup>4</sup> and D. PETRIĆ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Occupational Health Institute, <sup>2</sup>Rijeka University Hospital Centre, Department of Neurology, <sup>3</sup>Emergency Medicine Institute of Lika-Senj County, <sup>4</sup>Rijeka University Hospital Centre, Department of Nephrology, Dialysis and Kidney Transplantation, <sup>5</sup>Rijeka University Hospital Centre, Department of Psychiatry, Rijeka, Croatia

**Objective:** The aim of the study was to identify diseases and related health conditions of the candidates for drivers, amateur drivers and professionals, and causes of their incompetence for drivers in the Primorje-Gorski Kotar County during the 1996-2016 period, examined in a private health care facility. **Patients and Methods:** A total of 39,503 drivers were surveyed, while 188 incapable drivers were covered, of which 175 amateur drivers and 13 professional drivers were surveyed. Among amateur drivers, there were 153 men and 22 women. Among professional drivers, there were only men. Driver data were obtained by analyzing their medical records stored at a health facility. Diseases were described according to the International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Diagnosed diseases were aligned according to the Regulations on Driver and Driver Health Checks. **Results:** Incompetent drivers (n=188) were presented according to age groups, gender, occupation, disease diagnoses and most common diseases. One driver was assessed on the basis of the work-ability assessment. The most common diseases causing amateur driver inability were psychiatric disorders (mental retardation, dementia, alcoholism, abuse of psychoactive substances, and others), which accounted for 68% of all incompetent drivers, followed by eye diseases (14.8%). Among professional drivers, the most common causes of inability were eye diseases and alcoholism. **Conclusion:** In our study, most inactive amateur drivers were in the group of retired people. According to age, the largest number of incompetent drivers were in the 18 to 57 age groups, i.e. active population. The most common causes of driver inability were psychiatric illnesses, including mental retardation, alcoholism, dementia and abuse of psychoactive substances, followed by eye diseases. Of neurological diseases, the causes were epilepsy and cerebrovascular disease sequels. Among professional drivers, the leading causes of disability were eye disease and alcoholism.

**Key words:** drivers, driver disease, cause of inability, driver regulations



# DIJAGNOSTIKA I PRAĆENJE BOLESNIKA S ANDERSON-FABRYJEVOM BOLEŠĆU

VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup> i PETAR KES<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>*Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, Centar za Anderson-Fabryjevu bolest, Zagreb,*

<sup>2</sup>*Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb i <sup>3</sup>Medicinski fakultet, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, <sup>4</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb i <sup>5</sup>Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska*

Anderson-Fabryjeva bolest (AFB) je X-vezan poremećaj nakupljanja supstrata u lizosomima uzrokovan mutacijama gena za galaktozidazu (GLA). Znatno smanjena ili odsutna aktivnost enzima  $\alpha$ -galaktozidaza A ( $\alpha$ -Gal A) rezultira progresivnim nakupljanjem glikolipida, prije svega globotriaosilceramida (Gb3) u cirkulaciji i brojnim stanicama, tkivima i organima, posljedica je višestruko zatajivanje organskih sustava. Bolesnici s tim genetskim poremećajem imaju veliki rizik od razvoja neuropatije malih vlakana, uglavnom ishemijskog moždanog udara, kronične bolesti bubrega, fibrotske srčane bolesti što rezultira poremećajima srčanog ritma i provođenja, kao i progresivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom. Iako je AFB povezan s X-kromosomom, obolijevaju osobe oba spola. Dijagnoza AFB-a zahtjeva odlično poznавanje te bolesti i vrlo osnovanu kliničku sumnju, dobar detaljan fizikalni pregled, laboratorijske i slikovne preglede za pojedine organe, a potvrđuje se nalazom bitno smanjene aktivnosti enzima  $\alpha$ -Gal A homozigotnih muškaraca i tipizacijom gena u heterozigotnih žena. Enzimska nadomjesna terapija (ENT), oralna terapija šapronom i ciljano lijeчењe poremećaja pojedinih organskih sustava može dovesti do bitnog kliničkog poboljšanja. Međutim, u današnjoj medicinskoj literaturi možemo naći podatke o liječenju (ENT-om, šapronom, simptomatska terapija) bolesnika s uznapredovalim AFB-om, što znači da je već došlo do značajnog oštećenja organa. Uspjeh u liječenju bolesnika s AFB-om ovisi o personaliziranom pristupu skrbi za bolesnika (odražava fenotip genetske bolesti), sveobuhvatnoj procjeni oštećenja organa prije početka liječenja s ENT-om ili šapronom, odgovor na terapiju, kao i temeljitu prosudbu možebitnih oštećenja organa asimptomskih bolesnika. Bolesnike treba istovremeno liječiti zbog organ-specifičnih oštećenja (živčani sustav, srce, bubrezi, probava i dr.). Budući da je AFB multisistemska bolest, skrb o pacijentima treba povjeriti iskusnom multidisciplinskom timu. Nakon početne procjene bolesti, učestalost kontrolnih pregleda ovisi o kliničkoj slici i stupnju zahvaćenosti pojedinih organskih sustava. Početnu procjenu bolesti treba obaviti za oba spola. U žena s potvrđenom dijagnozom potrebno je utvrditi stupanj zahvaćenosti pojedinih organa. Kontrolni pregled žena koje nemaju simptome bolesti treba obaviti svake 2 godine (starenjem bolesnica povećava se učestalost kontrole), dok žene s izraženim simptomima treba, kao i muškarce s AFB-om, kontrolirati svakih 6 mjeseci. Unatoč značajnom napretku u liječenju i skrbi za bolesnike s AFB-om potrebno je dodatno pojasniti patofiziologiju bolesti i odrediti idealni trenutak za početak liječenja bolesnika različitih fenotipova. Treba uložiti dodatne napore u razvijanju učinkovitijih specifičnih lijekova.

**Ključne riječi:**  $\alpha$ -galaktozidaza A, Anderson-Fabryjeva bolest, šaperonska terapija, dijagnoza, nadomjesna enzimska terapija, praćenje, globotriaosilceramid, multisistemski poremećaji

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

## UVOD

Do danas je poznato više od 45 lizosomskih bolesti nakupljanja (LBN) čija se zajednička učestalost procjenjuje na jednog bolesnika u 7500 živorođene djece. Neke od njih imaju visoku učestalost u pojedinim etničkim skupinama (Gaucherova bolest 1/855; Tay-Sachsova bolest 1/3900 živorođene djece u Aškenazi Židova) (1), dok u općoj populaciji najveću učestalost imaju Gaucherova bolest, Anderson-Fabryeva bolest (AFB) i mukopolisaharidoza tip I (1:60000 do 1:120000 živorođenih) (2). Podjela lizosomskih bolesti temelji se na građi nakupljenog supstrata (npr. mukopolisaharidoze, sfingolipidoze, lipidoze, oligosaharidoze, mukolipidoze, glikogenoze i neuronalne ceroidne lipofuscinoze). Fenotip LBN-a je vrlo složen, a ovisi o nakupljanju supstrata u različitim tkivima, organima i organskim sustavima. Klinička slika bolesti ovisi o stadiju oštećenja pojedinih organskih sustava. Liječenje je danas usmjereni na zaustavljanje patološkog procesa i oporavak funkcije bolesču zahvaćenih tkiva i organa, a time i na poboljšanje kvalitete života bolesnika. U posljednjih 20-tak godina došlo je do bitnog poboljšanja u liječenju LBN-a, koje se uglavnom temelji na enzimskoj nadomjesnoj terapiji (ENT) i usmjereno je prema pojedinim oblicima LBN-a (nije jedna terapija ENT-om nije u mogućnosti liječiti više vrsta LBN-a) (3,4).

Anderson-Fabryjeva bolest je nakon Gaucherove bolesti najčešća LBN. Bolest je nasljedna, a naslijeduje se X-vezano recessivno. Karakterizirana je smanjenom aktivnošću enzima α-galaktozidaze A (α-Gal A) zbog čega dolazi do nakupljanja glikosfingolipida, posebice globotriaozilceramida (Gb3) u različitim stanicama (najčešće u endotelnim i krvožilnim mišićnim stanicama) (5). Nakupljanje glikosfingolipida u različitim tkivima i organima dovodi do višestrukog zatajivanja organa (VZO), a time i do brojnih i od bolesnika do bolesnika, različitih očitovanja AFD-a. Gen za α-Gal A nalazi se na Xq22. Do danas je utvrđeno više od 840 mutacija, ali taj broj još nije konačan.

Prvi opisi AFB-a, koji su danas poznati pod nazivom „klasična“ Fabryjeva bolest, bili su u muškaraca koji su imali tešku kliničku sliku bolesti. Njihova značajka je potpuni nedostatak ili izrazito smanjena aktivnost enzima α-Gal A (<1 % od prosječnih referentnih vrijednosti) s posljedičnim nakupljanjem Gb-3 u lizosomima različitih stanica, uključujući endotelne stanice u krvnim žilama, bubrežnim stanicama (glomerularne, tubularne, mezengijalne i intersticijske stanice, podociti), srčanim stanicama (miociti i fibroblasti), živčanim stanicama i stanicama drugih organskih sustava (4-6). U tih bolesnika simptomi bolesti nastupaju već u djetinjstvu ili adolescenciji, zatajivanje organa je progresivno i završava smrću. Ipak, većina

bolesnika s AFB-om ima donekle očuvanu aktivnost enzima α-Gal A, te se bolest počinje ispoljavati višoj dobi i s blažom kliničkom slikom. Suprotno prijašnjem shvaćanju, AFB se može javiti i u žena. Spektar kliničkih manifestacija bolesti u heterozigotnih žena javlja se u rasponu od asymptomskog do izrazito teškog fenotipa nalik muškarcima s klasičnim fenotipom te je djelomično ovisan i o mutaciji i o kromosomskoj inaktivaciji (lajonizaciji) (7). Najmanje 43 % žena koje su nositeljice gena ima tešku kliničku sliku. Do danas su utvrđene brojne mutacije gena za α-Gal A, a u tijeku su istraživanja kojima bi se trebala utvrditi povezanost vrste α-Gal A mutacija i glavnih fenotipskih podtipova.

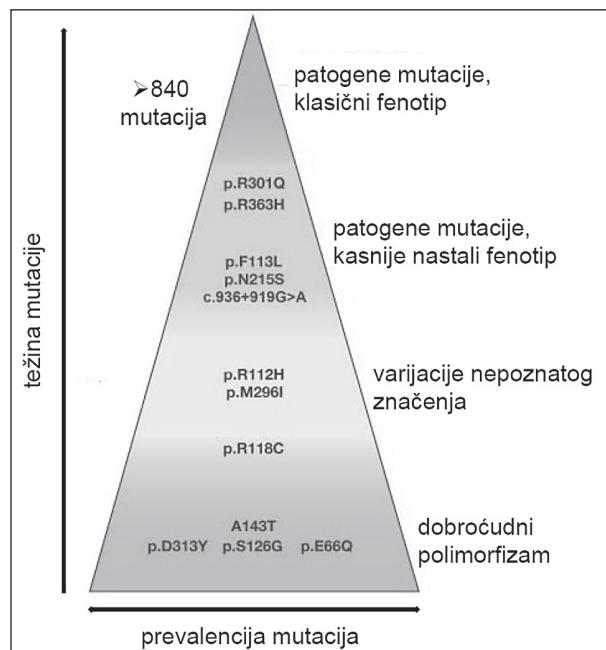
## GENETSKO NASLJEĐIVANJE

Enzim α-Gal A je homodimerički glikoprotein kodiran putem gena za enzim α-Gal A smještenog na dugom kraku X kromosoma. Do sada su otkrivene njegove brojne mutacije u rasponu od pogrešnih, besmislenih, mutacija (velike i male insercije i delekcije) do mutacija prekravanja mjesta i kriptogenog prekravanja. Povezanost s malom ostatnom ili u potpunosti odsutnom aktivnošću enzima α-Gal A te pojavom „klasičnog“ fenotipa osobito je naglašena kod prisutnosti besmislenih mutacija, mutacija prekravanja mjesta i kod većine mutacija „pomaka okvira čitanja“. Češća pojava kasnog nastupa bolesti i blažeg fenotipa uz ostatnu aktivnost α-Gal A dovodi se u vezu s postojanjem pogrešnih mutacija i rijetkih mutacija kriptogenog prekravanja. Nove spoznaje u posljednje vrijeme dovele su do toga da se bolesnike koji boluju od AFB-a svrstava s obzirom na njihov genotip.

U heterozigotnih žena otežano je predviđanje tijeka bolesti zbog nasumične inaktivacije X kromosoma. U velikoj mjeri nepredvidiv model inaktivacije X kromosoma koji omogućava ili potiskuje ekspresiju mutacije koja uzrokuje AFB, uz ostale čimbenike, značajno pridonosi fenotipskoj raznolikosti. Nadalje, heterozigotne žene koje uglavnom imaju ispoljenu funkcionalnu kopiju gena za α-Gal A, imat će malo simptoma ili ih neće imati, za razliku od žena koje većinski imaju ispoljen mutirani α-Gal A alel (7). Tijek bolesti u tih bolesnica može biti nalik onome kod muškaraca s klasičnim tipom AFB-a.

Većina patogenih mutacija gena za enzim α-Gal A javlja se u pojedinim obiteljima ili u samo nekoliko obitelji. Nadalje, prisutna je i fenotipska varijabilnost unutar pojedine obitelji što dodatno otežava proučavanje veze između genotipa i fenotipa (5). Međutim, utvrđene su i određene veze između pojedinih mutacija i simptoma vezanih uz određeni organski sustav (8). Patološka mutacija p.N215S povezana je sa

simptomima srčano-krvožilnog sustava odnosno s hipertrfijom lijeve klijetke (HLK) i hipertrofičnom kardiomiopatijom. U bolesnika s tom mutacijom vrlo je rijetka pojava bubrežnih simptoma (9). Očitovanje bolesti može se razlikovati u bolesnika s istom mutacijom, čak i kada se radi o muškarca iz iste obitelji. U tih bolesnika može se raditi o postojanju dodatne pogubne varijante mutacije gena za  $\alpha$ -Gal A ili o varijanti nepoznatog značenja, pridruženim bolestima ili utjecaju čimbenika iz okoliša. Nedavno je utvrđeno da bi polimorfizam - 10T, ustanovljen u cis unutar mutacije p.A143T, mogao imati utjecaj na vremensku pojavu simptoma bolesti i njezinu težinu (8). S druge strane, brojne mutacije kao što su p.D313Y, p.E66Q i p.R118C imaju sličnu ili čak veću prevalenciju u općoj populaciji od one u osoba za koje se sumnja da imaju AFB (8,10). Najvjerojatnije se radi o dobroćudnom polimorfizmu, jer za sada u medicinskoj literaturi ne postoje dokazi o nakupljanju supstrata u lizosimoma tkiva tih osoba (10) (sl. 1).



Sl. 1. Neke ključne mutacije povezane s raznim fenotipovima Anderson-Fabryjeve bolesti: klasični, oblik s kasnim ispoljavanjem, GLA varijante nepoznatog značenja i dobroćudne varijante. Trokutasti oblik ilustrira učestalost zločudnih i dobroćudnih GLA mutacija. Razvidno je da su dobroćudne mutacije GLA bitno češći nalaz u traganju za bolesnicima, ali one nemaju značenje u očitovanju Adison-Fabryjeve bolesti (8).

Smatra se da je prevalencija bolesti u općoj populaciji 1:117 000. Vjerojatno je prevalencija AFB-a veća, ali se bolest teško dijagnosticira jer nema specifično očitovanje. Zbog X-vezanog recessivnog načina nasljeđivanja, pojavnost AFB-a u muškaraca je veća nego u žena, a iznosi 1:40000 - 60000. Bolest se s muškaraca koji su hemizigoti prenosi na kćeri (heterozigote), ali ne na sinove.

Žene koje su heterozigoti imaju 50 % šanse da predaju mutirani gen kćerima i sinovima (4,11). Kod žena koje su heterozigoti klinička slika varira od asimptomske do ozbiljnije varijante koja je vidljiva u muškaraca (2).

## KLINIČKO OČITOVAJJE BOLESTI

Progresivna akumulacija Gb3 u lizosomima dovodi do oštećenja funkcije stanica, izaziva upalni odgovor, fibrozu i nepovratno oštećenje organskih sustava. Slijed zahvaćanja organskih sustava bolesti i napredovanje bolesti nisu definirani. Zbog toga treba napraviti pojedinačnu procjenu bolesti zahvaćenih organa, odrediti njihovo liječenje i praćenje stanja bolesnika.

U klasičnom obliku AFB-a tipično se prvi simptomi javljaju već u djetinjstvu, a najčešće se radi o kroničnoj neuropatskoj boli i povremenim bolnim krizama. Također se kao rani simptomi javljaju hipohidroza, angiokeratomi, smetnje probave (bol u trbuhi, proljevi, nadimanje) i asimptomska opacifikacija rožnice (*cornea verticillata*). Među rane znakove AFB-a spadaju angiokeratomi koji vremenom postaju sve brojniji i veći, a najčešće se mogu vidjeti na leđima, bokovima, trbuhi i stražnjici, dok se rjeđe javljaju na sluznici usta i konjunktivi. Netolerancija topline i/ili hladnoće i fizike aktivnosti zbog hipo- ili hiperhidroza, kao i neki drugi nespecifični simptomi, mogu se javiti u dječjoj dobi i bitno pogoršati starenjem bolesnika (12). U mladih odraslih bolesnika javljaju se simptomske organske komplikacije kao što su gubitak sluha, progresija kronične bolesti bubrega (KBB), uremija, HLK vezana s fibrozom miokarda i aritmijama, tranzitorne ishemische atake (TIA), moždani udar i napsljetku prerana smrt. Javlju se i simptomi dišnog sustava, najčešće dispneja, otežano disanje i suhi kašalj (13).

U bolesnika s kasnim nastupom AFB-a sporija je progresija bolesti te se obično u razdoblju od 4. do 7. desetljeća života javljaju tipični srčani simptomi (npr. HLK, aritmija, ishemiska bolest srca) i proteinurija kao znak KBB. Spektar bolesti u heterozigotnih bolesnika varira između asimptomskih, onih s blagim oblikom bolesti, s kasnim nastupom i zahvaćanjem jednog ili samo nekoliko organa pa sve do onih s vrlo izraženom bolesti, nalik onoj u muškaraca s klasičnom slikom bolesti. Prema podatcima iz registara bolesnika s AFB-om, vidljivo je da su kardiomiopatija i moždani udari uobičajeni i među bolesnicama te da one tipično razvijaju komplikacije bolesti u starijoj dobi nego bolesnici. S druge strane, KBB ili uredija obično se očituju u podjednakoj srednjoj dobi bolesnika i bolesnica s asimetričnom inaktivacijom X kromosoma i predominantnom ekspresijom mutiranog alela za enzim  $\alpha$ -Gal A (tablica 1).

Tablica 1. Očitovanje Anderson-Fabryjeve bolesti

Djetinjstvo i adolescencija ( $\leq 16$  godina)

- Akroparestezije/bolne krize: kronične ili epizodne, senzacije karaktera pečenja u dlanovima ili tabanima koje egzacerbiraju s porastom temperature, vrućicom, stresom, fizičkim naporom i konzumiranjem alkohola
- Angiokeratomi: male, uzdignute, tamno crvene mrlje koje se razvijaju polagano i nalaze se na bedrima, genitalijama, unutarnjem bedru, ledima i u usnoj šupljini
- Oftalmološke abnormalnosti: *cornea verticillata* (spiralni opaciteti), stražnja subskapularna katarakta, izvijugane krvne žile u retini i konjunktivi, proširene krvne žile na granici gornje vjeđe
- Senzorneuralni gubitak slухa
- Hipohidroza ili anhidroza
- Albuminurija
- Anamneza nespecifičnih crijevnih poremećaja
- Apatija i umor

Rana odrasla dob (17–30 godina)

- Izraženiji angiokeratomi
- Visoka stopa albuminurije ( $>1\text{g}/24\text{ sata}$ )
- Edem ili limfedem
- Vrućica
- Hipohidroza ili anhidroza
- Limfadenopatija
- Osjetljivost na toplinu
- Proljev, abdominalna bol
- Srčane manifestacije: bradikardija, kratak PR interval, hipertrofija lijeve klijetke, smetnje provođenja

Kasnja odrasla dob (dob  $>30$  godina)

- Srčana bolest: fibroza, hipertrofija lijeve i desne klijetke, abnormalnosti srčanih zalistaka i disritmije, iznenadna srčana smrt, angina, dijastoličko zatajenje srca, transplantacija srca
- Krnionična bubrežna bolest: uključujući uremiju koja zahtijeva dijalizu ili transplantaciju bubrega
- Moždani udar ili tranzitorne ishemiske atake
- Gluhoća, akutna ili kronična

## PERIFERNI ŽIVČANI SUSTAV

Neurološki simptomi u obliku neuropatske boli zbog oštećenja tankih vlakana perifernog živčanog sustava čest su i jedan od prvih kliničkih simptoma AFB-a. Već od ranog djetinjstva bolesnici s klasičnim oblikom AFB-a imaju epizode paleće boli i žarenja (epizodne dizestezije) koja je najizraženija u stopalima, nogama i rukama. Simptomi perifernog živčanog sustava zabilježeni su u 63 % dječaka/muškaraca i 43 % djevojčica/žena (prosječna dob pojave simptoma je 10,4 godine u bolesnika i 14,2 godine u bolesnicu). U bolesnika su zabilježene i iznimno teške bolne krize u trajanju od nekoliko minuta do nekoliko tjedana. Obično su praćene slabosću i subfebrilitetom. Često su izazvane hladnoćom, izlaganjem vrućini, fizičkom aktivnošću ili stresom (14).

Ostali uobičajeni rani neurološki simptomi povezani su s oštećenjem tankih živčanih vlakana i uključuju poremećeno znojenje (hipohidroza koja bi mogla biti uzrokovana i odlaganjem Gb3 u žlijedzama znojnica), oslabljenu regulaciju tjelesne temperature i nepodnošenje napora. Među bolesnicima s AFB-om češće nego u općoj populaciji javlja se Raynaudov fe-

nomen, kao i sindrom karpalnog kanala. Kao posljedica disautonomije također se mogu javiti poremećaji u probavnom sustavu (abdominalna bol, proljev i nadimanje) (15).

Anamnističke podatke o boli, uključujući frekvenciju i težinu simptoma, treba objektivizirati uporabom upitnika o boli (*Brief Pain Inventory*, *Würzburg Fabry Pain Questionnaire* i *McGill Pain Inventory*). Nadalje, dostupne su i elektrofiziološke metode testiranja (koje mogu imati ograničenu vrijednost u tumačenju nalaza u AFB-u), kao i testovi tolerancije na hladnoću i toplinu, testiranje praga podražaja za bol i vibracije, kvantitativno senzorno testiranje i drugi klinički testovi autonomne funkcije. Biopsijom kože najčešće se dobije smanjene gustoće intraepidermalnih vlakana, koji međutim nije u dobroj korelaciji s bolovima u bolesnika neuropatijom malih vlakana (16).

## CENTRALNI ŽIVČANI SUSTAV

Moždano-krvožilne komplikacije u bolesnika s AFB-om su TIA, ishemski i hemoraški moždani udar i oštećenje bijele moždane tvari. Oštećenjem su zahvaćene uglavnom male krvne žile u području vertebralno-bazilarnog slija.

Prema podatcima iz registra bolesnika s AFB-om prevalencija moždanog udara u muškaraca je 6,9 % i žena 4,3 %, a prosječna životna dob muškaraca je 39 god., a žena 46 god. U oko 25 % bolesnika moždani udar se dogodi prije 30. god. (17). Uglavnom se radi o bolesnicima u kojih još nije utvrđena dijagnoza AFB-a i koji nemaju od ranije poznate podatke o srčano-krvožilnim ili bubrežnim bolestima (13).

### Moždani udar

Životni rizik od moždanog udara u odraslih bolesnika s AFB-om povećan je u usporedbi s rizikom dobro-odgovarajućih osoba u općoj populaciji. Uglavnom se radi o ishemiskom moždanom udaru. Rizik od moždanog udara povećava se usporedno s dobi, ali je saznanje o etiologiji za sada nepotpuno. Smatra se da autonomni poremećaji i ektazija velikih krvnih žila u mozgu, kao i zadebljanje intime/medije u karotidnim arterijama mogu kompromitirati krvožilnu reaktivnost te uzrokovati ishemisko-hipoksično oštećenje. Jedan od vjerojatnih mehanizama u nastanku moždanog udara je odlaganje Gb3 u živčane stanice i posljedično zatajivanje staničnog metabolizma. U nastanku embolijskog moždanog udara važnu ulogu imaju poremećaj glibljivosti srčane stijenke i fibrilacija atrija.

U bolesnika s uznapredovalim AFB-om moguća je pojava blage demencije u čijoj etiologiji važnu ulogu imaju difuzna leukomalacijia, ponavljajući moždani

udari, krvožilni poremećaji i odlaganje lipida u neurone hipokampa i frontalnih režnjeva. Konično oštećenje bijele tvari odraz je mikroangiopatijs s posljedičnom gliozom, a može biti u vezi s kognitivnim oštećenjem bolesnika.

### **Neuropsihološka disfunkcija**

Prema podatcima iz nedavno provedenog sistematskog pregleda literature postoje dokazi da bi AFB mogao imati utjecaj na egzekutivnu disfunkciju, brzinu procesuiranja informacija i pozornost, dok intelektualna funkcija, pamćenje, imenovanje, percepcija i općenito kognitivna funkcija nisu oštećeni (18). Depresija se dovodi u izravnu i neizravnu vezu s neuropsihološkom boljom, a ima utjecaj na socijalnu funkciju i mehanizam priлагodbe. Bolesnici s AFB-om su u usporedbi s općom populacijom, zbog psihosocijalnih i medicinskih čimbenika s utjecajem na kvalitetu života, izloženi većem riziku razvoja psihičkih poremećaja (posebno depresije i anksioznosti). Novija istraživanja pokazala su da je incidencija depresije u odraslim s AFB-om između 15 % i 62 % (19). Zadatak je budućih istraživanja utvrditi prirodu kognitivnih poremećaja u bolesnika s AFB-om putem standardiziranih neuropsiholoških procjena, neuroslikovnog prikaza i mjerjenja depresije.

### **SRČANO-KRVOŽILNI SUSTAV**

Simptomi karakteristični za bolesti srčano-krvožilnog sustava mogu se javiti u bolesnika s AFB-om bez obzira na spol bolesnika. Patogenetski mehanizmi odgovorni za nastanak srčano-krvožilnih bolesti u toj skupini bolesnika nisu još dovoljno objašnjeni, ali sigurno je da u tom procesu važnu ulogu imaju akumulacija Gb3 u lizosomima srčanih stanica, trofični čimbenici i mikrocirkulacijska ishemija, koji potiču upalu, koncentričnu HLK i fibrozu miokarda (20).

Hipertrofija lijeve klijetke obično nastane u trećem desetljeću života, uglavnom je koncentrična i praćena poremećajem srčanog ritma (fibrilacija atrija, zločudna ventrikularna tahiaritmija) i/ili znakovima popuštanja srca. Za razliku od pacijenata s HLK-om u općoj populaciji, osobe s AFB-om imaju bitno veću učestalost hipertrofije papilarnog mišića lijeve klijetke. U žena s AFB-om može, za razliku od muškaraca, nastati fibroza miokarda bez prethodne HLK (21).

Hipertrofija desne klijetke (HDK) nalazi se u oko 40 % bolesnika oba spola s AFB-om. Ima je 70 % bolesnika s HLK-om. Postoji bitna veza između zadebljanja stijenke desne klijetke, dobi bolesnika i indeksa mase lijeve klijetke. U bolesnika s AFB-om i HDK-om srčana bolest često napreduje u tešku disfunkciju desne klijetke (5).

Srčane aritmije su uglavnom posljedica oštećenja sinusnog noda, provodnih mišića i neravnoteže između simpatičkog i parasimpatičkog tonusa. Zbog visokog rizika za razvoj potencijalno opasnih aritmija, abnormalnosti provođenja i atrijske fibrilacije preporuča se procjena srčanog statusa pomoću najmanje 48-satnog holter EKG-a, rutinske eho- i elektrokardiografije, kao i magnetske rezonancije (na indikaciju uz korištenje gadolinija). Bolesnike s QRS  $\geq 110$  treba monitorirati radi otkrivanja bradiaritmija.

Najčešće su elektrokardiografske (EKG) promjene u bolesnika s AFB-om česte a uključuju promjene repolarizacije koje su u vezi s HLK-om i /ili remodeliranjem lijeve klijetke, spuštanje ST segmenta i inverziju T-vala, skraćenje PR intervala ( $<0,12$  msek), povećani QRS kompleks, produljeni QT interval, intermitentnu supraventrikularnu tahikardiju, blokove AV nodusa, blok lijeve grane i aritmije (22).

U bolesnika s AFB-om zbog zahvaćenosti malih srčanih krvnih žila može nastati ishemijska bolest srca (koja nije bitno češća od one u općoj populaciji). Zbog odlaganja Gb3 u endotel koronarnih krvnih žila bolesnici s AFB-om mogu imati smanjenu koronarnu rezervu.

Oštećenje srčanih zalistaka nije često (obično je to blaža mitralna regurgitacija), ali su sporadično opisani bolesnici s velikim prolapsom mitralnog zalistka koji je zahtijevao kirurško liječenje.

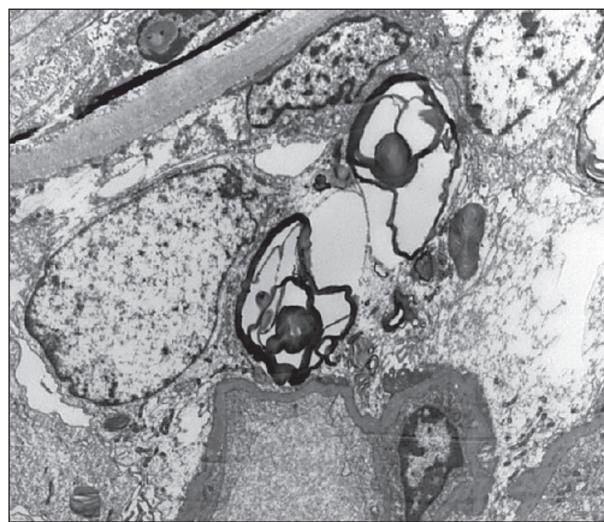
Dilatacija korjena aorte može se naći u oko 24 % hemizigotnih muškaraca s AFB-om (23).

### **MOKRAĆNI SUSTAV**

Konična bolest bubrega česta je komplikacija AFB-a. U bolesnika s klasičnim oblikom AFB-a već su u fetusu dokazani depoziti Gb3 u placenti i bubrežima. Rano u djetinjstvu, prije nastanka albuminurije ili proteinurije ili pogoršanja bubrežne funkcije, uočene su patološke bubrežne promjene na nožicama podocita. Odlaganje Gb3 u podocitima povećava se s dobi, što šteti njihovoj funkciji i rezultira albuminurijom, a kasnije i proteinurijom, te postepenim slabljenjem glomerularne filtracije. Prisustvo albuminurije/proteinurije je jedan od prvih znakova AFB-a i biljeg je zlatnog standarda u dijagnostici Anderson-Fabryjeve nefropatije. Proteinurija se javlja u rasponu od oskudne do nefrotske (u 18 % bolesnika udružena je s nefrotkim sindromom) (24). Međutim, odsutnost albuminurije/proteinurije ne isključuje nefropatiju, koja u tom slučaju može biti posljedica ishemije zbog oštećenja bubrežnih arterija (13).

Osim proteinurije, u čimbenike rizika za napredovanje KBB u muškaraca s AFB-om spadaju povišena

početna koncentracija serumskog kreatinina s GF <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> u neliječenih bolesnika i arterijska hipertenzija. Do stvaranja depozita Gb3 dolazi (sl. 2) i u drugim stanicama bubrega (endotelne, mezangijalne i tubularne stanice) s posljedičnom fibrozom i u završnom stadiju bolesti, uremijom (omjer muškaraca i žena u klasičnom fenotipu je 8:1).



Sl. 2. Biopsički materijal bubrega bolesnice s Anderson-Fabryjevom bolešću. Podociti ispunjeni mijelinskim tjelešcima (elektronski mikroskop).

Kliničko očitovanje oštećenja bubrega obično počinje mikroalbuminurijom i proteinurijom u drugom i trećem desetljeću života. Starenjem bolesnika proteinurija se pogoršava, usko je vezana s napredovanjem bubrežne bolesti u muškaraca i žena s AFB-om (25). Postepeno dolazi do pogoršanja u tubularnoj reapsorpciji, sekreciji i ekskreciji. Glomerularna filtracija (GF), koja je u početku dobro kompenzirana hiperfiltracijom, postepeno slabi, a nakon gubitka kritičnog broja nefrona (zbog skleroze, fibroze i atrofije tubula) dolazi do ubrzanog gubitka GF-a i uremije. Progresija KBB u AFB je usporediva s dijabetičkom nefropatijom s prosječnim godišnjim sniženjem GF u muškaraca za 12 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

U muškaraca s AFB-om to se obično događa u 4. do 5. desetljeću života. Promjene u mokraćnom sustavu bitno doprinose pobolu i smrtnosti bolesnika s AFB-om. U zemljama koje nemaju mogućnost široke primjene dijalize i transplantacije bubrega uremija je glavni uzrok smrti u bolesnika s AFB-om.

U svih bolesnika i bolesnica, a osobito u muškaraca i heterozigota s mutacijom gena za enzim α-Gal A varijante nepoznatog značenja ili kasnog nastupa bolesti, procjena težine oštećenja tkiva bubrega ima presudno značenje za donošenje odluke o primjeni ENT. U pojedinih bolesnika koji nemaju proteinuriju pomoći bio-

sije bubrega može se utvrditi nestanak nožica podocita koji može prethoditi patološkoj albuminuriji. Biopsija bubrega može pomoći u otkrivanju pridružene bolesti bubrega u onih bolesnika s AFB-om u kojih liječenje s ENT-om nije dalo očekivani rezultat. Danas je ciljana biopsija bubrega vođena ultrazvukom vrlo sigurna i korisna metoda kojom se može doći do podataka bitnih za određivanje terapije (ponajprije ENT), te procjenu tijeka i ishoda bubrežne bolesti (sl. 2).

## PROBAVNI SUSTAV

Među najčešće probavne simptome u bolesnika s AFB-om spadaju opstipacija, nadimanje, abdominalna bol (uglavnom nakon jela), mučnina, povraćanje i eksplozivne proljevaste stolice. Simptomi se često javljaju već u ranom djetinjstvu i imaju bitni utjecaj na kvalitetu života. Među djecom u Fabryjevom registru 23,2 % dječaka i 11,4 % djevojčica (medijana dobi od 5 do 9,5 god.) imalo je neke od navedenih probavnih simptoma u vrijeme uključenja u registar (26). Tijekom praćenja, 26,7 % bolesnika imalo je abdominalnu bol, a 19,3 % proljeve, s podjednakom spolnom raspodjelom. Podatci iz jednog drugog registra bolesnika s AFB-om pokazali su čak i veću učestalost probavnih simptoma (imalo ih je 52 % od 342 bolesnika), također s podjednakom zastupljenosti prema spolu (27).

Iako nedostaju jasni dokazi, smatra se da su za većinu probavnih smetnji u sklopu AFB-a odgovorni autonomska disfunkcija, crijevna neuropatija i moguće crijevna ishemija (u starijih bolesnika).

U bolesnika koji su dugotrajno liječeni ENT-om može doći do smanjenja prevalencije i poboljšanja probavnih simptoma (28). Simptomi odgođenog pražnjenja želuca i dispepsije mogu se uspješno liječiti primjenom metoklopramida i H-2 blokatora, dok se na poremećaje pokretljivosti i proljev može pozitivno utjecati prehranom (povećan unos vlakana, manji, ali češći obroci). Odgovor bolesnika na terapiju varira i zahtijeva individualan pristup, za sada bez standardiziranih smjernica i konsenzusa.

## DIŠNI SUSTAV

Simptomi dišnog sustava obično se javljaju u kasnom stadiju AFB-a. Najčešća je opstruktivna bolest pluća koja se očituje suhim kašljem, piskanjem u plućima i dispnejom. Nadalje, mogu se javiti poremećaji disanja u snu, pospanost tijekom dana, kroničan umor i nepodnošenje napora (29). Presudna za dijagnostiku je spirometrija.

Zahvaćenost pluća moguće je posljedica akumulacije Gb3 u epitelnim stanicama, endotelnim stanicama krvnih žila i stanicama glatkih mišića u malim i srednjim velikim dišnim putevima s progresivnom hiperplazijom glatkih mišićnih stanica i nedovoljnom relaksacijom glatkih mišića. U uznapredovalom stadiju bolesti moguće je zahvaćanje drugih plućnih struktura (npr. plućnog intersticija) sa znacima plućne infiltracije, fibroze i emfizema (30). Primjena ENT-a pokazala je dobrobit naspram plućnih simptoma i funkcije te tolerancije fizičkog napora (31).

Potrebne su veća i sveobuhvatna istraživanja kojima bi se ispitala patološka zbivanja u dišnom sustavu bolesnika s AFB-om, njihova povezanost sa srčano-krvovitnim poremećajima i nove mogućnosti liječenja.

## KOŽA

Među najčešće kožne znakove AFB-a spadaju angiookeratomi. Radi se o malim, uzdignutim, eritematoznim tvorbama kože koje su uglavnom lokalizirane u području pupka, spolnog organa, bedara i rjeđe mukozno (usta). Kod bolesnika s klasičnim oblikom AFB-a javljaju se pri kraju prvog desetljeća života, a u ostalih bolesnika kasnije. Iako klinički bezopasni, angiookeratomi mogu krvariti i uzrokovati bol, osobito u genitalnom području (4-6). Uklanjanje kožnih promjena laserom je upitno zbog njihove opsežnosti i mogućnosti nastanka velikih ožiljaka. Utjecaj ENT na angiookeratome za sada je nejasan.

Limfedem (otjecanje uda s osjećajem težine i zatezanja, brazdanje kože sekundarno limfatičkoj disfunkciji) uzrokovan je nakupljanjem Gb3 u limfnim žilama u koži (32).

## SLUH I RAVNOTEŽA

Gubitak sluha je vrlo učestalo, ali često previđeno kliničko očitovanje AFB-a. Rani poremećaji su obično u području zvukova visokih frekvencija i teško ih prepoznaaju i sami bolesnici. U jednom istraživanju gubitak sluha kojem je prethodilo zujanje u ušima (tinnitus) imalo je 56 % bolesnika i 38 % bolesnica s AFB-om (33). Zbog toga u bolesnika s AFB-om treba pri kliničkoj procjeni obratiti pozornost na tinnitus, poremećaj sluha i vrtoglavicu. Audiološka procjena (uključujući audiometriju) neizostavni je dio početne obrade bolesnika s AFB-om, a potom se ponavlja prema kliničkim indikacijama.

Nema jasnih dokaza da ENT djeluje preventivno na pojavu gubitka sluha ni da utječe na audioloske simptome (34).

## VID

Očne promjene, a osobito one na rožnici, imaju važnu ulogu u ranom prepoznavanju bolesnika s AFB-om. Tortuotične krvne žile često su uočljive na konjunktivi i retini. Vid obično nije oštećen. Ipak, u nekim bolesnika mogu se javiti opacifikacije leće (poznate kao „Fabryeva katarakta“), a vid ponekad može biti ugrožen ishemijom mozga, optičkog živca ili retine. Bolesnici s tortuotičnim krvnim žilama retine obično imaju klinički teži fenotip bolesti.

Intraepitelni depoziti u rožnici (*cornea verticillata*) karakterizirani su bijedim, mutnim spiralnim linijama u kornealnom epitelu koje se može uočiti tijekom oftalmološkog pregleda procijepnom lampom. Uzorak spirala najizraženiji je u heterozigotnih bolesnika s AFB-om. Depoziti se mogu razlikovati po boji (bijedosivi do žućkasti) i obliku (spiralni ili difuzni zamagljeni s malo ili bez spirala)(4-6,35).

Jedna retrospektivna analiza pokazala je da je 13 od 32 bolesnika tijekom razdoblja od 10 godina imalo smanjenje kornealnih depozita uz primjenu ENT-a (36).

## LOKOMOTORNI SUSTAV

Prema današnjim spoznajama osteoporozu i osteopeniji su uobičajeni simptomi AFB-a. U jednom istraživanju pomoću denzitometrije kostiju utvrđeno je da prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije 88 % bolesnika s klasičnim fenotipom AFB-a ima osteoporozu ili osteopeniju vrata femura ili lumbalne kralješnice (37). Rezultati spomenutih istraživanja su višestruko potvrđeni (38).

Jedan od čimbenika ovih promjena na kostima može biti učestala pojava nedostatka vitamina D među bolesnicima s AFB-om (oko 73 %). Mogući razlozi za to uključuju izbjegavanje izlaganja suncu zbog nepodnošenja vrućine, hipohidroze te malapsorpciju vitamina D u probavnoj cijevi. U uznapredovaloj bolesti bubrešta nedovoljna aktivacija u 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D također pridonosi manjku D vitamina (5,6). U bolesnika s uznapredovalom KBB potrebno je provesti nadomjesnu terapiju vitaminom D odnosno aktivnim oblikom vitamina D.

## GENITALNI SUSTAV

Istraživanje u kojem je ispitana reproduktivna sposobnost nije ustanovilo abnormalnosti u bolesnika s AFB-om (39). Međutim, u podskupini bolesnika s klasičnim fenotipom AFB-a bilo je 36 %

neplodnih muškaraca, što je bitno više u usporedbi s općom populacijom (7 %) (40). Biopsijom testisa u 2 neplodna muškarca s azospermijom i AFB-om ustanovljeno je uz pomoć optičkog i elektronskog mikroskopa da imaju depozite u Leydingovim stanicama (41).

Erektilna disfunkcija je relativno česta u muškaraca s AFB-om koji su stariji od 40 godina. U mladim bolesniku nešto se češće javlja prijapizam (4-6,42).

## DIJAGNOSTIČKA POTVRDA

Dijagnostiku i liječenje bolesnika s AFB-om bitno se poboljšalo proteklih godina, ali se unatoč tome na bolest najčešće posumnja kada već postoje njezine komplikacije odnosno TIA ili moždani udar, srčane tegobe i/ili KBB (43,44). Bolest još uvjek nije moguće izlječiti, ali se pomoću ENT-a i liječenja šaprom, kao i uz organ-specifičnu terapiju može usporiti tijek bolesti, poboljšati kvaliteta života bolesnika i produžiti njihov životni vijek. Međutim, raspoloživa terapija mnogo je uspješnija kada se započme u ranom stadiju bolesti odnosno kada još nije došlo do nepovratnog oštećenja pojedinih organskih sustava (45). Bez obzira što se radi o genetski prenosivoj bolesti vezanoj uz X kromosom treba imati u vidu da žene nisu samo prenositeljice bolesti, već i bolesnice (u pojedinačnim slučajevima jednakor teške kao muškarci s klasičnim oblikom AFB-a) (7,45,46).

Dijagnostički pristup uključuje, osim anamneze (osobne i obiteljske) i detaljnog fizikalnog pregleda, slikovnu dijagnostiku i analizu aktivnosti plazmatskog  $\alpha$ -Gal A, te kod žena i nekih muškaraca DNA sekvencioniranje (4-6,11,47).

Samo testiranje  $\alpha$ -Gal A aktivnosti dovoljno je za postavljanje dijagnoze u muških bolesnika, međutim, potvrda mutacije gena za enzim  $\alpha$ -Gal koja uzrokuje bolest važna je za utvrđivanje fenotipa bolesti, isključenja dobroćudnih polimorfizama koji razinu aktivnosti  $\alpha$ -Gal A u plazmi za testiranje pripadnika obitelji koji su izloženi riziku za AFB. U bolesnica je dokazivanje prisutnosti mutacije gena za enzim  $\alpha$ -Gal nužno jer je plazmatska aktivnost enzima često u granicama normale, iako je leukocitna aktivnost  $\alpha$ -Gal A niska (7). Enzimska aktivnost obično se mjeri u plazmi, leukocitima ili suhoj kapi krvi. Za bolesnike s mutacijom gena za enzim  $\alpha$ -Gal nepoznatog značenja potrebni su klinički, biokemijski ili histopatološki dokazi AFB-a da bi se ustanovila patogenetska priroda mutacije. U takvih bolesnika vrlo je važna obiteljska anamneza. „Zlatni standard“ raščlanjenja nove mutacije na zločudnu ili dobroćudnu su *in vitro* testovi ekspresije mutacije

(dostupni samo u specijaliziranim laboratorijima) (11,46). Također je potrebno procijeniti karakteristična klinička očitovanja AFB-a (neuropatska bol, KBB, kardiomiopatija). Dodatnu dijagnostičku informaciju u bolesnika ili bolesnica s mutacijama nepoznatog značenja i urednom (u žena) ili sniženom aktivnošću  $\alpha$ -Gal A omogućuje pronalazak povišenih razina Gb3 u plazmi i/ili urinu ili plazmatskih lizo-Gb3 ili njegovih analoga (4). Međutim, ulogu biomarkera u takvih bolesnika i bolesnica uvijek je potrebno potvrditi. Bolesnici s mutacijom nepoznatog značenja i urednom aktivnošću  $\alpha$ -Gal A nemaju AFB. U slučajevima kada nije moguće sa sigurnosti protumačiti značenje mutacije gena za Gb3 i/ili ne postoje jasni klinički znakovi AFB-a, preporuča se napraviti biopsiju bubrega ili srca. Dokaz lizosomalnog Gb3 nakupljanja iz tkiva bubrega i/ili srca ključan je za postavljanje dijagnoze AFB-a odnosno rješavanja nedoumice oko uvođenja ENT-a (4).

U pojedinaca koji ne pokazuju jasne moždane, srčane ili bubrežne simptome AFB-a na dijagnozu je moguće posumnjati na temelju karakteristične neuropatske boli, angiokeratoma i/ili intraepitelnih depozita u rožnici. Za neuropatiju malih živčanih vlakana karakteristični su bolovi u rukama i stopalima koji se običnojavljaju u djetinjstvu, a pojačavaju ih toplina i vrućica. Angiokeratomi su lokalizirani u nakupinama u području trupa, oko pupka i genitalija. Intraepitelni depoziti u rožnici prisutni su u većine bolesnika s klasičnim oblikom AFB-a, ali u diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti utjecaj nekih lijekova (npr. amiodaron, klorokin).

## PRAĆENJE BOLESNIKA

U dijagnosticiranje i kasnije praćenje bolesnika s potvrđenom dijagnozom AFB-a i oligo- ili asimptomatskim žena uključen je, trajno ili prigodno, tim liječnika različitih specijalnosti (neurolog, kardiolog, nefrolog, gastroenterolog dermatolog, pulmolog, otorinolaringolog, okulist, urolog, ginekolog, reumatolog, psihijatar).

Pri postavljanju dijagnoze potrebno je početno vrednovanje odnosno utvrđivanje stupnja možebitnog oštećenja svakog organskog sustava koji može zahvatiti bolest. Praćenje bolesnika koji se ne liječe ENT-om potrebno je uskladiti s geno/fenotipom bolesti i naručiti ih u određenim vremenskim razmacima kako bi se na vrijeme prepoznali znaci napredovanja bolesti. U bolesnika s kasnim nastupom AFB-a praćenje je zahtjevno, jer se sa životnom dobi povećava mogućnost nastanka nekih bolesti (npr. bubrežnih i srčano-krvotilnih, ali i drugih) neovisno o genetskoj mutaciji, a

moguće je i kasno ispoljavanje simptoma AFB-a. U tih bolesnika biopsija bubrega ili miokarda može pomoći u razrješenju dvojbe između bubrežnih i/ili srčanih simptoma zbog AFB-a ili drugih bolesti.

U bolesnika koji su na terapiji ENT-om ili šapronom potrebno je periodično procjenjivati utjecaj ENT na sve zahvaćene organske sustave. Početna biopsija tkiva, osobito bubrega, može poslužiti kao potencijalni biljeg za procjenu napredovanja ili poboljšanja bolesti.

Tablica 2.

*Preporučene pretrage za bolesnike s Anderson-Fabryjevom bolešću*

Opći podaci
<ul style="list-style-type: none"> <li>Osobna i obiteljska anamneza</li> <li>Klinički pregled</li> <li>Vitalni znaci</li> <li>Evaluacija боли (Brief Pain Inventory)*</li> <li>Kvaliteta života (SF-36 ili EQ-5D)*</li> <li>Procjena težine bolesti (npr. Mainz Severity Score Index)</li> </ul>
Srčano-krvotilni sustav
<ul style="list-style-type: none"> <li>Elektrokardiografija (EKG)</li> <li>24-satni EKG</li> <li>Ehokardiogram</li> <li>Ergometrija (prema potrebi)</li> </ul>
Mokračni sustav
<ul style="list-style-type: none"> <li>Glomerularna filtracija (npr. <math>^{51}\text{Cr}</math>-EDTA)</li> <li>24-satni urinarni klijens kreatinina</li> <li>24-satna urinarna ekskrecija albumina i/ili proteina</li> <li>24-satna urinarna ekskrecija Gb3</li> <li>Kap urina: omjer albumin:kreatinin</li> <li>Sediment urina</li> <li>Ultrazvuk bubrega</li> <li>Biopsija bubrega (na indikaciju)</li> </ul>
Živčani sustav
<ul style="list-style-type: none"> <li>MR mozga</li> <li>Kvantitativni sudomotorni aksonalni refleksni test (ako je dostupan)</li> <li>Elektromiogram pri klinički izraženoj neuropatiji</li> </ul>
Oči
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pregled procjepnom lampom (cornea verticillata)</li> <li>Retroilluminačija (Fabryjeva katarakta)</li> <li>Pregled retine (krvožilne nenormalnosti)</li> </ul>
Audiološki testovi
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tonski audiogram</li> </ul>
Laboratorijski testovi
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kompletna krvna slika</li> <li>Kreatinin i elektroliti</li> <li>Testovi jetrene funkcije</li> <li>Lipidogram</li> <li>Plazmatski Gb3</li> </ul>

\* Za djecu se preporuča upotrijebiti dobno-prilagođene ljestvice; primjerice Varney-Thompson za bol i KINDL za kvalitetu života.

Mutacija gena za  $\alpha$ -Gal A u heterozigotnih bolesnica za sada ne omogućuje predviđanje tijeka bolesti. Opcionito, preporuke za praćenje bolesnica jednake su kao i za bolesnike (jednom godišnje nakon početne procjene). Intervalli kontrola mogu, na temelju prosudbe liječnika, biti i dulji u asimptomskih bolesnica u kojih postoji dokaz da je inaktivacija X kromosoma rezultirala predominantnom ekspresijom divljeg tipa

gena za  $\alpha$ -Gal A. Za asimptomatske žene s mutacijama kasnog nastupa bolesti početna prosudba uznapredovalosti bolesti može biti vrlo ohrabrujuća te se takvim bolesnicama može preporučiti kontrole u razmaku dužem od jedne godine. Bez obzira što su kontrole rjeđe, one su bitne, budući da nedostatak simptoma pri početnoj procjeni ili kasnije tijekom praćenja ne omogućuju sigurnu prosudbu o dalnjem razvoju bolesti. Dobar primjer su bolesnice s AFB-om koje i bez HLK mogu razviti fibrozu miokarda. U tih bolesnica metoda izbora za prosudbu stanja srca je MR s gadolinijem. Nadalje, bez obzira što većina žena s AFB-om ima normalnu trudnoću, potreban je oprez, jer u nekim može doći do pojave ili pogoršanja proteinurije, a time do možebitnog oštećenja bubrežne funkcije. Osim toga, bolesnicama je uputno omogućiti genetsko savjetovanje.

Nakon postavljanja dijagnoze bolesnike treba kontrolirati svakih 12 mjeseci, što uključuje i testove za prosudbu kvalitete života i psihičko stanje, redovitost uporabe propisanih lijekova i fizikalni pregled (tablica 2). U slučaju da kod postavljanja dijagnoze nije napravljeno genetsko savjetovanje, treba ga napraviti tijekom prve kontrole.

U bolesnika s pretežno neurološkom simptomatologijom kontrolne pregledne treba obaviti svakih 12 mjeseci. Tom je prigodom potrebno napraviti neurološki pregled, provesti testiranje na bol, ispitati bolesnika o akroparestezijama, podnošenju topline i hladnoće, umoru, kao i simptomima karakterističnim za TIA-u i moždani udar. Ako se radi o bolesnicima s neuropatskom boli, algoritam praćenja potrebno je ustaviti individualno za svakog bolesnika (minimalno jednom godišnje). Karakteristično je da se neuropatska bol u bolesnika s AFB-om može starenjem spontano poboljšati, a do drugog ili trećeg desetljeća života i u potpunosti povući. Preporuka je da odrasli bolesnici s AFB-om, osobito prije primjene terapije, učine inicijalno MR snimanje mozga s T1, T2/FLAIR, ADC i DWI snimkama, uz MR cerebralnu angiografiju. Kontrolno snimanje provodi se svake tri godine, a ranije prema indikaciji. Svakih 12 do 24 mjeseca treba ispitati čimbenike rizika za aterosklerozu odnosno plazmatsku razinu kolesterola (ukupni, LDL, HDL), triglicerida, Lpa i homocisteina.

U bolesnika koji imaju palpitacije, stenokardije, poremećaj srčanog ritma ili povišeni krvni tlak potrebno je napraviti kardiološku kontrolu svakih 6 mjeseci. Kontrolni EKG, ehokardiografija 2-D s Dopplerom preporuča se svakih 12 mjeseci. U istom razdoblju treba ponoviti holter EKG kod bolesnika sa sumnjom na poremećaj srčanog ritma ili palpitacijama. Preporuča se napraviti MR srca svake 2 godine, a angiografiju, ako za to postoji klinička indikacija. U bolesnika sa značaj-

nom srčanom fibrozom koja u početku tipično zahvaća srednji sloj miokarda posterolateralne stijenke lijeve klijetke te se kasnije širi transmuralno s pridruženom fibrozom može se primjeniti MR s gadolinijem. Čini se da bi se u bolesnika s AFB-om imbibicija gadolinijem u kasnoj fazi mogla poklapati s razvojem HLK, dok je u bolesnica vidljiva i u odsutnosti očitog HLK.

U bolesnika s bubrežnim očitovanjem AFB-a potrebno je redovno kontrolirati biljege bubrežne funkcije odnosno serumski kreatinin, ureju, elektrolite, omjer kreatinina i albumina, kemijsku analizu mokraće, albuminuriju/proteinuriju, kao i druge nalaze, ako za to postoji indikacija. Učestalost kontroli ovisi o stadiju KBB. Svakih 3 mjeseca treba kontrolirati bolesnike s KBB stadij 1 ili 2 i proteinurijom  $>1$  g/dan, ili KBB stadij 4. Bolesnike s KBB stadij 3 treba kontrolirati svakih 6 mjeseci, a svakih 12 mjeseci bolesnike s KBB 1 ili 2 i proteinurijom  $<1$  g/dan.

Bolesnike s probavnim tegobama (bol u abdomenu nakon jela, nadutost, mučnina, povraćanje, proljev, gubitak apetita, mršavljenje) treba kontrolirati svakih 12 mjeseci. Endoskopija je indicirana, ako su tegobe stalne ili se pogorjavaju unatoč liječenju.

Bolesnike s respiratornim simptomima (suhi kašalj, sviranje u plućima, hropci, zaduha u naporu) treba kontrolirati svakih 12 mjeseci, a spirometriju treba napraviti ako postoji klinička indikacija.

Pregled specijalista za uho-grlo-nos preporuča se svakih 6 mjeseci, ako bolesnik ima zujanje u ušima, gubitak slухa ili vrtoglavicu. Audiometrija i timpanometrija indicirane su svakih 12 mjeseci.

Svakih 12 do 24 mjeseca preporuča se opći pregled okulista (vid, vidno polje, procjepna svjetiljka, direktna oftalmoskopija).

Tijekom prvog pregleda odnosno postavljanja dijagnoze AFB-a preporuča se ispitati gustoću kostiju (denzitometrija) i odrediti razinu 25(OH) vitamina D. Kontrolne analize ovise o indikaciji.

## ZAKLJUČAK

Anderson-Fabryjeva bolest je nakon Gaucherove bolesti najčešća LBN. Bolest se nasljeđuje X-vezano recessivno, a karakterizirana je smanjenom aktivnošću enzima α-Gal A zbog čega dolazi do nakupljanja glikosfingolipida (naročito Gb3) u lizosomima različitih stanicama. Radi se o složenoj multisistemskoj bolesti s uglavnom nespecifičnim simptomima koji obično počinju u djetinjstvu i adolescenciji. Napredovanje bolesti najčešće se očituje neurološkim, kardiološkim

i nefrološkim simptomima, koji se mijesaju s više ili manje izraženim simptomima i znakovima drugih organskih sustava. Izraženost simptoma uglavnom ovisi o očuvanoj aktivnosti enzima α-Gal A. Kako se radi o nasljeđivanju vezanom uz X kromosom, žene su uglavnom „prenositeljice“ bolesti što znači da u njih simptomi AFB-a mogu izostati. Međutim, u žena simptomi bolesti mogu biti manje ili jednak izraženi kao u muškaraca, što ovisi o ostanjoj aktivnosti enzima α-Gal A za koju je odgovoran X kromosom koji je aktiviran u procesu lionizacije (to može biti onaj s normalnim ili promijenjenim genom).

Dijagnoza bolesti temelji se na prepoznavanju simptoma, temeljitoj osobnoj i obiteljskoj anamnezi, detaljnog fizikalnom pregledu, slikovnoj i laboratorijskoj dijagnostici (u kojoj važnu ulogu ima analiza aktivnosti enzima α-Gal A u plazmi), te kod žena i nekih muškaraca na DNA sekvencioniranju. Ključno je dijagnosticirati bolesnike u ranom stadiju bolesti (dok još nije nastalo nepovratno oštećenje organa), jer se u tih bolesnika postižu najbolji rezultati liječenjem ENT-om i šapronom (u bolesnika s određenim mutacijama gena), kao i s organ-specifičnom terapijom.

U praćenje bolesnika s potvrđenom dijagnozom AFB-a i oligo- ili asimptomatskih žena uključen je, trajno ili prigodno, tim liječnika različitih specijalnosti. Njihov zadatak je da u bolesnika koji su na terapiji ENT-om ili šapronom prate rezultat liječenja. Nadalje, oni ovisno o specijalnosti određuju organ-specifičnu odnosno simptomsku terapiju i prate razvoj bolesti u oligo-simptomskih ili asimptomatskih bolesnika koji nisu liječeni s ENT-om ili šaprom. Danas postoje personalizirani obrasci praćenja bolesnika utemeljeni na specifičnim fenotipovima bolesti.

## LITERATURA

1. Fumić K, Barić I, Mrsić M, Maradini M. Lizosomske bolesti nakupljanja – suvremena dijagnostika i nove mogućnosti liječenja. Paediatr Croat 2004; 48 (Supl 1): 160-8.
2. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited diseases 8. izd. New York: McGrawHill, 2001.
3. Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. EMBO Mol Med 2009; 1: 268-79.
4. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE i sur. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease. Conclusions from a „Kidney disease: improving global outcomes“ (KDIGO). Controversies conference. Kidney Int 2017; 91: 284-93.
5. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 1-49.

6. Torra R, Ortiz A. Fabry disease: the many faces of a single disorder. *Clin Kidney J* 2012; 5: 379-82.
7. Kes P, Furić-Čurko V, Bašić Jukić N. Anderson-Fabry disease in females. *BANTAO J* 2014; 12: 20-6.
8. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ i sur. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Gen Metab* 2018; 123: 416-27.
9. Patel V, O'Mahony C, Hughes D i sur. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry disease. *Heart* 2015; 101: 961-6.
10. Hwu WL, Chien YH, Lee NC i sur. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G > A (IVS4+919G > A). *Hum Mutat* 2009; 30: 1397-405.
11. Bašić Kes V, Grbić N, Jurašić MJ i sur. Dijagnostika Anderson – Fabryeve bolesti. *Acta Med Croatica* 2018; 72: 363-8.
12. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M i sur. Anderson-Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multiorgan system involvement. *Genet Med* 2006; 8: 539-48.
13. Beiraõo I, Cabrita A, Torres M i sur. Anderson-Fabry disease: a rare disease that mimics common cardiac, neurological, renal, and other disorders: approach for the differential diagnosis and follow-up. *J Inb Error Metab Screen* 2016; 4: 1-11.
14. Moller AT, Jensen TS. Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 95-106.
15. Schiffmann R, Scott LJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr (Suppl)* 2002; 91: 48-52.
16. Devigilli G, Tognoli V, Penza P i sur. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008; 131: 1912-5.
17. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40: 788-94.
18. Bolsover FE, Murphy E, Cipolotti L i sur. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37: 177-87.
19. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA i sur. Depression in adults with Fabry disease: a common and underdiagnosed problem. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 943-51.
20. Wiedmann F, Sanchez-Nino MD, Politel J i sur. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 116.
21. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B i sur. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 842-6.
22. Niemann M, Herrmann S, Hu K i sur. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients. *JACC Cardiovascular Imaging* 2011; 4: 592-601.
23. Germain DP, Diebold B, Peyard S i sur. Aortic root dilatation is highly prevalent in male patients affected with Fabry disease and correlates with the presence of a megadoliche-ectatic basilar artery. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 300.
24. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C i sur. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(6): 327-36.
25. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A i sur. Prognostic indicators of renal progression in adults with Fabry disease. Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2220-8.
26. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M i sur. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008; 64: 550-5.
27. Hoffmann B, Schwartz M, Mehta A i sur. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1447-53.
28. Wilcox WR, Feldt-Rasmussen U, Martins AM i sur. Improvement of Fabry disease-related gastrointestinal symptoms in a significant proportion of female patients treated with agalsidase beta: data from the fabry Registry. *JIMD Rep* 2018; 38: 45-51.
29. Franzen D, Krayenbuehl PA, Lidove O i sur. Pulmonary involvement in Fabry disease: overview and perspectives. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 707-13.
30. Svensson CK, Feldt-Rasmussen U, Backer V. Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation – a systematic review. *Eur Clin Respir J* 2015; 2:10.3402/ecrj.v2.26721.
31. Odler B, Cseh A, Constantin T i sur. Long time enzyme replacement therapy stabilizes obstructive lung disease and alters peripheral immune cell subsets in Fabry patients. *Clin Respir J* 2017; 11: 942-50.
32. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U i sur. Severe lymphatic microangiopathy in fabry disease. *Lymphat Res Biol* 2003; 1: 185-9.
33. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK i sur. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain* 2007; 130: 143-150.
34. Suntjens EB, Smid BE, Biegstraaten M i sur. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis* 2015; 38: 351-8.
35. Orssaud C, Duffier JL, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmol Genet* 2003; 24: 129-39.
36. Fledelius HC, Sandfeld L, Rasmussen AK i sur. Ophthalmic experience over 10 years in an observational nationwide Danish cohort of Fabry patients with access to enzyme replacement. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: 258-64.
37. Germain DP, Benistan K, Boutourie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet* 2005; 68: 93-5.
38. Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK i sur. Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet Med* 2007; 9: 812-8.
39. Laney DA, Clarke V, Foley A i sur. The impact of Fabry disease on reproductive fitness. *JIMD Rep* 2017; 37: 85-97.

40. Elstein D, Altarescu G, Beck M, ur. Fabry disease. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2010.
41. Papaxanthos-Roche A, Deminiere C, Bauduer F i sur. Azoospermia as a new feature of Fabry disease. *Fertil Steril* 2007; 88: e15-e18.
42. Foda MM, Mahmood K, Rasuli P i sur. High-flow priapism associated with Fabry's disease in a child: a case report and review of the literature. *Urology* 1996; 48: 949-52.
43. Kes P, Bašić-Jukić N, Brunetta B. Anderson-Fabryjeva bolest – klinička slika i liječenje. *Medix* 2005; 11: 43-46.
44. Bašić-Jukić N, Kes P. Fabryjeva bolest. U: Galešić K (ur) i sur. Bolesti glomerula, primarne i sekundarne. Zagreb: Medicinska naklada, 2014, 279-84.
45. Bašić-Jukić N, Kes P, Mokos I, Čorić M. Do we need more intensive enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease? *Med Hypotheses* 2009; 72: 476-7.
46. Bašić-Kes V, Cesarić M, Zavoreo I i sur. Smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryeve bolesti. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 223-32.
47. Kes P, Bašić-Jukić N, Brunetta B, Jurić I. Anderson-Fabryjeva bolest. *Acta Med Croatica* 2006; 60: 55-8.

## SUMMARY

### DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH ANDERSON-FABRY DISEASE

V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3,5</sup> and P. KES<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Referral Centre for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, Center for Anderson-Fabry Disease, Zagreb, <sup>2</sup>School of Dental Medicine, University of Zagreb, Zagreb, <sup>3</sup>School of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University, Osijek, <sup>4</sup>School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb and <sup>5</sup>Academy of Medical Sciences of Croatia, Zagreb, Croatia

Anderson-Fabry disease (AFD) is an X-linked lysosomal storage disorder caused by mutations in the galactosidase (GLA) gene. Markedly reduced or absent activity of the  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A) enzyme results in progressive accumulation of glycolipids, primarily globotriaosylceramide (Gb3) in the circulation and a wide range of cells, tissues and organs, resulting in the development of a multisystem disorder. Affected patients are at a high risk of developing small-fiber neuropathy, mostly ischemic cerebrovascular stroke, chronic kidney disease, fibrotic cardiac disease resulting in rhythm and conduction disturbances, and progressive hypertrophic cardiomyopathy. Although the disease is X-linked, both males and females are affected. Diagnosing AFD requires high clinical suspicion, good physical examination, organ specific tests, and is confirmed by demonstrating low enzyme assays in homozygous males and gene typing in heterozygous females. Enzyme replacement therapy (ERT), oral chaperone therapy and adjunctive treatments can provide significant clinical benefit. However, much of the current literature report on outcomes after late initiation of ERT, once substantial organ damage has already occurred. In AFD patients, the success of management depends on personalized approach to care (reflecting the natural history of the specific disease phenotype), comprehensive evaluation of disease involvement prior to early ERT or chaperone initiation, and thorough routine monitoring for evidence of organ involvement in non-classic asymptomatic patients and response to therapy in treated patients. It is also very important to treat patients with adjuvant therapies for specific disease manifestations. Since AFD is a multisystem disease, the patients should be managed by an experienced multidisciplinary team. After initial evaluation, the frequency of follow-ups depends on clinical severity and involvement of different organs. The initial baseline assessment should be performed for both sexes. In women with confirmed diagnosis, organ involvement needs to be determined clinically. Asymptomatic women may be evaluated every 2 years by increasing the frequency to annual in adulthood, but symptomatic women should be monitored every 6 months, as recommended for men. Despite marked advances in patient care and improved overall outlook, there is the need for better understanding the pathogenesis of AFD and to determine appropriate age to initiate therapy in all types of patients. The need to develop more effective specific therapies was also emphasized.

**Key words:**  $\alpha$ -galactosidase A, Anderson-Fabry disease, chaperone therapy, diagnosis, enzyme replacement therapy, follow-up, globotriaosylceramide, multisystem disorder

# TENZIJSKA GLAVOBOLJA IZ ASPEKTA JAVNOZDRAVSTVENOG PROBLEMA I MOGUĆNOSTI ZBRINJAVANJA

MARINA TITLIĆ<sup>1,2</sup>, MARIO MIHALJ<sup>1,2</sup>, PETAR FILIPOVIĆ-GRČIĆ<sup>1,2</sup>, ANA ĆURKOVIĆ KATIĆ<sup>1</sup>  
i ANA FILIPOVIĆ-GRČIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Klinički bolnički centar Split, Klinika za neurologiju i* <sup>2</sup>*Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet Split,  
Hrvatska*

**Uvod:** Tenzijska glavobolja (TTH) spada u skupinu primarnih glavobolja. Nastanak boli nije posve jasan kao ni patofiziološki proces nastanka boli. Glavobolja može biti epizodična (trajanje boli do 15 dana) ili kroničnog (trajanje boli 15 ili više dana) tipa. **Cilj:** Cilj ovog rada je procjena javnozdravstvenog problema tenzijske glavobolje kao i mogućnosti adekvatnog liječenja i profilakse tenzijske glavobolje. **Metode:** Za ovo ispitivanje koristili smo bazu podataka *Pub med* uzimajući pojmove; tenzijska glavobolja, prevalencija i liječenje (*tension type headache, prevalence, therapy*). **Rezultati:** Učestalost TTH značajno oscilira u ovisnosti o socioekonomskim uvjetima, a moguće i o rasnim razlikama. Učestalost raste sa životnom dobi. Češće se javlja kod žena. Liječi se analgeticima i nesteroidnim antireumaticima. Profilaksa kronične TTH provodi se primjenom amitriptilina, mirtazapina, venlafaksina. U slučaju potrebe uključuje se druga linija profilakse koja obuhvaća klonipramin, maprotilin i mianserin. Uz to koriste se i nemedikamentne mogućnosti liječenja kao što su akupunktura, *biofeedback metode*, kognitivno-bihevioralno liječenje, relaksacijski treninzi. **Raspisava:** Tenzijska glavobolja je relativno čest javno-zdravstveni problem u suvremenom svijetu čiji patofiziološki mehanizam nije posve rasvijetljen. Smatra se da je ova glavobolja multifaktorski uvjetovana. Osim epizodične glavobolje značajno veći problem je kronična tenzijska glavobolja koja zahtijeva kontinuiranu profilaksu. Nemedikamentne metode profilakse TTH su nedovoljno istražene i zahtijevaju kliničko-znanstvenu evaluaciju. **Zaključak:** U suvremenom svijetu tenzijska glavobolja, posebno kronična TTH, je javnozdravstveni problem koji treba zbrinjavati na adekvatan način. Uz široku lepezu medikamentne terapije nameću se i pomoćne metode liječenja koje treba dodatno evaluirati.

**Ključne riječi:** tenzijska glavobolja, epizodična, kronična, učestalost, liječenje

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Marina Titlić, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar Split  
Spinčićeva 1  
21 000 split, Hrvatska  
E-pošta: marina.titlic@gmail.com

## UVOD

Tenzijska glavobolja spada u skupinu primarnih glavobolja, nedovoljno poznatog uzroka. Rizik nastanka ove primarne glavobolje nije jasno definiran kao ni tijek bolesti. Internacionalno udruženje za glavobolju klasificiralo je glavobolje u primarne i sekundarne. Posebnu pažnju pridaje klasifikaciji tenzijskih glavobolja, tzv. *Tension-Type Headache* (TTH). Prema toj klasifikaciji TTH se s obzirom na učestalost pojavljivanja dijeli na epizodne tenzijske glavobolje, učestale-epizodične tenzijske glavobolje te kronične tenzijske glavobolje. Nadalje, epizodične TTH dijeli se s obzirom na perikranijsku napetost. Epizodične tenzijske glavobo-

lje mogu biti rijetke (do 12 dana/godišnje) i učestale epizodične TTH koje se češće javljaju i duže traju (<15 dana/mjesec). Kronične TTH traju 15 ili više dana/mjesec (tablica 1). Kronična TTH značajno umanjuje kvalitetu života (QOL) oboljelog zbog intenziteta boli kao i trajanja bolnog sindroma. Uz to, diferencira se i moguća TTH kao epizodična i kronična (1-4).

Tablica 1. Vrste tenzijske glavobolje (TTH)

Tenzijska glavobolja; pod-tip	Trajanje glavobolje (d/mj)*
Epizodična glavobolja	≤12 d/god.**
Učestala epizodična glavobolja	<15
Kronična tenzijska glavobolja	≥15

\*dan/mjesec, \*\*dan/godinu

Dijagnostički kriteriji za TTH su kliničke karakteristike te isključivanje drugih mogućih uzroka neuro-radiološkim pretragama. TTH se prezentira tipičnom kliničkom prezentacijom, po čemu se razlikuje od drugih vrsta glavobolja, posebno od migrenске glavobolje. Glavobolja obično traje od 30 minuta do 7 dana, najčešće je to obostrana bol glave, osjećaj pritiska ili „svrdlanja“, nema osjećaja pulzacije. To je bol srednjeg intenziteta i ne pojačava se tijekom rutinskih fizičkih aktivnosti kao što su hodanje ili penjanje stepenicama. Za razliku od migrenskih glavobolja nema mučnine ni povraćanja kao ni fono- i/ili fotofobije (5-6). Predmet našeg interesa je učestalost TTH i mogućnosti liječenja.

## METODE

Za ovo ispitivanje koristili smo bazu podataka *Pub med* uzimajući pojmove; tenzijska glavobolja, prevalencija i liječenje (*tension type headache, prevalence, therapy*). Pretražujući bazu podataka *Pub med* pod nazivom „*Tension Type Headache*“ pronašli smo 3564 članka, od čega je prvi članak objavljen daleke 1947. godine pod nazivom psihogena glavobolja. Do danas se održalo mišljenje da su psihogene smetnje čest uzrok tenzijske glavobolje. Prevalenciju tenzijske glavobolje objašnjava 1119 članaka, a terapijom 1703 članka na *Pub med*-u.

## REZULTATI

Svjetsko udruženje za glavobolju u suradnji sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom provelo je studije procjene učestalosti glavobolje u svijetu. Prema tim ispitivanjima 38 % stanovništa ima tenzijsku glavobolju, odnosno 46 % odrasle populacije. Učestalost TTH varira u raznim studijama: od 21,7 % do 86,5 % tijekom jedne godine, odnosno tijekom životnog razdoblja od 12,9 % do 78 % (7). Učestalost TTH u svijetu značajno varira od države do države i od kontinenta do kontinenta. Prema nekim procjenama čak 2/3 kroničnih glavobolja su tenzijske glavobolje (8). Razmatrajući diferencijalnu dijagnostiku boli glave i procjenjujući moguće uzroke glavobolje, temeljem kliničke slike i dijagnostičke obrade, istraživanja procjenjuju visoku učestalost tenzijskih glavobolja i to od 46 % do 78 % (9-11). Istraživanja u SAD-u pokazuju učestalost tenzijske glavobolje od 32 % (12). Smatra se da 38,3 % tenzijskih glavobolja pripada epizodičkom tipu tenzijskih glavobolja, te 2,2 % kroničnom tipu tenzijske glavobolje (13,14). Istraživanja širom svijeta pokazala su učestalost kronične tenzijske glavobolje 2 % do 3 %, od čega značajni udio bolesnika ima pozitivnu obiteljsku povijest bolesti (15). Epizodične tenzijske glavobolje (ETTH) češće se javljaju kod žena u odnosu na muškarce (5:4). Porastom životne dobi, u 30-im go-

dinama života, tenzijska glavobolja u dijelu bolesnika postaje kronična TTH, s najvećom učestalošću od 40. do 49. godine života, te postupnim padom učestalosti glavobolje s dobi u oba spola (14,16). Prema rezultatima istraživanja učestalost TTH u Japanu je 21,7 %/ godina (17). Učestalost ove vrste glavobolje u Europi je visoka, dok je u Africi izrazito niska (18). Istražujući učestalost TTH u Novom Zelandu zamijećena je veća učestalost glavobolje s porastom životne dobi uz vrhunac učestalosti od 30. do 39. godine života. Učestalost glavobolje u dvadesetim godinama života je 11,1 %, da bi u 30-im godinama učestalost glavobolje porasla na 17,5 % (19,20). ETT su značajno češće zastupljene u odnosu na kronične TTH, i to 87,2 % prema 2,6 % (21). Istraživanja su pokazala da učestalost TTH varira prema spolu i to žene prema muškarcima od 1,16:1 do 3:1 (21-23). Norveške studije učestalosti TTH također upućuju na veću pojavnost ove glavobolje s porastom životne dobi. Ove studije navode učestalost TTH od 18,0 % do 21,9 %. (24,25). U populaciji adolescenci Njemačke zabilježena je učestalost TTH od 15,7 % (dječaci 14,5 % i djevojčice 16,9 %) (26).

Tenzijačka glavobolja (TTH) je najučestaliji oblik glavobolje koju je ponekad vrlo teško liječiti. Kako je TTH multifunkcijski uzrokovana primjenjuju se različiti oblici terapijskih postupaka ovisno o mogućim uzrocima ove nespecifične boli. Najčešće se primjenjuje prva linija liječenja boli analgeticima i nesteroidnim antireumaticima. U primjeni su Ibuprofen u dozi od 200-800 mg, Ketoprofen u dozi od 25 mg, Aspirin 500-1000 mg, Naproxen 375-550 mg, Diclofenac 12,5-100 mg, Paracetamol oralna terapija od 1000 mg, Caffetin comb 65-200 mg (27) (tablica 2).

Tablica 2.  
*Medikamentna terapija u liječenju tenzijskog tipa glavobolje (TTG)*

Lijekovi Doza lijeka
Ibuprofen tbl 200-800 mg
Ketoprofen tbl 25 mg
Aspirin tbl 500-1000 mg
Naproxen tbl 375-550 mg
Diclofenac tbl 12,5-100 mg
Paracetamol tbl 500-1000 mg
Caffetin tbl 65-200mg

U prevenciji glavobolja pokušavaju se koristiti riboflavin, koenzim Q10, magnezij, omega-3 nezasićene masne kiseline, masaže, utopljavanje (28). Kod kroničnog oblika TTH primjenjuje se i profilaksa i to amitriptilin u dozi od 30-75 mg, mirtazapin od 30 mg, venlafaksin u dnevnoj dozi od 150 mg, te klomipramin u dnevnoj dozi 75-150 mg, maprotilin u dozi od 75 mg i mianserin u dozi od 30-60 mg (27). Prema postojećim smjernicama profilakse TTH prednost se daje amitriptilinu, u drugoj liniji liječenja koriste se mirtazapin i venlafaksin; ako prethodne dvije linije liječenja ne daju

učinka u trećoj liniji liječenja koristi se klonipramin, maprotilin i mianserin (27,29).

U procesu profilakse TTH od znatne pomoći je i nefarmakološka terapija koja je nadomjestak za farmakološki terapijski proces liječenja. Koriste se EMNG *biofeedback* metoda, kognitivno-bihevioralno liječenje, relaksacijski treninzi, psihoterapijski tretmani i akupunktura. Navedene nefarmakološke metode pokazale su primjetnu učinkovitost u liječenju kronične TTH (27,30-32). *Biofeedback* trening metoda u tretmanu TTH pokazuje učinkovitost ali za sada se sve spoznaje temelje na pojedinačno objavljenim probnim studijama (31,33-36).

## RASPRAVA

Tenzijačka glavobolja klasificira se u primarne glavobolje. Uzrok boli je nedovoljno poznat, smatra se da je bol multifaktorski uzrokovana. Prema postojećoj međunarodnoj klasifikaciji tenzijačke glavobolje (TTH) dijeli se prema danima trajanja boli na epizodične (do 15 dana/mjesec) i kronične TTH (bol koja traje 15 i više dana/mjesec) (1-4). Dijagnoza TTH postavlja se temeljem kliničkih karakteristika boli glave uz isključivanje drugih mogućih sekundarnih uzroka glavobolje (6).

Pretražujući bazu podataka *Pub med*, do svibnja 2018. godine, pronašli smo 3564 reference koje koriste termin „*Tension Type Headache*“. Prevalenciju tenzijačke glavobolje objašnjava 1119 članaka, a terapijom se bave 1703 članka na *Pub med*-u.

Prema studijskim procjenama učestalost TTH značajno oscilira, prema nekim studijama od 21,7 % do 86,5 % (7). Treba uzeti u obzir da postoje razlike u modeliranju studija kao i kriterijima za dijagnozu TTH. Međutim, neka istraživanja su pokazala je čak 2/3 svih kroničnih glavobolja tenzijačkog tipa (8). Ovaj tip glavobolje je učestaliji u razvijenim zemljama svijeta kao što su SAD, zapadna Europa (15,18-20). Navedeno možemo objasniti socioekonomskim prilikama i stresnom načinu života u razvijenim zemljama kao i mogućnostima dijagnostičkih postupaka i svješću o mogućnostima liječenja boli. Razvijeniji zdravstveno-ekonomski sustavi omogućuju svojim građanima dijagnostičke i terapijske postupke koji nisu u svijetu svima dostupni. Sva provedena istraživanja pokazuju veću učestalost TTH u žena u odnosu na muškarce (21-24) u različitim omjerima uz prevladavajući bol u srednjoj životnoj dobi (25,26). Žene imaju češće tenzijačku glavobolju što možemo opravdati njihovim češćim psihogenim tegobama i anksioznim poremećajima kao i većom učestalošću cervikogenih oštećenja, osobito u žena srednje životne dobi.

Prema svim istraživanjima tenzijačka glavobolja je multifaktorski uvjetovana. Temeljem toga je patofiziologija nastanka boli nejasna. Možemo tek pretpostaviti da se radi o nekoliko patofizioloških procesa koji kao krajnji rezultat imaju nastanak specifične mukle boli glave, više u potiljku uz osjećaj „stezanja i pritiska“. U liječenju akutne boli najčešće se koristimo anageticima i nesteroidnim antireumaticima (27) što je ujedno i najčešći izbor liječenja u epizodičnim oblicima tenzijačke glavobolje. Kronične tenzijačke glavobolje su kompleksan problem zbog složene patofiziologije nastanka koja je najvećim dijelom nejasna i zbog toga je teško procijeniti adekvatan profilaktički tretman. Profilaksa kronične TTH temelji se na primjeni amitriptilina, mirtazapina, venlafaksina. U slučaju potrebe uključuje se druga linija profilakse koja obuhvaća klonipramin, maprotilin i mianserin (27,29). Navedene terapijske mogućnosti uglavnom su s relativnim učinkom i često je potrebno kombinirati više preporučenih mogućnosti liječenja. Stoga se postavlja pitanje potrebe daljnje klasifikacije tenzijačkih glavobolja, posebno kroničnih oblika TTH, ovisno o mogućim uzrocima nastanka boli odnosno patofiziologije boli pa time i izbora adekvatne terapije. Medikamentna terapija često nije dovoljna te se uključuje i akupunktura, *biofeedback* terapija i psihoterapijski tretmani ovisno o mogućim osnovnim uzrocima nastanka glavobolje. Navedene metode liječenje pokazuju dobar učinak kod dijela bolesnika pa je potrebno o njima adekvatno promišljati. Za navedene dodatne metode zbrinjavanja TTH postoje tek probne studije koje su nedovoljne i potrebna su opsežnija kliničko-znanstvena istraživanja i procjene učinkovitosti tih oblika liječenja za pojedine oblike TTH.

## ZAKLJUČAK

Tenzijačka glavobolja je učestala bolest suvremenog razvijenog svijeta. Prema klasifikaciji dijeli se na epizodičnu i kroničnu TTH. Epizodična TTH liječi se analgeticima i nesteroidnim antireumaticima. Kronična oblik TTH temelji se na liječenju akutno nastale bolne atake te profilaktičnom liječenju čitavim spektrom lijekova. Izbor profilakse usmjeren je prema mogućim patofiziološkim procesima nastanka boli. Uz to se koristi i nemedikamentna profilaktična terapija TTH čiju ulogu tek treba rasvijetliti širim kliničko-znanstvenim istraživanjima.

## LITERATURA

1. Headache Classification Committee of International Headache Society: International Classification of Headache Disorders. Cephalgia 2013; 33(9): 659-64.

2. Headache Classification Committee of the International Headache Society: International Headache Society. *Cephalgia* 2018; 38(1): 1-211.
3. Cady R, Schreiber C, Farmer K, Sheftell F. Primary headaches: a convergence hypothesis. *Headache* 2002; 42(3): 204-16.
4. Manzoni GC, Torelli P. Headache screening and diagnosis. *Neurol Sci* 2004; 25(Suppl 3): S255-7.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalgia* 1988; 8(Suppl 7): 1-96.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalgia* 2004; 24(Suppl 1): 9-160.
7. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R i sur. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalgia* 2007; 27(3): 193-210.
8. Sakuta M. Tension-Type headache. *JMAJ* 2004; 47(3): 130-4.
9. Bigal ME, Lipton RB, Stewart WF. The epidemiology and impact of migraine. *Neurol Neurosci Rep* 2004; 4(2): 98-104.
10. Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin Neurol* 2010; 30(2): 107-19. Epub 2010 Mar 29.
11. Stovner L, Hagen K, Jensen R i sur. The global burden of headache a documentation of headache prevalence and disability worwide. *Cephalgia* 2007; 27(3): 193-210.
12. Lipton R, Diamond S, Reed M i sur. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41(7): 638-45.
13. Kaniecki RG. Tension-type headache. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012; 18(4): 823-34.
14. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998; 279(5): 381-3.
15. Stovner L, Hagen K, Jensen R i sur. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalgia* 2007; 27(3): 193-210.
16. Crystal S, Robbins M. Epidemiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14(16): 449-54.
17. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y i sur. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 2004; 44(1): 8-19.
18. Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS i sur. The prevalence of headache may be related with the latitude: a possible role of Vitamin D insufficiency? *J Headache Pain* 2010; 11(4): 301-7.
19. Waldie KE, Buckley J, Bull PN, Poulton R. Tension-type headache: A life-course review. *J Headache Pain Manag* 2015; 1(12): 1-9.
20. Waldie KE, McGree R, Reeder Al, Poulton R. Associations between frequent headaches, persistent smoking, and attempts to quit. *Headache* 2008; 48: 545-52.
21. Waldie KE, Welch D. Cognitive function in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 454-60.
22. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: A population-based follow-up study. *Neurology* 2005; 65: 580-5.
23. Sahler K. Epidemiology and cultural difference in tension type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16: 525-32.
24. Jacobsen BA, Dyb G, Hagen K i sur. The Nord-Trondelag Health Study shows increased prevalence of primary recurrent headaches among adolescents over a four-year period. *Scand J Pain* 2018; 2(3): 148-52.
25. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL i sur. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trondelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study. *Cephalgia* 2004; 24(5): 373-9.
26. Bendtsen K, Vennemann M, Pfaffenrath V i sur. Headache prevalence among adolescents—the German DMKG headache study. *Cephalgia* 2007; 27(4): 347-54.
27. Bendtsen L, Evers S, Linde M i sur. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1318-25.
28. Rajapakse T, Pringsheim T. Nutraceuticals in migraine: A summary of existing guidelines for use. *Headache* 2016; 56(4): 808-16.
29. Becker WJ, Findlay T, Moga C i sur. Guideline for primary care management of headache in adults. *Can Fam Physician* 2015; 61: 670-9.
30. Bendtsen L, Jensen R. Pharmacological and non-pharmacological management of Tension-type Headache. *Eur Neurol Rev* 2008; 3: 119-22.
31. Šećić A, Cvjetičanin T, Bašić Kes V. Biofeedback training and tension-type headache. *Acta Clin Croat* 2016; 55: 156-60.
32. Bendtsen L, Evers S, Linde M i sur. EFNS guideline on the treatment of tension-type headadche-report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17(11): 1318-25.
33. Sorokina ND, Selitskii GV, Terementseva ES. Effectiveness of different biofeedback therapies of tension headache. *Zh Nervrol Psichiatr* 2014; 114(3): 29-33.
34. Kubik A, Biedron A. Neurofeedback therapy in patients with acute and chronic pain syndromes – literature review and own experience. *Przegl Lek* 2013; 70(7): 440-2.
35. Tornoe B, Skov L. Computer animated relaxation therapy in children between 7 and 13 years with tension-type headache: a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2012; 37(1): 35-44.
36. Kropp P, Niederberger U. Biofeedback for headaches. *Schmerz* 2010; 24(3): 279-88.

## S U M M A R Y

### TENSION-TYPE HEADACHE FROM THE ASPECTS OF PUBLIC HEALTH ISSUES AND TREATMENT POSSIBILITIES

M. TITLIĆ<sup>1,2</sup>, M. MIHALJ<sup>1,2</sup>, P. FILIPOVIĆ-GRČIĆ<sup>1,2</sup>, A. ĆURKOVIĆ KATIĆ<sup>1</sup>  
and A. FILIPOVIĆ-GRČIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Split University Hospital Centre, Department of Neurology and*

<sup>2</sup>*University of Split, School of Medicine, Split, Croatia*

**Introduction:** Tension-type headache (TTH) belongs to the group of primary headaches. The pain origin is not completely clear, nor is the pathophysiological process of its occurrence. The headache may be of episodic (lasting for up to 15 days) or chronic (lasting for 15 or more days) type. **Aim:** The aim of the study was to assess public health issues of TTH and the possibilities of its appropriate treatment and prophylaxis. **Methods:** In this research, we used the PubMed database and the words ‘tension-type headache, prevalence and therapy’. **Results:** The TTH prevalence significantly oscillates depending on socioeconomic conditions and, possibly, race differences. The prevalence increases with age. It is more common in women. It is treated with analgesics and nonsteroidal antirheumatic agents. Chronic TTH prophylaxis includes amitriptyline, mitrazapine and venlafaxine. When necessary, second-line prophylaxis that includes clomipramine, maprotiline and mianserin is administered. Besides these, non-medicamentous treatment methods such as acupuncture, biofeedback, cognitive-behavioral treatment and relaxation trainings are also used. **Discussion:** In the modern world, TTH is a relatively often public-health issue the pathophysiological mechanism of which has not been clarified yet. This headache is deemed to be of multifactorial cause. Besides episodic headaches, a much greater problem is chronic TTH that requires continuous prophylaxis. The non-medicamentous methods of TTH prophylaxis are insufficiently researched and require clinical scientific evaluation. **Conclusion:** In the modern world, TTH, especially chronic TTH, makes a public-health issue that is to be adequately treated. Besides the wide variety of medicamentous therapies, required are also auxiliary treatment methods that need to be additionally evaluated.

**Key words:** tension-type headache, episodic, chronic, prevalence, treatment



# SPECIFIČNOSTI KOAGULACIJE I REGIONALNE ANESTEZIJE KOD TRUDNICA

KREŠIMIR REINER, LJILJANA MIHALJEVIĆ i SLOBODAN MIHALJEVIĆ<sup>1</sup>

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode, Zavod za anesteziologiju i intenzivno liječenje i <sup>2</sup>Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska*

U nemalom broju trudnica mogu biti prisutni poremećaji koagulacijskog sustava koje je nužno poznavati s obzirom da su centralna neuroaksijalna analgezija i anestezija glavne anestezioleške tehnike u zbrinjavanju porođajne boli te boli tijekom carskog reza. Epiduralni i spinalni hematom su rijetke, ali kobne komplikacije spomenutih postupaka. U trudnica s poremećajima koagulacije potrebno je na individualnoj razini procijeniti korist te potencijalne komplikacije centralnih neuroaksijalnih blokova.

*Ključne riječi:* regionalna anestezija, trudnoća, koagulacija

*Adresa za dopisivanje:* Krešimir Reiner, dr. med.  
Klinika za ženske bolesti i porode  
Zavod za anesteziologiju i intenzivno liječenje  
Petrova 13  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Mob: 091 761 53 64;  
E-pošta: kreso.reiner@gmail.com

## UVOD

Trudnoća se smatra kompenziranim hiperkoagulabilnim stanjem. Međutim, u nemalog broja trudnica mogu biti prisutni poremećaji koagulacijskog sustava koje je nužno poznavati s obzirom da su centralna neuroaksijalna analgezija i anestezija glavne anestezioleške tehnike u zbrinjavanju porođajne boli te boli tijekom carskog reza, a epiduralni i spinalni hematom su rijetke, ali kobne komplikacije spomenutih postupaka.

## TEHNIKE IZVOĐENJA CENTRALNIH NEUROAKSIJALNIH BLOKOVA

Identifikacija spinalnog ili epiduralnog prostora postiže se spinalnom igлом čija veličina varira između 22 i 29 G, to jest epiduralnom iglom čiji se raspon veličine kreće između 16 i 19 G. Najčešće korištena spinalna igla kod trudnica je veličine 27 G, a najčešće je korištena epiduralna igla od 18 G. U literaturi ne postoji podatak o povećanom riziku nastanka spinalnog ili epiduralnog hematoma primjenom igala većeg promjera, kao što ne postoji podatak o različitim rizicima za nastanak hematoma primjenom različitih tehnika identifikacije spinal-

nog ili epiduralnog prostora. Međutim, za spomenuti je kako su ponavljani pokušaji identifikacije epiduralnog prostora, pomicanje roditelje tijekom izvođenja postupka, kao i manje kliničko iskustvo anestezijologa koji izvodi postupak rizični faktori za punkciju dure te posljedično razvoj postpunkcijske duralne glavobolje.

Izuzev različitih promjera, spinalne i epiduralne igle međusobno se razlikuju s obzirom na oblik vrha igle. Najčešće korištena epiduralna igla jest Tuohyeva igla s atraumatskim i zaobljenim vrhom, dok se od spinalnih igala najčešće koristi Whitacreova igla. Kao i u slučaju promjera spinalnih i epiduralnih igala, oblik vrha igle nema nikakvog utjecaja na vjerojatnost razvoja hematoma (1).

## TROMBOCITOPENIJA U TRUDNOĆI

Koncentracija i aktivnost većine faktora koagulacije povećani su za vrijeme trudnoće zbog čega se trudnoća smatra kompenziranim hiperkoagulabilnim stanjem. Međutim, u nemalog broja roditelja moguće su abnormalnosti koagulacijskog sustava koje su ponajprije vezane s niskim brojem trombocita te primjenom an-

tikoagulacijskih lijekova. Pad koncentracije trombocita tijekom trudnoće smatra se posve fiziološkim te je posljedica hemodilucije zbog povećanja volumena plazme. Međutim, u 6-10 % trudnica prisutna je trombocitopenija koja se definira kao pad koncentracije trombocita ispod  $150 \times 10^9/L$ . U otprilike 81 % slučajeva, uzrok trombocitopenije u trudnoći jest gestacijska trombocitopenija. Spomenuta dijagnoza smatra se dijagnozom isključenja. Dakle, vjerojatnost gestacijske trombocitopenije je veća ako je pad koncentracije trombocita blag do umjeren (koncentracija trombocita veća od  $70 \times 10^9/L$ ) te ako nema anamnestičkih podataka o simptomskom krvarenju, gestacijskoj trombocitopeniji u prošlim trudnoćama te ako se koncentracija trombocita vratila na normalnu vrijednost 2 do 12 tjedana nakon porođaja. U sklopu gestacijske trombocitopenije, koncentracija trombocita rijetko pada na vrijednosti niže od  $110 \times 10^9/L$  te se opisano stanje ne smatra rizičnim čimbenikom za nastanak spinalnog ili epiduralnog hematomu. Ostali, rijedi uzroci trombocitopenije u trudnoći, uključuju preeklampsiju, HELLP sindrom, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, idiopatsku trombocitopeničnu purpuru, sepsu te akutnu masnu jetru u trudnoći. Trombocitopenija je prisutna u 15 do 20 % slučajeva preeklampsije. U trudnica s preeklampsijom i koncentracijom trombocita manjom od  $100 \times 10^9/L$  moguće su dodatne abnormalnosti koagulacijskog sustava te se u opisanim slučajevima preporuča učiniti dodatna koagulacijska testiranja (PV, APTV, INR) prije izvođenja centralnih neuroaksijalnih blokova.

Rutinsko određivanje koncentracije trombocita u mnogim medicinskim ustanovama kod svake trudnice prije samog porođaja, u sklopu kompletne krvne slike, jest kontroverzno zbog nedostatka kliničkih dokaza koji bi ukazivali u prilog navedenoj praksi. Anestezio-loška odluka o utvrđivanju broja trombocita kod svake pojedine trudnice trebala bi biti individualna i temeljiti se na anamnezi pacijentice, fizikalnom pregledu te kliničkim znakovima (2-6). Prema većini smjernica rutinsko određivanje broja trombocita nije potrebno kod zdravih trudnica koje nisu na terapiji antikoagulacijskim i/ili antiagregacijskim lijekovima te imaju negativnu anamnezu patoloških krvarenja (7). Nadalje, veoma čest problem u svakodnevnoj praksi opstetričke anesteziolijke jest pitanje minimalne sigurnosne granice koncentracije trombocita za izvođenje centralnih neuroaksijalnih blokova. Većina anestezioologa se slaže kako je izvođenje centralnih neuroaksijalnih blokova sigurno kod koncentracije trombocita veće od  $100 \times 10^9/L$ , kao što se većina anestezioologa slaže kako je izvođenje centralnih neuroaksijalnih blokova nesigurno kod koncentracije trombocita manje od  $50 \times 10^9/L$ . Dakle, prisutna je „siva zona“ za koncentracije trombocita između  $50$  i  $100 \times 10^9/L$ . Smjernice Britanskog instituta za standarde u hematologiji navode kako je koncentracija trombocita veća od  $80 \times$

$10^9/L$  sigurna za izvođenje centralnih neuroaksijalnih blokova. Za naglasiti je kako je donja sigurnosna granica koncentracije trombocita za izvođenje centralnih neuroaksijalnih blokova i dalje klinička nepoznanica, osobito ako se uzme u obzir niz pojedinačnih prikaza slučajeva sigurne funkcije epiduralnog prostora kod rođilja s preeklampsijom i ekstremno niskim koncentracijama trombocita ( $< 50 \times 10^9/L$ ) (8).

## ANTIKOAGULACIJSKI LIJEKOVI

Osim broja trombocita svaki anestezioolog mora biti upoznat s povećanim rizicima krvarenja u trudnica koje su na terapiji antikoagulacijskim i/ili antiagregacijskim lijekovima. Smjernice različitih stručnih društava navode minimalna razdoblja nakon uzimanja spomenutih lijekova kada je aplikacija centralnih neuroaksijalnih blokova sigurna. Primjerice, aplikacija centralnog neuroaksijalnog bloka je sigurna, ako je od posljednje profilaktičke doze niskomolekularnog heparina prošlo 10 do 12 sati. Također, smatra se kako terapija aspirinom, kao i terapija nesteroidnim protuupalnim lijekovima, nije nikakva kontraindikacija ni dodatne mjere opreza za izvođenje centralnih neuroaksijalnih blokova. Terapiju novim oralnim antikoagulansima potrebno je ukinuti 48 do 96 sati prije izvođenja centralnog neuraksijalnog bloka, kada je u pitanju terapija dabigatrano, to jest 18 do 48 sati kada je u pitanju terapija direktnim inhibitorima faktora X. Neophodno je pridržavati se spomenutih vremenskih intervala i prije elektivnih kirurških zahvata. U slučaju hitnog kirurškog zahvata reverzija učinka dabigatrana može se postići intravenskom primjenom idarucizumaba (4,7). Riječ je o sintetskom monoklonalskom antitijelu koje se veže za faktor II s puno većim afinitetom od dabigatrana te time onemogućava njegov antikoagulacijski učinak (9). Koncentrat protrombinskog kompleksa moguće je primijeniti, za reverziju antikoagulacijskog učinka, u slučaju hitnog kirurškog zahvata u pacijenata na terapiji direktnim inhibitorima faktora X (10). Neophodno je da svaki anestezioolog bude upoznat sa spomenutim smjernicama i mjerama opreza u pacijenata na terapiji antikoagulacijskim lijekovima kao i s mogućnostima reverzije učinka antikoagulacijskih lijekova u slučaju hitnog i neodgovornog kirurškog zahvata.

U kontekstu koagulacijskih poremećaja za vrijeme trudnoće valja spomenuti i uređaje „point of care“ (TEG, ROTEM) koji su posljednjih godina u sve široj upotrebi. Međutim, ne postoje konkretnе preporuke i smjernice za detekciju i/ili korekciju koagulacijskih abnormalnosti upotrebom spomenutih uređaja prije izvođenja centralnih neuroaksijalnih blokova kod trudnica.

## ZAKLJUČCI

Incidencija spinalnog hematoma jest cca. 1:220 000, a epiduralnog hematoma 1:150 000 (11). Nastanak spinalnog ili epiduralnog hematoma gotovo je uvijek povezan s klinički jasnom koagulopatijom i/ili upotrebljom antikoagulantnih lijekova. Rutinsko određivanje koncentracije trombocita prije aplikacije centralnih neuroaksijalnih blokova kod rodilja smatra se nepotrebnim ako ne postoji sumnja na koagulacijski poremećaj te ako nema anamnističkog podatka o povećanoj sklonosti krvarenju. Kod trudnica s preekklampsijom i/ili drugim poremećajima koagulacije te brojem trombocita ispod  $100 \times 10^9/L$  potrebno je učiniti dodatna koagulacijska testiranja. Kod rodilja na terapiji antikoagulacijskim lijekovima nužno je poznavati i pridržavati se smjernica za aplikaciju centralnih neuroaksijalnih blokova.

Odabir najprikladnijeg anesteziološkog pristupa kod trudnica teška je odluka prožeta prijetećim opasnostima te je u trudnica s poremećajima koagulacije potrebno na individualnoj razini procijeniti korist te potencijalne komplikacije centralnih neuroaksijalnih blokova.

## LITERATURA

1. Spinal, Epidural & Caudal Blocks. U: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick J, editors. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology (5th edition). New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC, 2013, 937-974.
2. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC i sur. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2010; 35: 64-101.
3. Gogarten W, Van Aken H, Buttner J, Riess H, Wulf H, Burkle H. Regional anaesthesia and thromboembolism prophylaxis/anticoagulation: revised recommendations of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anesthesiologie und Intensivmedizin* 2007; 48: 109-24.
4. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JAW. On behalf of the Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesthesia* 2009; 102: 179-90. doi: 10.1093/bja/aen360.
5. Rolbin SH, Abbott D, Musclow E, Papsin F, Lie LM, Freedman J. Epidural anesthesia in pregnant patients with low platelet counts. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 918-20.
6. Douglas MJ. The use of neuraxial anaesthesia in parturients with thrombocytopenia: what is an adequate platelet count? U: Halpern SH, Douglas MJ, ur. *Evidence Based Obstetric Anesthesia*. 2nd ed. Boston: Blackwell Publishing Ltd, 2005, 165-77.
7. Working Party: Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of Coagulation. The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland, The Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia* 2013; 68 (9): 966-72. doi: 10.1111/anae.12359.
8. Levy N, Goren O, Cattan A, Weiniger CF, Matot I. Neuraxial block for delivery among women with low platelet counts: a retrospective analysis. *Int J Obstet Anesth* 2018; 35: 4-9. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.01.006.
9. Miyares MA, Kuyumjian Y, Eaves S, Dollard E. Idarucizumab, a Humanized, Monoclonal Antibody Fragment for Immediate Reversal of Dabigatran. *J Pharm Pract* 2015; 28(6): 548-54.
10. Schultz NH, Lundblad R, Holme PA. Activated prothrombin complex concentrate to reverse the factor Xa inhibitor (apixaban) effect before emergency surgery: a case series. *J Med Case Rep* 2018; 12(1): 138. doi: 10.1186/s13256-018-1660-9.
11. Bernards CM, Hoestetter LS. Epidural and spinal anesthesia. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Calahan MK, Stock MC, Ortega R. *Clinical Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013, 905-933.

## S U M M A R Y

### SPECIFICS OF COAGULATION AND REGIONAL ANESTHESIA IN PARTURIENTS

K. REINER, LJ. MIHALJEVIĆ and S. MIHALJEVIĆ<sup>1</sup>

*Zagreb University Hospital Centre, Department of Gynecology and Obstetrics, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine and <sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine, Zagreb, Croatia*

Coagulation abnormalities are not uncommon during pregnancy and it is necessary to be familiar with such abnormalities because the central neuraxial blocks represent the most common technique for analgesia and anesthesia during delivery or cesarean section because epidural and spinal hematomas are severe complications of the mentioned procedures. In a parturient with coagulation abnormality, it is necessary to estimate, on individual basis, the benefits and risks of central neuraxial blocks.

**Key words:** regional anesthesia, pregnancy, coagulation

# KONTROVERZE U DIJAGNOSTICI DIJABETESA U RANOJ TRUDNOĆI

NIKA HLAČA<sup>1</sup>, TEA ŠTIMAC<sup>1,2</sup>, SANJA KLOBUČAR MAJANOVIĆ<sup>1,3</sup> i DARIO RAHELIĆ<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo, <sup>3</sup>Klinika za internu medicinu, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Rijeka, <sup>4</sup>Klinička bolnica Merkur, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, <sup>5</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Cilj ovog osvrta je skrenuti pozornost na dijagnostičke nedoumice i neusklađenost dijagnostičkih kriterija za šećernu bolest u ranoj trudnoći koje u svakodnevnom radu koriste dijabetolozi odnosno ginekolozi. Neusaglašenost navedenih kriterija zбуjuje pacijentice i zdravstvene djelatnike. Nije jasno rezultira li primjena strožih kriterija nepotrebnim trošenjem zdravstvenih resursa i opterećenjem žena u osjetljivom razdoblju života ili s druge strane, ako se ne primjenjuju, podcenjivanjem rizika povezanih s hiperglykemijom, izostankom pravodobne intervencije i posljedično većom incidencijom neželjenih ishoda trudnoće.

**Ključne riječi:** gestacijski dijabetes, IADPSG kriteriji, kontroverze

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.  
KBC Rijeka, Klinika za internu medicinu  
Krešimirova 42  
51 000 Rijeka, Hrvatska  
E-pošta: sanja.klobucar@uniri.hr

## UVOD

Gestacijski dijabetes je oblik šećerne bolesti koji se javlja u drugom ili trećem trimestru trudnoće zbog inzulinske rezistencije povezane s hormonskim promjenama u trudnoći i potrebitno ga je razlikovati od ostalih tipova šećerne bolesti. Dijabetes u trudnoći, bilo da se radi o gestacijskom dijabetesu ili od ranije poznatoj šećernoj bolesti ima negativan utjecaj na zdravlje majke i djeteta. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa postavlja se na temelju testa oralnog opterećenja gluko-zom (engl. *oral glucose tolerance test*; OGTT) koji se izvodi između 24. i 28. tjedna gestacije. Dijagnostički kriteriji određeni su sukladno rezultatima ispitivanja HAPO (engl. *Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome*) koje je imalo za cilj utvrditi preciznije granice intervencije u gestacijskom dijabetesu (1). Navedeno ispitivanje koje je obuhvatilo više od 23 000 trudnica pokazalo je kontinuirani utjecaj majčine glikemije u 24.-28. tjednu gestacije, uključujući i vrijednosti glukoze koje su ranije smatrane normalnim, na promatrane neželjene ishode trudnoće (završetak trudnoće carskim rezom, velika porođajna masa, hipoglikemija novorođenčeta koja zahtijeva intervenciju, hiperinzulinemija novorođenčeta). Sukladno rezultatima

studije HAPO Međunarodno udruženje istraživačkih skupina za dijabetes i trudnoću (IADPSG, engl. *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*) 2010. godine predložilo je nove kriterije za dijagnozu gestacijskog dijabetesa (tablica 1) koje je prihvatala većina relevantnih krovnih udrug i stručnih društava uključujući Američko udruženje za dijabetes (ADA, engl. *American Diabetes Association*), Američko udruženje ginekologa i opstetričara (ACOG, engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*) te Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara (FIGO, engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) (2,3). Prema navedenim kriterijima za dijagnozu gestacijskog dijabetesa dovoljno je da bude povišen samo jedan od tri parametra. Uvođenjem ovih novih dijagnostičkih kriterija, koji se temelje na ishodima trudnoće, a ne riziku majke od pojave dijabetesa kasnije tijekom života, došlo je do značajnog porasta prevalencije gestacijskog dijabetesa, dok ekonomske implikacije njihove primjene u kliničkoj praksi tek treba utvrditi. Značajan porast prevalencije gestacijskog dijabetesa u Republici Hrvatskoj primjenom kriterija IADPSG potvrđuju i rezultati istraživanja Đelmiša i sur. (4).

Tablica 1.  
*Dijagnostički kriteriji za gestacijski dijabetes*

75-g OGTT u 24.-28. tijednu gestacije*	
Glikemija	Dijagnostički kriterij
Natašte	$\geq 5,1 \text{ mmol/L}$
Nakon 1 sata	$\geq 10,0 \text{ mmol/L}$
Nakon 2 sata	$\geq 8,5 \text{ mmol/L}$

\*Ujutro nakon najmanje 8-satnog posta

## RASPRAVA

Dugi niz godina gestacijski dijabetes je bio definiran kao oblik šećerne bolesti koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći bez obzira je li postojao i ranije, prije trudnoće, odnosno ostao prisutan i nakon poroda. Rastuća epidemija debljine i s njom povezana sve veća prevalencija šećerne bolesti tipa 2 u mlađim dobnim skupinama rezultira velikim brojem neprepoznatih slučajeva šećerne bolesti tipa 2 u žena generativne dobi. Nerijetko se povišene vrijednosti glikemije otkriju tek u trudnoći i pogrešno dijagnosticiraju kao gestacijski dijabetes. Upravo s obzirom na činjenicu da hiperglikemija zbog neregulirane preegzistente šećerne bolesti rezultira znatno lošijim ishodima trudnoće u odnosu na gestacijski dijabetes od velike je važnosti visokorizične trudnice već pri prvom prenatalnom pregledu uputiti na odgovarajuću dijagnostičku obradu. Čimbenici rizika za pojavnost šećerne bolesti tipa 2 su prekomjerna tjelesna masa, sedentarni način života, sindrom poliuričnih jajnika, pozitivna obiteljska anamneza šećerne bolesti, gestacijski dijabetes, mrtvorodenost ili velika porođajna masa djeteta u ranjoj trudnoći.

Kada je u pitanju rana trudnoća IADPSG zagovara primjenu istih dijagnostičkih kriterija kao i u drugom i trećem trimestru trudnoće, dakle koncentracija glukoze natašte veća od  $5,1 \text{ mmol/L}$  izmjerena u bilo kojem razdoblju trudnoće, uključujući i prvi trimestar sukladno IADPSG dijagnostički je kriterij za gestacijski dijabetes. Predloženo je da se u tom kontekstu rabi izraz "rani gestacijski dijabetes", za razliku od "kasnog gestacijskog dijabetesa" za one slučajeve koji su dijagnosticirani u kasnoj trudnoći. Međutim, važno je prepoznati da se radi o različitim kliničkim entitetima i da je samo "kasni gestacijski dijabetes" zapravo posljedica trudnoće (5). Zanimljivo je da samo dio trudnica s glikemijom natašte u rasponu od  $5,1\text{-}6,9 \text{ mmol/L}$  u ranoj trudnoći ispunjava kriterije za gestacijski dijabetes u 24. do 28. tijednu gestacije te se smatra da kriteriji IADPSG za hiperglikemiju u ranoj trudnoći nisu dobar prediktor dijagnoze kasnog gestacijskog dijabetesa, iako se mogu smatrati oznakom skupine visokog rizika (6).

Upravo zbog toga pojedine ekspertne skupine i stručna društva osporavaju IADPSG dijagnostičke kriterije za gestacijski dijabetes kada je u pitanju prvi trimestar trudnoće naglašavajući da nisu zasnovani na relevantnim dokazima odnosno rezultatima kliničkih istraživanja koji se odnose na prvi trimestar gestacije (7). Zhu i sur. su na temelju rezultata dobivenih na uzorku od preko 17 000 trudnica u Kini također osporili primjenu kriterija IADPSG te predložili vrijednost glukoze natašte u rasponu od  $6,1$  do  $6,9 \text{ mmol/L}$  kao kriterij za gestacijski dijabetes u ranoj trudnoći (8).

Tablica 2.  
*Standardni dijagnostički kriteriji za šećernu bolest*

Glukoza natašte u plazmi	$\geq 7 < 10 \text{ mmol/L}$
Glukoza 2 sata nakon OGTT-a	$\geq 11,1 \text{ mmol/L}$
Slučajna glukoza u plazmi	$\geq 11,1 \text{ mmol/L}$
HbA1c	$\geq 6,5 \%$

Tablica 3.  
*Standardni kriteriji za predijabetes*

Glukoza natašte u plazmi	$5,6 - 6,9 \text{ mmol/L}$
Glukoza 2 sata nakon OGTT-a	$7,8 - 11,0 \text{ mmol/L}$
HbA1c	$5,7 - 6,4 \%$

Među onima koji osporavaju kriterije IADPSG u ranoj trudnoći je i Američko udruženje diabetologa (ADA) čije smjernice navode da se u prvom trimestru trudnoće primjenjuju standardni dijagnostički kriteriji za šećernu bolest kao za opću populaciju (tablica 2) (9.) Prema ADA-i dijabetes utvrđen standardnim dijagnostičkim kriterijima u prvom trimestru gestacije klasificira se kao dijabetes u trudnoći odnosno preegzistentni dijabetes, najčešće tipa 2, znatno rjeđe tipa 1 ili neki od oblika monogenskog dijabetesa. U slučaju urednog nalaza OGTT je potrebno ponoviti između 24. i 28. tijedna gestacije. Ako se u ranoj trudnoći ustanove vrijednosti koje odgovaraju predijabetesu (tablica 3) smjernice ADA navode da je u tom slučaju potrebno poticati promjenu životnog stila kako bi se smanjio rizik pojave šećerne bolesti tipa 2, a moguće i gestacijskog dijabetesa, ne navodeći jasne upute koliko često kontrolirati takve žene tijekom trudnoće. Međutim preporuke glede praćenja žena s gestacijskim dijabetesom nakon trudnoće su precizne te naglašavaju potrebu za doživotnim praćenjem zbog visokog rizika od pojave šećerne bolesti kasnije tijekom života (tablica 4).

Tablica 4.

Sažetak preporuka Američkog udruženja za dijabetes (ADA)

- |  |
|--|
| • trudnice koje imaju čimbenike rizika za šećernu bolest* već pri prvom prenatalnom pregledu treba uputiti na testiranje s ciljem otkrivanja preegzistentne šećerne bolesti koristeći standardne dijagnostičke kriterije                                     |
| • sve trudnice koje nemaju od ranije poznatu šećernu bolest treba testirati u 24.-28. tijednu gestacije s ciljem otkrivanja gestacijskog dijabetesa  |
| • trudnice s gestacijskim dijabetesom 4-12 tjedana nakon poroda treba uputiti na OGTT s ciljem otkrivanja perzistentne šećerne bolesti koristeći standardne dijagnostičke kriterije  |
| • žene s anamnezom gestacijskog dijabetesa treba doživotno pratiti zbog visokog rizika za nastanak šećerne bolesti i najmanje svake 3 godine provoditi probir za otkrivanje predijabetesa/dijabetesa   |
| • žene s anamnezom gestacijskog dijabetesa kod kojih se ustanovi predijabetes treba poticati na promjenu načina života temeljenu na uravnoteženoj prehrani i redovitoj tjelesnoj aktivnosti i/ili uvesti metformin u terapiju s ciljem prevencije dijabetesa |

\*gestacijski dijabetes, mrtvorodenost ili velika porodajna masa djeteta u ranjoj trudnoći, indeks tjelesne mase  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  uz jedan ili više dodatnih čimbenika rizika (pozitivna obiteljska anamneza šećerne bolesti, pripadnost pojedinim etničkim skupinama (Afro-Amerikanci, Latino-Amerikanci), utvrđena srčanožilna bolest, arterijska hipertenzija, dislipidemija, sindrom policističnih jajnika, sedentarni način života, stanja povezana s inzulinskom rezistencijom (ekstremna debljina, *acanthosis nigricans*))

Liječenjem gestacijskog dijabetesa uglavnom se bave dijabetolozi dok probir visokorizičnih trudnica provode ginekolozi. U svome radu dijabetolozi se u prvom redu vode smjernicama dijabetoloških stručnih društava, a ginekolozi svojih stručnih društava. Kada je u pitanju postavljanje dijagnoze gestacijskog dijabetesa u drugom i trećem trimestru trudnoće nema nikakvih dvojbi te se svi vode kriterijima IADPSG. Međutim klasifikacija hiperglikemije u ranoj trudnoći je predmet razilaženja i nedoumica. Ako prihvativimo definiciju gestacijskog dijabetesa kao poremećaja koji se javlja u drugom i trećem trimestru gestacije, tada u užem smislu ni ne možemo govoriti o gestacijskom dijabetesu u ranoj trudnoći već o dijabetesu u trudnoći odnosno preegzistentnom dijabetesu koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći. U tom slučaju opravdanim se čine smjernice ADA koje u prvom trimestru trudnoće zagovaraju primjenu standardnih dijagnostičkih kriterija za šećernu bolest koji se primjenjuju i u općoj populaciji. S druge strane, ako u ranoj trudnoći postupamo prema kriterijima IADPSG, postavlja se pitanje opravdanosti porasta troškova praćenja i skrbi takvih trudnica budući da oni za sada nemaju uporište u relevantnim kliničkim studijama kao što je slučaj kod primjene ovih kriterija u drugom i trećem trimestru trudnoće. Čak i autori smjernica FIGO kao jedan od prioriteta u budućim istraživanjima navode upravo potrebu za provođenjem primjereno dizajniranih studija na temelju kojih bi se definirao optimalan dijagnostički postupak kada je u pitanju gestacijski dijabetes u ranoj trudnoći (dodatak 3., smjernice Figo, str. 210) (3).

## ZAKLJUČAK

Na temelju iznesenog jasno je da su prijeko potrebni normativni podaci o vrijednostima glikemije u ranoj trudnoći koje su povezane s neželjenim ishodima trudnoće kako bi se postigao konsenzus glede dijagnostičkih kriterija za šećernu bolest u ranoj trudnoći. Na taj bi način sve struke koje skrbe o trudnicama postupale prema istim dijagnostičkim i terapijskim principima što nažalost trenutno nije slučaj. Neusuglašenost navedenih kriterija zbunjuje pacijentice i zdravstvene djelatnike. Nije jasno rezultira li primjena kriterija IADPSG u ranoj trudnoći nepotrebnim trošenjem zdravstvenih resursa i opterećivanjem žena u osjetljivom razdoblju života ili, ako se ne primjenjuju, podcenjivanjem rizika povezanih s hiperglikemijom, izostankom pravodobne intervencije i kao posljedica većom incidencijom neželjenih ishoda trudnoće. Nadamo se da će u skoroj budućnosti svi djelatnici koji skrbe o trudnicama svoje postupke kada je u pitanju hiperglikemija u ranoj trudnoći temeljiti na jedinstvenim i općeprihvaćenim dijagnostičkim kriterijima sukladno medicini zasnovanoj na dokazima.

## LITERATURA

1. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR i sur. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 1991-2002.
2. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B i sur. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 676-82.
3. Hod M, Kapur A, Sacks DA i sur. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 Suppl 3: 173-211.
4. Djelmis J, Pavić M, Mulliqi Kotori V, Pavlić Renar I, Ivanisevic M, Oreskovic S. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to IADPSG and NICE criteria. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 135(3): 250-4.
5. Cosson E, Carbillon L, Valensi P. High Fasting Plasma Glucose during Early Pregnancy: A Review about Early Gestational Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 8921712.
6. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML i sur. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab* 2012; 38: 458-61.
7. McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA i sur. Issues With the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Early Pregnancy. *Diabetes Care* 2016; 39: 53-4.
8. Zhu WW, Yang HX, Wei YM i sur. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in China. *Diabetes Care* 2013; 36: 586-90.
9. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Supplement 1): S13-S28.

## S U M M A R Y

### CONTROVERSIES IN DIAGNOSING DIABETES IN EARLY PREGNANCY

N. HLAČA<sup>1</sup>, T. ŠTIMAC<sup>1,2</sup>, S. KLOBUČAR MAJANOVIĆ<sup>1,3</sup> and D. RAHELIĆ<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>*University of Rijeka, School of Medicine, <sup>2</sup>Rijeka University Hospital Centre, Department of Gynecology and Obstetrics, <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Rijeka, <sup>4</sup>Merkur University Hospital, Vuk Vrhovac University Department for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases and <sup>5</sup>University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia*

The aim of this review is to draw attention to the diagnostic dilemma and inconsistency of the diagnostic criteria for diabetes in early pregnancy, used by diabetologists and gynecologists in everyday clinical practice. The lack of consistency of diagnostic criteria confuses patients and health-care providers. It is unclear whether the use of more stringent criteria results in unnecessary health-care costs and putting much pressure on women in the sensitive period of their life or, on the other hand, if not applied, underestimate hyperglycemia-related risks and results in the absence of timely intervention and consequently in a higher incidence of adverse pregnancy outcomes.

**Key words:** gestational diabetes; IADPSG criteria; controversies

# INTEGRATED CARE IN MOSTAR: PRIORITIES FOR THE HEALTH SYSTEM

AHMED NOVO<sup>1</sup>, JADRANKA KNEŽEVIĆ<sup>2</sup>, VAJDANA TOMIĆ<sup>2</sup>, KRISTINA GALIĆ<sup>2</sup>, DAVOR TOMIĆ<sup>2</sup>, ANTONIO SESAR<sup>2</sup>, IVAN ĆAVAR<sup>2</sup>, IRENA SESAR<sup>2</sup> and BOJANA KNEŽEVIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*University of Sarajevo, Faculty of Medicine, Sarajevo, <sup>2</sup>Mostar University Hospital, Mostar, Bosnia and Herzegovina and <sup>3</sup>Zagreb University Hospital Centre, Zagreb, Croatia*

**Introduction:** Integrated care could be defined differently and that is why the following terms can be found in the literature: integrated health, coordinated care, comprehensive care, seamless care, or trans-mural care. It has become a worldwide trend in health care reforms and new organizational arrangements focusing on more coordination between professionals and institutions and integrated forms of care or service provision. The Agency for Quality and Accreditation in Health Care in the Federation of Bosnia and Herzegovina (AKAZ) is using accreditation standards as a tool for quality improvement process aiming to increase the capacity of health care institutions in the Federation of Bosnia and Herzegovina in order to provide safe and quality care for the citizens. In the Agency, it is firmly believed that a wisely set and well-organized integrated care can help health professionals deliver health care in accordance with patient needs and even expectations. **Aim:** The aim of the study was to find out how to implement measures for integration of health care, to find out whether there are any gaps in the health care system, and how to bridge to the application of the best solutions of integrated care in the city of Mostar and Herzegovina-Neretva Canton (HNC). **Methods:** In this paper, we used feedback and results from the workshop held at the Federal Public Health Institute in Mostar as part of lectures for participants of the course within the Integrated Health Care module held in June 2019. The Integrated Health Care module is part of the Continuous Professional Education for Health Managers in the Federation of Bosnia and Herzegovina. Participants were experienced experts in different fields of medicine and pharmacists divided into two groups. **Results:** Participants identified the most common problems for both primary and hospital physicians, such as unclear referral system to specialist examination, inappropriate patient expectations from primary care, lack of communication between primary care and hospital care, and inadequate use of clinical practice guidelines. To solve these problems, both groups stressed the importance of common strategy documents and guidelines, which should provide clear framework for cooperation and integration including levels of competence and service prices. Furthermore, efficient information system is crucial for the integration or digitalization of, in strategy documents, agreed mechanisms of coordination and integration. Third, the growing proportion of elderly population should be taken in consideration, including the need of hospice and development of geriatric medicine in the Canton. Participants discussed and compared the results with feedback and results from three workshops held several years before. **Discussion:** The results of our study stressed the importance of better communication among different sectors, institutions and levels of health care involved in the treatment of patients, pointed to some measures for integration including standardized models of communication, training and education and highlighted priorities for integration. Analysis indicated the necessity for the following: regular analysis of unnecessary or inappropriate referrals and evaluation of such practices, as well as of any duplication of tests and prescriptions (failure to control costs); joint planning of preventive treatments (including the ministry and public health authorities); and clear responsibilities regarding screening programs and patient path analysis. **Conclusions:** Strong commitment of health care authorities and vision of integrated care and collaborative networks, as well as good communication and leadership were highlighted as key integrated care facilitators. Health care institutions at all levels of care have to organize multidisciplinary teams to work more on better and effective communication and to exchange information among key stakeholders in the system.

**Key words:** integrated health care, quality, communication, education

**Address for correspondence:** Assist. Prof. Bojana Knežević, MD, PhD  
Zagreb University Hospital Centre  
Department of Quality Assurance and Improvement of Health Care  
Kišpatičeva 12  
10 000 Zagreb, Croatia  
E-mail: bojana.knezevic@kbc-zagreb.hr

## INTRODUCTION

Integrated care could be defined differently and that is why the following terms are found in the literature: integrated health, coordinated care, comprehensive care, seamless care, or trans-mural care. It has become a worldwide trend in health care reforms and new organizational arrangements focusing on more coordination between professionals and institutions and integrated forms of care or service provision. Integrated care may be viewed as a response to the fragmented delivery of health services, which is especially important for the health-care system in the Federation of Bosnia and Herzegovina (1,2).

Integrated care covers a complex and comprehensive field, and there are many different approaches and definitions of the concept. The World Health Organization gives the following definition: "Integrated care is a concept bringing together inputs, delivery, management and organization of services related to diagnosis, treatment, care, rehabilitation and health promotion. Integration is a means to improve services in relation to access, quality, user satisfaction and efficiency" (3).

For the integration both ways are necessary, i.e. horizontal integration (linking services at the same level of care or institutions, such as multi-professional teams) and vertical integration (linking different levels of care, such as primary, secondary, and tertiary care).

The Agency for Quality and Accreditation in Health Care in the Federation of Bosnia and Herzegovina (AKAZ) uses accreditation standards as a tool for quality improvement process aiming to increase the capacity of health-care institutions in the Federation of Bosnia and Herzegovina to provide safe and quality care for the citizens. In the Agency, it is firmly believed that a wisely set and well-organized integrated care can help health professionals deliver health care in accordance with patient needs and even expectations. This is the reason why AKAZ management continuously works on integrated care finding the best applicable solutions and examples of good practice in order to improve accreditation standards and consequently the quality of services (4).

## AIM

The aim of our study was to find out how to implement measures for integration of health care, to find whether there are any gaps in health-care system and how to bridge to the application of the best solutions of integrated care in the city of Mostar and Herzegovina-Neretva Canton (HNC).

## METHODS

In this paper, we used feedback and results from the workshop held at the Federal Public Health Institute in Mostar as part of lectures for participants of the course for the Integrated Health Care module held in June 2019. The Integrated Health Care module is part of the Continuous Professional Education for Health Managers in the Federation of Bosnia and Herzegovina.

There were 18 participants attending the Course for third level (top managers) of the Continuous Professional Education, Standardized education (SHCE), including 16 physicians and two pharmacists from Mostar. Most of them are hospital physicians employed in Mostar University Clinical Hospital (n=13) and cantonal hospital (n=1). Two of them were from primary health centre and two pharmacists from community pharmacies. Physicians were from different specializations, as follows: ophthalmology (n=3), internal medicine (n=2), anesthesiology (n=2), surgery (n=1), pulmonology (n=1), transfusion medicine (n=1), neurology (n=1) and oncology (n=1). All attendees had passed basic and intermediary course for health managers and attended final level, which is mandatory for health managers in the Federation of Bosnia and Herzegovina.

The methodology used at the workshop was the same as at the previous ones on Continuous Professional Education for Health Managers and included introduction of participants, a lecture entitled Interface Theory and Protection Blocks in the Health System. Participants received definitions of the interface in a particular concept and how the interface interferes with the quality of care. Various responsibilities at the level of interface, and possible forms and relationships between primary health care (PHC) and the hospital were discussed. The interface model, as defined by the European Working Group on Quality in Family Practice (EQuIP) (5,6), was presented. It gave perspectives from the position of the health system as quality and perspectives of the patients and service providers. Ten EQuIP strategic targets were developed to improve the interface and goals associated with the action plan. Protection blocks (PHC, hospital and local community) were presented, along with relevant participants in the acute problem areas, e.g., variations encountered in referring patients to specialists or the hospital, poor communication between PHC and local hospitals, problems with hospital admissions, patient pathway through the hospital system – management immediately upon admission, planning release and discharge, returning to the PHC physician, and the community including community pharmacies. This was followed by an instructive example of ordering and discontinuing drug taking through the PHC and the hospital, which demonstrated how uncoordinated and poor communication in prescrib-

ing therapy often leads to drug interactions, unwanted drug effects, incomplete medical history, incomplete list of medications for release, and re-admission to hospital because of medical errors.

The second part took the form of working groups. Two groups were formed according to the participant affinities and places of employment. The first group consisted mostly of PHC practitioners and the second one of hospital doctors. The PHC practitioners had to list the five most common problems in communication with local hospitals, while hospital doctors had to list five priority issues in communication with PHC service. The goal was to identify the problems the colleagues were encountering, as well as the common problems that need to be solved in order to satisfy both sides. The second task was to describe what kind of education and training are required for the interface, and the final task for both groups was to list three priorities for organizing integrated health care in Mostar and HNC and to propose a possible new design of the health-care system organization. For the purpose of this paper, at the end of the exercise, the results of both groups of the workshop participants were analyzed and processed to be published.

## RESULTS

Participants divided into two groups identified several common problems for both primary and hospital physicians, such as unclear referral system for specialist examination, inappropriate patient expectation from primary care, lack of communication between primary care and hospital care, absence of consultant medical examination and multidisciplinary arrangements and teams, and inadequate use of clinical practice guidelines and standard operative procedures.

Primary care physicians claim that they are under pressure by their patients concerning referral to hospital for specialist examination. Hospital physicians think that most of these patients can have their diagnosis, therapy and rehabilitation at the PHC level and that most of them cause unnecessary burden and increase costs for hospitals. Further problems are diagnoses given to patients. Hospital physicians complain that PHC physicians change their diagnoses and modify therapy (drugs and dosages). Specialists from hospitals believe that they are experts and have authoritative knowledge, while their PHC colleagues say that hospital physicians care only for diagnoses from the narrow scope of their specialization, forgetting patient overall health condition. Also, they both complain of the lack of communication related to information on the patient admitted to the hospital. Hospital physi-

cians say that their colleagues from health centers are not interested to have information on their patient health status; it is especially a problem after hospital treatment when they need to send the patient back to family medicine clinic or community. Primary care physicians claim that their colleagues are not willing to share information with them and that is very difficult to even reach them and have feedback. Physicians from both levels emphasize that a common problem is that they do not use clinical practice guidelines to establish the competencies and scope of treatment for particular diseases.

Also, they have common understanding that joint training courses and education sessions will help a lot in solving most of these problems, and that they should preferably work together to develop clinical practice guidelines. They believe that clinical practice guidelines jointly developed and used by health-care professionals from both levels of care would improve communication between the sectors and the quality of care provided. Clinical practice guidelines should define the lines of responsibility between PHC and hospital doctors and establish the line of authority/competencies. Furthermore, health authorities should help in forming multidisciplinary teams to work more on better communication and exchange of information between the levels of care.

To solve these problems, both groups stress the importance of common strategy documents and guidelines which should give clear framework for cooperation and integration including the levels of competence and service prices. Furthermore, efficient information system is crucial for the integration or digitalization of strategy documents, and agreed mechanisms of coordination and integration. Third, considering the growing proportion of elderly population, there is the need for hospice and development of geriatric medicine in the Canton. The participants discussed and compared the results presented with feedback and results from three workshops previously held in Tuzla on October 16, 2007, Bihać on December 9, 2013, and Sarajevo on November 24, 2018, which have already been analyzed and published (7).

## DISCUSSION

The results of our study emphasize the importance of better communication among different sectors, institutions and levels of health care involved in the treatment of patients, point to some measures for integration including standardized models of communication, training and education and highlight the priorities for integration.

Political support and commitment, as well as clear strategies at the national or regional level are fundamental to enable integrated care at the system level (8). It is important to point out that integrated care is not a goal by itself but a tool to address complex care needs of people that require a systemic approach involving professionals and skills from the health care and social care sectors. The complexity of this intervention is a challenge for policy makers, health economists and health-care providers (9).

From the beginning, the management of the AKAZ has been working continuously on the integration of health care as one of the most important elements of the system with a large potential to improve the quality of care. Their work includes research, analysis and implementation of findings of AKAZ activities through the use of accreditation standards and their implementation in practice (10,11). Also, global changes and future trends in shaping modern health systems have been taken into account (12). The Tuzla Workshop was part of the Quality Improvement and Accreditation Program sub-project presenting accreditation standards to family medicine teams at the Tuzla, Kladanj and Orašje Health Centers and to hospital representatives from the Tuzla University Clinical Centre and Orašje Cantonal Hospital. The Bihać Workshop was part of staff training at the Cantonal Hospital with colleagues from health centers in Bihać, Sanski Most, Bosanska Krupa and Ključ. Also, a workshop was held at the Business Academy of the Economics and Business Faculty of Sarajevo University as part of a lecture course for the Integrated Health Care at the Second Level of Continuous Professional Education for Health Managers. The purpose of these workshops was to identify the main problems encountered by family medicine teams, local hospitals and other key actors in the health-care system and to address issues in ensuring continuity of coverage and better communication among family medicine, hospitals and patient-focused pharmacies. The analysis indicated the necessity for the following: regular analysis of unnecessary or inappropriate referrals and evaluation of such practices, as well as of any duplication of tests and prescriptions (failure to control costs); joint planning of preventive treatments (including the ministry and public health authorities); and clear responsibilities regarding screening programs and patient path analysis (7).

## CONCLUSIONS

Strong commitment of health-care authorities and vision for integrated care and collaborative networks, as well as good communication and leadership were highlighted as the key facilitators of integrated care.

Health-care institutions at all levels of care have to organize multidisciplinary teams to work more on better and effective communication and to exchange information among key stakeholders in the system. The analysis pointed to gaps such as unnecessary or inappropriate referrals to the hospital, unclear responsibilities among various levels of care, especially after patient discharge from the hospital. Also, the role of standardized communication protocols and forms should be in place to define and improve communication among health professionals at different levels of care, to moderate integration processes, and to protect data and patient privacy. The participants recognized the importance of joint training course and education sessions, and that they have to work together on development of clinical practice guidelines, improved communication between sectors and overall quality of health care provided, as well as to build an efficient information system to support health professionals.

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

1. Grone O, Garcia-Barbero M. Integrated care: a position paper of the WHO European Office for Integrated Health Care Services. *Int J Integr Care* 2001; 1: 1-10.
2. Kodner DL, Spreeuwenberg C. Integrated care: meaning, logic, applications, and implications – a discussion paper. *J Integr Care* 2002; 2(4): e12.
3. Integrated care models: an overview. World Health Organization. [cited 2019 July 19] Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/322475/Integrated-care-models-overview.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/322475/Integrated-care-models-overview.pdf)
4. Novo A, ed. Kliničke vodilje. Sarajevo: Agencija za kvalitet i akreditaciju u zdravstvu u Federaciji Bosne i Hercegovine (AKAZ), 2017. [cited 2019 Aug 15] Available from: [\(in Bosnian\)](http://www.akaz.ba/udoc/U615749_Klinicke_vodilje_2017.pdf)
5. Kvamme OJ, Olesen F, Samuelson M. Improving the interface between primary and secondary care: a statement from the European Working Party on Quality in Family Practice (EQuiP). *Qual Health Care* 2001; 10(1): 33-9.
6. Král N, Seifert B, Koval J et al. The use of quality circles as a support tool in the taking over of practices by young general practitioners. *J Family Med Prim Care* 2018; 7(1): 5-10.
7. Novo A, Knezevic B, Omerbegovic B et al. Measures to improve integration of healthcare in Federation of Bosnia and Herzegovina. *Mater Sociomed* 2019; 31(1): 71-4.
8. Health system performance assessment – Integrated Care Assessment. Brussels: European Commission, 2018. [cited 2019 July 14] Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems\\_performance\\_assessment/docs/2018\\_integratedcareassessment\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems_performance_assessment/docs/2018_integratedcareassessment_en.pdf)

9. Knežević B, Marinković V. Quality improvement in healthcare – towards integrated care models in EU. Tehnika 2019; 19 (1): 47-51.
10. Wong BM, Baum KD, Headrick LA *et al.* Building the bridge to quality: an urgent call to integrate quality improvement and patient safety education with clinical care. Acad Med 2019, Published Ahead-of-Print - [cited 2019 October 8] Available from: [https://journals.lww.com/academicmedicine/Abstract/publishahead/Building\\_the\\_Bridge\\_to\\_Quality\\_\\_An\\_Urgent\\_Call\\_to.97481.aspx#pdf-link](https://journals.lww.com/academicmedicine/Abstract/publishahead/Building_the_Bridge_to_Quality__An_Urgent_Call_to.97481.aspx#pdf-link)
11. Nabelsi V, Croteau S. An evidence-based health care knowledge integration system: assessment protocol. JMIR Res Protoc 2019; 8 (3): e11754.
12. Braithwaite J, Mannion R, Matsuyama Y *et al.* The future of health systems to 2030: a roadmap for global progress and sustainability. Int J Qual Health Care 2018; 30 (10): 823-31.

## S A Ž E T A K

### INTEGRIRANA SKRB U MOSTARU: PRIORITET ZA ZDRAVSTVENI SUSTAV

A. NOVO<sup>1</sup>, J. KNEŽEVIĆ<sup>2</sup>, V. TOMIĆ<sup>2</sup>, K. GALIĆ<sup>2</sup>, D. TOMIĆ<sup>2</sup>, A. SESAR<sup>2</sup>, I. ĆAVAR<sup>2</sup>,  
I. SESAR<sup>2</sup> i B. KNEŽEVIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Sarajevu, Medicinski fakultet, Sarajevo, <sup>2</sup>Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Mostar, Bosna i Hercegovina i <sup>3</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

**Uvod:** Integrirana skrb može se različito definirati i to je razlog zbog kojeg se u literaturi mogu naći sljedeći pojmovi: integrirano zdravlje, koordinirana njega, sveobuhvatna njega, besprijeckorna njega ili transmuralna njega. Postala je svjetski trend u reformama zdravstva i novim organizacijskim aranžmanima koji su usredotočeni na veću koordinaciju između stručnjaka, institucija i pružatelja usluga. Agencija za kvalitet i akreditaciju u zdravstvu u Federaciji Bosne i Hercegovine koristi akreditacijske standarde kao alat za poboljšanje kvalitete s ciljem povećanja kapaciteta zdravstvenih ustanova u Federaciji Bosne i Hercegovine za pružanje sigurne i kvalitetne skrbi za građane. U Agenciji čvrsto vjeruju da mudro postavljena i dobro organizirana integrirana skrb može pomoći zdravstvenim radnicima da pruže zdravstvenu skrb u skladu s potrebama, pa čak i očekivanjima pacijenta. **Cilj:** Otkriti i analizirati kako se provode mjere za integraciju zdravstvene zaštite, postoje li nedostatci u zdravstvenom sustavu i kako ih premostiti za primjenu najboljih rješenja integrirane skrbi u gradu Mostaru i Hercegovačko-neretvanskoj županiji. **Metode:** U ovom smo radu koristili povratne informacije i rezultate radionice Federalnog zavoda za javno zdravstvo u Mostaru u sklopu predavanja za polaznike tečaja u okviru modula Integrirana zdravstvena zaštita održanog u lipnju 2019. Integrirani modul zdravstvene zaštite je dio kontinuiranog stručnog usavršavanja za zdravstvene menadžere u Federaciji Bosne i Hercegovine. Sudionici radionice bili su iskusni liječnici specijalisti različitih specijalnosti i farmaceuti podijeljeni u dvije skupine. **Rezultati:** Sudionici su odredili najčešće poteškoće za uspostavljanje integrirane zdravstvene zaštite kako za primarne, tako i za bolničke liječnike, a to su: nejasan sustav upućivanja na specijalistički pregled, neprimjereno očekivanje pacijenta od liječnika primarne zdravstvene zaštite, nedostatak komunikacijskog kanala između primarne i tercijarne bolničke skrbi i nedosljedna uporaba smjernica za kliničku praksu. Za rješavanje ovih problema obje skupine ističu važnost zajedničkih strateških dokumenata i smjernica koje bi trebale dati jasan okvir za suradnju i integraciju uključujući razinu stručnosti i cijene usluga. Nadalje, učinkovit informacijski sustav ključan je za integraciju ili digitalizaciju, u strateškim dokumentima, dogovorenih mehanizama koordinacije i integracije. Treće, potrebno je uzeti u obzir starenje populacije, nužne potrebe za hospicijima i razvoj gerijatrijske medicine u Županiji. Sudionici su raspravljali i uspoređivali svoje rezultate s povratnim informacijama i rezultatima ostalih triju istovjetnih radionica održanih ranijih godina. **Raspisava:** Rezultati naše studije istaknuli su važnost bolje komunikacije između različitih sektora, institucija i razina zdravstvene zaštite uključenih u liječenje pacijenata te istaknuli određene mјere integracije uključujući standardizirane modele komunikacije, obuke i obrazovanja te istaknute prioritete integracije. Analiza je ukazala na potrebu za sljedećim: redovitim analizama nepotrebnih ili neprikladnih uputnica i procjenom takve prakse, kao i podvostručenja testova i recepata (propust u kontroli troškova); zajedničko planiranje preventivnih tretmana i jasne odgovornosti u vezi s programima probira i analizom puta pacijenta. **Zaključci:** Snažna predanost zdravstvenih vlasti, vizija integrirane skrbi i suradničke mreže, kao i dobra komunikacija i vodstvo istaknuti su kao ključni pokretači integrirane skrbi. Zdravstvene ustanove sa svih razina skrbi moraju organizirati multidisciplinske timove koji će raditi na boljoj i učinkovitijoj komunikaciji i razmjeni informacija između ključnih dionika u sustavu.

**Ključne riječi:** integrirana zdravstvena zaštita, kvaliteta, komunikacija, obrazovanje



## ZNANJE RODITELJA O OBREZIVANJU

ZRINKA PUHARIĆ<sup>1,2</sup>, KSENIJA TOMLJANOVIĆ<sup>1</sup>, FILIP PUHARIĆ<sup>3</sup>, MIRNA ŽULEC<sup>1</sup>  
i ĐURĐICA GRABOVAC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Veleučilište u Bjelovaru, Bjelovar, <sup>2</sup>Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Osijek i

<sup>3</sup>Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

**Cilj:** Utvrditi znanje roditelja u Našicama o obrezivanju s obzirom na spol, završeno obrazovanje, mjesto stanovanja i financijsko stanje obitelji. **Ispitanici i metode rada:** Uz dobivenu suglasnost Etičkog povjerenstva Opće bolnice Naštice sudjelovanje je bilo dobrovoljno i anonimno. Anketirano je 200 roditelja djece u dvije urološke ambulante u Općoj bolnici Naštice. Statistička obrada podataka napravljena je u programu PSPPV3. Za provjeru statističke značajnosti razlika korišten je hi-kvadrat test ( $\chi^2$ ), a razina značajnosti je 0,05. **Rezultati:** U pratinji oca došlo je 91 (45,5 %) dijete, a u pratinji majke 109 (54,5 %). Većina djece je iz grada - 113 (56,5 %), a 87 (43,5 %) sa sela, 145 (72,5 %) roditelja smatra financijsko stanje obitelji prosječnim, 34 (17,0 %) odličnim, a 21 (10,5 %) lošim. Najviše je roditelja sa srednjom stručnom spremom, 84 (77,1 %) majki i 50 (54,9 %) očeva, sa osnovnom školom 16 (14,7 %) majki i 22 (24,2 %) očeva, a najmanje ispitanika ima završenu višu/visoku školu 9 (8,3 %) majki i 19 (20,9 %) očeva. S obzirom na spol muškarci imaju bolje znanje na većinu pitanja od žena. Prema završenom obrazovanju ispitanika na većinu pitanja najčešće odgovore daju ispitanici s višom/visokom stručnom spremom, a najlošije ispitanici sa završenom osnovnom školom. S obzirom na mjesto stanovanja ispitanici iz grada su informiraniji od onih koji žive na selu a s obzirom na financijsko stanje obitelji znanje raste s porastom financijskog blagostanja. **Zaključak:** Ovo je prvo istraživanje ove tematike u Hrvatskoj. Znanje roditelja o obrezivanju nije adekvatno i zahtijeva bolju informiranost i edukaciju, osobito majki i roditelja iz ruralnih područja.

**Ključne riječi:** fimoza, obrezivanje, znanje roditelja, informiranost, edukacija

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Zrinka Puhamić, dr. med., prof. v. š.

Veleučilište u Bjelovaru  
Trg E. Kvaternika 4  
43 000 Bjelovar, Hrvatska  
E-pošta: zpuharic@vub.hr  
Tel: 091 798 1653

### UVOD

Obrezivanje ili cirkumcizija kirurško je odstranjivanje dijela kožice muškog spolovila (1). To je drevni kirurški zahvat s poviješću od oko 15.000 godina. Smatra se da je jedan od tri muškarca na svijetu obrezan (1), odnosno globalna prevalencija cirkumcizije iznosi 38 % (2). Ukupan broj obrezanih muškaraca po pojedinim državama iznosi 0,825 % za Finsku, 1,3 % za Hrvatsku, 3,7 % za Srbiju, 5,8 % za Austriju, 5,9 % za Švicarsku, 8,5 % za Sloveniju, 41,6 % za Bosnu i Hercegovinu (2). Podatak o obavljenim zahvatima u Hrvatskoj prema kalendarskoj godini nije dostupan. Broj dijagnostičkih fimoza u dobi 0-6 godina za 2017. godinu u Hrvatskoj iznosi 1,74 % (3).

Istraživanje odnosa medicine i kulturnog miljea pojedinih zemalja sve je češće temeljno polazište u obli-

kovanju strategije zdravstva i zdravstvene politike sadašnjosti i budućnosti (4). Obrezivanje ima svoje zagovaratelje, ali i protivnike, budući da je nerijetko motivirano religijskim uvjerenjima, bez posebnog medicinskog značenja (4), osobito kod stanovnika koji se deklariraju kao židovi ili muslimani (5,6). Među 49 zemalja s visokom učestalosti obrezivanja zastupljenost stanovništva muslimanske vjeroispovjesti je 69 %, a postotak kršćanskog stanovništva iznosi 16 % (7). Najčešći medicinski razlog obrezivanja je fimoza, stanje suženja prepucijskog otvora s nemogućnosti prevlačenja preko glavice spolovila (8).

Mnoge studije u literaturi su pokazale da obrezivanje može smanjiti rizik od spolno prenosivih bolesti za muškarce i njihove partnerice: virus humane imunodifencijencije, sifilis, klamidija, genitalna ulkusna bolest, virus herpesa simpleksa, trihomonas vaginalis i huma-

ni papiloma virus, kao i bolesti kao što su rak penisa i rak vrata maternice (1,9,10,11). Udruga Američkih pedijatara je 2012. godine donijela preporuku obrezivanja muške djece budući da su koristi daleko veće od mogućih komplikacija s naglaskom da je konačna odluka na roditeljima te da se postupak može izvesti samo u zdravstvenim ustanovama i sterilnim uvjetima (12). Američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti također podržava te preporuke: roditeljima novorođenčadi treba pružiti sveobuhvatno savjetovanje i prikaz svih dobrih i loših strana obrezivanja; neobrezanim muškim adolescentima i odraslim osobama treba objasniti povezanost obrezivanja i nastanka (prenošenja) spolno prenosivih bolesti (13). U Hrvatskoj ne postoji stručna preporuka Hrvatskog urološkog društva te se zahvat izvodi zbog zdravstvenih ili vjerskih indikacija.

Obrezivanje se izvodi kao obredni vjerski čin, iz medicinsko-terapijskih, a katkada i preventivnih razloga (14). Indikacije su ili dio religijske prakse, ili profilaktična mjera protiv budućih bolesti („rutinsko“ obrezivanje) ili se obavlja zbog neposrednih medicinskih indikacija. Cirkumcizija ne utječe na plodnost muškarca, seksualnu želju ni uživanje pri spolnom činu (15,16). Postoperacijske komplikacije su mnogo manje ako se zahvat radi u sterilnim uvjetima s izvježbanim operaterom (17).

Prepučij (*praeputium*), slobodni je dio kože penisa koji pokriva glavicu muškog uda kad on nije u erekciji. Unutrašnji list prepucija pričvršćen je uz rub glavice, pa se prepucij može povući potpuno prema natrag i glavica potpuno ogoliti. Na donjoj strani prepucij je s glavicom spojen tankim kožnim naborom - *frenulum praeputii*. Na unutrašnjoj strani prepucija nalaze se Tysonove žlijezde lojnica koje sudjeluju u tvorbi spolne masti (18). Uski prepucij kod dječaka pri rođenju normalna je razvojna faza i obično ne izaziva probleme. Pojedini roditelji bespotrebno brinu da je prepucij uzak, povlače ga na na silu, što može dovesti do komplikacija i do mnogih nepotrebnih obrezivanja (19). Zato je važno informirati roditelje kako pravilno njegovati spolovilo, kada započeti s povlačenjem kožice na spolovilu i kako to raditi na pravilan način. Ako je kirurški zahvat nužan, roditelje i dijete treba pripremiti na odgovarajući način (20). Budući da je tematika izazovna i za roditelje i za stručnjake, a u nedostatku domaćih istraživanja, odlučili smo napraviti prvo istraživanje o znanju roditelja o obrezivanju.

## CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je utvrditi znanje roditelja u Našicama o obrezivanju s obzirom na spol, završeno obrazovanje ispitanika, mjesto stanovanja i financijsko stanje obitelji.

## ISPITANICI I METODE RADA

Prije provedbe samog istraživanja dobivena je sukladnost Etičkog povjerenstva Opće bolnice Našice. Sudjelovanje u istraživanju bilo je dobrovoljno i anonimno, a ispitanici su bili obaviješteni o istraživanju pismenim i usmenim putem. Anketa je sadržavala opći dio sa sociodemografskim pitanjima (dob i spol roditelja i djeteta, mjesto stanovanja, stupanj obrazovanja roditelja i procijenjeno financijsko stanje obitelji), te trinaest pitanja kojima se nastojalo procijeniti znanje roditelja o obrezivanju (ponuđeni odgovori na zaokruživanje). Anketirano je 200 roditelja djece u dvije urološke ambulante u Općoj bolnici Našice. Nijedan roditelj nije odbio sudjelovati. Anketu su provele medicinske sestre zaposlene u ambulanti. Statistička obrada podataka napravljena je u programu PSPPV3. Za provjeru statističke značajnosti razlika korišten je hi-kvadrat test ( $\chi^2$ ), a razina značajnosti je 0,05.

## REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 200 roditelja koji su došli s muškom djecom u Urološku ambulantu, ne nužno radi obrezivanja. Prosječna dob djece u godinama u uzorku je  $M=3,04$ ,  $SD=2,183$ . Najmlađe djete imalo je 1, dok je najstarije imalo 10 godina. U pratnji oca došlo je 91 (45,5 %) dijete, a majke 109 (54,5 %). Većina djece je iz grada 113 (56,5 %) a 87 (43,5%) sa sela. Financijsko stanje obitelji smatra prosječnim 145 (72,5 %) ispitanika, 34 (17 %) odličnim, a 21 (10,5 %) lošim. Najviše je roditelja sa srednjom stručnom spremom – 84 (77,1 %) majki i 50 (54,9 %) očeva, sa osnovnom školom 16 (14,7 %) majki i 22 (24,2 %) očeva, a najmanje ispitanika ima završenu višu/visoku školu 9 (8,3 %) majki i 19 (20,9 %) očeva. Četvrtina ispitanih očeva 52 (26 %) imala je fimozu ili adhezije te ih je 21 (50 %) i operirano. Petina ispitanih roditelja 41 (20,5 %) je reklo kako je njihovo dijete operiralo fimozu, a 65 (32,5 %) ih je dobilo savjet od liječnika da bi njihovo dijete trebalo operirati fimozu.

Većina roditelja smatra da kožica štiti spolni organ 174 (87 %), da se lagano mora prevlačiti preko spolovila 189 (94,5 %), da obrezanost poboljšava higijenu spolovila 135 (67,5 %), ne zaustavlja rast spolovila 167 (83,5 %), ne nagrđuje mu izgled 160 (80 %), ne smanjuje seksualnu želju muškaraca 164 (82 %) kao ni plodnost 145 (72,5 %), da se može izvesti u općoj anesteziji 86 (43 %) i da mogu nastati postoperacijske komplikacije 78 (39%).

Ispitanici pokazuju neznanje na pitanja sprječava li obrezanost urinarne infekcije na što imamo samo 41 (20,5 %) točnih odgovora, da smanjuje mogućnost nastanka spolno prenosivih bolesti zna 6 (3 %) ispitanika, a raka spolovila 32 (16 %) ispitanika, te da pospiješuje mokrenje 9 (4,5 %) ispitanika.

Tablica 1.  
*Znanje roditelja o obrezivanju s obzirom na spol i završeno obrazovanje*

	Muško			Žensko			hi <sup>2</sup>	Osnovna škola			Srednja škola			Viša/vисока škola			hi <sup>2</sup>
	da	ne	ne znam	da	ne	ne znam		da	ne	ne znam	da	ne	ne znam	da	ne	ne znam	
Kožica štiti spolni organ	82,4 (75)	7,7 (7)	9,9 (9)	90,8 (99)	3,7 (4)	5,5 (6)	3,134	94,7 (36)	2,6 (1)	2,6 (1)	83,9 (104)	6,5 (8)	9,7 (12)	89,5 (34)	5,3 (2)	5,3 (2)	3,442
Normalno je da se kožica može prevući unatrag	100 (91)	0	0	89,9 (98)	4,6 (5)	5,5 (6)	9,718	94,7 (36)	0	5,3 (2)	92,7 (115)	4,0 (5)	3,2 (4)	100 (38)	0	0	5,037
Obrezanost poboljšava higijenu spolovila	74,7 (68)	17,6 (16)	7,7 (7)	61,5 (67)	12,8 (14)	25,7 (28)	11,212	76,3 (29)	5,3 (2)	18,4 (7)	58,9 (73)	19,4 (24)	21,8 (27)	86,8 (33)	10,5 (4)	2,6 (1)	14,501
Obrezanost sprječava urinarne infekcije	23,1 (21)	59,3 (54)	17,6 (16)	18,3 (20)	23,9 (26)	57,8 (63)	36,462	5,3 (2)	13,2 (5)	81,6 (31)	21,0 (26)	42,7 (53)	36,3 (45)	34,2 (13)	57,9 (22)	7,9 (3)	44,888
Obrezanost može zaustaviti rast spolovila	1 (1)	92,3 (84)	6,6 (6)	0,9 (1)	76,1 (83)	22,9 (25)	10,113	0	89,5 (34)	10,5 (4)	1,6 (2)	78,2 (97)	20,2 (25)	0	94,7 (36)	5,3 (2)	7,290
Operacija zahtijeva opću anesteziju	61,5 (56)	8,8 (8)	29,7 (27)	27,5 (30)	8,3 (9)	64,2 (70)	25,568	18,4 (7)	0	81,6 (31)	49,2 (61)	6,5 (8)	44,4 (55)	47,4 (18)	23,7 (9)	28,9 (11)	32,771
Obrezanost nagrdjuje izgled spolovila	5,5 (5)	89,0 (81)	5,5 (5)	3,7 (4)	72,5 (79)	23,9 (26)	12,846	0	89,5 (34)	10,5 (4)	5,6 (7)	76,6 (95)	17,7 (22)	5,3 (2)	81,6 (31)	13,2 (5)	3,880
Operacija može imati komplikacije	48,4 (44)	12,1 (11)	39,6 (36)	31,2 (34)	18,3 (20)	50,5 (55)	6,293	10,5 (4)	34,2 (13)	55,3 (21)	43,5 (54)	9,7 (12)	46,8 (58)	52,6 (20)	15,8 (6)	31,6 (12)	24,124
Operacija smanjuje seksualnu želju muškarca	2,2 (2)	71,4 (65)	26,4 (24)	0	82,6 (90)	17,4 (19)	2,431	0	86,8 (33)	13,2 (5)	0	78,2 (97)	21,8 (27)	5,3 (2)	89,5 (34)	5,3 (2)	14,181
Operacija smanjuje plodnost muškarca	2,2 (2)	71,4 (65)	26,4 (24)	0	73,4 (80)	26,6 (29)	2,423	0	55,3 (21)	44,7 (17)	0	75,8 (94)	24,2 (30)	5,3 (2)	78,9 (30)	15,8 (6)	17,151
Operacija smanjuje mogućnost nastanka spolno prenosivih bolesti	3,3 (3)	75,8 (69)	20,9 (19)	2,8 (3)	53,2 (58)	44 (48)	11,982	2,6 (1)	47,4 (18)	50 (19)	3,2 (4)	62,1 (77)	34,7 (43)	2,6 (1)	84,2 (32)	13,2 (56)	12,051
Operacija smanjuje mogućnost nastanka raka spolovila	7,7 (7)	47,3 (43)	45,1/41	22,9 (25)	17,4 (19)	59,6 (65)	23,419	28,9 (11)	18,4 (7)	52,6 (20)	5,6 (7)	29,8 (37)	64,5 (80)	36,8 (14)	47,4 (18)	15,8 (6)	40,917
Operacija pospješuje mokrenje	4,4 (4)	63,7 (58)	31,9 (29)	4,6 (5)	56,0 (61)	39,4 (43)	1,299	2,6 (1)	57,9 (22)	39,5 (15)	4,0 (5)	58,1 (72)	37,9 (47)	7,9 (3)	65,8 (25)	26,3 (10)	2,882

\*p≤0,05

S obzirom na spol utvrđena je statistički značajna razlika u odgovorima na 9 pitanja između muškaraca i žena. Na 8 pitanja muškarci su imali bolji postotak točnih odgovora od žena.

Muškarci posjeduju bolje znanje o funkciji penisa, o učinku obrezivanja na spolni sustav, o operacijskom zahvatu obrezivanja i pripadajućim postoperacijskim komplikacijama. Također su bolje informirani da obrezanost može sprječiti urinarne infekcije i smanjiti mogućnost nastanka spolno prenosivih bolesti.

S obzirom na završeno obrazovanje utvrđena je statistički značajna razlika u odgovorima na 8 pitanja među roditeljima s obzirom na završen stupanj obrazovanja. Roditelji sa završenom osnovnom školom najmanje znaju da obrezanost sprječava urinarne infekcije, najmanje su informirani o kirurškom zahvatu obrezivanja i komplikacijama koje se pri tom mogu pojaviti i ne znaju smanjuje li operacija plodnost muškarca. Roditelji sa srednjom spremom imaju manje znanja o poboljšanoj higijeni spolovila poslije obrezivanja, te ne znaju da operacija ne smanjuje seksualnu želju muškarca, ali smanjuje mogućnost nastanka raka spolovila.

Tablica 2.  
*Znanje roditelja s obzirom na mjesto stanovanja i financijsko stanje obitelji*

	Grad			Selo			$\chi^2$	Odlično			Prosječno			Loše			$\chi^2$
	da	ne	ne znam	da	ne	ne znam		da	ne	ne znam	da	ne	ne znam	da	ne	ne znam	
Kožica štiti spolni organ	88,5 (100)	5,3 (6)	6,2 (7)	85,1 (74)	5,7 (5)	9,2 (8)	0,674	88,2 (30)	8,8 (3)	2,9 (1)	86,9 (126)	4,1 (6)	9,0 (13)	85,7 (18)	9,5 (2)	4,8 (1)	3,368
Normalno je da se kožica može prevući unatrag	98,2 (111)	0,9 (1)	0,9 (1)	89,7 (78)	4,6 (4)	5,7 (5)	6,966	100,0 (34)	0	0	93,1 (135)	3,4 (5)	3,4 (5)	95,2 (20)	0	4,8 (1)	3,371
Obrezanost poboljšava higijenu spolovila	71,7 (81)	15 (17)	13,3 (15)	62,1 (54)	14,9 (13)	23,0 (20)	3,324	50,0 (17)	17,6 (6)	32,4 (11)	69,00 (100)	14,5 (21)	16,6 (24)	85,7 (18)	14,3 (3)	0	10,848
Obrezanost sprječava urinarnе infekcije	17,7 (20)	42,5 (48)	39,8 (45)	24,1 (21)	36,8 (32)	39,1 (34)	1,400	32,4 (11)	32,4 (11)	35,3 (12)	20,0 (29)	43,4 (63)	36,6 (53)	4,8 (1)	28,6 (6)	66,7 (14)	10,894
Obrezanost može zaustaviti rast spolovila?	0	93,8 (106)	6,2 (7)	2,3 (2)	70,1 (61)	27,6 (24)	20,413	0	73,5 (25)	26,5 (9)	1,4 (2)	83,4 (121)	15,2 (22)	0	100,0 (21)	0	7,753
Operacija zahtjeva opću anesteziju?	35,4 (40)	9,7 (11)	54,9 (62)	52,9 (46)	6,9 (6)	40,2 (35)	6,128	52,9 (18)	5,9 (2)	41,2 (14)	46,2 (67)	10,3 (15)	43,4 (63)	4,8 (1)	0	95,2 (20)	21,506
Obrezanost nagrduje izgled spolovila?	0,9 (1)	92,9 (105)	6,2 (7)	9,2 (8)	63,2 (55)	27,6 (24)	27,476	5,9 (2)	64,7 (22)	29,4 (10)	4,8 (7)	80,7 (117)	14,5 (21)	0	100 (21)	0	10,774
Operacija može imati komplikacije	39,8 (45)	16,8 (19)	43,4 (49)	37,9 (33)	13,8 (12)	48,3 (42)	0,595	61,8 (21)	5,9 (2)	32,4 (11)	39,3 (57)	20,0 (29)	40,7 (59)	0	0	100,0 (21)	35,628
Operacija smanjuje seksualnu želju	0,9 (1)	88,5 (100)	10,6 (12)	1,1 (1)	73,6 (64)	25,3 (22)	7,592	2,9 (1)	91,2 (31)	5,9 (2)	0,7 (1)	78,6 (114)	20,7 (30)	0	90,5 (19)	9,5 (2)	6,690
Operacija smanjuje plodnost muškarca?	0,9 (1)	75,2 (85)	23,9 (27)	1,1 (1)	69,0 (60)	29,9 (26)	0,966	2,9 (1)	91,2 (31)	5,9 (2)	0,7 (1)	74,5 (108)	24,8 (36)	0	28,6 (6)	71,4 (15)	30,538
Operacija smanjuje mogućnost nastanka spolno prenosivih bolesti	0	76,1 (86)	23,9 (27)	6,9 (6)	47,1 (41)	46 (40)	21,450	2,9 (1)	58,8 (20)	38,2 (13)	2,8 (4)	69,0 (100)	28,3 (41)	4,8 (1)	33,3 (7)	61,9 (13)	10,521
Operacija smanjuje mogućnost nastanka raka spolovila	23,9 (7)	37,2 (42)	38,9 (44)	5,7 (5)	23,0 (20)	71,3 (62)	22,997	14,7 (5)	8,8 (3)	76,5 (26)	17,9 (26)	36,6 (53)	45,5 (66)	4,0 (1)	28,6 (6)	66,7 (14)	14,712
Operacija pospješuje mokrenje	3,5 (4)	65,5 (74)	31,0 (35)	5,7 (5)	51,7 (45)	42,5 (37)	3,920	8,8 (3)	64,7 (22)	26,5 (9)	3,4 (5)	62,8 (91)	33,8 (49)	4,8 (1)	28,6 (6)	66,7 (14)	12,102

\* $p \leq 0,05$

Znanje roditelja s obzirom na mjesto stanovanja pokazuje statistički značajnu razliku u odgovorima na 7 pitanja. Roditelji iz grada su većim postotkom bolje odgovorili na 9 pitanja od roditelja sa sela. Kod 11 pitanja utvrđen je veći postotak odgovora „Ne znam“ kod roditelja sa sela. Roditelji koji žive na selu pokazuju statistički značajno manje znanje o građi penisa, ne znaju da se s obrezanošću ne zaustavlja rast penisa i ne nagrduje njegov izgled, da se ne smanjuje seksualna želja muškarca i da obrezanost smanjuje mogućnost nastanka raka penisa. Bolje su informirani od roditelja iz grada samo u dva pitanja: znaju da operacija zahtjeva opću anesteziju i da obrezanost preventivno djeluje kod pojave spolno prenosivih bolesti.

Znanje roditelja s obzirom na financijsko stanje obitelji pokazuje statistički značajnu razliku u odgovorima na 9 pitanja. Roditelji s lošim financijskim stanjem na 6 pitanja imaju najviše odgovora „Ne znam“. Roditelji s odličnim financijskim stanjem kod 8 pitanja imaju točan odgovor u najvećem postotku. Roditelji s lošim financijskim stanjem pokazuju statistički značajno veće znanje o boljoj higijeni spolovila nakon obrezivanja i u većoj mjeri smatraju da obrezivanje ne narušuje izgled

spolovila. O kirurškom zahvatu obrezivanja i komplikacijama koje se mogu pojaviti pri tome uočava se gotovo potpuna neinformiranost roditelja s lošim financijskim stanjem kao i slaba informiranost da operacija ne smanjuje plodnost muškarca i da može pospješiti mokrenje, nasuprot roditelja iz druge dvije skupine. Roditelji s prosječnim i odličnim financijskim stanjem pokazuju značajno veće znanje o preventivnom učinku obrezivanja na spolni sustav: kod sprječavanja urinarnih infekcija, spolno prenosivih bolesti, i kod raka spolovila.

## RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Ovo je prvo istraživanje obrezivanja u Hrvatskoj. Obrezivanje se u Hrvatskoj izvodi u većini slučaja zbog medicinskih indikacija i nije široko prakticirano. Podatak o obavljenim zahvatima u Hrvatskoj prema kalendarskoj godini nije dostupan. Istraživanje u Sloveniji na općoj populaciji (167 žena i 68 muškaraca) pokazalo je da 28 % ispitanika vrlo dobro i odlično poznaje problematiku obrezivanja, 57 % zna da obrezivanje smanjuje sposobnost infekcije HPV virusom, 24 %

da smanjuje mogućnost inficiranja HIV virusom; 43 % smatra da ne utječe na seksualno zadovoljstvo (21), što u usporedbi s našim ispitanicima pokazuje veće znanje i informiranost. Istraživanje provedeno u Turskoj na 624 ispitanika pokazuje da 77 % roditelja vjeruje da obrezivanje štiti od nastanka spolno prenosivih bolesti (3 % u Hrvatskoj), a 72,5 % od nastanka raka penisa (6 % u Hrvatskoj). Što su ekonomski status i obrazovanje roditelja viši, to se obrezivanje radi u ranijoj životnoj dobi, u bolnici, te iz medicinskih a ne religijskih razloga (1). Istraživanje provedeno u Turskoj u kojem je sudjelovalo 1235 roditelja djece do 16 godina pokazuje da je 823 (84,8 %) roditelja izjavilo da su njihova djeca bila obrezana iz tradicionalnih i religijskih uvjerenja; 13,3 % roditelja je izjavilo da su njihova djeca bila obrezana kod tradicionalnih obrezivača (22). U Australiji je provedeno istraživanje u medicinskom centru za obrezivanje sa 136 roditelja koji su doveli svoje 85 novorođenče na obrezivanje. Ispitani su razlozi zašto žele obrezati svoju djecu: higijena (77,9 %), obiteljska tradicija (57,4 %) i medicinski razlozi (36,0 %) (23). U Južnoafričkoj Republici, slično istraživanje 396 muškaraca jedne private poliklinike gdje se obavlja anonimno testiranje na zaraženost HIV virusom pokazuje da 315 (79,9 %) zna da obrezivanje smanjuje šansu za inficiranje HIV-om, a 350 (88,8 %) da smanjuje šansu zaraže i ostalih spolno prenosivih bolesti (24), što također u usporedbi s našim ispitanicima pokazuje višu razinu znanja. S obzirom na usporedive podatke iz recentne literature ispitanici iz Hrvatske pokazuju lošije znanje od ispitanika iz Slovenije, Turske i Južnoafričke Republike.

Iz rezultata ovog istraživanja može se zaključiti da su muškarci bolje informirani od žena. S obzirom na završeno obrazovanje ispitanika, na većinu pitanja najtočnije odgovore daje oni s višom/visokom stručnom spremom, a najlošije ispitanici sa završenom osnovnom školom. S obzirom na mjesto stanovanja ispitanici iz grada su informirаниji od onih koji žive na selu, iako nedovoljno, posebno oko pozitivnih učinaka obreživanja na prevenciju bolesti. S obzirom na finansijsko stanje obitelji znanje raste s porastom financijskog blagostanja. Stavovi povezani s obreživanjem muške djece s medicinskog gledišta mijenjaju se razvojem medicine. Roditelji svojim znanjem i postupcima utječu na pravilan razvoj i zdravlje svoje djece i potrebno ih je neprestano informirati i educirati. Zaključno, znanje roditelja o obreživanju nije adekvatno i zahtijeva bolju informiranost i edukaciju osobito majki i roditelja koji žive u ruralnim sredinama.

## LITERATURA

1. Koc F, Aksit S, Koc G I sur.. Parental attitudes and practices about circumcision in Izmir, Turkey. iMedPub Journals, Journal of universal surgery. 2013;2(1):1-6. doi:10.3823/808. <http://www.jusurgery.com/universalsurgery/parental-attitudes-and-practices-about-circumcision-in-izmir-turkey.pdf> (pristup 26.3.2019)
2. Morris BJ, Wamai RG, Henebeng EB i sur. Estimation of country-specific and global prevalence of male circumcision. Popul Health Metr 2016; 14: 1-13. doi: 10.1186/s12963-016-0073-5.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. godinu. Zagreb: HZJZ, 2018
4. Hromadko M, Fatović-Ferenčić S. Cirkumcizija: kulturni identitet i medicinska kontroverza. Lijec Vjesn 2007; 129: 241-46.
5. Laumann EO, Masi CM, Zuckerman EW. Circumcision in the United States: prevalence, prophylactic effects, and sexual practice. JAMA 1997; 277(13): 1052-57.
6. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain M, Hasan AS. Religious circumcision: a Muslim view. BJU Int 1999; 83(1): 13-16.
7. Drain PK, Halperin D, Hughes J, Klausner J, Bailey R. Male circumcision, religion, and infectious diseases: an ecological analysis of 118 developing countries. BMC Infect Dis 2006; 6: 172. doi: 10.1186/1471-2334-6-172.
8. Berdau D, Sauze L, Ha-Vinh P, Blum-Boisgard C. Cost-effectiveness analysis of treatments for phimosis: a comparison of surgical and medicinal approaches and their economic effect. BJU Int. 2001; 87(3): 239-44.
9. Morris BJ, Castellsague X. The role of circumcision in preventing STIs. U: Gross GE, Tyring SK, eds. Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases. Berlin and Heidelberg: Springer-Verlag, 2011, 715-39. doi: 10.1007/978-3-642-14663-3\_54.
10. Morris BJ, Hankins CA, Tobian AA, Krieger JN, Klausner JD. Does male circumcision protect against sexually transmitted infections? Arguments and meta-analyses to the contrary fail to withstand scrutiny. ISRN Urol 2014; 2014: 684706. doi:10.1155/2014/684706.
11. Cherpes TL, Meyne LA, Krohn MA, Hiller SL. Risk factors for infection with herpes simplex virus type 2: Role of smoking, douching, uncircumcised males, and vaginal flora. Sex Transm Dis 2003;30(5):405-10.doi: 10.1097/00007435-200305000-00006.
12. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Male circumcision. Pediatrics 2012; 130: e756-785 doi:10.1542/peds.2012-1990.
13. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for providers counseling male patients and parents regarding male circumcision and the prevention of HIV infection, STIs, and other health outcomes. [Docket No. CDC-2014-0012-0002]. <https://www.regulations.gov/document?D=CDC-2014-0012-0003>. (pristup 26.3.2019)

14. Prpić I. Kirurgija za više medicinske škole. Zagreb: Medicinska naklada, 1996.
15. Morris BJ, Krieger JN. Does male circumcision affect sexual function, sensitivity, or satisfaction?-a systematic review. J Sex Med 2013; 10(11): 2644-57. doi: 10.1111/jsm.12293.
16. Cox G, Krieger JN, Morris BJ. Histological Correlates of Penile Sexual Sensation: Does Circumcision Make a Difference? Sex Med 2015; 3(2): 76-85. doi: 10.1002/sm.2.67.
17. Brook I. Infectious Complications of Circumcision and Their Prevention. Eur Urol Focus 2016; 2(4): 453-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.01.013>.
18. Medicinski leksikon (Elektronička knjiga). Zagreb: Leksiografski zavod „Miroslav Krleža“, 1992 <http://medicinski.lzmk.hr/?s=penis> (pristup 26.3.2019)
19. Circumcision Reference Library. Normal development of the prepuce: Birth through age 18. <http://www.cirp.org/library/normal/> (pristup 26.3.2019)
20. Lo SF, Wang YT, Wu LY, Hsu MY, Chang SC, Hayter M. A cost-effectiveness analysis of a multimedia learning education program for stoma patients. J Clin Nurs 2010;19(13/14),1844-54. doi:10.1111/j.1365-2702.2009.02931.
21. Bukovec P. Cirkumcizija ali obrezovanje moških. Diplomski rad. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, 2018. <https://repositorij.uni-lj.si/IzpisGradiva.php?lang=slv&id=100320> (pristup 26.3.2019)
22. Sahin E, Beyazova U, Akturk A. Attitudes and practices regarding circumcision in Turkey. Child: Care, Health & Development 2003; 29(4): 275-80.
23. Xu B, Goldman H. Newborn circumcision in Victoria, Australia: reasons and parental attitudes. Anz J Surg 2008; 78(11): 1019-22. doi:10.1111/j.1445-2197.2008.04723.x.
24. Faleye A. Knowledge of HIV and benefits of male medical circumcision amongst clients in an urban area. Afr J Prim Health Care Fam Med. 2014;11;6(1):E1-5. doi: 10.4102/phcfm.v6i1.722.

## SUMMARY

### PARENTS' KNOWLEDGE ABOUT CIRCUMCISION

Z. PUHARIĆ<sup>1,2</sup>, K. TOMLJANOVIĆ<sup>1</sup>, F. PUHARIĆ<sup>3</sup>, M. ŽULEC<sup>1</sup> and Đ. GRABOVAC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bjelovar University of Applied Sciences, Bjelovar, <sup>2</sup>Faculty of Dental Medicine and Health, Osijek and <sup>3</sup>University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka, Croatia

**Introduction and aim:** Identify the knowledge of parents in Našice about circumcision according to gender, completed education, place of residence and socioeconomic status of the family. **Participants and methods:** With approval from the Ethics Committee of Našice General Hospital, participation was voluntary and anonymous; 200 parents of children treated at Department of Urology were included. Statistical data processing was done in PSPPv3. The level of statistical significance of difference was determined by use of  $\chi^2$ -test; the level of significance was set at 0.05. **Results:** There were 91 (45.5%) and 109 (54.5%) children accompanied by their father and mother, respectively, 113 (56.5%) from urban and 87 (43.5%) from rural setting. Most parents (n=145; 72.5%) considered their family financial status to be average, 34 (17.0%) excellent and 21 (10.5%) poor. The highest number of parents had secondary education including 84 (77.1%) mothers and 50 (54.9%) fathers; 16 (14.7%) mothers and 22 (24.2%) fathers had elementary school; and the lowest number of respondents had college degree, including 9 (8.3%) mothers and 19 (20.9%) fathers. According to gender, men had better knowledge than most of the women. According to the level of education, the participants with college/university degree had the highest rate of correct answers, while the lowest rate of such answers was recorded in those with elementary school. According to the place of residence, the respondents from urban area were better informed than those from rural area. Given the financial condition of the family, knowledge was growing with increase in financial prosperity. **Conclusion:** This was the first research of this topic in Croatia. The knowledge of parents about circumcision is not adequate and requires better information and education, especially of mothers and parents from rural parts.

**Key words:** phimosis, circumcision, knowledge of parents, information, education

## CALCIFIED ATRIAL MYXOMA AS A RARE CAUSE OF ATRIAL FIBRILLATION

DRAŽEN BEDEKOVIĆ, IVICA BOŠNJAK, MARIJA GLASNOVIĆ<sup>1</sup> and DAG DUŠANIĆ<sup>2</sup>

*Osijek University Hospital Centre, Department of Cardiology and Blood Vessels, Osijek, <sup>1</sup>Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology, Osijek and <sup>2</sup>County General Hospital, Department of Pathology, Našice, Croatia*

Primary cardiac neoplasms are very rare, and the most of those in adults are myxomas. We are reporting an interesting case of extensively calcified left atrial myxoma presenting by paroxysmal atrial fibrillation and angina pectoris like symptoms, mimicking coronary heart disease. The tumor was surgically removed and histological analysis confirmed pendicular myxoma with diffuse areas of calcifications, various in shape and size. Coronary heart disease was excluded by an invasive angiography. After the tumor removal atrial fibrillation disappeared, as well as other symptoms.

**Key words:** heart tumors, myxoma, calcifications, arrhythmia, atrial fibrillation

**Address for correspondence:** Dražen Bedeković, dr. med

Department of Cardiology and Blood Vessels  
University Hospital Centre Osijek  
31 000 Osijek, Croatia  
E-mail: drbedekovic@yahoo.com

### INTRODUCTION

Primary cardiac neoplasms are very rare, three quarters of those are benign, and nearly half are myxoma (1,2). Cardiac myxoma usually occur sporadically, particularly frequent between the third and sixth decade of life, predominantly in females (1-4). Myxoma is usually pendicular and mobile (85%), arising from the interatrial septum typically on the left side (59-75%), but can also be located elsewhere in the heart: right atrium (15-28%), right ventricle (3-8%), left ventricle (0-4%), and can rarely be multifocal (5,6). Typical myxoma is 5-6 cm in size, oval with a lobular or smooth surface, in 16-34% of cases it can be irregular and villous with fragile gelatinous fronds that tend to fragment spontaneously, since they are usually composed of soft and friable tissue (5,6). Patchy calcifications are present in 10% to 20%, but massive calcification is uncommon (7,8). The clinical symptoms are often, over a longer period of time absent or non-specific, resulting in substantial growth prior manifesting symptoms (1,2,9). When myxoma become symptomatic, one or more typical manifestations are present: embolism (29%), intracardiac obstruction (67%), and/or constitutional symptoms (34%) which include: fatigue, fever, erythematous rash, arthralgia, myalgia,

and weight loss, causing significant morbidity and mortality, even sudden death (1,9). Other less frequent symptoms are: dyspnea, arrhythmia, syncope, chest pain, hemoptysis, ankle edema, and sudden death (9). We are reporting an interesting case of calcified left atrial myxoma presented by atrial fibrillation and single episode of angina pectoris like symptoms, mimicking coronary heart disease.

### CASE REPORT

A 49-year-old female, Caucasian, presented with episodes of frequent chest discomfort and palpitations accompanied by chronic fatigue. Symptoms lasted for two months, and at one occasion she had intensive chest pain episode during moderate physical effort, lasting for 15-20 minutes, which has forced her to stop physical activity. Beside those symptoms, she was generally in good health, no history of chronic diseases or major surgeries, and family history was negative for heart or neoplastic diseases. Initial physical examination and blood tests did not reveal any serious disorders, electrocardiogram (ECG) was without abnormalities, while the chest X-ray showed only moderate

increase in cardio-thoracic diameter. Our working diagnosis was paroxysmal heart arrhythmia with possibility of coronary heart disease in the background. We ordered some additional tests: echocardiography, thyroid gland hormones, 24h heart ECG monitoring (Holter ECG) and exercise stress test. The patient was also instructed to measure blood pressure at home twice a day and to keep a record until next visit. The symptoms continued and the patient also added an observation of "feeling weight on the heart", especially during the night if she lied on her left side. Thyroid hormones and exercise stress test were normal, as well as blood pressure values measured at home. ECG monitoring showed normal sinus rhythm with single paroxysm of atrial fibrillation (longer than 30 sec.), 110 ventricular premature complex (PVC) per hour and occasional supraventricular extra systoles. Transthoracic echocardiography pointed to probable source of patient's problems; left atrium was dilated (47 mm) with oval tumor mass inside (33x45 mm). Tumor mass was pendicular, anchored at lower part of interatrial septum and imbued with small hyper echogenic areas, without mitral valve obstruction or possible clots. All other echocardiographic parameters were normal. With the working diagnosis of left atrial myxoma additional tests were done. Chest multi slicing computer tomography (MSCT) and heart magnetic resonance

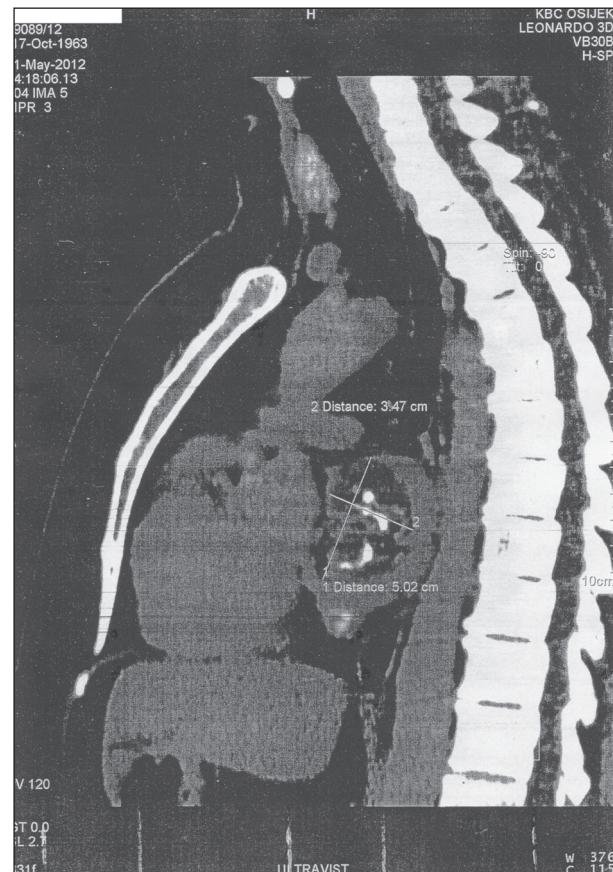


Fig. 1. Magnetic resonance image of atrial myxoma, bright areas represent calcifications.

(MR) detected heterodense calcified structure inside the left atrium, 5 cm in craniocaudal and 3.5 cm in anteroposterior diameter, without significant contrast imbibition (Fig. 1) - features pointing to atrial neoplasm, primarily myxoma. Coronary angiography was normal. The patient also did not report neurological or any other symptom which could be related to thromboembolism. Initially low weight molecular heparin (enoxaparine 2x1mg/kg) and beta blocker (bisoprolol 2.5mg/daily) were introduced. The patient was scheduled for surgery and the tumor was completely removed. Histological analysis confirmed the diagnosis - left atrial pendicular myxoma with diffuse areas of calcifications, various in shape and size, without osseous metaplasia. No additional treatment was recommended. Three months after surgery the patient had no symptoms or complications related to tumor or surgery. Control transthoracic echocardiography showed decrease of left atrial diameter (42 mm), and no atrial tumor or thrombotic masses were observed. 24h ECG monitoring was normal with rare PVC and occasional supraventricular extra systoles. Anticoagulant and beta blocker were discontinued. On a two-year follow up we found no myxoma, nor symptomatic or silent atrial fibrillation relapse.

## DISCUSSION

Myxoma is the most common primary cardiac neoplasm found in adults (1,2). Depending on tumor location, size, and mobility symptoms are caused by tumor mass itself or complications (tumor fragmenting, thrombus formation, systemic response) (6,9). Typical symptoms are present in the most of patients, while others are less frequent. Systolic or diastolic murmur may be observed in about half of patients due to obstructed filling of ventricle ("tumor plop"), interference with closure of atrioventricular valves or narrowing the outflow tract (10). Our patient presented only with atypical set of symptoms - predominantly chest discomfort and palpitations, what makes this case a diagnostic challenge. According to series of Burke of 107 myxoma cases only 7 presented with atrial fibrillation and 4 with chest discomfort (9), asserting the low incidence of symptoms related to our case. The patient's assertion about feeling a „weight on the heart“ at a second visit may be biased, because she was informed about the tumor at the echocardiography examination, but we believe this observation was possibly caused by episodes of atrial fibrillation. Although symptoms initially directed our investigation to arrhythmias with suspected coronary heart disease as possible underlying cause, image tests unexpectedly pointed to left atrial myxoma, and the definitive confirmation of diagnosis was made at histological examination after surgical tumor removal.

Tumor morphology and location are all concordant with previous epidemiological and histopathological studies (1,2). Although patchy calcifications are present in 10% to 20% cases, massive calcification is uncommon (7,8). It remains unknown whether this case's somewhat atypical morphology - diffuse calcification, is related to the atypical presentation.

24h ECG monitoring revealed atrial fibrillation paroxysm and occasional PVCs, which is associated with atrial myxoma (9). After the tumor removal, atrial fibrillation symptomatic or silent disappeared, confirmed by multiple 24h ECG monitoring at follow up. This supports our conclusion about myxoma causing atrial fibrillation possibly by transitory left atrial dilatation. As there was no evidence of atrial fibrillation recurrence we decided to stop anticoagulant therapy.

Angiography and exercise stress test excluded coronary disease with high probability, stress echocardiography was unavailable. Cause of single angina like episode remains unclear, possible explanations may be: sudden atrial fibrillation with rapid ventricular response onset, transitory mitral valve obstruction or intercostal neuralgia. Nevertheless, the probability of sub massive pulmonary embolism in association with atrial fibrillation should also be considered.

In many myxoma cases different laboratory abnormalities were observed associated with myxoma itself, complications or other diseases (1,3). In this case all laboratory tests were continually normal.

## CONCLUSION

In conclusion, only appearance of atrial fibrillation and its symptoms can be strongly associated to atrial myxoma in this case. Disappearance of atrial fibrillation after myxoma removal, strongly supports this

association. Due to reversible cause of atrial fibrillation we decided to stop anticoagulant therapy at follow up visit. Myxoma location and morphology are typical and only diffuse calcifications somewhat differs from its usual morphology. This might be associated with unusual symptom presentation. By reviewing literature and this case analysis we could not find a credible relation.

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

1. Craig T. Basson. Clinical and genetic aspects of cardiac myxomas. *Cardiology Rounds* 2002; 6: 302-13.
2. Silverman NA. Primary cardiac tumors. *Ann Surg* 1980; 191(2): 127-38.
3. Bulkley BH, Hutchins GM. Atrial myxomas: a fifty year review. *Am Heart J* 1979; 97(5): 639-43.
4. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine* 1985; 64: 270-83.
5. Reynen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1610-17.
6. Grebenc ML, Rosado-de-Christenson ML, Green CE, Burke AP, Galvin JR. Cardiac myxoma: imaging features in 83 patients. *Radiographics* 2002; 22(3): 673-89.
7. Fleming HA, Stovin PGI. Calcified right atrial mass. Report of a case and discussion of the differential diagnosis. *Thorax* 1972; 27(3): 373-81.
8. Kumar Singh S, Kumar, A, Tewarson V, Kumari Rani A, Chandra S, Puri A. Calcified left atrial myxoma with osseous metaplasia. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2012; 54(3): 201-3.
9. Burke AP, Virmani R. Cardiac myxoma. A clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol* 1993; 100(6): 671-80.
10. Kaufmann G, Rutishauser W, Hegglin R. Heart sounds in atrial tumors. *Am J Cardiol* 1961; 8:350-7.

## S A Ž E T A K

### KALCIFICIRANI MIKSOM ATRIJA KAO RIJEDAK UZROK FIBRILACIJE ATRIJA

D. BEDEKOVIĆ, I. BOŠNJAK, M. GLASNOVIĆ<sup>1</sup> i D. DUŠANIĆ<sup>2</sup>

*Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, <sup>1</sup>Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Osijek i <sup>2</sup>Opća županijska bolnica Našice, Odjel za patologiju, Našice, Hrvatska*

Primarni srčani tumori su vrlo rijetki i većina su kod odraslih miksomi. Prikazujemo zanimljiv slučaj ekstenzivno kalcificiranog mksoma lijevog atrija koji se prikazao paroksizmalnom fibrilacijom atrija i simptomima angine pektoris oponašajući koronarnu bolest srca. Tumor je kirurški uklonjen, a histološka analiza potvrdila je pendikularni mksom s difuznim područjima kalcifikacija različitih oblika i veličina. Koronarna bolest srca isključena je invazivnom angiografijom. Nakon uklanjanja tumora atrijska fibrilacija kao i drugi simptomi nisu se više javljali.

**Ključne riječi:** tumori srca, mksom, kalcifikacije, aritmija, fibrilacija atrija

## ALLERGY TO HYPOALLERGENIC METALS

OLESIA BESH, OLENA SOROKOPUD, OKSANA MATSYURA, MARTA KONDRATYUK, OKSANA SLABA, OLGA KOROLYUK, OREST KOMARYTCIA and DMYTRO BESH

*Nacionalni medicinski fakultet Danylo Halytsky Lviv, Klinika za internu medicinu 2, Lviv, Ukraine*

Every year the number of people with allergic diseases significantly increases worldwide. It might be explained by many factors, e.g., environmental pollution, nutrition and food quality, uncontrollable use of medications, quality of home cleaning or use of excessive amount of chemicals. The main food allergens are cow's milk, eggs, soybeans, peanuts, seafood and fish. Severe allergic reactions may be drug induced, most commonly by antibiotics, ACE inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Some substances, which until recently were considered hypoallergenic, are reported to cause hypersensitivity with increasing incidence. These include some metals, such as titanium, cobalt, chromium and others. Titanium is widely used in orthopaedics, traumatology, dentistry, and other branches of medicine because it is highly resistive to corrosion, hypoallergenic, inert, and non-toxic to the human body. Unfortunately, the diagnosis of metal allergy is not widely available today. Since not all allergic reactions mediated by IgE-dependent mechanism, serological diagnosis becomes impossible. The diagnostic option in such cases are patch tests with possible culprit allergens.

**Key words:** allergy, metal, angioedema

**Address for correspondence:** Olesia Besh, MD, PhD  
 No2 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
 79012 Ukraine  
 Iviv Ostrogradsky street 5/68  
 Tel +380505496734  
 E-mail: besh.olesay@gmail.com

### INTRODUCTION

Allergy is a disease of the 21<sup>st</sup> century. According to the results of studies conducted in Europe, from 10 to 40% of the population have some manifestations of allergy. Due to urbanization, the prevalence of allergic diseases is 4-6 times higher among the urban population, than among rural. For the period from 2005 to 2015, the number of patients who sought medical help due to allergy increased 7-fold. Atopic dermatitis, allergic rhinitis, and asthma are often diagnosed in children, whereas allergic rhinitis and bronchial asthma are most common among adults. About 5% of the US population had a history of anaphylaxis (1). Up to 20% of patients in Europe live with the threat of possible attacks of asthma, anaphylactic shock, or even death from an allergic reaction.

The most dangerous allergic reactions are anaphylactic shock and angioedema, which often develop after food intake or parenteral use of medications. The most common dietary allergens are nuts, fish, seafood, cow's milk and eggs (2). The greatest risk of anaphylactic re-

action pose the following drugs: antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory agents, anaesthetics, radio-contrast media, serum and blood components, ACE inhibitors, anticonvulsants, neuromuscular blocking agents, recombinant proteins and monoclonal antibodies, platinum, and narcotics (3).

Specific attention should be paid to the group of hypoallergenic substances, which were thought not to cause allergic reactions. This includes some metals, such as titanium, cobalt, chromium that are widely used in medicine. However, today there is growing body of evidence that they may cause allergic reactions.

### CLINICAL CASE

A 39-year-old patient without harmful habits came to an allergist complaining of swelling of the tongue, lips, eyelids, which cannot be associated with taking of certain medications or food. The patient gave a permission to publish his personal data and test results.

## THE RESULTS OF PHYSICAL EXAMINATION

The upper and lower lips were swollen and enlarged in size along with a noticeable oedema of the right eyelid; skin was clean and moderately wet. Nasal breathing was laboured due to oedema of mucous membrane. A tongue of normal size, covered with a white furring. Lung auscultation revealed vesicular breathing without wheezes. Heart sounds were clear and regular with no audible murmurs. The abdomen was soft and non-tender to palpation; the tenderness was revealed in the Kehr's point (the intersection of the outer edge of the right rectus abdominis muscle and costal arch, corresponding to gallbladder projection on the anterior abdominal wall).

## HISTORY OF THE DISEASE

Symptoms of angioedema (facial swelling, sometimes oedema of toes) were present for the past 18 months. Initially he was treated himself taking oral antihistamines (levocetirizine, cetirizine) and even dexamethasone parenterally (1-2 ml). Symptoms had disappeared for a few weeks, but subsequently appeared again. Their occurrence the patient could not associate with the use of certain food or drugs. There were no symptoms of allergy before, as well as allergic diseases among family members and first-degree relatives. The patient was previously healthy, denied trauma or major surgery. About two years ago, he underwent a tooth implantation.

After appearance of tongue swelling and difficult breathing, he sought medical help and was referred to an allergist. After 48 hours of treatment with Clemastine Fumarate (Tavegyl) and Dexamethasone intravenously the swelling and breathing difficulties disappeared, lung auscultation revealed vesicular breathing. Five days after hospital discharge and discontinuation of medications the recurrence of upper lip oedema appeared after the consumption of soup prepared with frozen seafood. The patient was re-admitted to the hospital for further diagnostics.

## THE RESULTS OF ADDITIONAL TESTS

Complete blood count, blood biochemistry (table 1) and urinalysis showed no abnormalities. The Wassermann test, test for HIV infection and PCR for hepatitis B, C, and D viruses were negative. To exclude systemic diseases, including vasculitides, blood serologic testing for the main markers of these diseases (i.e., Jo-1, Scl-70, Sm, RNA, SS-A 52/60, SS-B, chromatin, ribosomal protein, biphasic DNA, antinuclear antibody, Sm/RNP) were performed with negative results.

Table 1.  
*The results of complete blood count and blood biochemistry*

Parameter, units	Patient's value	Reference ranges
Haemoglobin, g/dl	15.2	14-18
RBC count $\times 10^{12}/l$	4.2	3.5-5.4
MCH pg per cell	28.6	27-31
Reticulocytes, %	1	0.5-1.5
WBC count, $\times 10^9/l$	5.6	4.0-10.0
Differentials, %		
Neutrophils	66	60-70
Lymphocytes	22	20-45
Monocytes	5	4-8
Basophils	1	0-1
Eosinophils	5	2-4
Platelet count, $\times 10^9/l$	210	150-300
ESR, mm/hour	9	3-15
Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	18	5.1-20.5
ALT, IU/l	26	0-40
GGT, IU/l	22	0-35
Alkaline phosphatase, IU/l	265	0-270
Total protein, g/l	63	60-80
Glucose, mmol/l	5.1	3.9-5.5
Total cholesterol, mmol/l	3.4	3.0-4.9
Blood urea, mmol/l	4.9	2.5-6.7
Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	82	53-115
Total Ig E, IU/ml	110	0-110

Upper gastrointestinal endoscopy revealed erosive gastropathy, duodeno-gastric and gastro-esophageal reflux. Elevated levels of IgG against *Helicobacter pylori* (6.26 units/ml, upper reference range of 0.9 units/ml) were detected. A 10-day eradication therapy had been performed (amoxicillin 2000 mg/day, clarithromycin 500 mg/day, omeprazole 20 mg/day, domperidone 20 mg/day).

The abdominal and thyroid gland ultrasonography (USG) showed normal size, structure and echogenicity of the liver; enlarged size of the gallbladder (100 x 26 mm) with the wall thickening up to 6 mm, gallbladder's neck bend and biliary sludge. The thyroid gland was not enlarged, homogeneous with normal structure without nodes or tumors.

A bacteriological stool test revealed enteropathogenic flora with no Bifidobacteria and Lactobacteria and slightly increased number of Candida. Phage therapy did not give any clinical effect.

## ALLERGIC TESTING

A prick test with the most common allergens (table 2) was performed 14 days after discontinuation of anti-histamines, followed by the determination of the causative allergens by molecular diagnostics (table 3).

Table 2.  
*The results of patient's skin prick test*

Allergen	Result	Allergen	Result
Histamine	6x6 cm	Dander & epithelia, meet	
Control	2x2 cm	<i>Felis domesticus</i>	n
Pollen of herbs, weeds and trees		<i>Canis familiaris</i>	n
<i>Amaranthus retroflexus</i>	n	<i>Equus caballus</i>	n
<i>Artemisia vulgaris</i>	n	<i>Bos domesticus</i>	n
<i>Phleum pratense</i>	n	<i>Sus domesticus</i>	n
<i>Urtica dioica</i>	n	<i>Oryctolagus spp.</i>	n
<i>Betula verrucosa</i>	n	<i>Meleagris gallopavo</i>	n
<i>Fraxinus excelsior</i>	n	Cereals and seeds	
<i>Quercus robur</i>	n	<i>Avena sativa</i>	n
Moulds & Yeasts		<i>Hordeum vulgare</i>	n
<i>Alternaria alternata</i>	2x2 cm	<i>Fagopyrum esculentum</i>	n
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2x2 cm	<i>Oryza sativa</i>	n
<i>Penicillium chrysogenum</i>	n	<i>Triticum aestivum</i>	n
House dust mites		Vegetables	
<i>Dermatophagoides farinae</i>	3x3 cm	<i>Allium sativum</i>	n
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	3x3 cm	<i>Daucus carota</i>	n
Fruits		<i>Solanum tuberosum</i>	n
I	n	Others	
<i>Fragaria ananassa</i>	n	<i>Cyprinus carpio</i>	n
<i>Malus domestica</i>	n	<i>Glycine max</i>	n
<i>Vitis vinifera</i>	n	<i>Juglans regia</i>	n

n = negative result

Table 3.  
*The results of molecular allergic testing*

Parameter, units	Patient's value	Reference ranges
slgE, IU/ml	142	<100
d1 ( <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> ), kU/L	0.41	<0.35
rDer p10 (Tropomyosin), kU/L	0.34	<0.35
rDer p1 (Cysteine Protease), kU/L	<0.1	<0.35
rDer p2 (NPC2 Family), kU/L	<0.1	<0.35
<i>Dermatophagoides farinae</i>		
rDer f1 (Cysteine Protease), kU/L	0.22	<0.35
rDer f2 (NPC2 Family), kU/L	0.13	<0.35
slgE <i>Aspergillus fumigatus</i> , kU/L	0.01	<0.1
slgE <i>Aspergillus niger</i> , kU/L	0.01	<0.1
slgE <i>Penicillium chrysogenum</i> , kU/L	0.01	<0.1

Modern diagnostic methods may identify more major and minor allergens, but after receiving the results of allergic testing and taking into consideration that the patient had no clear clinical signs of household allergy, it was decided not to perform further detection of molecular allergens. In addition, allergen-specific immunotherapy (ASIT) was not indicated in this case. In order to prevent cross-reactions, the patient was recommended to limit the use of seafood with chitin shell.

Worms and parasites are other possible causes of angioedema and urticaria (4,5). Patient's blood serology revealed IgG type antibodies against *Toxocara canis* of 1.3 S/CO. Initiated course of albendazole therapy (400 mg daily) was poorly tolerated by the patient. After appearance of tongue and upper lip swelling with itching of the skin the treatment was stopped ahead of schedule.

During the recent years, more and more reports had emerged about the effect of the gut microbiota on the immune system and the course of allergic diseases (6-8). Moreover, the «leaky gut», i.e. the state of impaired barrier function of the intestine might lead to penetration of intestinal flora into the bloodstream, causing activation of the immune system, inflammatory state and cholestasis (9). These finding are consistent with patient's clinical signs, symptoms, and results of abdominal USG and stool tests. The following therapy had been prescribed for one month: ursodeoxycholic acid 500 mg daily + polymethylsiloxane polyhydrate (Enterosgel) + Lactobacillus rhamnosus GG in combination with his usual dose of desloratadine. During the course symptoms were absent, but they appeared again shortly after discontinuation.

Thereafter, the patient was consulted by an otolaryngologist to exclude chronic infections of the upper respiratory tract. After negative results, a detailed history was taken again. Attention was paid to the fact that symptoms appeared a month after the insertion of a dental implant. Today, the most commonly used method for detecting allergies to metals is a patch test. The patient was consulted by an allergist at a private medical clinic in Norway, where sensitization to house dust mites was confirmed as well as increased sensitivity toward chromium and cobalt was detected. ASIT was not recommended. Besides, the levels of C1-esterase inhibitor (C1-INH) protein and C3 and C4 components were measured, and their normal results excluded hereditary angioedema.

Finally, it was decided to remove the dental implant. To date, 6 months after removal of the implant, the general condition of the patient significantly improved. There were no episodes of difficulty breathing

or swelling of the tongue; a few cases of lip oedema easily relieved by levocetirizine. During this period, the patient did not follow any elimination diet.

## DISCUSSION

What could provoke the development of angioedema in this patient? Perhaps, the dental implant has launched a cascade of allergic reactions. A literature research for similar clinical cases revealed that after the tooth implantation allergic reactions might occur not only toward titanium, but also to other materials used in implant composition, e.g., nickel, palladium, chromium and cobalt. Metal ions and particles are released into the surrounding tissue over time (10,11). Although titanium is considered to be a hypoallergenic biocompatible metal with a very good osseointegration and high resistance to corrosion that makes it widely usable in orthopaedics, dentistry and other branches of medicine, allergy to it also develops (12,13). Persistent inflammation due to metal implant may cause variety of symptoms, e.g., muscle spasms, myofascial pain, headaches, tinnitus, vertigo, and angioedema. A chronic inflammation due to prolonged exposure can lead to loss of bone strength, osteolysis and fractures (14).

Even after removal of metal components, the symptoms of allergy sometimes remain (11). Why? Firstly, produced antibodies circulate in the blood during a long period and can cause repeated oedema, even after the elimination of the culprit allergen. Secondly, allergy to metals maybe related to other than IgE-associated mechanisms. Due to oxidation, metal ions released from the alloy of implant. They are potent haptens that penetrate the skin or mucous membranes and activate epithelial cells that produce various pro-inflammatory cytokines or chemokines. Later, activation and migration of haptenated protein-loaded antigen presenting cells (macrophages, dendritic cells) to the draining lymph nodes occurs. This, in turn, causes proliferation, activation and differentiation of hapten-specific T cells, which later migrate out of the lymph nodes. Further re-exposure to the same hapten leads to their activation and entering to the bloodstream that cause visible signs of hypersensitivity within 48-72 hours after exposure (15).

Finally, metal exposure may occur not only from implanted orthopedic devices, but also from other sources. Thus, metals alternatively enter the human body and can cause allergic reactions. For instance, titanium is a part of sunscreens, confectionery (colored decorations) and chewing gums, toothpastes and coating of medicines (16). Cobalt is used in the pro-

duction of metal alloys and blue or green pigments that is why sensitization may occur due to the use of costume jewellery or tattoo. Besides, it is a component of detergents and cosmetics, as well as fertilizers, which improve the growth of plants (17). Chromium protects metals from corrosion, and wood from fungi and termites; it is also used in leather tanning, for manufacturing of dyes, paints, detergents, cosmetics, copy machine toner, cement and some alloys, particularly stainless steel [18]. Food contamination with these metals is also possible because they are used for preservation of vegetables, fruits, fish and meat (19). Therefore, the use of such products may also contribute to exacerbation of allergy.

Interestingly, that both cobalt and chromium are useful microelements. Cobalt is a core element of vitamin B<sub>12</sub> that is necessary for DNA and myelin synthesis. Besides, it is necessary for the formation of some neuronal proteins, amino acids and neurotransmitters. Cobalt salts are used for therapy of some types of anaemia and in sport alternatively to blood doping (20). However, inorganic ion Co forms are toxic, and the longer they are stored in the body, the more pronounced cellular changes they cause. Cobalt enters the body with food, via inhalation and through the skin (20). Long-term exposure to cobalt may cause cardiomyopathy, lung and neurological damage (21).

Chromium nutritional bioavailability and toxicity is mainly determined by its oxidation state, i.e., trivalent Cr is essential microelement, whereas hexavalent Cr is known occupational hazard, mutagen and carcinogen (22). As a microelement, chromium takes part in the metabolism of carbohydrates, lipids, and proteins mainly by increasing of insulin efficacy and glucose utilization by muscles thereby improving insulin sensitivity (23). It also reduces the serum leptin concentration (24). Although certain mechanisms of action are not clearly understood, chromium may be involved in increasing number of insulin receptors, their activation in the presence of insulin and binding to it. It was also shown that chromium supplement in postmenopausal women decreases excretion of calcium with urine that may be beneficial for prophylaxis of osteoporosis (25). Chromium contains many foods such as soybeans, corn, oatmeal, broccoli, mushrooms, potatoes, spinach, bananas, carrots, blueberries, liver, processed meats, chicken, beef, egg yolks, molasses, cheese, grape juice and honey; there are also many dietary supplements, but their beneficial effect on the human body are under investigations (26).

## CONCLUSION

Angioedema is one of the most serious allergic reactions that significantly worsen quality of life and may be life threatening. To elucidate the etiology careful history taking with attention to all complaints and their appearance as well as precise further investigations are required. Substances that were considered hypoallergenic, i.e., titanium, cobalt, chromium, may cause allergic reactions. Allergy to metals is particularly difficult to diagnose and treat.

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

1. Vestergaard C, Deleuran M. Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(6): 304-13.
2. Abrams EM, Sicherer SH. Diagnosis and management of food allergy. *CMAJ* 2016; 188(15): 1087-93.
3. Warrington R., Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2018; 14(2): 130-9.
4. Bakiri AH, Mingomataj EC. Parasites induced skin allergy: a strategic manipulation of the host immunity. *J Clin Med Res* 2010; 2(6): 247-55.
5. Kolkhir P, Balakirski G, Merk H.F, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites - a systematic review. *Allergy* 2016; 71(3): 308-22.
6. Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Reis VMS. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. *An Bras Dermatol* 2015; 90(1): 74-89.
7. Nabizadeh E, Jazani NH, Bagheri M, Shahabi S. Association of altered gut microbiota composition with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119(1): 48-53.
8. Rezazadeh A, Shahabi S, Bagheri M, Nabizadeh E, Jazani NH. The protective effect of Lactobacillus and Bifidobacterium as the gut microbiota members against chronic urticaria. *Int Immunopharmacol* 2018; 59: 168-73.
9. Kosters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis – clinical and basic aspect *Semin Liver Dis* 2010; 30(2): 186-94.
10. Hosoki M, Bando E, Asaoka K, Takeuchi H, Nishigawa K. Assessment of allergic hypersensitivity to dental materials. *Biomed Mater Eng* 2009; 19: 53-61.
11. Yan H, Afroz S, Dalanon J, Goto N, Hosoki M, Matsuka Y. Metal allergy patient treated by titanium implant denture: A case report with at least 4-year follow-up. *Clin Case Rep* 2018; 6: 1972-7.
12. Campbell S., Crean St J., Waqar A. Titanium allergy: fact or fiction? *Faculty Dental J* 2014; 5(1): 18-25.
13. Goutam M, Giriyapura C, Mishra SK, Gupta S. Titanium allergy: a literature review. *Indian J Dermatol* 2014; 59(6): 630.
14. Caicedo M. Metal hypersensitivity to implant materials. 2014. Available from: [http://www.tmj.org/site/pdf/Metal\\_Hypersensitivity.pdf](http://www.tmj.org/site/pdf/Metal_Hypersensitivity.pdf)
15. Saito M, Arakaki R, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, Ishimaru N. Molecular Mechanisms of Nickel Allergy. *Int J Mol Sci* 2016; 17(2): 202.
16. Yu JX, Li TH. Distinct biological effects of different nanoparticles commonly used in cosmetics and medicine coatings. *Cell Biosci* 2011; 1(1): 19.
17. Brandão M., Gontijo B. Contact sensitivity to metals (chromium, cobalt and nickel) in childhood. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2012; 87(2): 269-76.
18. Thyssen JP, Johansen JD, Menné T. Contact allergy epidemics and their controls. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 185-95.
19. Chowdhury S, Pandit K, Roychowdhury P, Bhattacharya B. Role of chromium in human metabolism, with special reference to type 2 diabetes *JAPI* 2003; 51: 701-5.
20. Czarnek K, Terpiłowska S, Siwicki AK. Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body. *Cent Eur J Immunol* 2015; 40(2): 236-42.
21. Paustenbach DJ, Tvermoes BE, Unice KM, Finley BL, Kerger BD. A review of the health hazards posed by cobalt. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 316-62.
22. Keegan GM, Learmonth ID, Case CP. A systematic comparison of the actual, potential, and theoretical health effects of cobalt and chromium exposures from industry and surgical implants. *Crit Rev Toxicol* 2008; 38: 645-74.
23. Lewicki S, Zdanowski R, Krzyżowska M *et al.* The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Ann Agric Environ Med*. 2014; 21(2): 331-5.
24. Inanc N, Uyanik F, Sahin H, Yaman H, Erdem O. Effects of chromium supplementation on body composition, leptin, ghrelin levels and selected biochemical parameters in obese women. *Trace Elem Electrolytes* 2006; 23(2): 128-33.
25. Chowdhury S, Pandit K, Roychowdhury P, Bhattacharya B. Role of chromium in human metabolism, with special reference to type 2 diabetes *JAPI* 2003; 51: 701-5.
26. Aliasgharpour M, Rahnamaye Farzami M. Trace Elements in Human Nutrition: A Review. *Int J Med Invest* 2013; 2 (3): 115-28.

## S A Ž E T A K

### ALERGIJA NA HIPOALERGENE METALE

O. BESH, O. SOROKOPUD, O. MATSURA, M. KONDRAČUK, O. SLABA, O. KOROLJKUJK,  
O. KOMARYTCIA i D. BESH

*Nacionalni medicinski fakultet Danylo Halytsky Lviv, Klinika za internu medicinu 2, Lviv, Ukrajina*

Svake se godine u svijetu značajno povećava broj ljudi s alergijskim bolestima. To se može tumačiti mnogim faktorima kao što su onečišćenje okoline, kakvoća hrane i prehrane, nekontrolirana upotreba lijekova, kvaliteta kućnog čišćenja ili prekomjerno korištenje kemijskih tvari. Glavni alergeni hrane su kravljie mlijeko, jaja, soja, kikiriki, morski rakovi, školjke i ribe. Teške alergijske reakcije mogu uzrokovati lijekovi, pretežno antibiotici, inhibitori ACE i nesteroidni protuupalni lijekovi. O nekim se tvarima za koje se donedavno smatralo da su hipoalergene izvještava da mogu uzrokovati preosjetljivost sve veće incidencije. To uključuje neke metale kao što su titan, kobalt, krom i ostali. Titan se naveliko upotrebljava u ortopediji, traumatologiji, zubarstvu i drugim granama medicine jer je jako otporan na koroziju, hipoalergičan, inertan i za čovjeka neotrovan. Nažalost, dijagnoza alergije na metale ne može se naširoko utvrditi. Kako nisu sve alergijske reakcije posredovane mehanizmom ovisnim o IgE, serološku dijagnostiku nije moguće utvrditi. U takvim su slučajevima dijagnostičke opcije testovi krpicom (*patch tests*) s mogućim uzročnim alergenima.

**Ključne riječi:** alergija, metal, angioedem

# PRIKAZ RIJETKOG SLUČAJA LEJOMIOMA GORNJE ČELJUSTI U DJETETA

ŽELJKO ORIHOVAC, IGOR BLIVAJS i SINIŠA VARGA

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski i Stomatološki fakultet, Klinička bolnica Dubrava, Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta, Zagreb, Hrvatska*

Lejomiom je benigna novotvorina glatkog mišićnog tkiva. Vrlo rijetko se javlja u području gornjeg aerodigestivnog trakta. Posebno rijetko se javlja u području usne šupljine i sluznice koja pokriva obje čeljusti. Češće se javlja u području kože, reproduktivnih organa (maternica) i gastrointestinalnom traktu (jednjak). Iznimno rijetko se javlja u dječjoj dobi. U literaturi je opisano da se manje od 2,7 % slučajeva lejomioma glave i vrata javlja u usnoj šupljini. Lejomiomi glave i vrata razvijaju se iz glatkih mišića krvnih žila i većina može biti kategorizirana kao solidni lejomiomi i vaskularni lejomiomi. Gotovo 75 % opisanih slučajeva lejomioma usne šupljine pripada skupini tzv. vaskularnih lejomioma, dok su, iako rjeđe, opisane i tzv. epiteloidne varijante lejomioma (lejomioblastomi). Iako se, kako je ranije navedeno, vrlo rijetko javljaju u dječjoj dobi, najčešća sijela lejomioma dječje dobi su urogenitalni organi, probavni trakt, koža i duboka meka tkiva.

**Ključne riječi:** lejomiom, tumori glave i vrata dječje dobi

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Željko Orihovac, dr. med.  
Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta  
Klinička bolnica Dubrava  
Avenija Gojka Šuška 6  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: zorihov@kbd.hr

## UVOD

Predstavljamo vrlo rijedak slučaj intraoralnog lejomioma maksile u pedijatrijske pacijentice. U Medline bazi podataka postoji samo 10 opisanih slučajeva intraoralnog lejomioma u pedijatrijskoj populaciji od kojih ni jedan nije sličan našem slučaju s obzirom na lokalizaciju, stadij i potreban opseg liječenja. Slučaj je dodatno interesantan kada se u obzir uzmu okolnosti pod kojima je pacijentica liječena u našoj državi.

Tumori glatkog mišićnog tkiva se mogu javiti bilo gdje u tijelu. Visoka incidencija ovih tumora je u gastrointestinalnom traktu, ali se vrlo rijetko javljaju u usnoj šupljini, ždrijelu i gornjem aerodigestivnom traktu. Razlog niske incidencije u navedenim regijama vjerojatno leži u maloj zastupljenosti tkiva s glatkim mišićjem (1-3).

Lejomiomi su benigni tumori glatkog mišićnog tkiva (1). U preglednom članku iz 1975., Farman je od uključenih 7748 lejomioma opisao da se 95 % svih slučajeva javlja u ženskom genitalnom traktu, 3,5 % u koži i 1

% u gastrointestinalnom traktu. Ostatak slučajeva javlja se u raznim dijelovima tijela, uključivo glavu i vrat (2). U pregledu literature iz 1985. Barnes je opisao 257 slučajeva lejomioma glave i vrata, te je zapazio da se u području glave i vrata najčešće javljaju u cervikalnom jednjaku, koži, potkožnom mekom tkivu, te usnoj šupljini. Opisana su samo dva slučaja kod kojih je tumor u području maksile ili mandibule (3-5,7). Lejomiomi su opisani u svim dobnim skupinama, ali je najveća incidencija u dobi od 40 do 60 godina. Nema bitnih razlika s obzirom na spol (1-3).

## PRIKAZ BOLESNICE

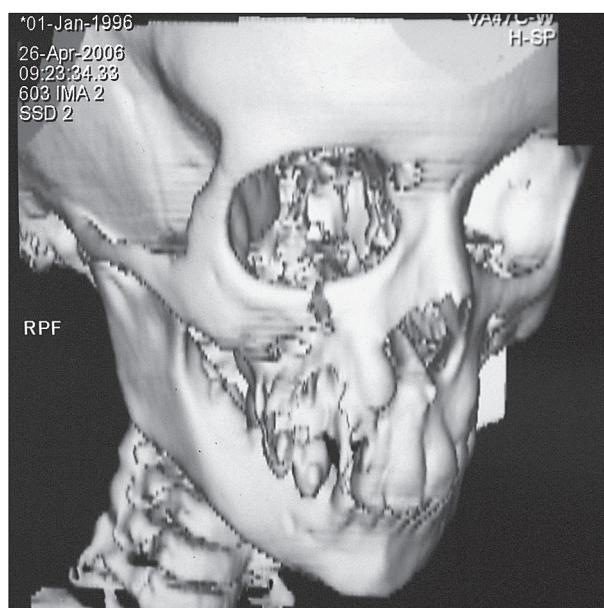
U travnju 2006. godine se kod desetogodišnje djevojčice pojavio bezbolni intraoralni otok (sl. 1). U rođnom gradu bolesnice (Bagdad) započeta je inicijalna obrada, te je učinjen MSCT kosti lica koji je ukazivao na cistično multilokularno razrjeđenje kosti s destrukcijom okolnih koštanih rubova i dislokacijom zuba prema maksilarnom sinusu (sl. 2, sl. 3).



Slika 1.

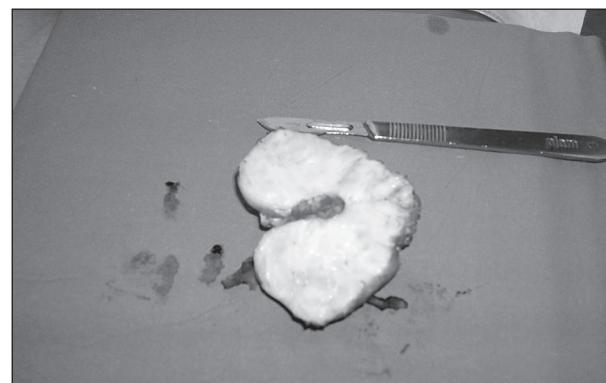


Slika 2.



Slika 3.

Patohistološka analiza bioptata pokazivala je solidnu, sivo-žutu masu, s predominirajuće kolageniziranom fibroznom stromom te rasutim trabekulama kosti po tipu fibrozne displazije. Analiza nije pokazivala znakova malignosti. Postavljena je radna dijagnoza monostotske fibrozne displazije. Pacijentica je bila upućena lokalnom maksilofacialnom kirurgu koji je na osnovi nalaza do tada učinjene obrade preporučio modelaciju tumora. Jedini tada živući član obitelji pisao je Veleposlanstvu SAD u Bagdadu s molbom da se djevojčici omogući liječenje u inozemstvu, jer potrebno liječenje tada u Bagdadu nije bilo dostupno. Diplomatskim kanalima i u Ministarstvu vanjskih poslova RH organizirano je liječenje u Klinici za dječje bolesti Zagreb na humanitarnoj osnovi.

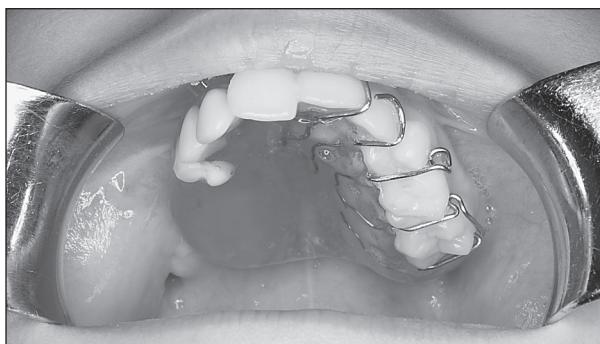


Slika 4.

Nakon dolaska u Zagreb u lipnju 2006. revidirana je patohistološka analiza te je postavljena dijagnoza benignog mezenhimmog tumora. Postavljena je indikacija za kirurško liječenje. U srpnju 2006. godine učinjena je parcijalna desnostrana maksilektomija transoralnim pristupom (sl. 4). Tumor je odstranjen u cijelosti (sl. 5). Defekt reseciranog dijela desne strane gornje čeljusti zatvoren je resekcijском protezom (sl. 6). Posljeoperacijski tijek je protekao je bez komplikacija, te je djevojčica u dobrom općem stanju otpuštena na kućnu njegu (sl. 7).



Slika 5.



Slika 6.



Slika 7.

## RASPRAVA

Nepredvidiva histološka slika tumora glatkih mišića i nedostatak jasnih kriterija u razlikovanju malignih od benignih tumora poznat je problem u patologiji (1,2,4). U preglednom članku objavljenom od Farmana 1975. godine samo 5 od opisanih 7748 slučajeva tumora glatkih mišića ili 0,065 % pojavilo se u području usne šupljine, što intraorali lejomiom čini izrazito rijetkim entitetom (2). Sačinjava 0,42 % svih mekotkivnih intraoralnih lezija (2,3,6,8). Lejomiomi su tumori odrasle dobi s najvišom incidencijom u populaciji od

40 do 59 godina (1,2,10,11). Zahvaćanje gornje čeljusti, kao što je prikazano u našem slučaju, a što je indiciralo radikalnu operaciju u smislu parcijalne maksilektomije, ekstremno je rijetko (1,7,11,12). Konkretni slučaj poput našeg, s obzirom na sijelo tumora, stadij tumora, opseg operacije i dob pacijentice do sada nije objavljen.

Kliničke manifestacije lejomioma variraju ovisno o veličini tumora i lokalizaciji, a uključuju asimptomsku masu, nazalnu opstrukciju, disfagiju, promjene glasa i trizmus (14). Najčešći subjektivni simptom intraoralnih lezija je bol pri žvakanju (13,14). Metoda liječenja je resekcija tumora u cijelosti sa zadovoljavajućim rubom zdravog tkiva. Recidivi su rijetki.

## ZAKLJUČAK

Iskustvo koje smo stekli s desetogodišnjom pacijenticom zanimljivo je utoliko što podsjeća na uvijek prisutne probleme u postavljanju točne i egzaktne dijagnoze te s tim povezane indikacije za tip i opseg operacije. Nadalje, konkretni slučaj dodatno je zanimljiv zbog uvjeta u kojima je djevojčica liječena u našoj državi koji svakako ocrtavaju humanu crtu našeg zdravstva. Uz navedeno, djevojčicu su u Klinici za dječje bolesti u Zagrebu operirali maksilofacialni kirurzi iz druge bolnice u kojoj radi i specijalist protetike koji je napravio adekvatnu resekciju protezu. Glavni nedostatak koji se mora navesti je nepoznati tijek praćenja, te daljnji tijek rasta i razvoja lica kod djevojčice. Nai-me, djevojčica je 6 tjedana nakon kirurškog liječenja napustila Hrvatsku, te daljnji kontakt, a time i kontrolni pregledi nisu bili mogući.

## LITERATURA

1. Barnes L, ed. *Surgical Pathology of the head and neck*. New York: Marcel Dekker, 2001; 889-979.
2. Farman AG, Benign smooth muscle tumors. *S Afr Med J* 1975; 49: 1333-40.
3. Veeresh M, Sudhakara M, Girish G, Naik C. *Leiomyoma: A rare tumor in the head and neck and oral cavity: Report of 3 cases with review*. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013; 17(2): 281-87.
4. Baden E, Doyle JL, Lederman DA. *Leiomyoma of the oral cavity: A light microscopic and immunohistochemical study with review of the literature from 1884 to 1992*. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B(1): 1-7.
5. Luaces-Rey R, Lorenzo-Franco F, Gomez-Olivera G, Paitino-Seijas B. *Oral leiomyoma in retromolar trigone. A case report*. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2007; 12: 53-5.

6. Sharma A, Goyal G, Panwar SS, Nangia R. Leiomyoma of oral cavity: A review. Ann Dental Specialty 2015; 3(4): 103-4.
7. Dutt K C, Bindra S, Awana M, Talwar M, Lehl G. Intraosseous Leiomyoma of the Mandible: A case report of the rare entity and review of literature. J Maxillofac Oral Surg 2017; 16(2): 145-51.
8. Montague LJ, Fitzpatrick SG, Islam NM, Cohen DM, Bhattacharyya I. Extensively ossifying oral leiomyoma: A rare histologic finding. Head Neck Pathol 2014; 8(3): 311-16.
9. Reddy BVR, Shoba Rani B, Anuradha CH, Chndrasekhar P, Shamala R, Lingamaneni KP. Leiomyoma of the mandible in a child. J Oral Maxillofac Pathol 2011; 15 (1): 101-4.
10. Sfasciotti G, Marini R, Tonoli F, Cristalli MP. Leiomyoma of oral cavity: care report and literature review. Ann Stomatol 2011; 2(1-2): 9-12.
11. Alvarez E, Laberry M, Ardilla C. Multiple oral leiomyomas in an infant: A rare case, case reports in dentistry. 2012, p. 3.
12. Gaitan Cepeda LA, Quezada Rivera D, Tenorio Rocha F, Leyva Huerta ER, Mendez Sánchez ER. Vascular leiomyoma of the oral cavity. Clinical, histopathological and immunohistochemical characteristics. Presentation of five cases and review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008; 13(8): E483-88.
13. Nonaka C F, Pereira K M, Miguel M C. Oral vascular leiomyoma with extensive calcification areas. Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed) 2010; 76(4): 539.
14. Kaur G, Gondal R. Oral leiomyoma. J Oral Maxillofac Pathol 2011; 15(3): 361-2.

## SUMMARY

### A RARE CASE OF MAXILLARY LEIOMYOMA IN A PEDIATRIC PATIENT

Ž. ORIHOVAC, I. BLIVAJS and S. VARGA

*University of Zagreb, School of Medicine, School of Dentistry, Dubrava University Hospital, Department of Maxillofacial Surgery, Zagreb, Croatia*

Leiomyoma is a benign neoplasm of smooth muscle that is rare in the upper respiratory and digestive tract, extremely rare in the oral cavity affecting the maxilla, being far more common in the genitalia, skin and gastrointestinal tract. It rarely affects children. Fewer than 2.7% of human cases occur in the mouth. Leiomyomas of the head and neck region most likely develop from vascular smooth muscle tissue and most may be categorized as solid leiomyoma (deep soft tissue leiomyoma) and vascular leiomyoma (angiomyoma, angioleiomyoma). Almost 75% of the oral cases reported are of vascular nature. Epithelioid leiomyoma (leiomyoblastoma), a rare third type, has also been reported. Although rarely occurring in children, the most common occurrences reported are genitourinary and gastrointestinal, sometimes in soft tissues.

**Key words:** leiomyoma, maxilla, surgery

## AKADEMIK MARKO ŠARIĆ (1924.-2019.)

Akademik Marko Šarić, ugledni hrvatski liječnik, specijalist medicine rada, ugledni sveučilišni profesor, redoviti član Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti (HAZU), redoviti član Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, njenog Kolegija javnog zdravstva, visoko aktivan u Međunarodnoj komisiji za medicinu rada (*International Commission on Occupational Health - ICOH*), i dugogodišnji direktor Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI), umro je 22. srpnja u Zagrebu u dobi od 96 godina.

Profesor Šarić rođen je 22. lipnja 1924. godine u Kninu (Hrvatska), a srednju školu završio je 1942. godine u Splitu. Od 1943. do 1945. sudjelovao je u antifašističkoj borbi. Profesor Šarić je 1945. upisao studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, gdje je i diplomirao 1951., a zatim radio kao liječnik opće prakse. U akademskoj godini 1953./1954. završio je tečaj medicine rada na Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu gdje je i specijalizirao medicinu rada između 1954. i 1957. Kao dio te specijalizacije proveo je devet mjeseci kao stipendist Svjetske zdravstvene organizacije u Velikoj Britaniji, Švedskoj i Norveškoj. Godine 1959. obranio je doktorsku disertaciju pod nazivom "Dopuna metodologiji sustavnih zdravstvenih pregleda u industriji" na Sveučilištu u Zagrebu. Godine 1962. i 1963. boravio je u Medicinskom centru Stanford u Palo Altu i Berkeleyu u Kaliforniji, u SAD-u, nakon što je dobio postdoktorsku stipendiju za Nacionalnom institutu za zdravlje (*National Institutes of Health - NIH*). Nakon specijalizacije 1957. profesor Šarić počeo je raditi u Institutu za medicinu rada u Zagrebu (danas Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada - IMI). Tijekom svoje profesionalne karijere proveo je gotovo 35 godina na IMI-ju: počeo je kao asistent, a od 1959. do 1964. bio je pomoćnik ravnatelja; 1960. izabran za znanstvenog suradnika, 1964. za višeg znanstvenog suradnika, a 1969. za znanstvenog savjetnika. Bio je voditelj Laboratorija za epidemiologiju kroničnih bolesti. Od 1964. do 1991. godine obnašao je dužnost ravnatelja Instituta, a umirovio se krajem listopada 1991., no nastavio je raditi kao vanjski suradnik Instituta.

Kao ravnatelj Instituta, profesor Šarić uspješno je nastavio njegov razvoj te između ostalog proširio i unaprijedio područje koje se bavi područjem medicine

rada i ocjenom radne sposobnosti radnika, te proširio istraživanja o okolišnim čimbenicima, njihovom poнаšanju u različitim okolišnim medijima, izloženost ljudi i procjene zdravstvenog rizika izloženim osobama.

Profesor Šarić je habilitiran na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1962. za predmet medicine rada, 1966. izabran je za izvanrednog profesora, a 1981. za redovitog profesora medicine rada i zdravstvene ekologije. Također je predavao patologiju na radu i epidemiologiju kroničnih bolesti na medicinskim fakultetima na sveučilištima u Rijeci, Ljubljani, Sarajevu i Prištini. Tijekom bogate karijere bio je gostujući profesor na Sveučilištu u Aleksandriji, Egipat (1979.), te na Sveučilištu za zaštitu zdravlja i okoliša u Kitaiušiju, Japan, (1983.). Pod njegovim je mentorstvom izrađeno i obranjeno 18 doktorskih disertacija i 31 znanstveni magisterski rad.

Svojim osobnim doprinosom toksikološkim istraživanjima i kao nastavnik, profesor Šarić desetljećima je bio vodeća osoba u hrvatskoj medicini rada, kao i na europskoj razini. Obrazovao je generacije specijalista medicine rada i toksikologa u Europi i bio je vodeći u nacionalnom razvoju medicine rada u Hrvatskoj.

S istraživačkim interesima u području zdravlja na radu i okolišu, uključujući toksikologiju, epidemiologiju, izloženost i procjenu rizika, napisao je preko 150 znanstvenih članaka, te oko 150 stručnih članaka, recenzija, stručnih smjernica o kriterijima te napisao i uredio nekoliko stručnih knjiga i sveučilišnih udžbenika.

Od 1967. do 1972. profesor Šarić je bio predsjednik Odbora za zdravstvo i socijalnu skrb Hrvatskog sabora. Profesor Šarić je bio član upravnog odbora Međunarodne komisije za zdravlje na radu (ICOH) od 1978. do 1984. te je u rujnu 1978. organizirao, predsedavajući Organizacijskim odborom, 19. međunarodni kongres o zdravlju na radu u Dubrovniku. ICOH je za sav njegov predani rad profesora Šarića proglašio počasnim članom.

Bio je dugogodišnji predsjednik Sekcije za medicinu rada Hrvatskog liječničkog zbora i predsjednik Udruženja za medicinu rada Jugoslavije. Član Akademije

medicinskih znanosti Hrvatske, njenog Kolegija javnog zdravstva postao od samog osnutka 1961. godine. Profesor Šarić bio je član Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, izabran u Razredu za medicinske znanosti 1983. za pridruženog člana 1991. za redovitog člana gdje je obnašao funkciju predsjednika Odbora za zdravlje, sport i zdravstvenu ekologiju.

Za svoja profesionalna dostignuća, profesor Šarić primio je nagradu „Ruđer Bošković“ 1977., Nagradu Grada Zagreba 1967. i 1979., Nagradu AVNOJ 1983.,

i Medalju EPA SAD-a 1980. Nacionalnu nagradu za znanost primio je 2000. godine, a Akademija medicinskih znanosti Hrvatske nominirala ga je za nagradu „Laureat za 2002. godinu“. Godine 2006. dobio je priznanje Međunarodne komisije za medicinu rada (ICOH).

Hvala profesoru Šariću na svemu što nam je dao i sve му što nas je naučio.

JADRANKA MUSTAJBEGOVIĆ

## SIJAMSKI BLIZANCI - AB OVO

### POŠTOVANI GLAVNI UREDNIČE,

unatrag nekoliko mjeseci brojni mediji pratili su izvrsni uspjeh naših liječnika koji je uspješno sudjelovao u operaciji razdvajanja sijamskih blizanaca i njihovoj prijeoperacijskoj i poslijeprijeoperacijskoj skrbi, što je vrijedno opetovanih čestitki. No, tek spomenom je izvještavano da su sijamske blizanke porođene u Kliničkoj bolnici Sveti Duh i da su rođene prijevremeno, kao i da su porođene u Kliničkoj bolnici Merkur, tako da kolegama i drugima nije jasan podatak o prenatalnoj skrbi visokorizične trudnoće. To su ujedno i jedini podatci kojima javnost i struka raspolaže, a radi se, kako većina kolega smatra, o stručnom i povijesnom medicinskom zbivanju, pa smijemo dopustiti da, kako smo se ne jednom uvjerili, povijest služi izmjenjivanju događaja i doživljaja, pa postaju iz raznih razloga iskriviljena pričom.



Operacijski tim: instrumentarka medicinska sestra Tanja Kukolja, prof. dr. sc. Dubravko Habek, anesteziološka sestra Mirela Dugan, anesteziologinja dr. Iva Paldi Marijetić, asistenti specijalizanti ginekologije i opstetricije dr. Mario Cenkovčan i dr. Dino Pavoković.

Isključivo zbog stručnog istinoljublja i povijesnomedicinske vjerodostojnosti, napisat će točne podatke o perinatalnom dijelu zbivanja. Kako je već objavljeno, sraštenost blizanaca dijagnosticirana je prvi puta u Općoj bolnici u Virovitici, a potom upućena na supspecijalistički pregled u Kliniku za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Sveti Duh u Zagrebu. Dijagnoza je tada potvrđena kao omfalopagus s hepatopagusima, a nakon detaljnog sonološkog pregleda i razgovora s roditeljima i njihove izričite želje za održavanjem trudnoće, trudnoća je dalje vođena u našoj klinici. Konzultirani su europski opstetrički centri gdje

smo boravili na postspecijalističkim usavršavanjima, no zbog nepostojanja iskustava kolega iz tih ustanova u takvom obliku sraštenih blizanaca, antenatalna skrb tako je vođena po prvi puta, bez stavova struke i empirije. No, promišljali smo s kolegama s oprezom zbog goleme zajedničke jetre i opasnosti od „krađe krvotoka“ po principu fetalnog i neonatalnog međubliznačkog transfuzijskog sindroma sa svim komplikacijama i razvoja višeorganskoga zatajenja. Promišljano je i o nemogućnostima interventnoga antenatalnog djelovanja, kao i mogućnosti početka ekstrakorporalne intermitentne okluzije krvotoka velike jetre po porođaju ukoliko ostale okolnosti dopuste. Po svršetku 33. tjednu trudnoće dovršiti trudnoću elektivnim opetovanim carskim rezom. U operacijskom timu bili su operater prof. dr. sc. Dubravko Habek, asistenti specijalizanti dr. Mario Cenkovčan i dr. Dino Pavoković, instrumentarka Tanja Kukolja, anestezilog dr. Iva Paldi Marijetić i anesteziološka sestra Mirela Dugan. Neonatalni tim koji je vodila prof. dr. sc. Zora Zakanj dogovorio je izjutra prije operacijskoga zahvata sa Zavodom za neonatologiju i intenzivno liječenje KBC Zagreb i Hitnom medicinskom pomoći grada Zagreba premještaj blizanaki po primarnom zbrinjavanju. Odmah po porođaju, blizanke su intubirane i asistirano ventilirane te transportnim inkubatorom premještene u KBC Zagreb na daljnju skrb i liječenje (prof. dr. Zora Zakanj, dr. Ivan Zovko).

Ovom prilikom valja spomenuti da je prije tri godine, u istoj klinici, obavljen porođaj sijamskih blizanaca (omfalopagusa), koji su također rođeni carskim rezom u gestacijsko vrijeme kada se sijamski blizanci porađaju, no zbog komplikacija nakon operacijskoga razdvajanja jedan je sijamski blizanac preminuo, dok je drugi danas živo dijete. Porođaj prvih sijamskih blizanaca sproveo je isti operacijski liječnički tim. Arteficijski prekid ove trudnoće koji je naglašavan višekratno, pa sve do 22. tjedna kada je posljednji puta sugeriran, zapriječio bi ovaj članak i sve druge članke o uspješnosti i dokaza svih naših vrhunskih liječnika od početka trudnoće do danas, sedam mjeseci poslije porođaja i pet mjeseca nakon operacije. Navedeni ishod tumači kontinuum od fetalne medicine (koja se zato tako i zove) i opstetricije, preko neonatologije i neonatološke intenzivne terapije do dječje kirurgije. Kao voditelj perinatalnoga tima ovom prilikom javno i prvi puta čestitam čitavom fetomaternalnom – opstetričkom i neonatološkom timu koji je *ab ovo* uspio isprati trudnoću od početka do kraja i uspješno je završiti. Niti

trudnoća niti operacija nisu protjecali tipično, jednostavno, uobičajeno, mnemotehnički, već suprotno i komplikirano uz sve mijazme umijeća omalovažavanja i minoriziranja vođenja trudnoće i porođaja, te rane neonatalne skrbi. Ovim osvrtom zasigurno će čitateljima biti upotpunjena ta sitna, ali bitna perinatalna praznina do intenzivnoga liječenja porođenih sijamskih blizanki i njihove operacije.



Neonatološki tim ispred Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu: neonatološke medicinske sestre Vlatka Mandić i Suzana Čurović Polanović, prof. dr. sc. Zora Zakanj, dr. Ivan Zovko i ekipa Hitne medicinske pomoći.

*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,  
10000 Zagreb  
e-mail: dhabek@unicath.hr*

## ZAR NAS SE ONI BAŠ NIŠTA NE TIČU?

### ZAR NAS SE ONI BAŠ NIŠTA NE TIČU?

Gledala sam odličnu emisiju na TV „Treća dob“. Ovaj puta je istaknuta potreba da se društvo pobrine za sprečavanje pojave zlostavljanja i zapuštanja starijih osoba uglavnom u okviru njihovog doma / obitelji. Sigurno je to važan problem, nažalost i nije tako rijedak. Međutim problem, koji me još daleko više opterećuje je problem za dodatni rad nesposobnih penzionera, koji su zbog preniskih primanja prisiljeni „kopati“ po smeću, skupljajući boce ili limenke, kako bi preživili do iduće mirovine.

Stanujem u Gundulićevoj ulici koja je ravna i bez drveća tako da njihovo kretanje u detalje mogu pratiti. A pratim ih i po drugim ulicama. Susreti su previše česti, a profili i ponašanje tako impresivni.

Izašla sam iz kuće. Kantu za smeće do vrata pregledava starac čiji izgled i ponašanje odgovara osobi koja se bavila intelektualnim zanimanjem, uredno obučen, uz posebni štap kojim pretražuje kante. Prišla sam mu i pružila mu novac s riječima: znam da vam je teško. Bio je iznenađen i odmah izašao sa svojom pričom... trebam dodatni novac za lijek iz Austrije, bez kojeg ne mogu...

Vrlo sitna staričica vuče veliku torbu sakupljenih boca i limenki, ponosno i vedro... i dalje i dalje... skuplja odbačeno. Približim joj se i ponudim par desetaka kuna kao pomoć... Bila je iznenađena, veselo je primila novac uz komentar... a neće li vama faliti?

Od kante do kante prolazi vrlo mršava starica, uredno obučena, sa licem u tupom očaju, otvarajući kante vrlo nespretno, uz stalno isti izraz lica. Slabo šta pronalazi, jer očito nema pravu „tehniku“, ali se vuče ustrajno dalje... Zaustavim je, bila je iznenađena u svojoj očajničkoj tuposti. Zastala je... pa kako toliki novac, neće li vama faliti...

Starac uredno, praktično odjeven „bordiža“ ulicom prelazeći s jedne na drugu stranu ceste. Vuče za sobom plastičnu vreću, sada već dosta punu. „Radi“ mirno, profesionalno. Ljudi prolaze i on kraj njih... i život teče dalje kao da se ništa naročito ne dešava...

Po izgledu bi mogla biti jedno 70 godina. Uredno obučena, spremno otvara kante, pregledava, vadi, slaže... marljivo, poslovno. Ponudim joj pomoć; pogleda me začuđeno... primi novac... i nastavi nesmetano „radići“....

Nespretna debeljkasta starica, opetovano je susrećem uz kante. Ulazimo u razgovor: kaže da ima 80 godina i živi sa sinom. Ona je bila radnica u štampariji, a sin je pomoćni radnik i uskoro bi morao u mirovinu. Nikako vezati kraj s krajem i pomaže si kantama za smeće, kako bi u kritičnom periodu do iduće mirovine imala barem za kruh i mljeko ili barem za kruh... A ima dobar apetit i zna dobro kuhati... samo je klonula.

I tako to ide... naročito u sumrak... ne dešava se ništa naročito... osim što se radi o starijim ljudima koji se snalaze ovako... ponosno!

I šta će biti s njima kad se u Zagrebu konačno riješi pitanje otpada po EU kriterijima...?

Zar će nas samo smrad iz jednog od stanova u starim, ogromnim neboderima upozoriti, da je ovdje živjelo biće koje tako ponosno nazivljemo... čovjek!

Zar nas se zbilja oni uopće ne tiču ?

*Anica Jušić, umirovljeni profesor neurologije i predstojnik Zavoda za neuromuskularne bolesti KBC Zagreb (Rebro) te Champion palijativne skrbi WHPCA za 2018.*



## PREDMETNO KAZALO

- A**dheziroliza epiduralna u liječenju kronične kralježnične boli kod sindroma neuspjele operacije kralježnice i kod lumbalne radikularne boli: jednogodišnje iskustvo u Općoj bolnici Pula (na engl.) 57
- Akupunktura prepartalna (PPAC) – utjecaj na porođaj (na engl.) 5
- Alergija na hipoalergene metale (na engl.) 397
- Analgezija poslijеoperacijska nakon rekonstrukcijskih zahvata koljena: usporedba različitih kombinacija perifernih živčanih blokova I-17
- Anderson-Fabryjeva bolest – dijagnostika i praćenje bolesnika 355
- Anderson-Fabryjeva nefropatija – terapijske mogućnosti i pogled u budućnost 297
- Anemija kronične bubrežne bolesti u predijaliznoj fazi – liječenje (na engl.) 243
- Anestezija regionalna i koagulacija kod trudnica – specifičnosti 373
- Antipsihotici – seksualne nuspojave 18
- Antitrombocitna i antikoagulantra terapija – perioperacijski postupci kod bolesnika 37
- Artritis reumatoидni upravljanje čimbenicima kardiovaskularnog rizika 27
- Aspirin – je li dobrobit od liječenja u bolesnika koji ga uzimaju zbog primarne prevencije moždano- i srčanožilnih bolesti veća od rizika krvarenja (na engl.) 81
- B**ioške vrijednosti i humane vrijednosti – pismo Uredniku 229
- Blokovi periferni živčani – poslijеoperacijska analgezija nakon rekonstrukcijskih zahvata koljena: usporedba različitih kombinacija I-17
- Bol i depresija – psihijatrijski osvrт I-35
- Bol karcinomska – kanabis u liječenju I-65
- Bol karcinomska – onkološki pristup u liječenju s naglaskom na radioterapiju (na engl.) 45
- Bol kronična – klinička iskustva u liječenju tapentadolom I-23
- Bol kronična – sigurnost radiofrekvencijske denervacije u liječenju – iskustva KBC-a Osijek I-51
- Bol kronična – stimulacija kralježnične moždine u liječenju – prva osječka iskustva I-11
- Bol maligna u hitnoj medicini I-77
- Bol neuropatska u glavobolji I-29
- Bol trigeminalna – primjena radiofrekventne neuromodulacije u liječenju I-59
- Bolesti vezivnog tkiva – utjecaj vitamina D tijekom trudnoće i porođaja (na engl.) 339
- Borrelia miyamoto* i *Borrelia mayonii* – jesu li mogući patogeni u Hrvatskoj? 187
- Bubreg – akutno oštećenje – prikaz knjige 123
- Bubrežna funkcija – trendovi nadomještanja dijalizom 255
- Centralni venski kateteri (CVK) – skrb korištenjem sistema bez šavova – iskustvo jednog centra 277
- Cijepljenje vlastite djece – stavovi roditelja: iskustvo iz dviju perijatrijskih ambulanti Doma zdravlja Zagreb – Zapad 139
- Denervacija bubrežnih arterija – brzo sniženje krvnog tlaka (na engl.) 303
- Denervacija radiofrekvencijska – sigurnost u liječenju kronične boli – iskustva KBC-a Osijek I-51
- Depresija i bol – psihijatrijski osvrт I-35
- Dijabetes – kontroverze u dijagnostici u ranoj trudnoći 377
- Dijabetička ketoacidoza teška – liječenje u mlade osobe (na engl.) 215
- Dijaliza – trendovi nadomještanja bubrežne funkcije 255
- Encefalopatija kronična traumatska: dijagnostički kriteriji i terapijski modeli 71
- Fibrilacija atrija – kalcificirani miksom atrija kao rijedak uzrok (na engl.) 393
- Fizikalni tretman standardni – razlike u učinkovitosti u odnosu na manualnu terapiju tehnikom yumeibo i vježbama u bolesnika s kroničnom nespecifičnom križoboljom 159
- FXII, JAK2- mutacija – bolesnica s manjkom pozitivnom kroničnom mijeloproliferativnom neoplazmom i ponavljanim tromboebolijskim incidentima (na engl.) 209
- Gerijatrijska služba – infekcije mokraćnog sustava kod starijih osoba. Učinak smanjenja kriterija dobi (na engl.) 49
- Glavobolja migrenska – *neurofeedback* u liječenju – probna studija 319
- Glavobolja – neuropatska bol I-29
- Glavobolja tensijska iz aspekta javnozdravstvenog problema i mogućnosti zbrinjavanja 367

- H**itna medicina – maligna bol I-77
- HIV pozitivni primatelji – transplantacija bubrega 289
- HRana s crvenim mesom – uzimanje ubrzava progresiju kronične bubrežne bolesti (na engl.) 237
- I**mplantacija fekalna – transfer fekalne mikrobiote 79
- Infekcije mokraćnog sustava kod starijih osoba.  
Učinak smanjenja kriterija dobi u gerijatrijskoj službi (na engl.) 49
- K**anabis u liječenju karcinomske boli I-85
- Karcinom dojke duktalni invazivni – odnos ekspresije matriks metaloproteinaze-2 i p63 u periduktalnim pukotinama 131
- Karcinom endometralni – usporedba prijeoperacijskih i poslijeoperacijskih nalaza histoloških tipova tumora i histološkog stupnja bolesnica (na engl.) 333
- Koagulacija i regionalna anestezija kod trudnica – specifičnosti 373
- Koagulacija u djece – posebnosti 195
- Kolistin – utjecaj na bubrežnu funkciju kritičnih bolesnika 175
- Koljeno – rekonstrukcijski zahvati – poslijeoperacijska analgezija – usporedba različitih kombinacija perifernih živčanih blokova I-17
- Kornjače morske u Jadranskom moru – ugrizi – prikaz četiri bolesnika 67
- Koronarna bolest – kvaliteta skrbi za bolesnika – kako jednim pogledom na rizike implementirati smjernice 167
- Križobolja kronična nespecifična – razlike u učinkovitosti standarnog fizikalnog tretmana u odnosu na manualnu terapiju tehnikom yumeibo i vježbama 159
- Kronična bubrežna bolest i nadomještanje bubrežne funkcije 235
- Kronična bubrežna bolest nakon akutnog bubrežnog oštećenja 285
- Kronična bubrežna bolest u predijaliznoj fazi – liječenje anemije (na engl.) 243
- Kronična bubrežna bolest – uzimanje hrane s crvenim mesom ubrzava progresiju 237
- L**ajmska bolest u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2012. do 2016. godine - epidemiološke osobitosti 151
- Lejomiom gornje čeljusti u djeteta – prikaz rijetkog slučaja 403
- Liječenje boli – predgovor I-3
- M**atriks metaloproteinaza-2 i p63 – odnos ekspresije s peritumorskim pukotinama u duktalnom invazivnom karcinomu dojke 131
- Melanom kožni maligni u limfnom čvoru – slučajni nalaz ponovne pojave 34 godine nakon postavljanja dijagnoze (na engl.) 199
- Metali hipoalergeni – alergija (na engl.) 397
- Mikrobiota fekalna – transfer – fekalna implantacija 79
- Mikrobiota ljudska i mikrobiom 3
- Miksom atrija kalcificirani kao rijedak uzrok fibrilacije atrija (na engl.) 393
- Mimica N, ur. Knjiga postera stručnjaka Klinike za psihijatriju Vrapče – 2007.-2016. – prikaz knjige 227
- Moždani udar akutni – osuvremenjene smjernice za zbrinjavanje Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje HLZ-a i Hrvatskog društva za moždani udar 89
- N**efritis lupusni – transplantacija bubrega kod bolesnika – iskustvo jednog centra i pregled literature (na engl.) 13
- Nefropatija Anderson-Fabryjeva – terapijske mogućnosti i pogled u budućnost 297
- Neurofeedback* u liječenju migrenskih glavobolja – probna studija (na engl.) 319
- Neuromodulacija radiofrekventna u liječenju trigeminalne boli – primjena I-59
- Neuropatija bolna lingvalnog živca I-83
- O**brezivanje – znanje roditelja o obrezivanju 387
- P**olitrauma i masivno krvarenje 205
- Potrbušnica – inkapsulirana sklerozirajuća upala – uloga komplementa 249
- Predijalizni strukturirani edukacijski program – desetogodišnje iskustvo KBC Rijeka 267
- Prevencija primarna moždano- i srčanožilnih bolesti – je li dobrobit od liječenja aspirinom koji ga uzimaju veća od rizika krvarenja? (na engl.) 81
- R**adioterapija – onkološki pristup u liječenju karcinomske boli s naglaskom na radioterapiju (na engl.) I-45
- S**eksualne nuspojave antipsihotika 18
- Sijamski blizanci – ab ovo – pismo Uredniku 409
- Sindrom neuspjele operacije kralježnice i lumbalna radikularna bol – epiduralna adhezioliza u liječenju: jednogodišnje iskustvo u Općoj bolnici Pula (na engl.) 57
- Skrb integrirana u Mostaru: prioritet za zdravstveni sustav (na engl.) 381

Smjernice – kvaliteta skrbi za bolesnika s koronarnom bolešću – kako jednim pogledom na rizike implementirati smjernice 167	Trudnice – specifičnosti koagulacije i regionalne anestezije 373
Smjernice osuvremenjene za zbrinjavanje akutnog moždanog udara Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje HLZ-a i Hrvatskog društva za moždani udar 89	Trudnoća rana – kontroverze u dijagnostici dijabetesa 377
Stavovi roditelja prema cijepljenju vlastite djece – iskustvo iz dviju pedijatrijskih ambulanti Doma zdravlja Zagreb – Zapad 139	Tumori – usporedba prijeoperacijskih i poslijeoperacijskih nalaza histoloških tipova tumora i histološkog stupnja u bolesnica s endometralnim karcinomom (na engl.) 333
Stimulator kralježnične moždine – odabir pacijenata za ugradnju I-71	<b>U</b> grizi morskih kornjača u Jadranskom moru – prikaz četiri bolesnika 67
Suosjećajnost kao dodana vrijednost zdravstvene skrbi 43	<b>V</b> itamin D – utjecaj tijekom trudnoće i porođaja žena s različitom bolesti vezivnog tkiva (na engl.) 339
<b>Š</b> arić Marko akademik – in memoriam 407	Vozači Primorsko-goranske županije – uzroci nesposobnosti u razdoblju od 1996. do 2016. godine 345
<b>T</b> apentadol – klinička iskustva u liječenju kronične boli I-23	<b>Z</b> akladna bolnica na Rebru u II. svjetskom ratu 21
Transplantacija bubrega i pridružene bolesti – udio bolesnika na listi čekanja – ima li mjesta za poboljšanje? 87	Zar nas se oni baš ništa ne tiču? – pismo Uredniku 411
Transplantacija bubrega kod bolesnika s lupusnim nefritisom – iskustvo jednog centra i pregled literature (na engl.) 13	Zdravstvena skrb – suosjećajnost kao dodana vrijednost 43
Transplantacija bubrega u bolesnika s prethodno učinjenom urinarnom derivacijom i augmentacijom mokraćnog mjeđura 261	Zdravstveni sustav – integrirana skrb u Mostaru: prioritet za zdravstveni sustav (na engl.) 381
Transplantacija bubrega u HIV pozitivnih primatelja 289	<b>Y</b> umeibo tehnika i vježbe – razlike u učinkovitosti standardno fizikalnog tretmana u odnosu na manualnu terapiju u bolesnika s kroničnom nespecifičnom križoboljom 159
Transplantacijska medicina – tumori kod darovatelja bubrega – etička dilema 293	



## AUTORSKO KAZALO

**A**leksić Shihabi A. 89

Anić B. 13

Antal I. 3

Arbanas D. I-65

**B**anić M. 289

Banović M. I-17

Bašić S. 89

Bašić-Jukić N. 13, 87, 289, 293

Bašić Kes V. 81, 89, 159, 355

Bećić K. 199

Bedeković D. 393

Belavić Ž. 87

Berić Lerotic S. 23

Besh D. 397

Besh O. 397

Bilić E. 195

Blivajs I. 403

Bošnjak I. 393

Bralić Lang V. 167

Breitenfeld T. 87

Bubić I. 267, 277, 285

Budrovac D. I-11, I-51, I-59, I-71

Bulić Miljak A. 205

Buljan J. 1267

**C**avrić G. 237

Cetinić Balent N. 187

**Č**engić Lj. 89

Čerimagić D. 89

Čiviljak M. 139

Čiviljak R. 139

**Ć**avar I. 383

Ćernohorski H. I-11, I-51, I-59, I-71

Ćurković Katić A. 319, 367

**D**egoricija V. 215

Demarin V. 89

Devčić B. 267, 277, 285

Djaković I. I-5

Došenović S. 37

Drmić S. 19

Dušanić D. 393

**Đ**aković Rode O. 187

Đermanović Dobrota V. 237

Đuričić T. 333

**E**liasson E. 13

Ercegović S. 199

Ević J. 167

**F**adeeva T. S. 339

Ferlin D. 167

Filipović Grčić A. 367

Filipović Grčić P. 367

Furić-Čunko V. 289, 293

**G**ačo N. 345

Galić T. 381

Gallineo L. 13

Gjoni D. 27

Gjoni F. 27

Gjoni S. 27

Gladović N. 159

Glasnović M. 27, 393

Grabovac Đ. 387

Grgić I. 175

Gršković A. 261

Gusić N. 57

Gutić B. 333

**H**abek D. 219, 409

Haršanji Drenjančević I. I-11, I-51, I-59, I-71

Hlača N. 377

Horvat A. 289

Horvatić E. 27

Hrabar J. 237, 243, 303

Hudolin T. 289, 293

**I**vanišević P. 199

Ivanković G. 195

Ivanušić J. I-35

Ivić D. 175

Ivošević A. 303

**J**akopović M. M. 303

Jančić E. 89, I-65

Jančuljak D. I-29

Jelaković B. 87

Jelić M. 3

Jelić Pranjić I. 285

Jerin L. 87

Juretić A. I-45

Jurić I. 289, 293

Jušić A. 229, 411

**K**adojić D. 89

Katalinić L. 289

Kalagac Fabris L. 57

Kalousek V. 89

Kapicl Ivković T. 333

Karaman Ilić M. I-23

Karanović N. 37

Kaštelan Ž. 289, 293

Kašuba Lazić Đ. 167

Katalinić L. 13, 87, 289, 293

Kes P. 81, 289, 355

Klarić D. 255

Kličan-Jaić K. 5

Klobučar Majanović S. 377

Kljajić Z. 199

Knežević B. 381

Knežević J. 381

Kolaček S. 3

Kolak Ž. 27

Kolarski I. 333

Komaritsya O. 397

Kontratuk M. 397

KoroljukO. 397

Košec A. I-5

Kovač B. 89

Kovačević I. 2370

Kozumplik O. 19

Kožul I. I-23

Kristek G. I-51

Kristić M. I-11, I-51, I-59, I-71

Krpina K. 261

Krušlin B. 131

Kudumija D. 87

Kulić I. 139

Kunac N. 199

Kuretić Filipović S. 151

Kušan Jukić M. 19

- L**azić V. 167  
Lež C. 131  
Lijević H. 277  
Lisak M. 89  
Lončarić-Katušin M. I-65, I-77  
Lopez Estrada S. D. 49  
Lovrenčić Huzjan A. 87  
**Ljutić** D. 87  
**M**agdić Turković T. I-5  
Mamontov P. 57  
Mandac Rogulj I. 243  
Mandić A. 333  
Marčić M. 319  
Marin D. I-17  
Markić D. 261  
Marković D. 243, 303  
Martinović M. 243  
Mašala I. I-77  
Materljan M. 261  
Matijević V. 27  
Matsura O. 397  
Mendieta Zeron H. 49  
Mihalj M. 319, 367  
Mihaljević Lj. 373  
Mihaljević S. 373  
Mihaljinec L. 167  
Mikulec V. 219  
Mikulić R. 187  
Milić P. 67  
Miličević M. I-23  
Mimica N. 19  
Mirošević G. 215  
Mokos I. 289  
Muratović A. I-5  
Murgić L. 167  
Mustajbegović J. 407  
**N**edić A. 167  
Nesek Adam V. I-17, 205  
Nesić N. 71  
Nikin Z. 333  
Novo A. 381  
**O**guić R. 261  
Omrčen I. I-11, I-51, I-59, I-71  
Orihovac Ž. 403  
Orlić L. 261, 267, 277  
**P**aulić D. 175  
Pešić M. I-5  
Petrić D. 345  
Polenaković M. H. 123  
Prkačin I. 237, 243, 303  
Prolić A. 167  
Puerto Rodriguez L. V. 49  
Puharić F. 387  
Puharić Z. 387  
Puizina-Ivić N. 199  
Pulanić D. 209  
**R**ački S. 87, 235, 261, 267, 277, 285, 297, 345  
Rački V. 297, 345  
Rački Z. 345  
Rački Grubiša D. 167  
Radić J. 87  
Radosavljević I. 67  
Radosavljević M. 67  
Radoš I. I-3, I-11, I-51, I-59, I-71  
Radovančević Lj. 227  
Rahelić D. 261, 377  
Ranković E. 209  
Raos D. 237, 243  
Reiner K. 373  
Repić Bulić A. 319  
Rivero Navarro M. A. 49  
Roje Bedeković M. 87  
Ropac D. 151  
Rotim K. 89  
Rubinić I. 285  
Rubinić N. 261  
**S**esar A. 381  
Sesar I. 381  
Sila S. 3  
Slaba O. 397  
Smoje P. 199  
Soldo Butković S. 89  
Sorokopud O. 397  
Srdoć L. 285  
Stanković M. 303  
Stašević I. 151  
Stipanić S. 87  
Supanc V. 87  
**Š**eper V. 71  
Šimac D. V. 267, 277  
Šimić J. 297  
Šklebar D. 43, I-83  
Šklebar I. 43, I-23, I-83  
Šokman B. 151  
Španjol J. 261  
Štimac D. 79  
Štimac T. 377  
Šuput A. 57  
**T**ambić Andrašević A. 3  
Titlić M. 89, 319, 367  
Tomasović S. 89  
Tomljanović K. 387  
Tomić D. 381  
Tomić V. 381  
Tot O. K. I-11, I-51, I-59, I-71  
Trkanjec Z. 87  
Trkeš V. 215  
Trošt Bobić T. 159  
**U**zun S. 19  
**V**arga S. 403  
Včev A. 27  
Venžera Azenić D. I-11, I-51, I-59, I-71  
Vidić Ž. 277  
Vidović M. 319  
Vlah S. 167  
Vojnović E. 277  
Volarić F. 205  
Vučelić V. 215  
Vučičević Ž. 215  
Vujičić B. 87, 249, 267, 277  
**Z**adravec D. 89  
Zavoreo I. 89, 159  
**Ž**ilić A- I-65  
Živčić Čosić S. 267  
Žulec M. 387  
Žunić J. I-65, I-77

## RECENZENTI RADOVA TISKANIH U 2019. GODINI

Bačić Baronica Koraljka (1)	Jurin Martić Ana (2)	Planinc Peraica Ana (1)
Barbić Jerko (1)	Jurišić Irena (1)	Pranjić Nurka (1)
Baretić Maja 1	Jurišić Miljenka Jelena (1)	Rački Sanjin (5)
Bašić Jukić Nikolina (6 x)	Kaić-Rak Antoninette (1)	Rapan Saša (1)
Bašić Kes Vanja (1)	Kalagac Fabris Lada (1)	Rašić Senija (2)
Bedenić Branka (1)	Kaliterna Vanja (1)	Reić Ercegovac Ina (1)
Belušić Golubić Margita (1)	Kern Josipa 1	Roganović Jelena (1)
Berić Lerotić Sanja (1)	Kerner Ivana (1)	Santini Marija (1)
Beritić Stahuljak Dunja (1)	Kes Petar (18)	Smiljan Severinski Neda (1)
Bilić Ernest (1)	Kolundžić Robert (1)	Sofo Hafizović Alma (1)
Bilić Mario (1)	Korušić Anđelko (1)	Sokolović Šekib (1)
Boban Marko (1)	Kušec Rajko (1)	Sotošek Tokmadžić Vlasta (1)
Branica Srećko (1)	Kvolik Slavica (1)	Spajić Borislav (1)
Brkljačić Delić Diana (1)	Ljutić Dragan (4)	Šimurina Tatjana (1)
Čulić Vida (1)	Maldini Branka (1)	Šklebar Ivan (1)
Čulig Josip (1)	Margaletić Josip (1)	Škrlin Jasna (1)
Đanić Davor (1)	Marinković Valentina (1)	Solter Miljenko (1)
Đelmiš Josip (2)	Matijević Valentina (1)	Štimac Grubić Danijela (1)
Flis Vojko (1)	Matijević Ratko (1)	Titlić Marina (1)
Gaćina Petar (1)	Mićović Vladimir (1)	Tomić Vajdana (1)
Glasnović Marija (1)	Mihaljević Slobodan (1)	Tot Ozana Katarina (1)
Grgurević Ivica (1)	Milas Jahić Jasminka (2)	Trkanjec Zlatko (1)
Grazio Simeon (1)	Mokos Ivica (1)	Vagić Davor (1)
Grozdek Gordana (1)	Morović Vergles Jadranka (1)	Vodopija Radovan (1)
Gulin Marijana (1)	Mujkić Aida (1)	Vranić Semir (1)
Habek Dubravko (5)	Mustajbegović Jadranka (1)	Vučićević Željko (1)
Ivić Dubravka (1)	Pavlić Renar Ivana (1)	Zadro Renata (1)
Ivić Ivo (1)	Peršec Jasminka (1)	Zah Bogović Tajana (1)
Jakić Marko (4)	Persić Viktor (1)	Zavoreo Iris (4)
Jovanović Milivoj (1)	Petričević Nina (1)	Župan Gordana (1)

*Uredništvo zahvaljuje recenzentima na uloženom trudu i promptno napisanim recenzijama.*



## UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne rade, smjernice, preglede, klinička zapažanja, osvrte, prikaze bolesnika, pisma uredništvu i prikaze knjiga na hrvatskom i engleskom jeziku. Osim redovitih brojeva časopis objavljuje tematske i dodatne brojeve (posvećene kongresima i simpozijima). Dodatne brojeve časopisa uređuje gost-urednik u skladu s uputama časopisa Acta Medica Croatica. Upute autorima u skladu su s općim zahtjevima za rukopise dogovorenim na International Committee of Medical Journal Editors dostupnim na [www.icmje.org](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. Horvat-pismo; Horvat-rad; Horvat-slike; Horvat-tablice; Horvat-literatura). Rukopisi koji ne udovoljavaju tehničkim zahtjevima oblikovanja biti će vrateni 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, potrebitno 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 kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podatci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada. Popis literature počinje na zasebnoj stranici s rednim brojevima prema redoslijedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus. Na posebnoj stranici prilaže se popis tablica s rednim brojem i naslovom te popratnim objašnjenjima ispod tablice kao i popis slika s rednim brojem i naslovom te popratnim opisom ili legendom ispod slike. Tablice moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstrom i naslovom. Prikazuju se posebno u svojoj datoteci u izvornom obliku i PDF formatu.

Slike moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstrom 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, Ivanović 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 otisk prihvaćenog rada na korekturu. Uredništvo ne mora rade objavljivati onim redom kojim pristižu. Ako tiskanje rada zahtjeva 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

Gulyer 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".

**REPLAGAL®**  
agalsidaza alfa

MIJENJAMO LICE FABRYJEVE BOLESTI

## POMOZITE OČUVATI ŽIVOT KOJI JE PRED NJIMA

REPLAGAL JE SMANJIO RIZIK OD SRČANIH, CEREBROVASKULARNIH ILI BUBREŽNIH DOGAĐAJA\*<sup>1</sup>



\*Nakon 24 mjeseca liječenja lijekom Replagal, vjerojatnost prvog kombiniranog srčanog, cerebrovaskularnog ili bubrežnog događaja je bila približno 16% u cijelokupnoj populaciji i približno 26% u muškaraca. Dok je u nelijećenoj populaciji vjerojatnost prvog kombiniranog događaja bila približno 45%.  
1.Beck M et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. Molecular Genetics and Metabolism Reports 3 (2015) 21–27.



Better Health,  
Brighter Future

Copyright © 2019 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Sva prava pridržana.  
Takeda i logotip Takeda su zaštićeni znakovi tvrtke Takeda Pharmaceutical Company Limited, koriste se pod licencom.

C-APROM/HR//00346, listopad 2019.

**Naziv lijeka:** Replagal® 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

**Međunarodni naziv djelatne tvari:** agalzidaza alfa.

**Terapijske indikacije:** Replagal se primjenjuje u dugotrajnoj enzimskoj nadomjesnoj terapiji kod bolesnika s dokazanom dijagnozom Fabryjeve bolesti (deficijencija enzima  $\alpha$ -galaktozidaze A).

**Doziranje i način primjene:** Liječenje Replagalom mora nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s Fabryjevom bolešću ili drugim naslijednim metaboličkim bolestima. **Doziranje:** Replagal se primjenjuje u dozi od 0,2 mg/kg tjelesne težine svaki drugi tjedan intravenskom infuzijom tijekom 40 minuta. **Posebne populacije: Starije osobe:** Ispitivanja u bolesnika starijih od 65 godina nisu provedena i trenutno se ne može preporučiti ni jedan režim doziranja za te bolesnike jer još nije utvrđena sigurnost i djelotvornost. **Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre:** Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. **Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega:** Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika koji imaju oštećenje funkcije bubrega. Opsežno oštećenje bubrega (eGFR <60 ml/min) može ograničiti odgovor bubrega na enzimsku nadomjesnu terapiju. Ograničeni podaci dostupni su kod bolesnika na dijalizi ili nakon transplantacije bubrega; nije preporučena prilagodba doze. **Pedijatrijska populacija:** Sigurnost i djelotvornost Replagala u djece u dobi od 0 do 6 godina nisu još ustanovljene. Prema trenutno dostupnim podacima nije moguće dati preporuke o doziranju. U kliničkim ispitivanjima djece (7 - 18 godina) koja su dobivala Replagal 0,2 mg/kg svaki drugi tjedan nisu se pojavila neočekivana sigurnosna pitanja. **Način primjene:** Infuzijsku otopinu primijenite u razdoblju od 40 minuta pomoću intravenske linije s ugrađenim filterom. Nemojte davati infuziju Replagala istodobno s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.

**Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

**Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** *Idiosinkrasiske reakcije povezane s infuzijom:* U 13,7 % odraslih bolesnika koji su liječeni Replagalom u sklopu kliničkih ispitivanja uočene su idiosinkrasiske reakcije povezane s infuzijom. Kod 4 od 17 (23,5 %) pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 i više godina uključenih u klinička ispitivanja uočena je barem jedna reakcija povezana s infuzijom tijekom razdoblja od 4,5 godina liječenja (srednje vrijeme trajanja otprilike 4 godine). Kod 3 od 8 (37,5 %) pedijatrijskih bolesnika mlađih od 7 godina uočena je barem jedna reakcija povezana s infuzijom tijekom srednjeg vremena promatrana od 4,2 godine. Najčešći simptomi bili su tresavica, glavobolja, mučnina, pireksija, crvenilo uz osjećaj vrućine i umor. Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom nisu ubičajene, a prijavljeni simptomi uključuju pireksiju, tresavicu, tahikardiju, urtikariju, mučninu/povraćanje, angioneurotski edem sa stezanjem u grlu, stridor i oticanje jezika. Ostali simptomi povezani s infuzijom mogu uključivati omaglicu i hiperhidrozu. Revizija kardioloških događaja pokazala je da reakcije povezane s infuzijom mogu biti povezane s hemodinamskim stresom koji aktivira kardiološke događaje u pacijentata s postojećim kardiološkim manifestacijama Fabryjeve bolesti. Početak reakcija povezanih s infuzijom obično je opažen u prva 2 - 4 mjeseca nakon početka primjene Replagala, iako je prijavljen i kasnije (nakon 1 godine). Takve se reakcije smanjuju s vremenom. U slučaju blage ili srednje teške akutne infuзиjske reakcije odmah se mora potražiti liječnička pomoć i primijeniti odgovarajuće mjere. Infuzija lijeka može se kratkotrajno (5 do 10 minuta) prekinuti dok se simptomi ne povuku i nakon toga se može nastaviti. Blage i prolazne reakcije obično ne zahtijevaju medicinsko liječenje ni prekid infuzije. Osim toga, peroralna ili intravenska premedikacija antihistaminičima i/ili kortikosteroidima od 1 do 24 sata prije infuzije može sprječiti neželjene reakcije u onim slučajevima u kojima je bilo potrebno primijeniti simptomatsko liječenje. **Reakcije preosjetljivosti:** Prijavljene su reakcije preosjetljivosti. U slučaju teške reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije, infuzija Replagala mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje. Potrebno je razmotriti primjenu standardnih medicinskih postupaka za liječenje hitnih stanja. **Protutijela na protein:** Kao i sa svim proteinskim lijekovima, bolesnici mogu razviti protutijela na protein. Odgovor niskim titrom IgG protutijela opažen je kod oko 24 % muških bolesnika liječenih Replagalom. Na temelju ograničenih podataka utvrđeno je da je navedeni postotak niži (7 %) kod muške pedijatrijske populacije. Ova IgG protutijela stvaraju se nakon otprilike 3 - 12 mjeseci liječenja. Nakon 12 - 54 mjeseca liječenja, 17 % bolesnika liječenih Replagalom i dalje je imalo pozitivnu protutijela, dok je 7 % bolesnika razvilo imunološku toleranciju, što je potvrđeno nestankom IgG protutijela tijekom vremena. Ostalih 76 % bolesnika su tijekom cijelog liječenja bili negativni na protutijela. U pedijatrijskih bolesnika starijih od 7 godina, 1 od ukupno 16 muških bolesnika imao je pozitivna IgG protutijela anti-agalzidaza alfa tijekom ispitivanja. Kod tog bolesnika nije otkrivena povećana incidencija nuspojava. U pedijatrijskih bolesnika mlađih od 7 godina, niti jedan od ukupno 7 muških bolesnika nije bio pozitivan na IgG protutijela anti-agalzidaza alfa. U vrlo ograničenom broju bolesnika uključenih u klinička ispitivanja prijavljena je granična pozitivnost na IgE protutijela koja nije povezana s anafilaksom. **Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega:** Opsežna bubrežna oštećenja mogu ograničiti bubrežni odgovor na enzimsku nadomjesnu terapiju, vjerojatno zbog prisutnih ireverzibilnih patoloških promjena. U takvim slučajevima, gubitak bubrežne funkcije zadržava se u očekivanom rasponu prirodne progresije bolesti.

**Nuspojave:** Sažetak sigurnosnog profila: U kliničkim ispitivanjima najčešće zabilježene nuspojave su reakcije povezane s infuzijom, pojavit će se u 13,7 % odraslih bolesnika liječenih Replagalom. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene težine. Za agalzidazu alfa zabilježene su sljedeće vrlo česte i česte nuspojave: Poremećaji metabolizma i prehrane: često: periferni edem; Poremećaji živčanog sustava: vrlo često: glavobolja; često: omaglica, disgezija, neuropsatska bol, tremor, hipersomnija, hipoestezija, parestezija; Poremećaji oka: često: oslabljeni kornealni refleks, pojačano suzenje; Poremećaji uha i labirinta: često: tinitus, pogoršavanje tinitusa; Srčani poremećaji: često: tahikardija, palpitacije; Krvožilni poremećaji: vrlo često: crvenilo uz osjećaj vrućine, često: hipertenzija; Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja: često: kašalj, promuklost, stezanje u grlu, dispneja, nazofaringitis, faringitis, povećana sekrecija u grlu, rinoreja; Poremećaji probavnog sustava: vrlo često: mučnina, često: proljev, povraćanje, bol/nelagoda u abdomenu; Poremećaji kože i potkožnog tkiva: često: akne, eritem, svrbež, osip, livedo reticularis; Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva: često: nelagoda u mišićno-koštanom sustavu, mialgija, bol u leđima, bol u ekstremitetima, periferno oticanje, artralgija, oticanje zglobova, manje često: osjećaj težine; Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: vrlo često: tresavica, pireksija, bol i nelagoda, umor, često: pojačani umor, osjećaj vrućine, osjećaj hladnoće, astenija, bol u prsištu, stezanje u prsištu, bolest nalik gripi, osip na mjestu injiciranja, malaksalost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu: Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka izravno Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine. Zdravstveni djelatnici se mole da prijave svaku sumnju na nuspojavu i Nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet na e-mail: [drugsafety@shire.com](mailto:drugsafety@shire.com).

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** Shire Human Genetic Therapies AB, Vasagatan 7,111 20 Stockholm, Švedska, tel: +46 8 5449 6400, fax: +46 8 5449 6429. Shire, sada dio Takede.

**Lokalni predstavnik nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** Shire d.o.o., Shire je sada dio Takede, Ivana Lučića 2a, 10000 Zagreb, Hrvatska, Tel: +385 (0)1 4921 914.

**Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/01/189/001.

**Način izdavanja lijeka:** Lijek se izdaje na recept. Prije propisivanja molimo pročitajte zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku.

Ovaj promotivni materijal sadržava bitne podatke o lijeku u skladu s podacima navedenim u Sažetu opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku sukladno Pravilniku o načinu oglašavanja o lijekovima (NN 43/15).

Samo za zdravstvene radnike.



Better Health,  
Brighter Future

**Baxter**



VEĆA  
PROSUPNOST  
POBOLJŠANA  
SELEKTIVNOST

KORAK  
BLIŽE  
PRAVOM  
BUBREGU

# **HDX TERAPIJA**

KORAK U SVIJET BESKRAJNIH MOGUĆNOSTI







# **acta medica croatica**

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia  
Acta Med. Croatica • Vol. 73 (4) • pp 317-428 • Zagreb, December 2019.

## **Table of Contents**

- Original Papers**
- 319 Neurofeedback in treating migraine headache – pilot study**  
*M. Vidović, M. Titlić, A. Ćurković Katić, M. Mihalj, M. Marčić, A. Repić Bulićić*
- 333 Comparison of preoperative and postoperative findings of histologic tumor types and histologic grade in patients with endometrial carcinoma**  
*A. Mandić, T. Đuričić, B. Gutić, I. Kolarski, T. Kapicl Ivković, Z. Nikin*
- 339 The effect of vitamin D on pregnancy and birth outcomes in women with undifferentiated connective tissue disease**  
*T. S. Fadeeva*
- 345 Causes of incompetence of drivers in Primorje-Gorski Kotar County during 1996-2016 period**  
*Z. Rački, V. Rački, N. Gačo, S. Rački, D. Petrič*
- Reviews**
- 355 Diagnosis and follow-up of patients with Anderson-Fabry disease**  
*V. Bašić Kes, P. Kes*
- 367 Tension-type headache from the aspects of public health issues and treatment possibilities**  
*M. Titlić, M. Mihalj, P. Filipović-Grčić, A. Ćurković Katić, A. Filipović-Grčić*
- Annotations**
- 373 Specifics of coagulation and regional anesthesia in parturients**  
*K. Reiner, Lj. Mihaljević, S. Mihaljević*
- 377 Controversies in diagnosing diabetes in early pregnancy**  
*N. Hlača, T. Štimac, S. Klobučar Majanović, D. Rahelić*
- Professional Papers**
- 381 Integrated care in Mostar: priority for the health system**  
*A. Novo, J. Knežević, V. Tomic, K. Galić, D. Tomic, A. Sesar, I. Čavar, I. Sesar, B. Knežević*
- 387 Parents' knowledge about circumcision**  
*Z. Puhařić, K. Tomljanović, F. Puhařić, M. Žulec, D. Grabovac*
- Case Reports**
- 393 Calcified atrial myxoma as a rare cause of atrial fibrillation**  
*D. Bedeković, I. Bošnjak, M. Glasnović, D. Dušanić*
- 397 Allergy to hypoallergenic metals**  
*O. Besh, O. Sorokopud, O. Matsyura, M. Kondratyuk, O. Slaba, O. Korolyuk, O. Komarytcia, D. Besh*
- 403 A rare case of maxillary leiomyoma in a pediatric patient**  
*Ž. Orihovac, I. Blivajs, S. Varga*
- Obituary**
- 407 Academician Marko Šarić**  
*J. Mustajbegović*
- Letters to the Editor**
- 409 Siam twins – *ab ovo***  
*D. Habek*
- 411 Do we just do not care for them?**  
*A. Jušić*
- 413 Subjects and Authors Index for Volume 73/2019**
- 419 Reviewers of Articles Published in 2019**
- 422 Notes for Contributors**

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med. Croatica • Vol. 73(4) • str. 317-428 • Zagreb, prosinac 2019.

## Sadržaj

### Izvorni radovi

- 319 **Neurofeedback u liječenju migrenске glavobolje – probna studija**  
*M. Vidović, M. Titlić, A. Ćurković Katić, M. Mihalj, M. Marčić, A. Repić Bulićić*
- 333 **Usporedba prijeoperacijskih i poslijeoperacijskih nalaza histoloških tipova tumora i histološkog stupnja u bolesnica s endometralnim karcinomom (na engl.)**  
*A. Mandić, T. Đuričić, B. Gutić, I. Kolarski, T. Kapic Ivković, Z. Nikin*
- 339 **Utjecaj vitamina D tijekom trudnoće i porođaja žena s različitom bolesti vezivnog tkiva (na engl.)**  
*T. S. Fadeeva*
- 345 **Uzroci nesposobnosti vozača Primorsko-goranske županije u razdoblju od 1996. do 2016. godine**  
*Z. Rački, V. Rački, N. Gačo, S. Rački, D. Petrič*

### Pregledi

- 355 **Dijagnostika i praćenje bolesnika s Anderson-Fabryjevom bolešću**  
*V. Bašić Kes, P. Kes*
- 367 **Tenziska glavobolja iz aspekta javnozdravstvenog problema i mogućnosti zbrinjavanja**  
*M. Titlić, M. Mihalj, P. Filipović-Grčić, A. Ćurković Katić, A. Filipović-Grčić*

### Osvrti

- 373 **Specifičnosti koagulacije i regionalne anestezije kod trudnica**  
*K. Reiner, Lj. Mihaljević, S. Mihaljević*
- 377 **Kontroverze u dijagnostici dijabetesa u ranoj trudnoći**  
*N. Hlača, T. Štimac, S. Klobočar Majanović, D. Rahelić*

### Stručni radovi

- 381 **Integrirana skrb u Mostaru: prioritet za zdravstveni sustav (na engl.)**  
*A. Novo, J. Knežević, V. Tomić, K. Galić, D. Tomić, A. Sesar, I. Ćavar, I. Sesar, B. Knežević*
- 387 **Znanje roditelja o obrezivanju**  
*Z. Puhamić, K. Tomljanović, F. Puhamić, M. Žulec, Đ. Grabovac*
- 393 **Prikazi bolesnika**  
**Kalcificirani miksom atrija kao rijedak uzrok fibrilacije atrija (na engl.)**  
*D. Bedeković, I. Bošnjak, M. Glasnović, D. Dušanić*

- 397 **Alergija na hipoolergene metale (na engl.)**  
*O. Besh, O. Sorokopud, O. Matsyura, M. Kondratyuk, O. Slaba, O. Korolyuk, O. Komarytcia, D. Besh*
- 403 **Prikaz rijetkog slučaja lejomiomu gornje čeljusti u djeteta**  
*Ž. Orihovac, I. Blivajs, S. Varga*

### In memoriam

- 407 **Akademik Marko Šarić**  
*J. Mustajbegović*

### Pisma uredniku

- 409 **Sijamski blizanci – ab ovo**  
*D. Habek*
- 411 **Zar nas se oni baš ništa ne tiču?**  
*A. Jušić*

- 413 **Predmetno i autorsko kazalo za volumen 73/2019**
- 419 **Recenzenti radova tiskanih u 2019. godini**
- 421 **Upute autorima**