

Acta Medica Croatica

Vol. 74 2020.

Broj 1

Zagreb

UDC 61 • AMCREF 74 (1)

1-112 (2020)

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, Jasmina Peršec, 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, 1000 Zagreb, Hrvatska

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

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

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

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

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

Tisk – Print:
Gradska tiskara Osijek d.d., 31000 Osijek, Croatia
Tiska se u 500 primjeraka - Printed in 500 copies

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

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 74 Br. 1 • Str. 1-112 • Zagreb, ožujak 2020.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Indexed/abstracted in:

Biosis Previews

Cancerlit

Embase/Excerpta Medica

Health Planning and Administration

Toxline

EBSCO

UTJECAJ SPOLA I INDEKSA TJELESNE MASE NA DISTRIBUCIJU VENTILACIJE IZMJERENU ELEKTRIČNOM IMPEDANCIJSKOM TOMOGRAFIJOM TIJEKOM SPONTANOG DISANJA U LEŽEĆEM POLOŽAJU

ANDREJ ŠRIBAR^{1,2}, VLASTA MERC¹, ZORAN PERŠEC^{3,4}, ZRINKA ŠAFARIĆ OREMUŠ¹,
NATAŠA GOCIĆ PERIĆ⁵ i JASMINKA PERŠEC^{1,2}

¹Klinička bolnica Dubrava, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Zagreb,

²Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, ³Klinička bolnica Dubrava, Zavod za urologiju, Zagreb, ⁴Sveučilište Sjever, Varaždin, Hrvatska i ⁵Klinički centar Vojvodine, Urgentni centar, Novi Sad, Srbija

Cilj: Procijeniti korelaciju pokazatelja regionalne ventilacije pluća izmjerene električnom impedancijskom tomografijom (EIT) spontano dišućih bolesnika u ležećem položaju indeksom tjelesne mase (BMI) i tjelesnom površinom te usporediti izmjerene pokazatelje između bolesnika s $BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$ s bolesnicima kojima je $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$. **Bolesnici i metode:** Trideset i dva bolesnika zakazana za elektivni urološki zahvat uključena su u ovo istraživanje. Prije uvoda u anesteziju uzorkovana je arterijska krv za plinske analize te je napravljena EIT snimka. Izmjerene su vrijednosti impedancije pluća na kraju inspirija (ETI) i na kraju ekspirija (EELI) te vrijednosti centra ventilacije i indeksa inhomogenosti. Izmjereni podatci izvedeni su pomoću računalnog programa *Dräger EIT data analysis tool* v 6.3 te dalje analizirani pomoću računalnog programa Microsoft Excel. Koeficijent korelacijske je izračunat pomoću Pearsonovog ili Spearmanovog testa, ovisno o distribuciji, a razlike u kontinuiranim varijablama između skupina testirane su Studentovim t-testom ili Mann Whitneyevim U-testom. Statistička analiza i vizualizacija podataka provedene su pomoću programa jamovi i PAST. **Rezultati:** Značajna negativna korelacija nađena je između BMI i ETI i EELI u svih bolesnika (EELI-BMI $\rho=-0,35$, $p=0,047$; ETI-BMI $\rho=-0,35$, $p=0,046$), a koeficijent korelacijske je bio još izraženiji u pretilih bolesnika ($\rho=-0,83$, $p=0,050$). Dokazana je i značajna negativna korelacija između dobi i Horovitzovog kvocijenta ($r=-0,36$, $p=0,044$). Nisu dokazane statistički značajne razlike u pokazateljima izmjerjenima pomoću EIT između pretilih bolesnika i bolesnika koji ne pripadaju pretiloj populaciji. **Diskusija:** Lako je dokazana značajna negativna korelacija između impedancije pluća i BMI, kao i smanjena površina ventiliranog područja uprosječenog tomograma u pretilih bolesnika, nisu dokazane razlike u izmjerjenim pokazateljima između skupina. No, s obzirom da je vrijednost koeficijenta korelacijske značajno viša u pretilih bolesnika, izostanak statističke značajnosti treba pripisati asimetriji u distribuciji bolesnika između skupina (26 vs 6). Izostanak statistički značajnih razlika u Horovitzovom kvocijentu treba pripisati mehanizmu hipoksične plućne vazokonstrikcije te očuvanom funkcionalnom rezidualnom kapacitetu tijekom spontanog disanja. Navedeno je potrebno uzeti u obzir u interpretaciji rezultata jer je gubitak FRC zajedno s brzom desaturacijom arterijske krvi nakon uvoda u opću anesteziju dobro dokumentiran i dokazan. **Zaključak:** Pad ETI i EELI u spontano dišućih bolesnika u ležećem položaju korelira s porastom BMI, no nisu dokazane statistički značajne razlike u navedenim pokazateljima i vrijednostima Horovitzovog kvocijenta između pretilih bolesnika i bolesnika koje ne ubrajamo u pretilu populaciju. Potrebne su daljnje studije koje će utvrditi promjene u EIT izmjerjenim pokazateljima tijekom samog uvoda u opću anesteziju.

Ključne riječi: pretilost, respiracija, električna impedancijska tomografija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. prim. Jasmina Peršec, dr. med.

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu
Klinička bolnica Dubrava
Avenija Gojka Šuška 6
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: anestezija.predstojnica@kbd.hr

UVOD

Pretilos je važan javnozdravstveni problem u 21. stoljeću. Izravno utječe na pojavnost arterijske hipertenzije, šećerne bolesti tipa II, kardio- i cerebrovaskularnih bolesti, dislipidemije i osteoartritisa (1). Zabilježena pojavnost pretilosti prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) varira u rasponu 2 % - 30 %, uz veću pojavnost u razvijenijim državama u odnosu na države u razvoju, te tendenciju povećanja pojavnosti u mlađih generacija (1,2). U Republici Hrvatskoj oko 25 % muškaraca i 34 % žena smatra se pretilima (3). U spektru poremećaja prekomjerne tjelesne težine potrebno je razlikovati prekomjernu težinu (engl. *overweight*) u kojoj je indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*), izračunat po formuli

$$BMI = \frac{\text{masa (kg)}}{[\text{visina (m)}]^2}$$

između 25 i 30 kg/m^2 od pretilosti (engl. *obesity*) u kojoj je indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m^2 (a ako je iznad 40 kg/m^2 bolesnike se smatra morbidno pretilima) (4).

Uz ranije navedene zdravstvene rizike uzrokovane pretilosti, povećana masa koja pritišće prsnog koša, kao i smanjena popustljivost samih pluća uzrokom su hipoventilacije koja je opisana još prije 40 godina te su navedene promjene opisane kao „sindrom hipoventilacije pretilih“, koji je često udružen sa sindromom opstruktivne apneje spavanja (4), smanjenom osjetljivosti na hiperkapniju i hipoksemiju te poremećajem funkcije respiracijske muskulature (5).

Pretile osobe s obzirom na smanjenu popustljivost respiratornog sustava (dominantno uzrokovana smanjenom popustljivosti prsnog koša) i smanjenu učinkovitost respiracijske muskulature obično dišu plitko i brzo, što dovodi do porasta efektivnog mrtvog prostora, a sama masa abdominalnih organa udružena s padom popustljivosti dovodi do smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) i pada volumena ekspiratorne rezerve (ERV), pogotovo u supinacijskom ležećem položaju (6). Zbog navedenih promjena udruženih s otežanim osiguranjem dišnog puta, pretile osobe smatraju se iznimno respiratorno rizičnima za opću anesteziju.

Električna impedancijska tomografija (EIT) neinvazivna je slikovna metoda koja korištenjem pojasa elektroda kroz koje prolazi visokofrekventna izmjenična struja niske amplitude mjeri razlike u impedanciji u različitim tkivima (7), te kasnije računalnim algoritmima rekonstruira sliku tkiva ili organa. U eksperimentalnim uvjetima koristi se za vizualizaciju raznih organskih sustava, no u kliničkoj praksi zaživjela je električna impedancijska tomografija pluća. Zbog

svoje neinvazivnosti, dostupnosti uz bolesničku postelju, visoke temporalne rezolucije i činjenice da je validirana kao jednako pouzdana metoda razlučivanja ventiliranih od neventiliranih regija pluća kao i kompjuterizirana tomografija ubrzo je našla mjesto kako u jedinicama intenzivne medicine kao sredstvo procjene ventilacije kritično oboljelih bolesnika (8,9), tako i u operacijskim dvoranama za intraoperacijsku optimizaciju ventilacije (10).

Cilj ovog istraživanja je utvrditi postoje li razlike u EIT izmjerenim pokazateljima te u plinskim analizama arterijske krvi u ležećem položaju između bolesnika koji su pretili i bolesnika koje ne ubrajamo u pretilu populaciju.

ISPITANICI, MATERIJALI I METODE

Trideset i dva ispitanika zakazana za elektivnu urološku operaciju u kojoj je potrebno invazivno mjerjenje arterijskog tlaka potpisala su informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju te im je nakon odlaska u operacijsku dvoranu postavljen remen od 16 elektroda na razinu 5. interkostalnog prostora, koji je onda spojen na monitor za mjerjenje električne impedancijske tomografije pluća (Pulmovista 500, Dräger, Lübeck, Njemačka).

U ležećem položaju, prije uvoda u opću anesteziju, snimljena je EIT sekvenca od 60 sekundi koja je potom analizirana u računalnom programu *Dräger EIT analysis tool v 6.3* (Dräger, Lübeck, Njemačka). Iz navedenog programa izvedene su uprosječene tomogramske matrice efektivno ventiliranih plućnih regija (tj. regija u kojima postoji razlika u vrijednostima impedancije između inspiracija i ekspiracija) rezolucije 32x32 piksela u format CSV (*comma separated values*).

Tomogramske matrice u CSV formatu analizirane su u računalnom programu *Microsoft Excel 2016* (Microsoft Corporation, Redmond, SAD) te su izmjereni parametri centra ventilacije (CoV) prema formuli

$$\text{CoV} = \frac{\sum(y_i \times I_i)}{\sum I_i} \times 100\% \text{ u kojoj } y_i$$

odgovara visini piksela i skaliranoj tako da najcentralniji redak ima vrijednost od 0 %, a najdorzalniji redak 100 % (11). Osim centra ventilacije mjerjen je i indeks inhomogenosti ventilacije, parametar koji kvantificira nejednakosti ventilacije različitih regija, izračunat prema formuli

$$\text{GI} = \frac{\sum |I_i - \text{Median}(I_{\text{pluća}})|}{\sum I_i} \text{ gdje } I_i$$

obilježava vrijednosti impedancije za svaki individualni piksel (12). Vrijednosti CoV i GI izražene su u postotcima.

Osim tomograma izmjerениh iz efektivne ventilacije zabilježene su i absolutne vrijednosti impedancije na kraju inspirija (ETI) i na kraju ekspirija (EELI) – izraženi u jedinicama specifičnim za sam monitor (engl. *arbitrary unit - AU*).

Iz kanile postavljene u radijalnu arteriju nedominantne ruke uzorkovana je krv, izmjerene su plinske analize arterijske krvi te su izračunati alveolo-arterijski gradijent prema formuli

$$A - a = \left(FiO_2 \times (pAtm - 6.27) - \frac{PaCO_2}{0.8} \right) - PaO_2$$

te PaO_2/FiO_2 omjer (Carricov indeks odnosno Horowitzov kvocijent) izražen u mm Hg.

Zabilježeni su dob, spol, tjelesna visina i tjelesna masa ispitanika iz čega su izračunati indeks tjelesne mase prema formuli

$$BMI = \frac{\text{masa (kg)}}{[\text{visina (m)}]^2}$$

te tjelesna površina ispitanika izračunata prema Mostellerovoj formuli

$$BSA (m^2) = \sqrt{\text{visina (cm)} \times \text{masa (kg)} \times 3600}$$

STATISTIČKA ANALIZA I VIZUALIZACIJA PODATAKA

Podatci su prikazani tablično i grafički. Distribucija podataka testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina i standardna devijacija u slučaju normalne distribucije odnosno kao medijan i interkvartilni raspon u slučaju da nije zabilježena normalna distribucija.

Razina korelacije između kontinuiranih varijabli mjerena je Pearsonovim r testom u slučaju normalne distribucije, odnosno Spearmanovim ρ testom ako distribucija izmjerenih vrijednosti ne prati Gaussovou krivulju.

Razlike u izmjerenim pokazateljima između spolova testirane su T testom za neovisne uzorke u slučaju normalne distribucije, odnosno Mann Whitneyevim U testom ako nije zabilježena normalna distribucija.

Za potrebe vizualizacije tomograma uprosječene su matrice inspirija veličine 32x32 svih bolesnika po skupinama, te je korištenjem srednjih vrijednosti impedancije svakog piksela generiran tomogram koji pokazuje prosječnu distribuciju ventilacije za svaku skupinu.

Za statističku obradu i vizualizaciju podataka korišteni su računalni programi jamovi v. 1.1.7 (13) i PAST v. 3.2 (14). P vrijednosti $\leq 0,05$ smatraju se statistički značajnima.

REZULTATI

U ispitivanje je uvršteno 32 ispitanika, 10 žena i 22 muškarca. Šest ispitanika pripadalo je u skupinu pretilih ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), a 26 je imalo $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$.

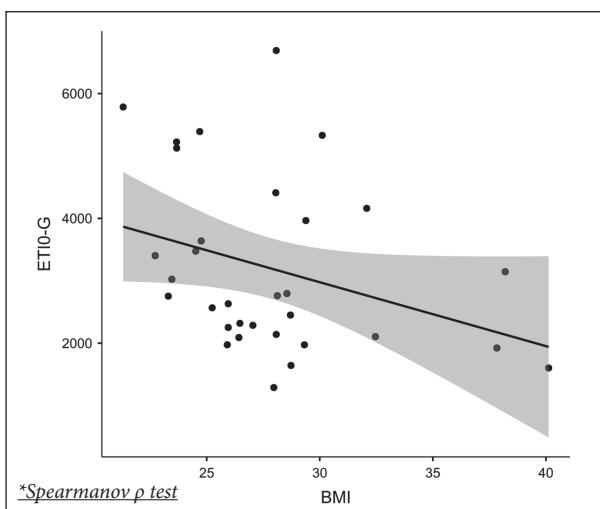
Ispitanice su imale značajno veće vrijednosti BMI ($30,7 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$) u odnosu na muškarce ($26,6 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$), $p=0,01$. Nije zabilježena statistički značajna razlika između spolova i dobi i BSA; EIT izmjerenim pokazateljima: CoV, GI, EELI, ETI te pokazateljima izračunatima iz plinskih analiza arterijske krvi: paO_2/FiO_2 omjeru i a-A gradijentu (tablica 1).

Tablica 1.
Razlike u izmjerenim pokazateljima između muškaraca i žena

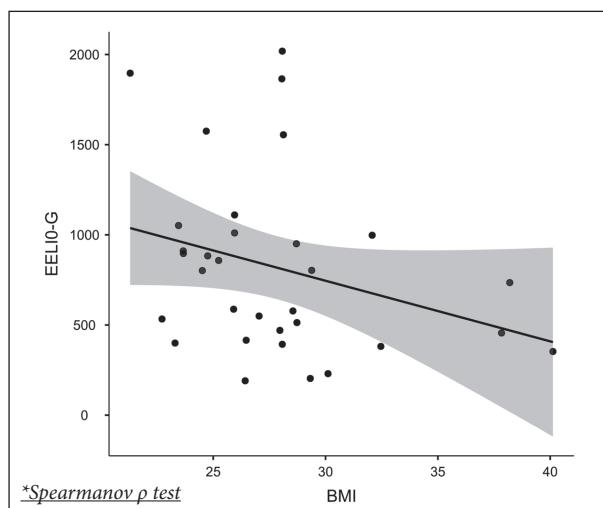
Parametar	Žene	Muškarci	P
BMI (kg/m^2)	$30,7 \pm 6,5$	$26,6 \pm 2,3$	0,01*
BSA (m^2)	$1,9 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	0,20
Dob (g)	$63,8 \pm 11,3$	$61,3 \pm 14,1$	0,63
EELI (AU)	555 [400-786]	870 [481-1038]	0,27
ETI (AU)	2970 [2142-3824]	2692 [2177-4030]	0,95
CoV (%)	51,9 [48,8-57,3]	48,3 [45,2-50,9]	0,09
GI (%)	51,7 [43,7-67,5]	53,5 [45,1-70,2]	0,75
paO_2/FiO_2 (mmHg)	$365,9 \pm 74,7$	$361,5 \pm 59,7$	0,86
a-A (kPa)	$3,5 \pm 1,7$	$3,8 \pm 1,9$	0,65

*Studentov t-test, odnosno Mann Whitneyev test, ovisno o distribuciji.

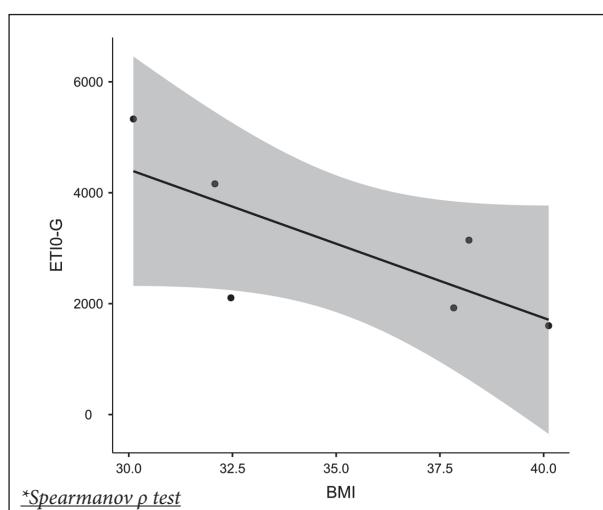
Dokazana je blaga no statistički značajna negativna korelacija između vrijednosti indeksa tjelesne mase s vrijednostima impedancije pluća na kraju inspirija i na kraju ekspirija (EELI-BMI $\rho=-0,35$, $p=0,047$; ETI-BMI $\rho=-0,35$, $p=0,046$; sl. 1 i 2), te između dobi i paO_2/FiO_2 ($r=-0,36$, $p=0,044$). Ako se izdvoje samo bolesnici koji pripadaju u pretilu populaciju (6 ispitanika, $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), koeficijent korelacije između ETI i BMI vrlo je izražen ($\rho = -0,83$, $p=0,05$; sl.3).



Sl. 1. Prikaz korelacije između impedancije na kraju inspirija (ETI) i indeksa tjelesne mase (BMI).



Sl. 2. Prikaz korelacije između impedancije na kraju ekspirija (EELI) i indeksa tjelesne mase (BMI).



Sl. 3. Prikaz korelacije između impedancije na kraju inspirija (ETI) i indeksa tjelesne mase (BMI) u pretilih bolesnika.

Nije dokazana statistički značajna razlika u vrijednostima parametara izmjerenim EIT te plinskim analizama arterijske krvi između bolesnika kojima je BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ u odnosu na bolesnike kojima je $< 30 \text{ kg/m}^2$ (tablica 2).

Tablica 2.
Razlika u izmjerenim pokazateljima između pretilih ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) i ispitanika koji ne pripadaju pretiloj populaciji ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$).

Parametar	$\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$	$\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$	P
BSA (m^2)	$2,1 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	0,20
Dob (g)	$63,7 \pm 13,3$	$61,7 \pm 13,4$	0,75
EELI (AU)	418 [360-665]	831 [518-1041]	0,07
ETI (AU)	2625 [1969-3907]	2757 [2260-3883]	0,62
CoV (%)	49,1 [48,5-51,9]	49,2 [45,7-55,8]	0,85
GI (%)	45,9 [42,8-65,1]	54,6 [45,5-70,2]	0,36
$\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	$354,8 \pm 55,5$	$364,8 \pm 66,1$	0,74
a-A (kPa)	$3,7 \pm 1,1$	$3,7 \pm 1,9$	0,96

*Studentov t-test, odnosno Mann Whitneyev test, ovisno o distribuciji.

DISKUSIJA

Iako je gubitak funkcionalnog rezidualnog kapaciteta u ležećem položaju dobro dokumentirano patofiziološko zbivanje u pretilih bolesnika (6,15), rezultati ovog istraživanja pokazali su da vrijednosti impedancije na kraju ekspirija, vrijednosti koja izravno korelira s volumenom rezidualnog zraka u alveolama (16) nisu značajno različite između bolesnika koji su pretili i onih koji nisu.

Individualnom procjenom uprosječenih EIT tomograma postoje razlike u efektivno ventiliranoj površini pluća (sl. 4 i 5 – inspiracijski tomogram pretilih i nepretilih ispitanika), no parametri koji su dobiveni matematičkom analizom izmjerenih podataka nisu statistički značajno različiti između skupina, no dokazana je negativna korelacija u vrijednostima EELI i ETI s indeksom tjelesne mase. Iako bismo zbog navedenog mogli očekivati značajne razlike između skupina, one nisu dobivene (iako je u vrijednostima EELI zabilježeno granično statističko značenje sa $p=0,07$), no navedeno se može objasniti asimetrijom u broju pretilih i nepretilih bolesnika (6 i 26).



Sl. 4. Uprosječeni tomogram (6 ispitanika) efektivno ventilirane površine pluća u bolesnika kojima je $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$



Sl. 5. Uprosječeni tomogram (26 ispitanika) kojima je $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$

Vrijednosti GI indeksa nisu statistički značajne između bolesnika, što se može objasniti samim načinom izračuna navedenog indeksa. Iz matrice dobivenih vrijednosti impedancije ventiliranih regija pluća na kraju inspirija računaju se vrijednosti piksela s najvećim odstupanjem od medijana pluća (7). S obzirom da se radi o populaciji bez postojećih bolesti pluća, smanjena je ukupna ventilirana površina pluća, ali sama varijabilnost između impedancija ventiliranih regija nije povećana.

Istraživanje Erlandssona i sur. dokazalo je da u mehanički ventiliranih morbidno pretilim bolesnika postoji značajna korelacija između funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i EELI, no bez ukupnog utjecaja na $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$. Navedeni rezultati odgovaraju rezultatima

izmjerenima u ovom istraživanju ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2 = 347 \pm 110 \text{ mm Hg}$ kod Erlandssona i sur. vs $366 \pm 75 \text{ mm Hg}$ u ovom istraživanju), a objašnjavaju se održanim mehanizmom hipoksične plućne vazokonstrikcije (HPV), fiziološkim homeostatskim mehanizmom u kojem mitohondrijski proteini glatkog mišića plućnog krvožilja na detektiranu hipoksiju reagiraju porastom koncentracije unutarstaničnog kalcija što dovodi do vazokonstrikcije i smanjenja udjela mimotoka (engl. *shunt*) u arterijskoj krvi (17,18).

U odnosu na gore navedeno istraživanje u kojem nisu računati koeficijenti korelacije ovisno o EIT izmjerenim pokazateljima i indeksu tjelesne mase, naše je istraživanje pokazalo statistički značajnu korelaciju između BMI i gubitka impedancije pluća. Uzveši u obzir otprije dokazanu korelaciju funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i volumena pluća na kraju izdisaja s EIT izmjerenim pokazateljima EIT se pokazuje kao valjana metoda za procjenu rizika od desaturacije pretilih bolesnika tijekom uvoda u anesteziju.

Sam gubitak EELI s porastom indeksa tjelesne mase ne utječe značajno na izmjerene plinske analize arterijske krvi tijekom budnog i spontanog disanja, no vrlo brzo formiranje atelektaza u dorzalnim i bazalnim regijama pluća nakon uvoda u anesteziju (19) (već tijekom prve minute nakon administriranja neuromišićnog relaksansa) dovodi do značajnog pada zasićenosti kisika u arterijskoj krvi, iako sami intravenski anestetici korišteni u uvodu u anesteziju nemaju toliko izražen utjecaj na HPV kao inhalacijski anestetici ili neki antihipertenzivi (20).

Izražena negativna korelacija između izmjerene ETI i BMI koja je puno značajnija kod pretilih bolesnika nego u općoj populaciji, s obzirom na povezanost ETI i inspiratornog volumena (21) odgovara rezultatima Chlifa i sur.(22). Iz navedenog važno je uzeti u obzir da je u pretilih bolesnika povećan omjer između frekvencije disanja i inspiratornog volumena, što povećava rad disanja i vjerojatnost respiracijske insuficijencije nakon ekstubacije (23). EIT mjerjenje regionalnog kašnjenja u ventilaciji tijekom testova spontanog disanja u bolesnika koji se odvajaju od respiratora pokazalo se kao dobar prediktor rizika za poslije-ekstubacijsku respiracijsku insuficijenciju (24).

Najvažniji nedostatci ovog istraživanja su asimetrija u broju ispitanika po skupinama i činjenica da svjesnom odlukom ispitivača nisu rađena EIT snimanja u razdoblju uvoda u anesteziju tijekom kojeg su bolesnici ventilirani na masku, a prije endotrahealne intubacije. U navedenom razdoblju jasno bi bilo vidljivo formiranje atelektaza kao što su pokazali Wrigge i sur. (19), no s obzirom na potrebu što brže intubacije u slučajevima otežane ventilacije na masku (što je čest slučaj u preti-

lih bolesnika (4)) zbog sigurnosti pacijenta odlučeno je da navedena snimanja neće biti učinjena.

Nosne kanile s visokim protokom kisika (engl. *high flow nasal oxygen* – HFNO) metoda su suplementacije kisika koja dostavlja zagrijanu ovlaženu smjesu kisika i zraka (s volumnim udjelom kisika koji varira od 21 % do 100 %) u protocima većima od 20 L/min. U kliničkim uvjetima najčešće se koriste protoci veći od 35 L/min koji uspjevaju generirati male razine PEEP (2-3 mbar) (25) što usporava stvaranje atelektaza tijekom uvoda u opću anesteziju. Korištenje HFNO u indukciji u anesteziju moglo bi u budućnosti osigurati mirne uvjete za vizualizaciju formiranja atelektaza tijekom uvoda u anesteziju bez ugrožavanja sigurnosti bolesnika (26).

ZAKLJUČAK

Impedancija pluća na kraju inspirija i na kraju ekspirija ima negativnu korelaciju s indeksom tjelesne mase, a povezanost impedancije pluća na kraju inspirija s indeksom tjelesne mase značajnije je izražena u pretilih bolesnika. Tijekom spontanog disanja ne postoji značajna razlika u pokazateljima oksigenacije arterijske krvi između skupina, što se može objasniti fiziološkim mehanizmom hipoksične plućne vazokonstrikcije koji sprječava perfuziju atelektatičnih regija pluća te smanjuje udio mimotoka. S obzirom na činjenicu da je formiranje atelektaza tijekom uvoda u anesteziju ključno u gubitku funkcionalnog rezidualnog kapaciteta očekujemo da će korištenje EIT uz HFNO omogućiti vizualizaciju formiranja atelektaza tijekom apnoičke faze uvoda u anesteziju.

LITERATURA

1. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. Arch Intern Med 2000; 160(7): 898-904. doi:10.1001/archinte.160.7.898
2. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report National Institutes of Health. Obes Res 1998; 6 Suppl 2: 51S-209S.
3. Medanić D, Pucarin-Cvetković J. Pretilost – javnozdravstveni problem i izazov. Acta Med Croat 2012; 66: 347-55.
4. Klarić V, Šribar A, Milić M, Merc V, Zajc I, Peršec J. Identification of Respiratory Risk Parameters in Obese Oral Surgical Patients Acta Med Croat 2017; 71: 249-54.
5. Luce JM. Respiratory complications of obesity. Chest 1980; 78(4): 626-31. doi:10.1378/chest.78.4.626
6. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. Can Respir J J Can Thorac Soc 2006; 13(4): 203-10.
7. Frerichs I, Amato MBP, van Kaam AH i sur. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. Thorax 2017; 72(1): 83-93. doi:10.1136/thoraxjn1-2016-208357
8. Davies P, Yasin S, Gates S, Bird D, Silvestre C. Clinical Scenarios of the Application of Electrical Impedance Tomography in Paediatric Intensive Care. Sci Rep 2019; 9(1): 5362. doi:10.1038/s41598-019-41774-1
9. Costa ELV, Borges JB, Melo A i sur. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. Intensive Care Med 2009; 35(6): 1132-37. doi:10.1007/s00134-009-1447-y
10. Šribar A, Merc V, Peršec Z, Peršec J, Milas I, Husedžinović S. Influence of different PEEP levels on electrical impedance tomography findings in patients under general anesthesia ventilated in the lateral decubitus position. J Clin Monit Comput May 2019. doi:10.1007/s10877-019-00318-8
11. He X, Jiang J, Liu Y i sur. Electrical Impedance Tomography-guided PEEP Titration in Patients Undergoing Laparoscopic Abdominal Surgery. Medicine (Baltimore) 2016; 95(14). doi:10.1097/MD.0000000000003306
12. Zhao Z, Pulletz S, Frerichs I, Müller-Lisse U, Möller K. The EIT-based global inhomogeneity index is highly correlated with regional lung opening in patients with acute respiratory distress syndrome. BMC Res Notes 2014; 7(1): 82. doi:10.1186/1756-0500-7-82
13. The jamovi project. Jamovi, [Www.Jamovi.Org](http://www.jamovi.org); 2019. www.jamovi.org.
14. Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. Paleontol Electron 2001; 4(1): 9.
15. Erlandsson K, Odenstedt H, Lundin S, Stenqvist O. Positive end-expiratory pressure optimization using electric impedance tomography in morbidly obese patients during laparoscopic gastric bypass surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50(7): 833-9. doi:10.1111/j.1399-6576.2006.01079.x
16. Hinz J, Hahn G, Neumann P i sur. End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change. Intensive Care Med 2003; 29(1): 37-43. doi:10.1007/s00134-002-1555-4
17. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA i sur. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. Chest 2017; 151(1): 181-92. doi:10.1016/j.chest.2016.09.001
18. McLoughlin P. Obesity and lung disease: a toxic mix. Acta Physiol Oxf Engl 2015; 213(4): 756-7. doi:10.1111/apha.12462
19. Wrigge H, Girrbach F, Hempel G. Detection of patient-ventilator asynchrony should be improved: and then what? J Thorac Dis 2016; 8(12): E1661-E1664. doi:10.21037/jtd.2016.12.101
20. Lumb AB, Slinger P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: physiology and anesthetic implications. Anesthesiology 2015; 122(4): 932-946 doi:10.1097/ALN.0000000000000569
21. Shono A, Kotani T. Clinical implication of monitoring

- regional ventilation using electrical impedance tomography. *J Intensive Care* 2019; 7(1). doi:10.1186/s40560-019-0358-4
22. Chlif M, Keochkerian D, Choquet D, Vaidie A, Ahmadi S. Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 168(3): 198-202. doi:10.1016/j.resp.2009.06.012
23. Mahul M, Jung B, Galia F et al. Spontaneous breathing trial and post-extubation work of breathing in morbidly obese critically ill patients. *Crit Care Lond Engl* 2016; 20(1): 346. doi:10.1186/s13054-016-1457-4
24. Bickenbach J, Czaplik M, Polier M, Marx G, Marx N, Dreher M. Electrical impedance tomography for predicting failure of spontaneous breathing trials in patients with prolonged weaning. *Crit Care* 2017; 21(1): 177. doi:10.1186/s13054-017-1758-2
25. Dres M, Demoule A. What every intensivist should know about using high-flow nasal oxygen for critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29(4): 399-403. doi:10.5935/0103-507X.20170060
26. Vourc'h M, Baud G, Feuillet F i sur. High-flow Nasal Cannulae Versus Non-invasive Ventilation for Preoxygenation of Obese Patients: The PREOPTIPOP Randomized Trial. *EClinical Medicine* 2019; 13: 112-19. doi:10.1016/j.eclinm.2019.05.014

SUMMARY

EFFECT OF GENDER AND BODY MASS INDEX ON ELECTRICAL IMPEDANCE TOMOGRAPHY FINDINGS DURING SPONTANEOUS BREATHING IN SUPINE POSITION

A. ŠRIBAR^{1,2}, V. MERC¹, Z. PERŠEC^{3,4}, Z. ŠAFARIĆ OREMUŠ¹, N. GOCIĆ PERIĆ⁵ and J. PERŠEC^{1,2}

¹Dubrava University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine, Zagreb, ²University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb, ³Dubrava University Hospital, Department of Urology, Zagreb, ⁴North University, Varaždin, Croatia and ⁵Clinical Center of Voivodina, Urgent Center, Novi Sad, Serbia

Aim: To assess correlation of electrical impedance tomography (EIT) findings in obese patients spontaneously breathing in supine position with body mass index (BMI) and body surface area and to compare measurements in obese patients (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) with those recorded in patients with BMI $<30 \text{ kg/m}^2$. **Patients and Methods:** Thirty-two patients scheduled for elective urologic procedure were included in this study. Arterial blood was sampled and EIT recording was made before induction of anesthesia. End tidal (ETI) and end expiratory (EELI) lung impedance were measured, as well as center of ventilation and global inhomogeneity index. Data were exported using the Dräger EIT data analysis tool v. 6.3 and further analyzed in Microsoft Excel. Correlation coefficient was calculated using the Pearson or Spearman test of correlation and continuous variables were tested for statistical significance using Student's t-test or Mann Whitney U test, depending on the normality of distribution. Statistical analysis and data visualization were performed using software packages jamovi and PAST. **Results:** A significant negative correlation was found between BMI and both ETI and EELI in all patients (EELI-BMI $\rho=-0.35$, $p=0.047$; ETI-BMI $\rho=-0.35$, $p=0.046$), and the correlation coefficient was even more pronounced between ETI and BMI in the obese population ($\rho=-0.83$, $p=0.050$). There was also a significant negative correlation between age and Horovitz quotient ($r=-0.36$, $p=0.044$). No significant differences in EIT measured parameters and arterial blood gas analyses were found between obese and non-obese patients. **Discussion:** Although there was a significant negative correlation between lung impedances and BMI, as well as markedly increased ventilated area in the averaged tomogram in the non-obese group, no difference was found between obese and non-obese patients (with BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ as a differentiator according to the WHO). However, since the correlation coefficient was much more pronounced in the obese group, the asymmetry between the groups (26 vs. 6 patients) could explain this discrepancy. There was no significant difference in Horovitz quotient between the groups either, which could be attributed to preserved hypoxic pulmonary vasoconstriction and preserved functional residual capacity in the awake state. These facts should be taken into consideration when interpreting the data, as the loss of functional residual capacity coupled with rapid desaturation of arterial blood after induction of general anesthesia has been well documented and measured. **Conclusion:** End-tidal and end-expiratory lung impedance loss correlates well with an increase of BMI in spontaneously breathing patients, but no significant differences were found between obese and non-obese patients either in EIT findings or on arterial blood gas analyses. Further studies are needed to assess EIT measured differences in obese patients after induction of anesthesia.

Key words: obesity, respiration, electrical impedance tomography

THE VALUE OF CASPASE 3 IN DIFFERENTIATING RENAL ONCOCYTOMA FROM CHROMOPHOBE RENAL CELL CARCINOMA

FRAN ČAKAR¹ and TIHANA REGOVIĆ DŽOMBETA^{1,2}

¹*University of Zagreb, School of Medicine, Department of Pathology and ²Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology, Zagreb, Croatia*

Aim: Renal oncocytoma (RO) and chromophobe renal cell carcinoma (ChRCC) are epithelial neoplasms of the kidney with overlapping histologic features, making their differential diagnosis one of the pitfalls in renal pathology. **The aim** of this study was to assess the level of caspase 3 expression in RO and ChRCC, in order to investigate its potential value in their differentiation. **Methods:** The study included 24 RO cases and 24 ChRCC cases, taken from the archives of Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology, Sestre milosrdnice University Hospital Centre Zagreb. The results of immunohistochemical analysis were determined semiquantitatively using immunohistochemical staining index (ISI). Statistical analysis was done using Mann-Whitney U test. **Results:** All samples showed positive immunohistochemical reaction for caspase 3, with the majority of RO showing moderate ISI and the majority of ChRCC showing low ISI. **Conclusion:** The use of caspase-3 could favor the diagnosis of RO in cases where the tumor shows strong and diffuse staining. Further studies on a larger number of cases are needed to confirm our results.

Key words: caspase 3, renal oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, immunohistochemistry

Address for correspondence: Tihana Regović Džombeta, MD, PhD
 Department of Pathology
 School of Medicine, University of Zagreb
 Šalata 10
 10 000 Zagreb, Croatia
 Tel: 01 4566 978; e-mail: tihana.dzombeta@mef.hr

INTRODUCTION

Renal oncocytoma (RO) and chromophobe renal cell carcinoma (ChRCC) are epithelial neoplasms of the kidney that share many histologic similarities. Differential diagnosis between the two is often difficult due to their overlapping features, making it one of the pitfalls in renal pathology.

Oncocytoma is a benign neoplasm of the kidney which accounts for 5%-9% of all renal neoplasms (1). It can occur over a wide age range, but peaks in the seventh decade of life, and is usually found incidentally (2). Grossly, RO is usually unencapsulated and well circumscribed. Microscopically, it consists of large, uniform cells having abundant eosinophilic cytoplasm due to the high number of mitochondria. The cells are arranged in nested or tubulocystic pattern and embedded in hyalinized or myxoid stroma.

Chromophobe renal cell carcinoma is in epidemiological term very similar to RO; it accounts for 5%-7% of all renal carcinomas, occurs over a wide age range but peaks in the sixth decade, and is often found incidentally (1). It is grossly well circumscribed, usually demarcated by a fibrous capsule (3). Microscopically, it is typically arranged in solid sheets separated by often hyalinized vascular septa. There are two types of tumor cells, i.e. the large, pale ones with distinct cell membranes, located peripherally within the sheets, and the smaller ones with eosinophilic, granular cytoplasm, usually located centrally (4). Unlike RO, the cytoplasm of ChRCC cells is ultrastructurally crowded with loose glycogen deposits and not mitochondria (1).

A number of studies investigated histologic features, the use of colloidal iron, immunohistochemical markers or ultrastructural characteristics that could potentially be used for differentiating these tumors (3-7).

Due to the high content of mitochondria in RO, one of the potential differences could be the expression of apoptotic markers such as caspase 3, an endoprotease involved in terminal phase of apoptosis, degradation of the DNA molecule.

AIM

The aim of this study was to assess the level of caspase 3 expression in RO and ChRCC, in order to investigate its potential value in their differentiation.

MATERIALS AND METHODS

Materials

The study included 24 RO cases and 24 ChRCC cases taken from the archives of Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology, Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Zagreb (Figure 1).

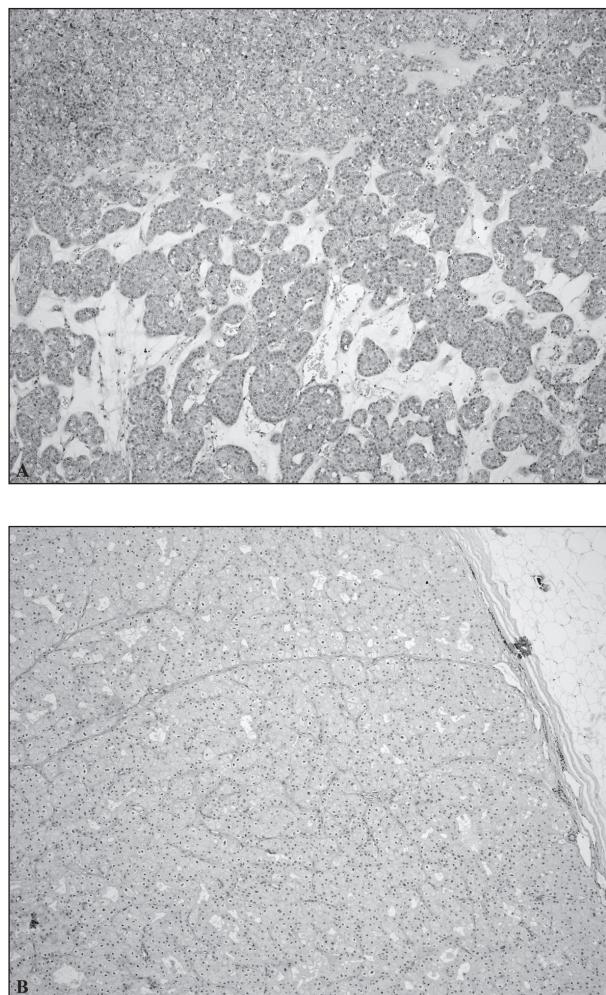


Fig. 1. Histologic characteristics of oncocytoma (A, HE x100) and chromophobe renal cell carcinoma (B, HE x100).

Oncocytoma cases were diagnosed in 11 female and 13 male patients aged 46-82 (mean age 65) years. Tumor size ranged from 1.5 to 7 (mean 3.1) cm.

The ChRCC cases were found in 12 female and 12 male patients aged 26-76 (mean age 52) years. Tumor size ranged from 2 to 23 (mean 7.2) cm. Sarcomatoid transformation was found and histologically verified in 2 ChRCC cases. One patient also had 2 oncocytomas beside ChRCC.

Immunohistochemistry

Immunohistochemical staining was performed using standard procedures on a DAKO TechMate Horizon automated immunostainer (DAKO, Copenhagen, Denmark). The pretreatment of sections was performed using Dako PT link (deparaffinization, rehydration and epitope retrieval). After blocking the endogenous peroxidase activity by 5-minute incubation with 3% hydrogen peroxide, the sections were incubated at room temperature with primary polyclonal rabbit antibody against caspase-3 (code ab13847, Abcam, dilution 1:50) for 30 minutes. This was followed by incubation with the labeled polymer (EnVision HRP, DAKO, Denmark). Color was developed by incubation with 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride and slides were counterstained by hematoxylin. Tonsil was used as a positive control.

The results of immunohistochemical analysis were determined semiquantitatively using immunohistochemical staining index (ISI), obtained by multiplying the percentage of positive cells (PPC) and staining intensity (SI), as previously described (8). The PPC was scored as 0 for no positive cells, 1 for up to 10% positive cells, 2 for >10%-50% positive cells and 3 for more than 50% positive cells, while SI was scored as 0 for no staining, 1 for weak staining, 2 for moderate staining and 3 for strong staining. The ISI was labeled as follows: 0=zero; 1-3=low; 4-6=moderate; and 9=high.

Statistical methods

Statistical analysis was done using Mann-Whitney U test; $p<0.05$ was considered to be statistically significant. The analysis was performed using IBM SPSS Statistics software version 21.0.

RESULTS

The results of immunohistochemical analysis are summarized in Table 1. All samples showed positive immunohistochemical reaction for caspase 3, with the majority of ROs showing moderate ISI and the majority of ChRCCs showing low ISI. Not a single ChRCC showed high ISI, while 6 (25%) RO cases showed high ISI. Only 2 (8,3%) RO cases showed low ISI. Figure 2 shows expression of caspase 3 in RO and ChRCC.

Table 1

Caspase 3 expression in renal oncocytoma (RO) and chromophobe renal cell carcinoma (ChRCC), shown as immunohistochemical staining index (ISI)

	Negative	Low	Moderate	High
Oncocytoma	0	2 (8,3%)	16 (66,7%)	6 (25%)
Chromophobe renal cell carcinoma	0	14 (58,3%)	10 (41,7%)	0

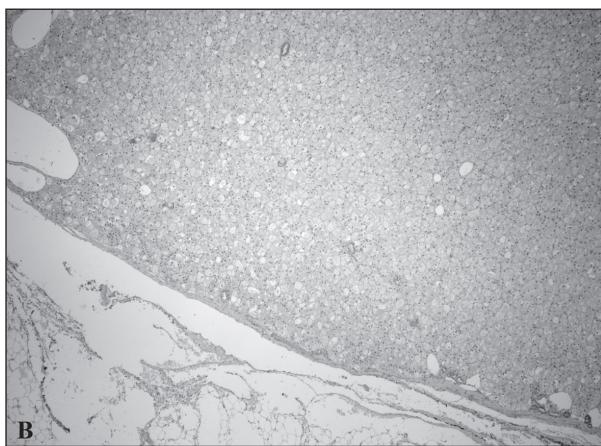
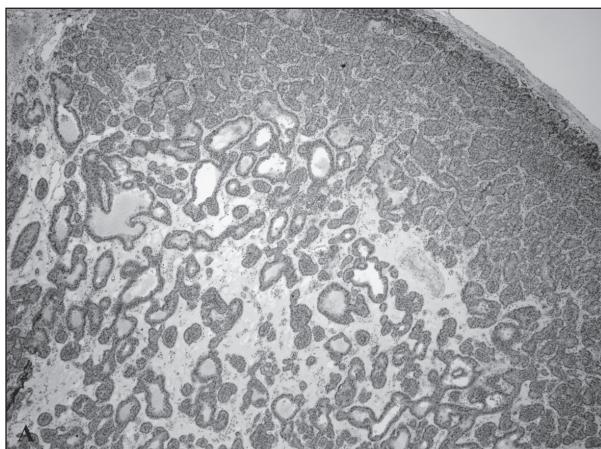


Fig. 2. Immunohistochemical expression of caspase 3 in renal oncocytoma (RO) and chromophobe renal cell carcinoma (ChRCC): (A) microphotograph showing high immunohistochemical staining index (ISI 9) in RO tissue sample ($\times 100$); (B) microphotograph showing moderate immunohistochemical staining index (ISI 6) in ChRCC tissue sample ($\times 100$).

The difference in immunohistochemical staining index of caspase 3 between the tumors was statistically significant (Mann-Whitney U test; $p < 0,01$). Renal oncocytomas showed a mean ISI value of 6,46, while the mean ISI in ChRCCs was 3,92.

Also, we found a statistically significant difference between the age of patients with ROs and ChRCCs, with the patients having RO being on average around a decade older than the ones with ChRCC.

DISCUSSION

Oncocytoma and ChRCC are epithelial tumors thought to originate from the intercalated cells of collecting ducts of the kidney. They both appear more often sporadically (around 90% of cases), with approximately 10% of the cases occurring as part of a syndrome, usually the same one, with the same genetic mutations, such as Birt-Hogg-Dubé syndrome and renal oncocytopsis (1,9). Owing to their occasional coexistence in a sporadic form of hybrid tumors, as well as within the aforementioned syndromes, they are often considered to be the opposite ends of the same morphological spectrum (9).

Although there are helpful histologic differences between RO and ChRCC, such as the frequent presence of a capsule which tends to be thicker in ChRCC, or the presence of 'raisinoid', binucleated and multinucleated cells usually showing perinuclear halos in ChRCC, these are sometimes not enough to confidently direct us towards a final diagnosis (3,5). Another diagnostic method considered to be helpful is electron microscopy, although it is not suitable for daily practice since it is time consuming and expensive, while not being specific or sensitive enough. The ultrastructural analyses show that ROs have more abundant and larger mitochondria, with long and lamellar cristae, while ChRCCs are characterized by numerous cytoplasmic microvesicles with a tendency to perinuclear localization and more dispersed mitochondria (6). The number of mitochondria in ChRCC depends on the number of microvesicles, the two being inversely proportional (6).

A number of immunohistochemical markers were studied for potential difference in expression between RO and ChRCC. Cytokeratin 7 is said to be typically positive in isolated and scattered cells in RO, whereas it should show diffuse and strong staining in ChRCC, although some studies show that ChRCC can be completely negative and RO can be positive for it (4,10). A number of other markers were studied, among many are vimentin, CD10, CD117, EMA, racemase, MOC31, MAGE-A3/4 and NY-ESO-1, but none of them proved to be consistently positive or negative and thereby they are not acceptable for differentiation (7, 11-14).

Caspases are the key effectors in the execution of apoptosis. They are synthesized as proenzymes, which become proteolytically cleaved during apoptosis to generate active enzymes. Apart from being present in the cytosol, procaspases are also localized in other subcellular compartments such as mitochondria (15). Owing to the high content of mitochondria present in ROs but not ChRCCs, we analyzed the expression of caspase 3 in these tumors. We found that both ROs

and ChRCCs expressed caspase 3, although the ISI was significantly higher in ROs. The ISI was high in 25% of ROs, whereas the majority of ChRCCs had low ISI. We think that the stronger and diffuse staining for caspase 3 in ROs could have resulted from the higher content of mitochondria. A study by Kowalewski *et al.* (16) showed different results than ours; they found that the level of caspase 3 was significantly higher in ChRCCs than in ROs. The difference between the results could be a consequence of utilization of different clones of antibodies and protocols, as well as different scoring systems. Kowalewski *et al.* also analyzed the expression of survivin, which was negative in all cases of ChRCC, whereas only 5% of the ROs were positive (16).

The importance of differentiating RO from ChRCC lies in their different biological behavior and hence different treatment options. Although both of these tumors are most commonly treated by partial or complete nephrectomy, active surveillance could also be applied. According to Richard *et al.* (17), ROs and to some extent ChRCCs, can initially be safely followed with regular imaging techniques, since their annual growth rates are low. Certainly, prior to employment of such management, histologic diagnosis must be obtained.

CONCLUSION

Oncocytoma and ChRCC are tumors with appreciable histologic overlap but different biological behavior. Although many immunohistochemical markers have been studied in these tumors, none has proved to be specific or sensitive enough to differentiate them. The use of caspase 3 could favor the diagnosis of RO in cases where the tumor shows strong and diffuse staining. Further studies on a larger number of cases are needed to confirm our results.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was presented in part at the 27th Ljudevit Jurak International Symposium on Comparative Pathology, May 31-June 1, 2019, Zagreb, Croatia. We appreciate Dr Ivan Pezelj's help with statistical analysis.

R E F E R E N C E S

1. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM RV, eds. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th edn. Lyon: IARC Press, 2016.
2. Bostwick DG, Chen L, eds. Urologic Surgical Pathology. 3rd edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014.
3. Demirović A, Cesarec S, Spajić B *et al.* Can renal oncocytoma be distinguished from chromophobe renal cell carcinoma by the presence of fibrous capsule? *Virchows Arch* 2010; 456: 85-9.
4. Kryvenko ON, Jorda M, Argani P, Epstein JI. Diagnostic approach to eosinophilic renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 1531-41.
5. Tickoo SK, Amin MB. Discriminant nuclear features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma: analysis of their potential utility in the differential diagnosis. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 782-7.
6. Tickoo SK, Lee MW, Eble JN *et al.* Ultrastructural observations on mitochondria and microvesicles in renal oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, and eosinophilic variant of conventional (clear cell) renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1247-56.
7. Shen SS, Truong LD, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Role of immunohistochemistry in diagnosing renal neoplasms: when is it really useful? *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 410-7.
8. Džombeta T, Kapuralin K, Ulamec M *et al.* Immunohistochemical expression of STAM2 in gastrointestinal stromal tumors. *Anticancer Res* 2014; 34: 2291-6.
9. Delongchamps NB, Galmiche L, Eiss D *et al.* Hybrid tumour "oncocytoma-chromophobe renal cell carcinoma" of the kidney: a report of seven sporadic cases. *BJU Int* 2009; 103: 1381-4.
10. Wu SL, Kothari P, Wheeler TM, Reese T, Connelly JH. Cytokeratins 7 and 20 immunoreactivity in chromophobe renal cell carcinomas and renal oncocytomas. *Mod Pathol* 2002; 15: 712-7.
11. Ng KL, Rajandram R, Morais C *et al.* Differentiation of oncocytoma from chromophobe renal cell carcinoma (RCC): can novel molecular biomarkers help solve an old problem? *J Clin Pathol* 2014; 67: 97-104.
12. El-Shorbagy SH, Alshenawy HA. Diagnostic utility of vimentin, CD117, cytokeratin-7 and caveolin-1 in differentiation between clear cell renal cell carcinoma, chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma. *J Microsc Ultrastruct* 2016; 5: 90-6.
13. Lee HW, Lee EH, Lee CH, Chang HK, Rha SH. Diagnostic utility of caveolin-1 and MOC-31 in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Korean J Urol* 2011; 52: 96-103.
14. Demirović A, Džombeta T, Tomas D *et al.* Immunohistochemical expression of tumor antigens MAGE-A3/4 and NY-ESO-1 in renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 695-9.

15. Chandra D, Tang DG. Mitochondrially localized active caspase-9 and caspase-3 result mostly from translocation from the cytosol and partly from caspase-mediated activation in the organelle. Lack of evidence for Apaf-1-mediated procaspase-9 activation in the mitochondria. *J Biol Chem* 2003; 278: 17408-20.
16. Kowalewski A, Szylberg Ł, Tyloch J et al. Caspase 3 as a novel marker to distinguish chromophobe renal cell carcinoma from oncocytoma. *Pathol Oncol Res* 2019; 25: 1519-24.
17. Richard PO, Jewett MAS, Bhatt JR et al. Active surveillance for renal neoplasms with oncocytic features is safe. *J Urol* 2016; 195: 581-6.

S A Ž E T A K

VRIJEDNOST KASPAZE 3 U RAZLIKOVANJU ONKOCITOMA OD KROMOFOBNOG KARCINOMA BUBREGA

F. ČAKAR¹ i T. REGOVIĆ DŽOMBETA^{1,2}

¹*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za patologiju i* ²*Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinički zavod za patologiju i citologiju Ljudevit Jurak, Zagreb, Hrvatska*

Cilj: Onkocitom bubrega i kromofobni karcinom bubrega su tumori epitelnog podrijetla s preklapajućom histološkom slikom, što čini njihovo razlikovanje jednim od izazova u uropatologiji. Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti izraženost kaspaze 3 u onkocitomu i kromofobnom karcinomu bubrega u svrhu potencijalne primjene tog imunohistokemijskog biljega u njihovu razlikovanju. **Metode:** U istraživanju su analizirana 24 histološki potvrđena uzorka onkocitoma i 24 uzorka kromofobnog karcinoma bubrega iz arhiva Kliničkog zavoda za patologiju Ljudevit Jurak, KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu. Imunohistokemijska analiza provedena je semikvantitativno primjenom indeksa imunohistokemijskog bojanja (*immunohistochemical staining index, ISI*). Za statističku analizu primjenjen je Mann-Whitneyev U test. **Rezultati:** U svim uzorcima bila je prisutna pozitivna imunohistokemijska reakcija na kaspazu 3 pri čemu je većina onkocitoma imala umjereni ISI, a većina kromofobnih karcinoma nizak ISI. **Zaključak:** Kaspaza 3 bi mogla naći svoju primjenu u usmjeravanju dijagnoze prema onkocitomu bubrega u slučajevima kada je prisutna jaka i difuzna reakcija tumora na ovaj imunohistokemijski biljeg. Unatoč tome, potrebna su daljnja istraživanja na većem broju uzoraka kako bi se potvrdila vrijednost naših rezultata.

Ključne riječi: kaspaza 3, onkocitom bubrega, kromofobni karcinom bubrega, imunohistokemija

POVEZANOST PUŠAČKIH NAVIKA RODITELJA S PRISUTNOŠĆU NIKOTINA U TIJELU DJETETA

DARKO ROPAC¹, DUBRAVKA GAJŠEK² i INA STAŠEVIC³

¹Hrvatsko katolično sveučilište, Odjel za sestrinstvo, Zagreb, ²Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb i

³Veleučilište u Bjelovaru, Studij sestrinstva, Bjelovar, Hrvatska

Cilj: Cilj istraživanja je utvrditi povezanost pušačkih navika roditelja s prisutnošću nikotina u tijelu djeteta. Ispitanici su hospitalizirana djeca i roditelj u pratnji.

Metode: Anketirano je 100 roditelja, a kod 100 djece je proveden kotininski test. Podatci su statistički obrađeni na povezanost prisutnosti nikotina u tijelu djeteta s pušačkim navikama njihovih roditelja.

Rezultati: Prema mjestu stanovanja dominiraju ispitanici iz grada uz istovremeno veći udio s negativnim kotininskim testom (75,3 %), dok je u ruralnim područjima veći udio djece izložen duhanskom dimu (51,4 %), uz statističku značajnost ($p=0,015$). Veći udio roditelja s visokom stručnom spremom pretežno manje izlaže djece dimu cigareta, a dokazana je značajno veća izloženosti djece roditelja s nižom razinom obrazovanja ($p=0,041$). Slabije materijalno stanje povezano je s češćim pušenjem roditelja ($p=0,039$). Kod roditelja koji puše u prisutnosti djece (88 %) nije utvrđena statistička značajnost u odnosu na rezultate kotininskog testa. Broj popušenih cigareta kao ni zabrinutost za štetne učinke na vlastito zdravlje i zdravlje djece nemaju statističku značajnost u odnosu na rezultate kotininskog testa. Duhanskem su dimu značajno češće izložena djeца čiji drugi roditelj nikada nije prestao pušiti ili je takav pokušaj bio neuspješan ($p=0,009$). **Zaključak:** Utvrđena je značajna povezanost između nekih pušačkih navika roditelja i rezultata kotininskog testa u urinu njihove djece. Udio pozitivnih nalaza u urinu djece značajno je veći među djecom u najranijoj životnoj dobi, što ukazuje na njihovu veliku izloženost duhanskom dimu unutar obitelji.

Ključne riječi: pasivno pušenje, pušačke navike, djeca, kotininski test

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. prim. Darko Ropac, dr. med.

Hrvatsko katolično sveučilište
Odjel za sestrinstvo
Ilica 242
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: darko.ropac@mefst.hr

UVOD

Pušenje se smatra jednim od najvećih zdravstvenih neprijatelja čovječanstva, te predstavlja globalni javnozdravstveni i gospodarski problem. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije svake godine umire više od šest milijuna ljudi zbog aktivnog pušenja, a 890.000 zbog pasivnog pušenja (1).

Najranjivija skupina društva od štetnog utjecaja duhanskog dima najčešće su djece jer ne mogu birati zrak koji udišu u obiteljskom domu i okolini u kojoj se nalaze. Istovremeno se nalaze u osjetljivom razdoblju rasta i razvoja.

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da je u svijetu oko 700 milijuna djece, odnosno svako drugo

dijete izloženo pasivnom pušenju. Izloženost djece pasivnom pušenju utječe na koncentraciju nikotina u njihovom organizmu pri čemu najznačajniju ulogu ima pušenje roditelja unutar obiteljskog doma (1).

Procjenjuje se da je u Velikoj Britaniji oko dva milijuna djece izloženo pasivnom pušenju među kojima je polovica redovito izložena duhanskom dimu s obzirom da jedan ili oba roditelja puše (2,3). Prema rezultatima istraživanja *Global Youth Tobacco Survey* koje je provedeno u Hrvatskoj 2016. god., kod učenika u dobi između 13 i 15 godina, šest od deset učenika (60,1 %) bilo je izloženo duhanskom dimu u vlastitom domu (4).

Iako su studije dokazale da je pasivno pušenje štetno za zdravlje, čini se da javnost ipak nije u potpunosti

svjesna njegove opasnosti (5,6). Prema nekim proračunima, ako nepušač boravi u zatvorenoj prostoriji gdje se puši i provede u njoj samo jedan sat, izložen je zdravstvenim rizicima kao da je popušio četiri cigarete (7).

Pri pušenju duhanski dim ulazi u atmosferu iz dva izvora. Prvi izvor je „glavna struja“ koju pušač udije i izdiše. Drugi izvor - „sporedna struja“ opasniji je od prvog jer neprofiltrirana odlazi izravno u okolinu s upaljenog vrha cigarete. U usporedbi s glavnom strujom sporedna struja ima dva puta više nikotina i katrana, a pet puta više ugljičnog monoksida (7).

Duhanski dim je složena, dinamična i reaktivna smjesa koja sadrži oko pet tisuća štetnih spojeva (8). Među njima su predstavnici gotovo svih skupina organskih spojeva koji se mogu naći u obliku plina i u obliku čestica: ugljikovodici, eteri, alkoholi, aldehidi, fenoli, esteri, ketoni, nitrili, nikotin, alkaloidi, kinini, organski spojevi sumpora, te anorganske tvari arsena, bakra, željeza, nikla, olova, mangana, kadmija, oksidi dušika, ugljični dioksid, ugljični trioksid, cijanovodik i dr. (7). Pojedinačno i u interakcijama te tvari na različite načine djeluju na pojedine organe od kojih gotovo 100 štetno djeluje na zdravlje čovjeka (9). Najčešći uzroci smrti, kao posljedica djelovanja duhanskog dima, su kardiovaskularne bolesti, kronična opstruktivna plućna bolest i razna sijela raka, posebno respiratornog trakta.

Sastav dima ovisi o različitim čimbenicima kao npr. dužini cigarete, vrsti duhana, temperaturi izgaranja, aditivima, poroznosti papira i dr. Gledajući sa zdravstvenog stajališta najštetniji sastojci duhanskog dima su katan, nikotin i ugljični dioksid (7).

Nikotin je uljasta tekućina bez boje i mirisa koja stajanjem na zraku oksidira, posmeđi te dobije specifičan „duhanski“ miris. Iz cigarete koja gori gotovo 75 % nikotina se otpušta u okoliš u obliku dima (8). U kemiskoj strukturi nikotin je 1-metil-2-(3-piridil) pirolin. Ovisno o vrsti duhana, prirodi zemljišta na kojem raste i načinu pripremanja sadržaj nikotina u duhanu varira od 0,6 % do 11 %. Zbog otrovnih svojstava duhan za pušenje sadrži najviše 1–3 % nikotina (7).

Primarni metaboliti nikotina su kotinin i nikotin N-oksidi. Čak 70-80 % nikotina u organizmu se metabolizira u kotinin (10,11). Nikotin i njegovi metaboliti iz organizma se izlučuju mokraćom, stolicom, slinom, žući i znojem (12,13). U krvi pušača koncentracija kotinina iznosi oko 250-300 ng/mL (7).

Od 88 % ukupne doze nikotina koju čovjek unese u organizam može se izmjeriti određivanjem koncentracije nikotina odnosno njegovih metabolita iz krvi,

mokraće ili sline. U prosjeku vrijeme poluraspada nikotina iznosi od dva do tri sata, što znači da tijekom povremenog izlaganja njegova koncentracija u serumu oscilira, dok je vrijeme poluraspada kotinina duže. Vrijeme poluraspada kotinina kod odraslih procijenjeno je na jedan do dva dana, dok je kod djece duže i iznosi 32-82 sata (10).

Razina izloženosti duhanskom dimu procjenjuje se određivanjem razine kotinina zbog dužeg vremena poluraspada te činjenice da razina nikotina znatno oscilira ovisno o pušačkim navikama. Neovisno je li izmjerena iz sline, urina ili plazme prosječna koncentracija kotinina je oko 200 puta veća u pušača nego u nepušača, te postoji mogućnost mjerenja pri niskim koncentracijama (14).

ISPITANICI I METODE

Ispitanici su djeca u dobi do 18 godina hospitalizirana u Dječjoj bolnici Srebrnjak zbog respiratorne bolesti kao i njihovi roditelji pušači. U istraživanju je sudjelovalo 100 djece kao i 100 njihovih roditelja od kojih je barem jedan pušač.

Cilj istraživanja je utvrditi povezanost pozitivnog kotininskog testa u urinu djece s pušačkim navikama njihovih roditelja.

Kotininski test

Kotininskim testom dokazuje se prisutnost metabolita nikotina u urinu. Rezultat kotininskog testa se očitavaju kao negativan ili pozitivan. Pretraga je neinvazivna. Uzorak za provedbu testa se uzima iz urina. U istraživanju su se koristile AbuGnost COT test pločice (BioGnost d.o.o., Zagreb, Hrvatska). U test pločici se nalaze monoklonska protutijela za selektivno otkrivanje kotinina u urinu, a može utvrditi kotinin u urinu pri koncentraciji jednakoj ili višoj od 200 ng/mL. To je brzi imunokromatografski test temeljen na principu kompetitivnog vezanja antitijela između konjugata droge i same droge koja može biti prisutna u uzorku urina. Konjugat kotinina vezat će protutijelima obložene čestice te će se u zoni testa pojaviti crvena linija. Kao kontrola postupka obojena zelena linija mora se uvijek pojaviti u zoni kontrole što znači da je dodan odgovarajući volumen uzorka i da je test ispravno proveden.

Anketni upitnik

Među roditeljima je provedena anketa primjenom strukturiranog upitnika pomoću kojeg su se uz osnovne demografske podatke o ispitanicima prikupili podaci o pušačkim navikama roditelja, o razini obrazovanja te o njihovom stavu oprema opasnosti za njihovu djecu od pasivnog pušenja.

Statističke metode

Dobiveni podatci obrađeni su prikladnim statističkim metodama. Hi-kvadrat testom je utvrđena značajnost povezanosti prisutnosti nikotina u tijelu djeteta s pušačkim navikama roditelja. Statistička značajnost je određena na razini od $p<0,05$. Za statističku obradu podataka korišten je program *Statistica* (TIBCO Software Inc., Kalifornija, SAD) i *Microsoft Excel*.

REZULTATI

Među ispitanicima-roditeljima prevaliraju majke (83 %), prosječne dobi 34 godine, koje su većinom u braku/izvanbračnoj zajednici (92 %). Najčešća je srednja naobrazba ispitanika (54 %). Materijalno stanje obitelji ocjenjuju prosječnim (60 %). U gradu živi 67 %. U tablici 1 prikazane su pušačke navike ispitanika i njihovih partnera.

Tablica 1.
Pušačke navike roditelja

Varijabla	N=100 (%)
Pušite li	
Da	72
Prestao/la sam	13
Nikad nisam pušio/la	15
Puši li djetetov drugi roditelj / Vaš partner	
Da	65
Prestao je	17
Nikad nije pušio	17

Koliko dnevno popušite cigareta	
Ne pušim svaki dan	9
1-5	6
6-10	16
11-20	28
Više od 20	13
Brine li Vas štetan učinak pušenja na Vaše zdravlje	
Da, često	18
Da, ponekad	47
Ne	7
Brine li Vas štetan učinak pušenja na zdravlje djeteta	
Da, često	33
Da, ponekad	32
Ne	7
Pušite li u prisutnosti svog djeteta	
Da, u zatvorenom prostoru	31
Da, ali samo na otvorenom	29
Ne	12

Puši čak 72 % ispitanica/ka koji su došli u pratinji djeteta, odnosno 65 % njihovih partera. U prosjeku većina roditelja puši do 20 cigareta/dan. Većina je zabrinuta zbog štetnog utjecaja pušenja na osobno zdravlje kao i na zdravlje djeteta, premda ih većina puši u prisutnosti svoje djece i to često u zatvorenom prostoru. Rezultat kotininskog testa u urinu djece pozitivan je u 35 %, što je siguran znak da su bili izloženi duhanskom dimu. Značajnost povezanosti nekih socioekonomskih osobitosti roditelja s rezultatom kotininskog testa kod njihove djece prikazana je u tablici 2.

Tablica 2.
Značajnost povezanosti nekih socioekonomskih osobitosti roditelja s rezultatom kotininskog testa kod djece

Varijabla	Kotininski test negativan N=65	%	Kotininski test pozitivan N=35	%	X ²	p
Mjesto stanovanja						
Selo	16	24,6	18	51,4		
Grad	49	75,3	17	48,5	5,905	0,01
Bračni status						
U braku/ izvanbračnoj zajednici	63	96,9	29	82,8		
Razvedeno	2	3,1	5	14,2		
Ništa od navedenog	0	0	1	2,8	6,429	0,04
S kim živite						
Djetetovim drugim roditeljem	60	92,3	28	80,0		
Bez partnera/ice	2	3,1	6	17,0		
S djetetovim pocrnim/pomajkom/partnericom	3	4,6	1	2,8	6,193	0,04
Razina obrazovanja						
Osnovna	1	1,5	2	5,7		
Srednja	30	46,1	24	68,5		
Viša	15	23,0	6	17,1		
Visoka	19	29,2	3	8,5	8,234	0,04
Materijalno stanje obitelji						
Jako dobro	4	6,1	3	8,5		
Dosta dobro	23	35,3	4	11,4		
Prosječno	36	55,3	24	68,5		
Nije baš dobro	2	3,1	4	11,4	8,329	0,03

Većina ispitanika su majke hospitalizirane djece. Broj ženskih, odnosno muških roditelja u pratinji djeteta s obzirom na vrijednosti kotininskog testa u urinu konzistentan je i ne pokazuje značajne razlike ($p = 0,59$). Pozitivnost konitinskog testa značajno je povezana sa životom obitelji na selu, premda većina ispitanika dolazi iz grada. Test je značajno češće pozitivan kod djece čiji su roditelji razvedeni ili onih čiji roditelji žive bez partnera/ice.

Utvrđena je i statistički značajna razlika izloženosti djece duhanskem dimu u ovisnosti o stručnoj spremi roditelja pri čemu je kotininski test češće pozitivan kod djece roditelja s nižom razinom obrazovanja (veći je udio onih sa završenom osnovnom i srednjom školom) što moguće ukazuje na činjenicu da roditelji s višim stupnjem obrazovanja svjesni opasnosti i manje izlažu svoje dijete duhanskem dimu. Što se tiče stupnja obrazovanja drugog roditelja ista tendencija nije uočena ($p = 0,25$). Slično tome, materijalno stanje utječe statistički značajno na navike pušenja, što se odražava na veći udio pozitivnosti kotininskog testa kod djece roditelja slabijeg imovinskog stanja. Značajnost razlike u rezultatu kotininskog testa kod djece s obzirom na pušačke navike roditelja-ispitanika nisu pokazali značajne razlike u testiranim varijablama, što je prikazano u tablici 3.

Tablica 3.

Značajnost razlike u rezultatu kotininskog testa kod djece s obzirom na pušačke navike roditelja-ispitanika

Varijabla	p
Navika pušenja	0,05
Broj dnevno popušenih cigareta	0,54
Pokušaj prestanka pušenja na duže vrijeme	0,09
Dužina navike pušenja	0,16
Zabrinutost o utjecaju pušenja na osobno zdravlje	0,86
Zabrinutost o utjecaju pušenja na zdravlje djeteta	0,37
Pušenje u prisutnosti djeteta	0,65

Premda nije utvrđena statistički značajna razlika s obzirom na pušačke navike roditelja-ispitanika, ipak postoji veća učestalost pozitivnog kotininskog testa kod djece čiji je roditelj pušač (88,5 %). Roditelji koji puše većinom to čine u prisutnosti svoje djece, bilo da puše u zatvorenom ili otvorenom prostoru. Značajnost razlike u rezultatu kotininskog testa kod djece s obzirom na pušačke navike drugog roditelja ili njegovog partnera prikazani su u tablici 4.

Tablica 4.
Značajnost razlike u rezultatu kotininskog testa kod djece s obzirom na pušačke navike drugog roditelja ili njegovog partnera

Varijabla	p
Navika pušenja	0,02
Broj popušenih cigareta/dan	0,69
Pokušaj prestanka pušenja na duže vrijeme	0,009
Dužina navike pušenja	0,33
Zabrinutost o utjecaju pušenja na osobno zdravlje	0,81
Zabrinutost o utjecaju pušenja na zdravlje djeteta	0,74
Pušenje u prisutnosti djeteta	0,46

Postoje značajne razlike u pozitivnosti kotininskog testa u djece kod koje je i drugi roditelj pušač, premda nije utvrđeno značenje broja u danu popušenih cigareta, dužina pušačkog staža niti pušenje u prisutnosti djeteta. Također je značajno češće test pozitivan kod djece čiji je drugi roditelj pokušao prestati pušiti, ali u tome nije uspio. Zabrinutost za štetne učinke na vlastito zdravlje ili zdravlje djeteta nema statistički značajnu razliku u odnosu na rezultat kotininskog testa. Rezultati testa u odnosu na dob testirane djece prikazan je u tablici 5.

Tablica 5.
Rezultat kotininskog testa kod djece s obzirom na dob

Dob (godina)	do 5	6 – 10	11 – 15	16 – 18	Ukupno
Broj djece	43	31	19	5	100
Pozitivno (%)	18 (41,9)	13 (41,9)	4 (21,0)	0	35 (35,0)

$\chi^2 = 46,829$; DF=3; $p < 0,001$

Utvrđene su značajne razlike u udjelu pozitivnog rezultata između dobnih skupina. Mlađe dobne skupine značajno su češće izložene nikotinu unutar obiteljskog doma, što ukazuje na činjenicu da nisu u mogućnosti izbjegći udisanje duhanskog dima.

RASPRAVA

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem potvrđuju da je izloženost djece duhanskem dimu u vlastitom domu i dalje relativno učestala. Od 100 roditelja ispitanika koji su ispunjavali anketu aktivno puši 72 %. I njihovi partneri često puše (65,6 %). Ovo se poklapa s rezultatima ranijeg istraživanja u Hrvatskoj prema kojem su djeца bila izložena pasivnom pušenju u obiteljima u 67 % slučajeva (15). Zabrinjavajuća je činjenica da su u 56 % slučajeva oba roditelja pušači (16). Rezultati dobiveni ovim istraživanjem djelomično se poklapaju s rezultatima istraživanja koje je provedeno u Kini gdje je pasivnom pušenju bilo izloženo 43,7 % djece (17). Slično istraživanje provedeno u Brazilu pokazalo je da je 36 % djece bilo izloženo pasivnom pušenju (18).

Značajan je podatak da gotovo 40 % ispitanika svaki dan popuši 10-20 cigareta, dok njihovi partneri to čine s udjelom od čak 50 %. Unatoč spoznaji o štetnosti pasivnog pušenja i činjenici da u kući imaju dijete, veliki broj ispitanika nije nikad ni pokušao prestati pušiti u prisutnosti djeteta. Zanimljiv je podatak da je veliki udio ispitanika (65,2 %) i njihovih partnera (58,4 %) naveo da ih više brine štetan učinak pušenja na osobno zdravlje, nego na zdravlje njihovog djeteta. A čak 84,5 % puši u prisutnosti djeteta! Osjetljivost kotininskog testa u kontekstu otkrivanja izloženosti djece duhanskom dimu je visoka i dobra mjera za utvrđivanje eksponiranosti djece duhanskom dimu (19).

Premda u ovoj studiji nije utvrđeno značenje broja popušenih cigareta na rezultat kotininskog testa kod djece, ta veza je jasno utvrđena u drugim studijama (17,20). Kod djece čiji roditelji ne puše ili su to prestali utvrđen je pozitivan test u 11,7 % testirane djece, što je skladu s rezultatima istraživanja koje je provedeno u Španjolskoj gdje je kotinin bio prisutan u urinu 14 % djece čiji su roditelji izjavili da nisu pušači ili su bivši pušači (21).

Utvrđene su značajne razlike pozitivnosti kotininskog testa s obzirom na neke socioekonomske osobitosti roditelja. To se ponajprije odnosi na mjesto stanovanja (selo/grad) pri čemu su djeca sa sela znatno češće imala pozitivan kotininski test od one iz grada. To se može tumačiti drugačijim okruženjem unutar obiteljskog doma. Također značajno utječe bračno i materijalno stanje te stručna sprema, što pokazuje da stabilne životne prilike unutar obitelji i viši stupanj obrazovanja pogoduju svijesti o štetnosti pušenja za zdravlje djece, dok je kotininski test bio značajno češće pozitivan kod djece čiju su roditelji razvedeni. Ovo se podudara s rezultatima istraživanja koje je provedeno u Njemačkoj gdje je utvrđeno da su djeca samohranih roditelja češće izložena duhanskom dimu (22).

Činjenica da većina ostalih navika pušenja u skupini roditelja/staratelja koji su pušači ne utječe statistički značajno na pozitivnost kotininskog testa može se pripisati nekoliko različitih čimbenika.

U kojoj mjeri su djeca izložena duhanskom dimu u obiteljskom okruženju pokazuju rezultati testa prema dobnim skupinama testirane djece. Što su djeca mlađa i više vezana uz dom to su značajno češće izložena duhanskom dimu u obiteljskom okruženju. Čak 41,9 % ispitanе djece u dobi do 10 godina imalo je pozitivan kotininski test ($\chi^2 = 46,829$; $p < 0,001$).

Ovo istraživanje ima određena ograničenja. Najprije, treba uzeti u obzir da se radi o relativno malom uzorku, pogotovo kada je u pitanju pušenje, koje je vrlo rasprostranjeno u Hrvatskoj. Prema procjenama i

istraživanju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo oko 1,1 milijun punoljetnih osoba u Hrvatskoj su pušači, odnosno, to čini oko 31 % ukupnog stanovništva (16). Drugo, radi se o roditeljima koji dolaze kao pratrna djece – pacijenata Dječje bolnice Srebrnjak, što zapravo podrazumijeva da se radi o djeci s određenim akutnim ili kroničnim bolestima – ponajprije respiratornim. Shodno tome, može se reći da se radi o već djelomično selezioniranoj populaciji, koja dolazi u bolnicu zbog tegoba koje mogu biti izazvane i životnim/okolišnim čimbenicima. Tu je na prvom mjestu pasivno pušenje te se u tako probranoj skupini očekuje veća pojavnost djece izložene duhanskom dimu. Nadalje, kotininski test ne pokazuje nužno izloženost djeteta duhanskom dimu od roditelja, već to mogu biti i drugi članovi kućanstva, susjedi ili boravak u zadimljenim ugostiteljskim i drugim objektima (oni stariji). Ipak, iz rezultata ovog istraživanja proizlazi da je tendencija pojave pozitivnog kotininskog testa dominantna (ne i statistički značajna, premda vrlo blizu te značajnosti $p=0,053$) u djece čiji su roditelji pušači, koji ne pokazuju zabrinutost za zdravstveni rizik osoba u svojoj okolini i onih koji nikada nisu ni pokušali prestati pušiti.

U nastojanju da prevenira izloženost nepušača pasivnom pušenju Hrvatska je, kao i mnoge zemlje, uvela zakon prema kojem je zabranjeno pušiti u javnim prostorima (23). U Kini je provedeno istraživanje nakon uvođenja slične zabrane s ciljem utvrđivanja stvarnog učinka na prevenciju. Utvrđeno je da s obzirom da pušači više ne mogu pušiti na javnim mjestima sve učestalije puše unutar kućanstva, što je dovelo do povećane izloženosti djece duhanskom dimu u vlastitoj obitelji (17).

ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem utvrđena je statistički značajna povezanost između nekih pušačkih navika roditelja i rezultata kotininskog testa u urinu njihove djece. Rezultati pokazuju da su djeca u ruralnim područjima češće izložena duhanskom dimu. Kotininski test bio je značajno češće pozitivan kod djece čiji su roditelji razvedeni. Izloženost djece nikotinu bila je viša kod djece roditelja s nižom razinom obrazovanja. Statistički značajna razlika dokazana je i kod djece roditelja slabijeg imovinskog stanja. Izrazito značajna povezanost utvrđena je kod djece čiji roditelj je pokušao prestati pušiti. Očito se radi o bezuspješnom pokušaju prestanka pušenja jer su njihova djeca i dalje bila izložena duhanskom dimu. Djeca mlađeg uzrasta značajno su češće izložena duhanskom dimu unutar obiteljskog okruženja zbog nužnosti udisanja zraka u kojem se nalazi određena količina nikotina iz dima cigareta njihovih roditelja. Potrebno je istaknuti neka ograničenja ovog istraživanja. Primijenjen anketni upitnik prire-

đen je za ovo istraživanje i nije validiran. Osim toga istraživanje bi trebalo biti multicentrično i obuhvatiti veći broj ispitanika.

Potrebno je poduzeti dodatne mjere i napore u sprječavanju izloženosti vulnerabilnih skupina, ponajprije djece, duhanskom dimu. Različiti programi prevencije i suzbijanja pušenja ne bi trebali biti samo vizija nego i misija. Sve akcije i aktivnosti provedene na tom planu morale bi biti sveobuhvatne, kontinuirane i stručno vođene.

Kako bi se osiguralo pravo svakog djeteta da odrasta u okruženju bez duhanskog dima, potrebno je provoditi razne mjere za smanjenje izloženosti djece duhanskom dimu koje moraju biti popraćene politikama za smanjenje ukupne potrošnje duhanskih proizvoda.

L I T E R A T U R A

1. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic. 2017. [cited 2019 Oct 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255874/9789241512824-eng.pdf;jsessionid=6B9794583294BC9C79D1C33CEBA0522A?sequence=1>.
2. Passive smoking and children. A report by the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. London: Royal College of Physicians, 2010. [cited 2019 Sept 27]. Available from: <https://cdn.shopify.com/s/files/1/0924/4392/files/passive-smoking-and-children.pdf>.
3. Jarvis M, Sims M, Gilmore A, Mindell J. Impact of smoke-free legislation on children's exposure to secondhand smoke: cotinine data from the Health Survey for England. *Tob Control* 2012; 21: 18–23.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Svjetsko istraživanje o uporabi duhana u mlađih. [cited 2019 Sept 12]. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/05/GYTS_HZJZ_WEB_000.pdf.
5. Fernandez S. You Can Reduce Secondhand Smoke Exposure! Prescribing Nicotine Replacement in the Pediatrician's Office. *Pediatr Ann* 2017; 46: 315-18.
6. Moon SY, Kim TW, Kim YJ, Kim Y, Kim SY, Kang D. Public Facility Utility and Third-Hand Smoking Exposure without First and Second-Hand Smoking According to Urinary Cotinine Level. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 855.
7. Benowitz LN, Hukkanen J, Peyton Jacob P. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 192: 29–60. doi: 10.1007/978-3-540-69248-5_2
8. Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 613-28.
9. Benjamin RM. Exposure to tobacco smoke causes immediate damage: a report of the Surgeon General. *Public Health Rep* 2011; 126: 158-9.
10. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 79–115.
11. Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol* 2004; 43: 619-32.
12. Balabanova S, Buhler G, Schneider E, Boschek HJ, Schneitler H. Nicotine excretion by the apocrine and eccrine sweat in smokers and passive smokers. *Hautarzt* 1992; 43: 73-6.
13. Seaton MJ, Kyerematen GA, Vesell ES. Rates of excretion of cotinine, nicotine glucuronide, and 3hydroxycotinine glucuronide in rat bile. *Drug Metab Dispos* 1993; 21: 927-32.
14. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke, *European Respiratory Journal* 1997; 23: 84-97.
15. Croatia - Global Youth Tobacco Survey 2011., WHO, US Centers for Disease and Control and Prevention – CDC, 2019. [cited 2019 Sept 12]. Available from: <https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/522>.
17. Dečković-Vukres V, Ivičević Uhernik A, Mihel S. Istraživanje o uporabi duhana u odrasloj populaciji Republike Hrvatske. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2015. [cited 2019 Aug 30]. Available from: <http://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/1592>.
18. Zheng ZL, Deng HY, Wu CP, Lam WL, Kuok WS, Liang WJ. Secondhand smoke exposure of children at home and prevalence of parental smoking following implementation of the new tobacco control law in Macao. *Public Health* 2017; 144: 57–63.
19. Urrutia-Pereira M, Avila J, Solé D. The Program for the Prevention of Childhood Asthma: a specialized care program for children with wheezing or asthma in Brazil. *J Brasil Pneumol* 2016; 42: 42-7.
20. Jurado D, Muñoz C, Luna JDD, Fernández-Crehuet M. Environmental tobacco smoke exposure in children: parental perception of smokiness at home and other factors associated with urinary cotinine in preschool children. *J Exp Sci Environ Epidemiol* 2004; 14: 330-6.
21. Balhara YPS, Jain R. A receiver operated curve-based evaluation of change in sensitivity and specificity of cotinine urinalysis for detecting active tobacco use. *J Cancer Res Therapeutics* 2013; 9: 84-9.
22. Bolte G, Fromme H. Socioeconomic determinants of children's environmental tobacco smoke exposure and family's home smoking policy. *Eur J Public Health* 2009; 19: 52-8.
23. Zakon o ograničavanju uporabe duhanskih i srodnih proizvoda. Narodne novine 45/17, 114/18. [cited 2019 Nov 5]. Available from: <https://www.zakon.hr/z/909/Zakon-o-ograni%C4%8Davanju-uporabe-duhanskih-i-srodnih-proizvoda>.

S U M M A R Y

RELATIONSHIP OF PARENTS' SMOKING HABITS AND PRESENCE OF NICOTINE IN THE CHILD'S BODY

D. ROPAC¹, D. GAJŠEK² and I. STAŠEVIC³

¹Catholic University of Croatia, Department of Nursing, Zagreb, ²Srebrnjak Children's Hospital, Zagreb and
³University of Applied Sciences, Study of Nursing, Bjelovar, Croatia

Objective: The aim of this study was to determine the association of parents' smoking habits with the presence of nicotine in the child's body. **Methods:** In order to collect the respective data, a suitable survey was conducted at the Srebrnjak Children's Hospital in Zagreb. Respondents were hospitalized children and a parent accompanying the child. A total of 100 parents were interviewed, and their hospitalized children were subjected to a cotinine test to objectively determine nicotine exposure. Data were statistically processed to identify the possible differences with respect to some socioeconomic characteristics of parents and the significance of the association of nicotine in the child's body with their parents' smoking habits. The inclusion criterion was that at least one parent was a smoker. **Results:** The results showed the urban place of residence to predominate and had a higher proportion of negative cotinine test (75.3%), whereas the majority of children from rural areas were exposed to tobacco smoke (51.4%), at the level of statistical significance ($p=0.015$). The rate of positive cotinine test was significantly higher in children whose parents were divorced. A higher proportion of parents with university degree were less exposed to cigarette smoke, and statistical significance was found in the children of parents with lower levels of education ($p=0.041$), which proved that children of parents with lower levels of education were more exposed to tobacco smoke. Poor socioeconomic status significantly affected smoking habits ($p=0.039$), i.e. there were more smokers among these parents. There was no statistically significant difference in the children's cotinine test results between the parents smoking in the presence of children (88%) indoors or outdoors. The number of cigarettes smoked, or concern about adverse effects on one's own or children's health were not statistically significant in relation to the cotinine test results. The children whose other parent had never quit or had failed to quit smoking were significantly more frequently exposed to tobacco smoke ($p=0.009$). The proportion of positive urine findings was significantly higher in children at an early age, indicating their high exposure to tobacco smoke within their families. **Conclusion:** Study results revealed a statistically significant association between parents' smoking habits and cotinine test results in their children's urine.

Key words: secondhand smoke, smoking habits, children, cotinine test

POZNAVANJE KOMPLEMENTARNE I ALTERNATIVNE MEDICINE UČENIKA SREDNJE MEDICINSKE ŠKOLE

INA STAŠEVIĆ¹, MONIKA LOVREK SENIČIĆ² i DARKO ROPAC³

¹Veleučilište u Bjelovaru, Studij sestrinstva, Bjelovar, ²Škola za medicinske sestre Vinogradska, Zagreb i

³Hrvatsko katoličko sveučilište, Odjel za sestrinstvo, Zagreb

Uvod: Komplementarna i alternativna medicina – KAM zbir je zdravstvenih praksi nekonvencionalne medicine prihvaćen i zakonski reguliran u mnogim zemljama. U Hrvatskoj za sada to nije tako. **Cilj:** Cilj ovog rada bio je istražiti koliko učenici petih razreda srednje medicinske škole poznaju KAM, koji su izvori tog znanja, te stavovi o potrebi njegovog uvođenja u kurikulum. **Ispitanici i metode:** Provedeno je presječno istraživanje u Školi za medicinske sestre Vinogradska u Zagrebu. Skupinu ispitanika činilo je 98 učenika petih razreda, u dobi od 19 do 20 godina. Učenici su ispunjavali anonimni, strukturirani upitnik koji je osmišljen za potrebe ovog istraživanja s ukupno 19 pitanja. **Rezultati:** Rezultati pokazuju da 84,7 % smatra da ne zna dovoljno o KAM metodama liječenja. Informacije o KAM-u ne dobivaju od nastavnika u školi, već od roditelja ili putem interneta/medija. Utvrđena je značajna razlika u poznавању KAM s obzirom na obrazovanje majke ($\chi^2=4,440$; $p=0,035$). Ispitanici koji poznaju KAM češće od pacijenata budu obaviješteni o njihovoj primjeni neke od KAM metoda ($\chi^2=7,985$; $p=0,005$). Ujedno oni znatno češće smatraju da bi u obrazovanje trebalo implementirati KAM metode liječenja ($\chi^2=6,390$; $p=0,01$). **Zaključak:** Učenici smatraju vrlo važnim da pacijenti govore svojim liječnicima i medicinskim sestrama da koriste neki oblik KAM-a. Čak 72,4% učenika smatra da bi u obrazovanje medicinskih sestara/tehničara u strukovne nastavne predmete trebalo implementirati KAM metode liječenja. Oni učenici koji već imaju neko znanje o KAM metodama liječenja, bez obzira na izvor tog znanja, su češće od pacijenata dobili informaciju o korištenju KAM metoda.

Ključne riječi: komplementarna i alternativna medicina, medicinska škola, učenici, kurikul

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. prim. Darko Ropac, dr. med.

Hrvatsko katoličko sveučilište
Odjel za sestrinstvo
Ilica 242
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: darko.ropac@mefst.hr

UVOD

Unatoč razvoju tehnologije i sve bolje dijagnostike, te razvoju farmakologije i dostupnosti novih i boljih, u novije vrijeme i pametnih lijekova, i dalje je prisutna primjena komplementarne i alternativne medicine - KAM. Kako su se neki dijelovi KAM integrirali s konvencionalnom medicinom (npr. akupunktura), u novije se vrijeme sve više koristi naziv integrativna medicina. Naziv je to koji podrazumijeva integraciju alternativne i konvencionalne medicine. Razvojem društva i konvencionalne medicine integrativna medicina postaje dostupna svima, a elitnom postaje alternativna medicina. Seosko stanovništvo sklonije je traženju pomoći konvencionalne medicine (1). Istraživanje o stavovima prema korištenju alternativne medicine pokazuje da je više koristi obrazovanija populacija,

boljeg imovinskog statusa. Stoga sigurnost u osobni izbor može biti razlog većeg povjerenja obrazovanijeg dijela populacije u alternativnu medicinu (2).

Začetnik medicine utemeljene na dokazima - EBM (engl. *evidence base medicine*) David Sackett, uz epidemiologa Archie Cochranea, definirao je ovaj pojam sasvim jasno i precizno kao savjesnu, nedvojbenu i kritičku primjenu najboljeg mogućeg dokaza u donošenju odluka o skrbi pojedinog bolesnika (3-5). Riječ je o korištenju najboljih dostupnih dokaza pri donošenju kliničkih odluka vezanih uz pacijenta. Klinički dokazi uvijek moraju biti rezultat randomiziranih kontroliranih pokusa i visoko kvalitetni da bi bili vjerodostojni. Kada je riječ o KAM metodama liječenja visoko kvalitetnih dokaza najviše razine uglavnom nema. KAM metode liječenja nedovoljno su istražene, a pretraživanjem baza podataka i su-

stavnih pregleda ne nalaze se relevantna istraživanja za mnoge KAM metode koje se svakodnevno primjenjuju. Dokazi onih KAM metoda koje su istražene uglavnom su niske kvalitete, napravljene na malom broju ispitanika, a nerijetko nuspojave uopće nisu opisane.

Za službenu ili konvencionalnu biomedicinu često se koristi naziv zapadna ili klasična, te alopatska (4). Neki ju nazivaju akademskom medicinom (6). Nastajanje službene biomedicine temelji se na dokazima koji su potvrđeni razvijenim znanstvenim metodama, te razvoju prirodnih znanosti. Stoga neki smatraju da čim se dokaže randomiziranim kontroliranim pokusima (dvostruko slijepim) da neka alternativna metoda može pomoći u ozdravljenju bolesti, ona prestaje biti alternativna i postaje dio konvencionalne medicine (7).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) postoji podjela na tradicionalnu, komplementarnu i alternativnu medicinu. Tradicionalna medicina ima dugu povijest. Zbroj je znanja, vještina i praksi utemeljenih na teorijama, uvjerenjima i iskustvima različitih kultura, bilo da su objasnjeni ili ne, koji se koriste u održavanju zdravlja, kao i u prevenciji, dijagnozi, liječenju ili poboljšanju tjelesnog i duševnog stanja (8). Tako je dijelom konvencionalne medicine postala akupunktura koju su razvili kineski liječnici 2500 godina pr. K., odnosno cijepljenje koje su prvi počeli primjenjivati praktičari starokineske medicine (9).

Komplementarna i alternativna medicina pojmovi su koji se odnose na širok raspon zdravstvenih praksi, no nisu dio ni tradicionalne ni konvencionalne medicine i nisu u potpunosti integrirane u sustav zdravstvene zaštite (10). Alternativna medicina pojma je koji se odnosi na postupke preventive, dijagnostike i liječenja. Ti postupci u potpunosti zamjenjuju konvencionalnu medicinu, dok se kod komplementarne medicine ti postupci koriste zajedno s konvencionalnom medicinom (10). Neki autori negiraju naziv KAM i predlažu naziv paramedicina (6).

Terapijski pristup KAM razvrstan je u šest skupina (11). Prema Hrvatskoj udruzi za prirodnu, energetsku i duhovnu medicinu KAM je podijeljena na prirodnu, energetsку i duhovnu medicinu (12).

Iako većina portala i reklama koji navode metode liječenja KAM pri tome uvijek naglašavaju kako su metode koje opisuju bez nuspojava. To je upitno jer o tome nema znanstvenih dokaza temeljenih na kliničkim istraživanjima, pa su takve tvrdnje neutemeljene. Postoji opće uvjerenje da su KAM proizvodi i usluge „prirodni“ pa se zbog toga krivo zaključuje da su neškodljivi (13). Nema objašnjenja ni definicije što je to „prirodni“ lijek ili usluga. Opsežnim sustavnim pregledom baza podataka uočeno je da istraživanja

koja se provode o KAM metodama liječenja uglavnom ne bilježe nuspojave i ne izvještavaju o njima, pa je to veliki nedostatak tih istraživanja. Osim toga, KAM može biti u interakciji s konvencionalnim liječenjem, te u kombinaciji s njima uzrokovati nuspojave i komplikacije. Jedan od problema korištenja KAM metoda liječenja jest prestanak konvencionalnog liječenja, premda istraživanje među roditeljima djece oboljele od šećerne bolesti i malignih bolesti pokazuje da nitko nije prekinuo konvencionalno liječenje (14).

Svakako treba spomenuti i finansijski aspekt, jer zdravstveno osiguranje u Hrvatskoj ne pokriva troškove KAM metoda liječenja. Istraživanje koje je provedeno kod nas pokazuje da se mjesečno na KAM metode liječenja troši oko 500 kn (14), dok se u SAD troši znatno više (15).

S obzirom da se KAM koristi u cijelom svijetu neke su države donijele zakone kojima se regulira ovo područje. Među njima su Austrija, Belgija, Latvija, Njemačka, Velika Britanija, Nizozemska, Mađarska, Švedska, Španjolska, Norveška, Kina i Japan. Neki imaju izrazito razvijenu upotrebu tradicionalne medicine sa zdravstvenim ustanovama koje pružaju takve usluge (16). U Europskoj uniji donešene su direktive o priznavanju diploma koje između ostalog reguliraju i stručne kvalifikacije vezane uz KAM. To su Direktive 89/48/EEZ i 92/51/EEZ (FN-1) (15,18). Ako liječenje komplementarnom metodom provodi osoba koja je stekla licencu za takav oblik liječenja, u nekim državama zdravstveno osiguranje pokriva troškove liječenja. Primjer je Švicarska (8). U Europskoj uniji postoji 145.000 liječnika koji su osim za konvencionalnu medicinu obrazovani iz nekog KAM područja, a uz liječnike tu je još i 160.000 nemedicinskih praktičara KAM metoda (19). Royal London Hospital for Integrated Medicine nudi 28 različitih pristupa u liječenju KAM metodama, a također provode i obrazovanje zdravstvenih djelatnika u KAM području (20). U SAD-u Academic Consortium for Integrative Medicine and Health objedinjuje 57 akademskih medicinskih centara što čini 20 % svih američkih akademskih medicinskih centara, među kojima su Harvard Medical School, Yale University, Stanford University, Mayo Clinic, Johns Hopkins University (19).

SZO donijela je strategiju *Traditional Medicine Strategy 2014-2023* u kojoj navode dva ključna cilja koja podrazumijevaju podržavanje država članica u iskoristavanju potencijalnog doprinosa zdravlju ljudi koje bi se prihvatanjem tradicionalne i komplementarne medicine moglo ostvariti, te reguliranjem proizvoda i KAM metoda promicati sigurnu i učinkovitu upotrebu KAM liječenja. Ti ciljevi ostvarili bi se zakonskom regulacijom i integracijom KAM usluga i skrbi u nacionalni zdravstveni sustav (8).

Obrazovanje medicinskih sestara u Hrvatskoj razlikuje se od onog u zemljama u EU. Hrvatska je jedina članica u EU koja ima petogodišnje srednjoškolsko obrazovanje medicinskih sestara i to prema novom kurikulu koji se primjenjuje od 2011. godine. Ostale članice EU ne prepoznaju takav oblik obrazovanja jer je temeljno sestrinsko obrazovanje u njihovim državama prvostupništvo. Tako je i u SAD.

U kurikulu za stjecanje kvalifikacije medicinska sestra/tehničar opće njege razrađeni su opći i strukovni moduli. U pet strukovnih modula integrirano je ukupno 27 nastavnih predmeta (21). Svaki od modula i nastavnih predmeta sastoji se od kombinacije teorijske i praktične nastave koja se ostvaruje u 4600 sati, od čega je 2/3 sati praktičnog dijela nastave. U samom kurikulu nigdje se ne spominje ni jedan oblik KAM, niti je takva vrsta informacija predviđena nastavnim planom i programom.

U SAD u 34 % studija sestrinstva podučava se KAM, a s godinama broj takvih studija raste (22,23,24). Neki autori navode niz prijedloga kako bi se KAM trebala podučavati u zdravstvenim školama (25). U Irskoj, državi u kojoj je obrazovanje medicinskih sestara dobro razvijeno i organizirano, KAM je integriran u dio obrazovanja. *University College Cork* kao dio kontinuiranog profesionalnog razvoja nudi modul *Complementary Therapies in Healthcare*. Provodi ga multidisciplinski tim stručnjaka (26).

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada bio je istražiti koliko učenici petih razreda srednje medicinske škole poznaju komplementarnu i alternativnu medicinu, te koji su izvori tog znanja.

Specifični ciljevi su ispitati smatraju li učenici važnim da pacijenti obavijeste medicinsko osoblje o korištenju KAM-a, smatraju li da KAM može pomoći ili odmoći u liječenju bolesnika, smatraju li da treba unijeti KAM metode liječenja u strukovni kurikul u strukovnim predmetima, saznati koriste li učenici ili njihove obitelji KAM, te jesu li u školi od nastavnika strukovnih predmeta čuli o KAM-u, odnosno na klinici od medicinskog osoblja i pacijenata.

ISPITANICI I METODE

Skupinu od 98 ispitanika činili su učenici petih razreda medicinske škole, u dobi od 19 do 20 godina, koji su odslušali sve strukovne predmete. Učenici su ispunjavali anonimni, strukturirani upitnik posebno priređen za ovo istraživanje (Prilog). Upitnik se sastoji od 19 pitanja. U prva četiri obuhvaćeni su sociode-

mografski podatci (spol, stručna spremna oca i majke, te mjesto življenja), sljedeća dva pitanja odnose se na podatke o korištenju KAM-a u obitelji. Dalnjih devet pitanja vezano je uz informacije o KAM-u dobivene u školi, obitelji i tijekom praktične nastave učenika na klinici, a posljednja četiri pitanja odnose se na osobne stavove učenika vezanih uz KAM liječenje te stav o implementaciji KAM metoda liječenja u strukovni kurikul srednjih medicinskih škola. Svi ispitanci potpisali su informirani pristanak na istraživanje koji je u potpunosti uskladen sa Općom uredbom o zaštiti podataka (engl. GDPR, General Data Protection Regulation). Sudjelovanje ispitanika pri ispunjavanju upitnika bilo je anonimno i dobrovoljno.

Prilog – Anketa o komplementarnoj i alternativnoj medicini

- | | | |
|--|------|------|
| 1. Spol | M | Ž |
| 2. Obrazovanje oca/majke | | |
| • Završena osnovna škola | | |
| • Završena srednja škola | | |
| • Završen studij | | |
| • Završen magisterij, doktorat | | |
| • Student | | |
| 3. Mjesto stanovanja | Selo | Grad |
| 4. Koristite li Vi osobno ili član Vaše obitelji neki oblik KAM? | Da | Ne |
| 5. Ako je odgovor DA, molim Vas da napišete koji oblik KAM? | | |
| 6. O primjeni KAM liječenja najviše informacija dobili ste od (moguće više odgovora)? | | |
| • Prijatelja | | |
| • Nastavnika u školi | | |
| • Putem interneta /medija | | |
| • Od pacijenata na vježbama | | |
| • Zdravstvenog osoblja u bolnici | | |
| • Roditelja/obitelji | | |
| • Ljekarnika | | |
| • Liječnika educiranog za KAM | | |
| 7. Jeste li se kroz svoje petogodišnje školovanje susreli s izrazom KAM? | Da | Ne |
| 8. Jesu li vam strukovni nastavnici kroz nastavne predmete uz konvencionalnu medicinu spominjali i KAM? | Da | Ne |
| 9. Jeste li se kroz svoje petogodišnje školovanje u medicinskoj školi susreli s izrazom "narodna medicina"? | Da | Ne |
| 10. Jesu li vam tijekom vježbi na klinici pacijenti spominjali neki oblik KAM kojeg koriste? | Da | Ne |
| 11. Je li Vam tijekom vježbi netko od osoblja ustanove spominjao neki oblik KAM - a? | Da | Ne |
| 12. Na kojem odjelu ste čuli ili prepoznali da netko od pacijenta koristi neki oblik KAM (moguće više odgovora)? | | |
| 13. Kroz koji strukovni predmet ste dobili informacije o KAM (moguće više odgovora)? | | |
| 14. Za koje oblike KAM ste čuli do sad (moguće više odgovora)? | | |
| 15. Smatrate li važnim da pacijenti govore liječnicima i osoblju da koriste KAM, te koji oblik tog liječenja koriste? | Da | Ne |
| 16. Smatrate li da znate dovoljno o KAM metodama liječenja? | Da | Ne |
| 17. Smatrate li da bi u obrazovanje medicinskih sestara /tehničara kroz strukovne nastavne predmete trebalo implementirati KAM metode liječenja? | Da | Ne |
| 19. Odaberite tvrdnju koja najviše odgovara Vašim uvjerenjima: | | |
| • Smatram da KAM može pomoći u liječenju bolesnika | | |
| • Smatram da KAM ne može pomoći u liječenju bolesnika | | |
| • Smatram da KAM može otežati liječenje bolesnika | | |

Pri obradi podataka korištene su metode deskriptivne statistike. Za kategoričke varijable korišten je χ^2 test za razlike među skupinama, pri čemu je određena razina značajnosti $p < 0,05$. Za ispitivanje sociodemografskih karakteristika korištene su frekvencije. Prikupljeni podaci su obrađeni pomoću kvalitativne analize u programu za statističku obradu podataka IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences Statistics (IBM, Armonk, New York)* (27).

REZULTATI

Među ispitanicima 33 (33,7 %) bilo je muškog i 65 (66,3 %) ženskog spola. Većina (55,1 %) ih živi u gradu. U tablici 1 prikazano je obrazovanje roditelja među kojima je najviše sa završenom srednjom školom.

Tablica 1.
Obrazovanje roditelja

OBRAZOVANJE RODITELJA	N	%
Otac		
Završena osnovna škola	12	12,2
Završena srednja škola	71	72,4
Završen studij	10	10,2
Završen magisterij, doktorat	5	5,1
Majka		
Završena osnovna škola	12	12,2
Završena srednja škola	71	72,4
Završen studij	11	11,2
Završen magisterij, doktorat	4	4,1

Na pitanje o tome koriste li oni ili neki član njihove obitelji neki oblik KAM potvrđno je odgovorilo 64,3 % (N=63). U tablici 2 prikazane su KAM metode kojima se koriste u obitelji. Ispitanici su mogli nabrojati više metoda.

Tablica 2.
KAM metode koje se koriste u obitelji

OBLICI KAM	N = 58	%
Kiropraktika	1	1,7
Srebrena voda	1	1,7
Homeopatija	2	3,4
Joga	3	5,2
Akupunktura	3	5,2
Meditacija	3	5,2
Bioenergija	4	6,9
Med	4	6,9
Prehrana i dodatci (vitamini)	5	8,6
Konopija	7	12,1
Krumpir (sirovi krumpir kao oblog za skidanje povišene tjelesne temperature)	8	13,8
Masaža	14	24,1
Rakija (oblozi za skidanje povišene tjelesne temperature kod oteklina i upala)	22	37,9
Ljekovito bilje	25	43,1
Razni čajevi kao lijek	26	44,8
Ostalo	6	10,3

Najčešće se koriste čajevi (44,8 %), ljekovito bilje (43,1 %) i rakija u obliku obloga za skidanje povišene tjele-

sne temperature, kod oteklina i upala (37,9 %). Pod „Ostalo“ su uvršteni oblozi od vode kod snižavanja tjelesne temperature, oblozi od svinjske masti za kašalj, glina za čišćenje organizma i upotreba margarina kod ugriza i oteklina. Te metode koristi 10,3 % obitelji.

Izvori informacija o KAM-u prikazani su u tablici 3.

Tablica 3.
Izvori informacija o KAM-u

IZVORI INFORMACIJA O KAM-U	N	%
Pacijenti na vježbama	2	2,0
Liječnik educiran za KAM	3	3,1
Ljekarnik	9	9,2
Zdravstveno osoblje u bolnici	10	10,2
Nastavnici u školi	18	18,4
Prijatelji	23	23,5
Internet/mediji	42	42,9
Roditelji/obitelji	52	53,1

Ispitanici su najčešće informacije o KAM dobili od roditelja/obitelji (53,1%) i putem interneta/medija (42,9 %), 23,5 % od prijatelja, a 18,4 % od nastavnika u školi. Najrjeđe su informacije dobivene od liječnika educiranog za KAM (3,1 %), te od pacijenata tijekom praktične nastave (2,0 %). Od koga su ispitanici čuli za KAM prikazano je u tablici 4.

Tablica 4.
Od koga su učenici čuli za izraz KAM

IZRAS KAM	N	%
Jeste li se kroz svoje petogodišnje školovanje susreli s izrazom KAM?	DA	53 54,1
	NE	45 45,9
Jesu li vam strukovni nastavnici kroz nastavne predmete uz konvencionalnu medicinu spominjali i KAM?	DA	61 62,2
	NE	37 37,8
Jeste li se kroz svoje petogodišnje školovanje u medicinskoj školi susreli s izrazima "narodna medicina"?	DA	88 89,8
	NE	10 10,2
Jesu li vam tijekom vježbi na klinici pacijenti spominjali neki oblik KAM kojeg koriste oni, članovi njihovih obitelji ili netko njima poznat?	DA	77 78,6
	NE	21 21,4
Je li Vam tijekom vježbi netko od osoblja ustanove spominjao neki oblik KAM-a?	DA	47 48
	NE	51 52

Najveći udio ispitanika (89,8 %) susreo se s izrazom „narodna medicina“ tijekom školovanja, a vrlo često su za KAM metode čuli od pacijenata tijekom kliničkih vježbi (78,6 %).

Premda se u školi ne uče KAM metode, ipak su neki nastavnici spomenuli učenicima o čemu se radi, a moguće je više odgovora.

U okviru kojeg strukovnog predmeta su učenici čuli o KAM prikazano je u tablici 5.

Tablica 5.

Strukovni predmeti kroz koje su učenici dobili informacije o KAM

STRUKOVNI PREDMET	N	%
Zdravstvena njega kirurškog bolesnika	8	8,4
Zdravstvena njega zdravog djeteta i adolescente	12	12,6
Zdravstvena njega bolesnog djeteta i adolescente	12	12,6
Zdravstvena njega specijalna	24	25,3
Dijetetika	36	37,9
Zdravstvena njega opća	43	45,3
Higijena i preventivna medicina	53	55,8

Najveći je dio ispitanika (55,8 %) dobio informacije o KAM u predmetu „Higijena i preventivna medicina“.

Na pitanje za koje su metode do sad ispitanici čuli također je bilo moguće odabrati više odgovora ili dopisati svoj odgovor (tablica 6).

Tablica 6.

Metode KAM-a za koje su učenici do sad čuli

METODE KAM	N	%
Ayurveda medicina	6	6,3
Homeopatija	28	29,2
Bioenergija	51	53,1
Akupunktura	60	62,5
Meditacija	66	68,8
Joga	66	68,8
Kiropraktika	67	69,8
Ulje konoplje	72	75,0
Masaže	72	75,0

Najveći dio učenika čuo je za ulje konoplje i masaže kao oblike KAM (75 %), potom za kiropraktiku (69,8 %), meditaciju (68,8 %), jogu (68,8 %), akupunkturu (62,5 %) te bioenergiju (53,1 %). Najmanji broj učenika čuo je za homeopatiju (29,2 %) i Ayurveda medicinu (6,3 %). Osobni stavovi ispitanika vezanim uz KAM prikazani su u tablici 7.

Tablica 7.

Stavovi vezani uz KAM

STAVOVI VEZANI UZ KAM		N	%
Smatraju li važnim da pacijenti govore liječnicima i osobljju da koriste KAM, te koji oblik tog liječenja koriste?	DA	85	86,7
	NE	13	13,3
Smatraju li da znaju dovoljno o KAM metodama liječenja?	DA	15	15,3
	NE	83	84,7
Smatraju li da bi u obrazovanje medicinskih sestara / tehničara kroz strukovne nastavne predmete trebalo implementirati KAM metode liječenja?	DA	71	72,4
	NE	27	27,6

Većina učenika (86,7 %) smatra važnim da pacijenti obavijeste zdravstveno osobljje da koriste KAM, te koji oblik tog liječenja koriste. Manji udio učenika (15,3 %) smatra da znaju dovoljno o KAM metodama liječenja, a 72,4 % učenika smatra da bi u obrazovanje medicinskih sestara/tehničara u strukovne nastavne predmete trebalo ugraditi KAM metode liječenja.

Podatci o utjecaju KAM na liječenje bolesnika pokazuju kako većina učenika (87,8 %) smatra da KAM može pomoći, 9,2 % smatra kako KAM ne može pomoći u liječenju, a 3 % učenika smatra da KAM može otežati liječenje.

U varijablama „izvor znanja o KAM“ i „osobni stavovi o KAM“ nisu utvrđene statistički značajne razlike s obzirom na mjesto stanovanja ispitanika (grad/selo). Značajna razlika je utvrđena samo u varijabli „smatraju li da znate dovoljno o KAM metodama liječenja?“ u odnosu na razinu obrazovanja majke. Ispitanici čija majka ima visoko obrazovanje znatno češće tvrde da znaju dovoljno o KAM, u odnosu na druge ispitanike ($\chi^2=4,440$; $p=0,035$). U tom smislu obrazovanje oca nije imalo utjecaja.

Odgovori dobiveni na pitanje koriste li ispitanici osobno ili član njihove obitelji neki oblik KAM-a, s obzirom na spol ispitanika, nisu pokazali značajnu razliku u distribuciji odgovora ($\chi^2=0,009$; $p=0,924$).

Među ispitanicima ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji prema znanju o KAM-u dobivenom u školi, obitelji i na vježbama učenika na klinici. Među njima je podjednak broj onih kojima su strukovni nastavnici u nastavnim predmetima uz konvencionalnu medicinu spominjali i KAM, koji su se tijekom školovanja susreli s izrazima „narodna medicina“, kojima su tijekom vježbi na klinici pacijenti spominjali neki oblik KAM-a koji koriste te onih kojima je tijekom vježbi netko od medicinskog osoblja spominjao neki oblik KAM-a.

S obzirom na spol ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji prema osobnim stavovima o KAM-u. Među ispitanicima je podjednak broj onih koji smatraju važnim da pacijenti govore liječnicima i osobljju da koriste KAM, te koji oblik tog liječenja koriste; koji smatraju da znaju dovoljno o KAM metodama liječenja i onih koji smatraju da bi u obrazovanje medicinskih sestara/tehničara strukovnim nastavnim predmetima trebalo uključiti KAM metode liječenja.

Razlike o izvoru informacija o KAM s obzirom na osobno iskustvo u korištenju neke od tih metoda prikazane su u tablici 8.

Tablica 8.
Izvori informacija o KAM učenika koji ne/koriste KAM

IZVORI INFORMACIJA O KAM		Koriste KAM (N=63)	Ne koriste KAM (N=35)	χ^2	p
Jeste li se tijekom svog petogodišnjeg školovanja susreli s izrazom KAM?	DA	36 (57,1%)	17 (48,6%)	0,666	0,415
	NE	27 (42,9%)	18 (51,4%)		
Jesu li vam strukovni nastavnici u nastavnim predmetima uz konvencionalnu medicinu spominjali i KAM?	DA	42 (66,7%)	19 (54,3%)	1,468	0,226
	NE	21 (33,3%)	16 (45,7%)		
Jeste li se tijekom svog petogodišnjeg školovanja u medicinskoj školi susreli s izrazima "narodna medicina"?	DA	57 (90,5%)	31 (88,6%)	0,089	0,765
	NE	6 (9,5%)	4 (11,4%)		
Jesu li vam tijekom vježbi na klinici pacijenti spominjali neki oblik KAM kojeg koriste oni, članovi njihovih obitelji ili netko njima poznat?	DA	55 (87,3%)	22 (62,9%)	7,985	0,005
	NE	8 (12,7%)	13 (37,1%)		
Je li vam tijekom vježbi netko od osoblja ustanove spominjao neki oblik KAM - a?	DA	34 (54,0%)	13 (37,1%)	2,552	0,110
	NE	29 (46,0%)	22 (62,9%)		

Utvrđena je statistički značajna razlika u distribuciji odgovora prema izvoru informacija o KAM-u dobivenom na vježbama od pacijentata. Među učenicima koji koriste KAM je značajno veći broj onih kojima su pacijenti tijekom vježbi na klinici spominjali neki oblik KAM ($\chi^2=7,985$; p=0,005). Vjerojatno se radi o činjenici da ispitanici koji imaju neka osobna iskustva s KAM razgovaraju o tome s pacijentima te od njih lakše dobiju takav podatak. Na ostalim česticama koja se odnose na izvor znanja o KAM-u dobiven u školi, obitelji i na vježbama učenika na klinici ne postoji statistički značajna razlika.

Utvrđena je statistički značajna razlika prema tome smatraju li da bi u obrazovanje medicinskih sestara/tehničara u strukovne nastavne predmete trebalo implementirati KAM metode liječenja. Među učenicima koji koriste KAM značajno je veći broj onih koji smatraju da bi u obrazovanje trebalo uključiti KAM metode liječenja ($\chi^2=6,390$; p=0,01).

RASPRAVA

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 98 ispitanika/učenika. Nije pronađena značajna razlika u korištenju KAM metoda liječenja s obzirom na spol učenika. U ranijim istraživanjima kod nas je utvrđeno da ispitanici ženskog spola češće uzimaju ljekovito bilje nego oni muškog spola (28-30). Razlike se mogu objasniti činjenicom da su u ovom istraživanju ispitanici vrlo mladi i zdravi pa ne koriste ni jedan oblik liječenja. Među učenicima čija je majka završila fakultet znatno je veći broj onih koji smatraju da znaju dovoljno o KAM metodama liječenja.

Neki tvrde da KAM koristi obrazovanje i financijski stabilnije stanovništvo (2), dok drugi zaključuju da srednja

stručna spremu više koristi KAM od ostalih (29). Postoje rezultati koji pokazuju da nije pronađena povezanost razine obrazovanja roditelja i mjesecnih prihoda s upotrebom KAM-a, što se može objasniti povećanjem dostupnosti informacija većem broju ljudi (14).

Među učenicima koji žive u gradu zabilježen je veći broj onih koji osobno koriste KAM ili čiji član obitelji koristi KAM, nego među učenicima koji žive na selu, što je sukladno rezultatima drugih autora (16,31). Neki oblik KAM-a koristi većina učenika ili članova njihovih obitelji, dok otprilike trećina učenika navodi da KAM ne koriste. Slični rezultati dobiveni su u istraživanju koje je provedeno na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu (32). Među učenicima koji koriste KAM otprilike trećina koristi samo jedan oblik KAM metoda liječenja, dok u drugom istraživanju čak polovica ispitanika koristi samo jednu metodu (14). Ispitanici koji koriste KAM metode liječenja skloniji su tvrdnji kako u obrazovanje medicinskih sestara treba uvrstiti KAM. Istraživanje provedeno u SAD na uzorku od 627 ispitanika, zaposlenika fakulteta i studenata medicine i studija sestrinstva, te studija farmacije pokazalo je da 88 % zaposlenika i 84 % studenata vjeruje da bi KAM trebao biti uključen u nastavni plan i program njihovih studija (33). Rezultat je usporediv s rezultatom dobivenim u ovom istraživanju gdje 72,4 % učenika smatra da bi u obrazovanje medicinskih sestara/tehničara u strukovne nastavne predmete trebalo uključiti KAM metode liječenja. Slične rezultate pokazuju istraživanje među liječnicima primarne zdravstvene zaštite u kojem velik udio ispitanika (76,2 %) smatra da bi se formalna edukacija trebala organizirati na dodiplomskom studiju medicine, a čak 82,1 % ispitanika smatra da bi takva edukacija bila potrebna i na poslijediplomskoj razini (34). Iz dobivenih i uspoređenih rezultata možemo zaključiti kako se zdravstveni djelatnici slažu u tome da se KAM metode liječenja uvedu u kurikul obrazovanja.

Nešto više od polovice ispitanika tijekom svojeg se školovanja susrelo s izrazom KAM-a. Gotovo polovica učenika (48 %) navelo je da im je tijekom vježbi netko od osoblja ustanove spominjao neki oblik KAM-a. Pojedini autori zaključuju kako medicinske sestre, u nedostatku obrazovanja o KAM metodama liječenja, pacijente savjetuju na temelju vlastitih znanja i osobnih uvjerenja, tj. iskustva (35,36). Pojedini autori nakon istraživanja o znanju i primjeni KAM metoda kod studenata sestrinstva zaključuju da ako želimo da medicinske sestre pomažu pacijentima u donošenju informirane odluke, nužno je uvesti KAM u kurikul u ishode u kojeg treba uvrstiti i pretraživanje medicine utemeljene na dokazima o KAM-u (19,37).

Među učenicima koji koriste KAM veći je broj onih koji smatraju da bi u obrazovanje medicinskih sestara/tehničara u strukovne nastavne predmete trebalo uključiti KAM metode liječenja. Do istog su rezultata došli autori koji su proveli studiju na uzorku od 569 sudionika, studenata na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu (32).

Nešto više učenika (62,2 %) navodi da su im nastavnici u strukovnim predmetima, bez obzira što formalno ne postoji u kurikulu, uz konvencionalnu medicinu spominjali i KAM, što je znatno više od ranije objavljenih rezultata (32). U jednom istraživanju je utvrđeno da zdravstveno osoblje svih profila zna manje o KAM metodama od npr. ljekarnika, a to objašnjavaju činjenicom da ljekarnici često dolaze u situaciju da ih korisnici pitaju za savjet o KAM metodama liječenja (38). Strukovni nastavnici prije nego što se zaposle u školi radili su s bolesnicima koji su tražili pomoć u KAM metodama liječenja zbog čega su i sami bili prisiljeni potražiti informacije, pa je to vjerojatno razlog zbog kojeg učenici u nastavi spominju KAM metode liječenja.

Najveći udio učenika (89,8 %) je potvrdio da su se tijekom školovanja u medicinskoj školi susreli s izrazima „narodna medicina“, dok je 78,6 % učenika potvrdilo da su im pacijenti tijekom vježbi na klinici spominjali neki oblik KAM koji koriste oni, članovi njihovih obitelji ili netko njima poznat. Ovo je sukladno rezultatima drugih autora (32,36). Među učenicima koji koriste KAM je značajno veći broj onih kojima su pacijenti tijekom vježbi na klinici spominjali neki oblik KAM-a. Za pretpostaviti je zapravo da su učenici koji već nešto znaju iz vlastitog iskustva o KAM-u bili otvoreniji za komunikaciju ili su znali prepoznati KAM metode liječenja koje njihov pacijent koristi.

Čak 84,7 % učenika smatra da ne zna dovoljno o KAM metodama liječenja. Među liječnicima PZZ utvrđeno je da ih 21,4 % nema osnovno znanje o KAM-u, a 71,4 % ispitanih smatra da nema dovoljno znanja za vođenje informativnog razgovora s pacijentima zainteresiranim za KAM (34).

Premda nemaju iskustva 87,8 % ispitanika u ovom istraživanju smatra kako KAM može pomoći u liječenju bolesnika, što je potvrđeno i u drugim istraživanjima (14,22,34). Ovi podatci su gotovo isti i ponovno dokazuju kako zdravstveni djelatnici svih razina obrazovanja smatraju važnim poznavanje KAM metoda.

Istraživanje provedeno među medicinskim sestrama u Izraelu zaključuje da je odnos medicinskih sestara prema holističkom pristupu koji uključuje i KAM metode liječenja jednak biomedicinskom što implicira da ova dva pristupa pacijentu nisu suprotstavljena (39). Ne treba zanemariti ni rezultat koji se odnosi na mišljenje učenika o štetnom djelovanju KAM-a. Tek 9,2 % učenika smatra kako KAM ne može pomoći u liječenju bolesnika, dok 3 % učenika smatra da KAM može otežati liječenje bolesnika. Primjeri rizika koje navode pojedini autori su prekid uzimanja odgovarajuće konvencionalne terapije što može dovesti do pogoršanja stanja ili smrti, te pogrešnog pripisivanja pogoršanja KAM metodi (13).

Najveći broj učenika informacije o KAM dobilo je od roditelja/obitelji i putem interneta/medija, zatim od prijatelja i nastavnika u školi, a najmanji broj učenika je informacije o KAM dobio od liječnika educiranog za KAM i od pacijenata na vježbama. Slični su rezultati dobiveni i u drugim istraživanjima (40,41). Neki zaključuju kako je važno omogućiti medicinskim sestrama vjerodostojne izvore znanja. Upravo se nedostatak lakog pristupa liječniku, tj. osobi koja se profesionalno bavi KAM liječenjem, te nedostatak dokaza o učinkovitosti i nedostatno znanje o KAM metodama navodi kao prepreke u široj uporabi KAM metoda liječenja (40). Većina ispitanika (84,7 %) smatra da ne zna dovoljno o KAM metodama liječenja, što je potvrđeno i u drugim istraživanjima (41). Zbog toga bi dopuna kurikula o KAM obogatila spoznaje budućih medicinskih sestara koje bi nakon toga bile sposobne argumentirano razgovarati s pacijentima koji koriste te metode ili su za njih zainteresirani.

Kada je riječ o poznavanju pojedinih oblika KAM metoda, najveći broj učenika čuo je za ulje konoplje, vjerojatno zbog nedavne legalizacije upotrebe u Hrvatskoj i masaže kao oblike KAM. Većina učenika je čula i za druge oblike KAM: kiropraktika, meditacija, joga, akupunktura, te bioenergija. Najmanji broj učenika čuo je za homeopatiju i Ayurveda medicinu. Istraživanje u Irskoj pokazuje kako većina studenata medicine prepoznaje uporabu akupunkture (84,6 %) i kiropraktike (65,8 %), a 59,2 % studenata zna za homeopatiju (41).

Većina učenika (72,4 %) smatra da bi u obrazovanje medicinskih sestara/tehničara u strukovne nastavne predmete trebalo uključiti KAM metode liječenja, što

je sukladno ranijim istraživanjima kod nas (32), a nešto ispod razine dobivene u vanjskim istraživanjima (33,42). Doduše, ima istraživanja u kojima tek polovica studenata smatra da bi KAM trebalo uključiti u nastavni plan i program (41).

Učenici su svjesni važnosti (86,7 %) da pacijenti govore zdravstvenim radnicima da koriste KAM, što je sukladno drugim istraživanjima (30,34,36,43), dok neki navode razloge zašto to pacijenti izbjegavaju učiniti (14,30,31,36). Ljudsko neznanje i nekritičnost mogu dovesti do štetnih posljedica za zdravlje zbog mogućih interakcija između KAM metoda liječenja i lijekova konvencionalne medicine, te je zbog toga iznimno važno da pacijenti liječniku kažu što točno koriste od KAM metoda, kako bi se spriječile štetne posljedice. Poznavanje KAM metoda liječenja zdravstvenih radnika doveo bi do okruženja u kojem će se pacijent osjećati ugodno te će moći otvoreno govoriti o KAM metodama koje koristi (29,40). Stoga neki zaključuju da liječnici ne bi trebali zabranjivati upotrebu KAM premda nema čvrstih znanstvenih dokaza na temelju kojih bi mogli preporučiti KAM bolesnicima (14,44). Stečena znanja bi dopunom kurikula omogućila praktičnu upotrebu takvog znanja, kako bi se u svojoj praksi medicinske sestre/tehničari tom vrstom medicinske edukacije znali koristiti.

Ograničenje ovog istraživanja je što je provedeno na relativno malom broju ispitanika. A kako ne postoji neki oblik edukacije o KAM metodama liječenja, učenici, osim temeljitog usmenog objašnjenja prije ispunjavanja upitnika, nisu možda do tada ni znali što točno znači narodna medicina, što alternativna, a što komplementarna medicina, ni koji sve oblici liječenja tu spadaju. Također postoji vjerovatnost da članovi obitelji koriste neki oblik KAM-a, a da to učenici ne znaju. Stoga bi možda bilo dobro istovremeno ispitati i obitelj.

ZAKLJUČAK

Istraživanje je pokazalo kako učenici smatraju vrlo važnim da pacijenti kažu zdravstvenim radnicima da koriste neki oblik KAM-a. Učenici su svjesni da ne znaju dovoljno o KAM, pa o tome ne mogu ni razgovarati s pacijentima. Stoga je logičan stav većine ispitanika kako KAM treba uvrstiti u kurikul obrazovanja medicinskih sestara. Oni koji su imali neko znanje o KAM metodama liječenja, bez obzira na izvor tog znanja, češće su od pacijenata dobili informaciju o korištenju KAM metoda. Stoga je edukacija o takvoj vrsti liječenja nužna kako bi medicinske sestre u svojem radu mogle kvalificirano razgovarati s pacijentima koji koriste ili žele koristiti neki oblik KAM-a. U medicinskim školama, osim što bi se KAM mogao uključiti u strukovne nastavne predmete, mogao bi se osmislati i

izborni nastavni predmet kojim bi se podučavalo o osnovnim oblicima KAM liječenja, postulatima medicinske utemjeljene na dokazima, načinima objektivne procjene djelotvornosti i sigurnosti u medicini, kritičkom razmišljanju kako prepoznati da pacijent koristi KAM, te kako komunicirati a da se pacijent osjeća sigurno tijekom razgovora.

Zdravstveni radnici bi se trebali sposobiti za uključivanje u istraživanja o djelotvornosti pojedinih KAM metoda, uz provođenje visoko-kvalitetnih randomiziranih kontroliranih istraživanja i sustavnih pregleda literature kako bi se dobili dokazi visoke kvalitete o učinkovitosti pojedine metode.

LITERATURA

1. Brenko A, Dugac Ž, Randić M. Narodna medicina. Zagreb: Etnografski muzej Zagreb, 2001.
2. Crnić E. Narodna ili alternativa medicina (završni rad). Rijeka: Filozofski fakultet, 2016. Dostupno na URL adresi: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:186:775997>. Datum pristupa informaciji: 10. siječnja 2019.
3. Sackett DL. Evidence-based medicine. Semin Perinatol 1997; 21: 3-5. Dostupno na URL adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9190027>. Datum pristupa informaciji: 13. lipnja 2019.
4. Žuškin E, Pucarin Cvetković J, Kanceljak Macan B, Vitale K, Janev Holcer N, Čivljak M. Umijeće liječenja: povijesni prikaz. Soc psihijat 2013; 41: 156-163
5. Cochrane A. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. London: Royal Society of Medicine Press, 1999.
6. Marušić M. Complementary and alternative medicine – A measure of crisis in academic medicine. Croat Med J 2004; 45: 684-688.
7. Barrett B, Marchand L, Scheder J i sur. Bridging the gap between conventional and alternative medicine. J Fam Pract 2000; 49: 234-9.
8. World Health Organization. WHO traditional medicine strategy 2014 – 2023. Hong Kong, SAR, China, 2013. Dostupno na URL adresi: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21201en/s21201en.pdf>. Datum pristupa informaciji: 10. veljače 2019.
9. Lakošeljac D. Cjepivo i cijepljenje, Stoljetna ljudska težnja. Narodni zdravstveni list 2016; 2: 9-25.
10. Legal status of traditional medicine and complementary/alternative medicine: A worldwide review. World Health Organization Geneva, 2001. Dostupno na URL adresi: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2943e/>. Datum pristupa informaciji: 10. veljače 2019.
11. Heller T, Lee-Treweek G, Katz J, Stone J, Spurr J. Perspectives on complementary and alternative medicine. Oxford: OUP, 2006.

12. Vrste medicina i terminologija. Hrvatsko udruženje za prirodnu, energetsku i duhovnu medicinu. Dostupno na URL adresi: <http://www.huped.hr/hr/clanci-detalji/huped-info/vrste-medicina-i-terminologija-3>. Datum pristupa informaciji: 4. lipnja 2019.
13. Myers S, Cheras PA. The other side of the coin: safety of complementary and alternative medicine. *Med J Aust* 2004; 181: 222-225. doi: 10.5694/j.1326-5377.2004.tb06244.
14. Vuletić I. Upotreba alternativne i komplementarne medicine u djeci oboljele od šećerne bolesti tip 1 i malignih bolesti. (diplomski rad) Zagreb: Medicinski fakultet, 2018. Dostupno na URL adresi: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:383668>. Datum pristupa informaciji: 27. srpnja 2019.
15. National Center for Complementary and Integrative Health: Americans spent \$30.2 billion but-of-pocket on complementary health approaches Dostupno na URL adresi: <https://nccih.nih.gov/news/press/cost-spending-06222016>. Datum pristupa informaciji: 16. lipnja 2019.
16. Pavić Ž, Milanović G. Komplementarna i alternativna medicina u Hrvatskoj: testiranje triju hipoteza. *Soc Ekol* 2014; 23: 95-119.
17. Direktive 89/48/EEZ EC of the European Parliament. Dostupno na URL adresi: <http://eurlex.europa.eu>. Datum pristupa informaciji: 28. rujna 2019.
18. 92/51/EEZ (FN-1) EC of the European Parliament. Dostupno na URL adresi: <http://eurlex.europa.eu>. Datum pristupa: 28. rujna 2018.
19. Gagrčin J, Ružić T. CAM do 2020: Doprinos komplementarne i alternativne medicine održivom zdravstvenom sistemu u Europi. Cambrella, 2014. Dostupno na URL adresi: <https://www.scribd.com/document/351558956/Komplementarna-i-Alternativna-Medicina-u-Eu-Do-2020>. Datum pristupa informaciji: 10. kolovoza 2019.
20. Royal London Hospital for Integrated Medicine. University college London Hospitals. Dostupno na URL adresi: <https://www.uclh.nhs.uk/ourservices/ourhospitals/rllhm/Pages/Home.aspx>. Datum pristupa informaciji: 29. travnja 2019.
21. Strukovni kurikulum za stjecanje kvalifikacije medicinska sestra opće njegu/medicinski tehničar opće njegu. Ministarstvo obrazovanja, znanosti i sporta: Zagreb, 2011. Dostupno na URL adresi: <http://www.asoo.hr/UserDocsImages/8.11.2013/kurikulum/Medicinska%20sestra%20op%C4%87e%20njegu-medicinski%20tehni%C4%8Dar%20op%C4%87e%20njegu.pdf>. Datum pristupa informaciji: 23. travnja 2019.
22. Institute of Medicine. Complementary and alternative medicine in the United States. Washington DC: National Academy of Sciences Press, 2005. Dostupno na URL adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83809/>. Datum pristupa informaciji: 27. siječnja 2019.
23. Nedrow AR, Heitkemper M, Frenkel M, Mann D, Wayne P, Hughes E. Collaborations between allopathic and complementary and alternative medicine health professionals: four initiatives. *Acad Med* 2007; 82: 962-6.
24. Park CM. Diversity, the individual, and proof of efficacy: Complementary and alternative medicine in medical education. *Am J Public Health* 2002; 92: 1568-72.
25. Wetzel MS, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ. Courses involving complementary and alternative medicine at US medical schools. *JAMA* 1998; 280: 784-7.
26. University College Cork: Complementary therapies in healthcare. Dostupno na URL adresi: <https://www.ucc.ie/en/nu5086/>. Datum pristupa informaciji: 20. travnja 2019.
27. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada, 2013, 40-1.
28. Matanov A. Učestalost korištenja i razina znanja o ljekovitom bilju studenata završne godine Studija sestrinstva i medicine (završni rad) Osijek: Medicinski fakultet, 2017. Dostupno na URL adresi: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:987014>. Datum pristupa informaciji: 27. siječnja 2019.
29. Vitale K, Mundar R, Sović S, Bergman-Marković B, Janev Holcer N. Upotreba komplementarne i alternativne medicine kod pacijenata u obiteljskoj medicini – primjer grada Čakovca. *Acta Med Croatica* 2014; 8: 345-51.
30. Andrašek S. Naše spoznaje o primjeni komplementarne i alternativne medicine u onkoloških bolesnika (diplomski rad). Zagreb: Medicinski fakultet, 2015. Dostupno na URL adresi: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:351199>. Datum pristupa informaciji: 25. Travnja 2019.
31. Bukovčan T. Želim odabratи koga ћu voljeti i kamo ići na liječenje – aktivizam u istraživanju komplementarne i alternativne medicine u Hrvatskoj. Etnološka istraživanja, 2008; 12/13: 63-76. Dostupno na URL adresi: <https://hrcak.srce.hr/36970>. Datum pristupa informaciji: 15. lipnja 2019.
32. Ratz A, Crnković I, Brumini I. Attitudes and beliefs about integration of CAM education in health care professionals training programs in Croatia. 6th International Multidisciplinary Scientific Conference on Social Sciences and Arts SGEM, 2019.
33. Kreitzer MJ, Mitten D, Harris I, Shandeling J. Attitudes toward CAM among medical, nursing, and pharmacy faculty and students: a comparative analysis. *Altern Ther Health Med* 2002; 8: 44.
34. Radovčić Z, Nola IA. Integracija komplementarne i alternativne medicine s primarnom zdravstvenom zaštitom u Republici Hrvatskoj – Mišljenja liječnika primarne zdravstvene zaštite. *Acta Med Croatica* 2015; 69: 451-8.
35. Holroyd E, Zhang AL, Suen LK, Xue CC. Personal use and professional recommendations of complementary and alternative medicine by Hong Kong registered nurses. *Hong Kong Med J* 2008; 14: 110-15.
36. Armano Lj, Petrak O, Kern J. Iskustva onkoloških bolesnika u primjeni alternativnih i komplementarnih metoda liječenja. *JAHS* 2017; 3: 5-14.
37. Laurenson M, MacDonald J, McCready T, Stimpson A. Student nurses' knowledge and attitudes toward CAM therapies. *Br J Nurs* 2006; 15: 612-15.
38. Jakovljević MB, Djordjević V, Marković V, Milovanović O, Rancić KN, Cupara MS. Cross-sectional survey on complementary and alternative medicine awareness among health care professionals and students using CHBQ questionnaire in a Balkan country. *Chin J Integr Med* 2013; 19: 650-5

39. Greenberger C, Orkaby B. Israeli nurses' attitudes to the holistic approach to health and their use of complementary and alternative therapies. JHN 2015; 33: 19–26.
40. Kwai Ping LS. Role of complementary medicine in nursing and health care professionals. SOJ Nurs Health Care 2015; 1: 1-21.
41. Loh KP, Ghorab H, Clarke E, Conroy R, Barlow J. Medical students' knowledge, perceptions, and interest in complementary and alternative medicine. J Altern Complem Med 2012; 18: 1–7.
42. Holroyd E, Zhang AL, Suen LK, Xue CC. Beliefs and attitudes towards complementary medicine among registered nurses in Hong Kong. Int J Nurs Stud 2008; 45: 1660-6.
43. Mahan TT, Mao CL, Bawel-Brinkley. Complementary and alternative medicine: Nurses' attitudes and knowledge. Pain Manag Nurs 2013; 14: 277-86. doi:10.1016/j.pmn.2011.06.001
44. Čižmešija T, Bergman-Markovac B. Upotreba komplementarne i alternativne medicine kod pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Acta Med Croatica 2008; 62: 15-22.

S U M M A R Y

KNOWLEDGE OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE OF NURSING SCHOOL STUDENTS

I. STAŠEVĆ¹, M. LOVREK SENIČIĆ² and D. ROPAC³

¹University of Applied Sciences, Study of Nursing, Bjelovar, ²Vinogradska School of Nursing, Zagreb and

³Catholic University of Croatia, Department of Nursing, Zagreb, Croatia

Introduction: Complementary and alternative medicine (CAM) is the sum of unconventional medicine health practices accepted and regulated in many countries. This is not the case in Croatia so far. **Aim:** The aim of this study was to assess the knowledge of fifth-year high school students about CAM, what are the sources of their knowledge, and their views concerning the need for its introduction into the curriculum. **Subjects and Methods:** A cross-sectional study was conducted at the Vinogradska School of Nursing in Zagreb. Study group consisted of 98 students aged 19-20. Students completed an anonymous, structured 19-question questionnaire designed for the purpose of this research. **Results:** The results showed 84.7% of study subjects to believe that they did not know enough about CAM methods of treatment. Information on CAM was not obtained from teachers at school, but from parents or through the internet/media. There was a significant difference in the knowledge of CAM with respect to maternal education ($\chi^2=4.440$; $p=0.035$). The respondents who knew CAM were more often informed from patients about their using CAM methods ($\chi^2=7.985$; $p=0.005$). At the same time, they were much more likely to believe that CAM treatment methods should be implemented in education ($\chi^2=6.390$; $p=0.01$). **Conclusion:** Students found it very important that patients tell their doctors and nurses to use some form of CAM. As many as 72.4% of students believed that CAM methods of treatment should be implemented in the education of nurses/technicians through vocational courses. Those students who already had some knowledge of CAM methods of treatment, regardless of the source of this knowledge, were more likely to be informed about the use of CAM methods.

Key words: complementary and alternative medicine, medical school, students, curriculum

KINESIOLOGICAL ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL RELATIONSHIP OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT AND ATLANTO-OCCIPITAL JOINT – DIAGNOSIS AND POSSIBLE THERAPY

MARTA HAMRÁKOVÁ¹, PAVOL NECHVÁTAL² and GABRIELA KURIPLACHOVÁ³

¹*The First Physiotherapy Center of Košice, Košice,* ²*University of Prešov, Faculty of Health Care, Department of Physiotherapy, and* ³*Department of Nursing, Prešov, Slovak Republic*

Various pathological processes in the orofacial area are involved in the genesis of dysfunctions of the temporomandibular joint, such as inflammation, multiple mechanical disorders, rheumatic diseases, stress, as well as mental disorders. The aim of this review is to draw attention to functional linkage of this joint with the atlanto-occipital joint via suprathyroid muscles. They have origin in the skull base, hyoid and jawbone, so these two segments interact with each other. Disorder of the temporomandibular joint is primarily in the domain of dentistry and jaw surgery. Of many possible causes, it is clear that it is a cross-sectoral problem. The functional nature and connection with the surrounding movement elements integrates them into the sphere of physiotherapy interest. The knowledge of these functions and their coordinations is essential for physiotherapeutic practice in this sector.

Key words: atlanto-occipital joint, functional disorders, rehabilitation, temporomandibular joint

Address for correspondence: Mgr. Pavol Nechvátal, PhD
 Faculty of Health Care, University of Prešov,
 Partizánska 1
 080 01 Prešov, Slovak Republic
 E-mail: pavol.nechvatal@unipo.sk

INTRODUCTION

According to many authors, 80%-90% of the population suffer from myoskeletal system disease (1). Functional disorders of the musculoskeletal system include disorders of joints, muscles, nerves and other soft tissues, organs, organ systems and the whole body, when their formation is not conditioned by an organic, structural cause. Functional failure is then a malfunction of the control function. The most significant manifestations are muscular imbalance, changes in the extent of articular mobility and wrong movement stereotypes (2). Hypokinesis, a change of lifestyle and poor muscle status are considered as the main causes of musculoskeletal system disorders (3). Wrong body posture, muscle imbalance and disorder of muscle chains (postural changes) lead to the occurrence of recurrent functional disorder (4). Insufficient

or inappropriate care of the locomotor system is often caused by the population's poor awareness of locomotor lifestyle. This results in maintaining unfavorable condition, which then leads to chronic problems or development of structural disorders.

The functional consequences of inappropriate movement regime and comfortable lifestyle can also involve cervical spine, i.e. the atlanto-occipital (AO) segment. Suprathyroid muscles (*musculi suprathyroidei*) are also significant as they originate in the AO area. If they are hypertonic, they can cause the skull base to move forward towards C1 (atlas). The insertion of suprathyroid muscles is located in the lower jaw area, therefore these two segments are functionally interconnected, and that is why they interact. This explains the functional relationship between temporomandibular disorders (TMD) and postural changes (5).

THE MECHANISM OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION

Temporomandibular disorders have a multifactorial pathogenic background and a very varied clinical picture (6). According to the previously accepted psycho-physiological concepts, occlusive problems and emotional stress were considered as the important etiologic factors (7). The causes of temporomandibular dysfunction development are much more complex (8). Different pathological processes are involved in the genesis of temporomandibular joint (TMJ) dysfunction. In the orofacial area, inflammation of the nasal cavity and sinuses, gingivitis, laryngitis, otitis, trigeminal nerve inflammation, tooth pain, etc. are quite frequent. Once the inflammation has cleared, the post-inflammatory changes such as stiffness or retention may occur in the surrounding soft tissues, thus modifying their consistency, which in turn adversely affects their function. The onset of difficulty can lead to poor dental condition, chromium, tooth and gum disease, bruxism and bruxomania, and incorrect articulation. Of the otorhinolaryngological (ear-nose-throat, ENT) causes, mention should be made of ear and ear canal disease, scars left after ENT surgery, and tumors of the oral cavity and ENT area (9). Other causes include rheumatic diseases (TMJ involvement has been described in a number of rheumatic diseases) (10), stress and psychological disorders that are responsible for spasm of the chewing muscles. It is assumed that cervical postural deviations are correlated with TMD through the muscles of the stomatognathic system (11). Specifically, both forward head posture and cervical spine alignment are found to be implicated in TMD (12, 13). The cooling effect of TMJ does not arise, but it may aggravate symptoms and trigger its manifestation.

These heterogeneous disorders and diseases can cause increased muscle tone and stiffness of the surrounding binding agent functionally associated with TMJ. As a result, there is an uneven distribution of forces acting on the joint, thus causing changes in the extent of the movement of a jaw, its asymmetric motion range, changes in the mandible resting position and disease of locomotor stereotype.

The same pathophysiological mechanism of TMJ-induced defects can be applied to the articular functional block of the AO joint. In this case, there is a functional relationship between these two structures through the over-the-muscles that interact with each other.

These functional changes of multifactorial origin often do not disappear with recognition of the primary illness subsiding. Functional disorders are often preceded by structural disorders (14).

EXAMINATION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT FUNCTION

Temporomandibular joint is a complex anatomic, kinesiological and functional unit that is responsible for chewing, talking and swallowing. Functionally, it includes jaw joints, chewing muscles, neck and neck muscles and adjacent nervous system with highly sensitive receptors. It further includes teeth and adjacent bones, including upper and lower jaws, and temporal bone (15). It is a pair of joints, so when moving it always moves the right and left joints together. It is characterized by the fact that the pathological process is generally asymmetric. This means that a functional disorder on one side may become painful on the other side, which should be considered when making the diagnosis. We always examine both sides. We observe symmetry of the face and jaw position (chin position to the middle line). By palpation we detect the tone of chewing, suprathyroid muscles and their pain. We also focus on evaluation of the dynamics, range of symmetry of TMJ movement. We investigate elevation and depression, late-pulsing, prolapse and retraction of the mandible (16). The extent of jaw depression is established by distance of the upper and lower canines (minimum opening for two fingers). In the initial phase of jaw depression, we focus on the presence of excessive translational and rotational movements, which indicates instability. If translational movement to one side is limited, it indicates a contralateral joint disorder (17). The suprathyroid muscles play a significant role in relation to functional disorders in the AO junction.

SUPRAHYOID MUSCLES

Suprathyroid muscles (*m. digastricus*, *m. stylohyoideus*, *m. mylohyoideus*) form the oral cavity, fix the larynx, and their effect is manifested in movement of the hyoid bone (18). They are directly related to development of functional disorders in the AO area. Because they have insertion on skull base, their increased pull directly causes functional blockage in the area of head joints. The blockage acts as a source of nociceptive signaling, which causes increased tension in the muscles of cervical spine.

Suprathyroid muscles are examined by touch. We palpate front of the neck, literally from hyoid bone (16). With gentle pressure by the second and third fingers, we work through to dorsal media and caudal direction. We establish increased muscle tension that is symmetric or maybe asymmetric, which indicates limited hyoid bone movement towards media. Functional disorders often arise as a result of this asymmetric action on TMJ.

ALTANTO-OCCIPITAL JOINT

Atlanto-occipital joint belongs not only to cervico-thoracic but also to thoraco-lumbar transition, into the so-called key area of the spine (16). The articular functional block in AO joints causes change in the position of head center and consequently of the entire body. This results in change in the muscle tone of adjacent muscles, which also affects the dynamics of cervical spine and thus all functions of the spine, including sacrum bone and pelvis. As a result of these links, there is incorrect loading and overloading upon various spinal segments and development of functional disorders even in distant segments.

CLINICAL VIEW OF ATLANTO-OCCIPITAL BLOCKAGE

Joint function blockage in the AO joint area has various manifestations, e.g., pain, tinnitus, dizziness, nausea, tingling of the face and tongue. The pain is primarily located in the back of head, where it can radiate in proximal direction, into one-half of the head, face, ear, eye and forehead. Distant direction can radiate to the entire cervical spine up to the blade.

CAUSES OF FUNCTIONAL BLOCKAGE OF THE ATLANTO-OCCIPITAL JOINT

The cause of functional blockage of the AO joint is uneven distribution of force onto the joint and overloading (16). In our opinion, it is often caused by thrust of hypertonic and shortened suprathyroid muscles. Through functional enchainment, the blockage can be caused by dysfunction of other segments such as sacroiliac joints, vertebrae joints, shoulder joints and, the last but not the least, TMJ.

METHODS OF THERAPY

Currently, there are a number of therapeutic techniques and procedures available to influence functional disorder in TMJ and AO joint area. Machoň *et al.* describe causative treatment of TMJ, whose role is to eliminate or reduce the effect of predisposing factors, and symptomatic, which focuses on pathological condition of the joint, to reduce pain, increase opening, remove sound phenomena, etc. (15).

Physical therapy, particularly exercise and mobilization of TMJ with masticatory muscles, have a very important role in the treatment (19). Generally, the integrated method of performing kinesitherapy of the

masticatory system by Schulte has been accepted (20). This method is based on self massage and exercises (kinesitherapy).

Rashid *et al.* consider jaw exercises, ultrasound, manual therapy, acupuncture and laser therapy affective when treating TMJ disorders (21).

Due to functional connection of TMJ and AO joints, it is necessary to deal with TMJ dysfunctions, as well as with AO joint disorders. At the end, we search for disorders in other segments. By use of soft techniques, we influence the tone and consistency of tissues that adjust to joint, and through post-isometric relaxation (PIR) we correct the length of muscles. The more so, Oliveira-Campelo *et al.* report that the application of an atlanto-occipital thrust manipulation or soft tissue technique targeted to the suboccipital muscles leads to an immediate increase in pressure pain thresholds over latent trigger points in the masseter and temporal muscles, as well as in maximum active mouth opening (22).

Furthermore, joint mobilization is also used in physiotherapy that reduces pain and improves maximum mouth opening pressure pain threshold in subjects with TMD (23). It mobilizes within restricted directions. Active mandible exercises can be performed by the patient after removing TMJ asymmetry.

As additional treatment, physical therapy is applied to the TMJ area. If there is no metallic material or amalgam seal present in the area, we then apply transcutaneous electro-neurostimulation (TENS) for analgesia, or lower the dose of ultrasonic therapy (0.1-0.3 W/cm² a cca 3 MHz), which has a secondary analgesic effect. By massaging chewing muscles through the mouth (*m. masseter, m. pterygoideus medialis*) we achieve their relaxation. Phototherapy (polarized light – laser or biolamp) is mainly used for healing soft tissue. Similarly, laser therapy is also a valuable tool that can significantly decrease the perception of pain in TMJ dysfunction in acute and chronic stage of the disease (24).

When treating AO blockage, it is important to focus on the cervical spine muscles, whose spasm can be both primary and secondary. For this reason, we apply PIR, soft techniques, classic or reflex massage, ultrasonic therapy or positive thermotherapy.

Essential are aimed physiotherapy exercises focusing on stretching shortened neck and neck muscles, alleviating their increased tension and correcting incorrect movement stereotypes. If muscle spasms and contractions are removed, mobilization or spinal thrust manipulation directed to the upper cervical segments (AO joint) (25) may be performed as necessary. De-

compression traction also has a beneficial effect on TMD, in therapeutic treatment of cervical spine. It is also important to instruct the patient about self-management of the relevant segment. We will teach the patient how to perform PIR on chewing muscles, short and long neck extensions, and how to correct incorrect body posture.

LOCOMOTOR LIFESTYLE

Because health cannot be taken for granted, we must invest into it our own physical effort, discipline, influence our behavior and achieve self-control, which is also associated with motivation for regular exercise (26). This especially applies to diseases of the musculoskeletal system because muscles are subject to our will. Proper mobility is not only an important key to prevention, but also to treatment of many diseases. It is part of healthy lifestyle that is the expression of human individuality, it is a specific type of behavior of an individual or social group (27).

General principles of the locomotor lifestyle include harmony between activity and rest. Insufficient physical activity leads to weakening of skeletal muscles and reduction of some muscular groups, thus disrupting movement stereotypes. When performing incorrect movements, the structure and tissue of the locomotor system can be overloaded and damaged, and consequently degenerative changes may occur. Excessive physical strain can lead to connective tissue microtraumas, increased fatigue, pain and formation of incorrect motion stereotypes. Mental state is also important when treating musculoskeletal disorders (28).

In order to reduce the symptoms of TMJ diseases, it is necessary to follow specific principles:

- avoid chewing hard foods,
- eliminate excess depression of jaw bone, e.g., when yawning,
- avoid bruxomania,
- when sitting at a table, not to lean on the table with elbows and support chin,
- sleeping on stomach with head rotated to one side,
- not to hold the phone between shoulder and jaw,
- stay warm, and
- eliminate stress.

CONCLUSION

Temporomandibular joint disorders were primarily the domain of dentistry and jaw surgery. Of the many possible causes, it is clear that this is a cross-sectoral problem. Besides the functional nature and connec-

tion with surrounding movement elements, it also integrates them into the sphere of physiotherapy interests. Due knowledge of these functional relationships and their correlation is essential for physiotherapeutic practice in this field. In this article, the authors describe functional correlation of the temporomandibular joint and atlanto-occipital joint *via* suprathyroid muscles.

R E F E R E N C E S

1. Kolář P. Rehabilitace v klinické praxi. Praha: Galén, 2010, 713.
2. Beránková L, Grmela R, Kopřivová J, Sebera M. Zdravotní tělesná výchova. Brno: Elportál, Masarykova univerzita, 2012.
3. Bendíková E, Uvinha RR, Marko M. Pain as manifestation of functional disorders of musculoskeletal system. Sport Science 2016; 9: 90-5.
4. Neumann HD. Manuelle Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer, 2003, 159.
5. Valentim da Silva RM, Basilio FB, Costa SCF *et al.* The influence of temporomandibular disorders in neck pain and posture. Man Ther Posturool Rehabil J 2016; 14: 1-4.
6. Konečný P. Efekty rehabilitace pacientů s poruchou temporomandibulárního kloubu. Rehabilitace a fyzikální lékařství 2007; 14: 95-6.
7. Greene CS. The etiology of temporomandibular disorders: implications for treatment. J Orofac Pain 2001; 15: 93-105.
8. Tvrdý P, Heinz P, Pink R. Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a review. Biomed Paper 2015; 159: 31-4.
9. Costen JB. I. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. Ann Otol Rhinol Laryngol 1934; 43: 1-15.
10. Manfredini D, Tognini F, Melchiorre D, Bazzichi L, Bosco M. Ultrasonography of the temporomandibular joint: comparison of findings in patients with rheumatic diseases and temporomandibular disorders. A preliminary report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005; 100: 481-5.
11. Jaeger JO, Oakley PA, Moore RR, Ruggeroli EP, Harrison DE. Resolution of temporomandibular joint dysfunction (TMJD) by correcting a lateral head translation posture following previous failed traditional chiropractic therapy: a CBP® case report. J Phys Ther Sci 2018; 30: 103-7.
12. Munhoz WC, Hsing WT. Interrelations between orthostatic postural deviations and subjects' age, sex, malocclusion, and specific signs and symptoms of functional pathologies of the temporomandibular system: a preliminary correlation and regression study. Cranio 2014; 32: 175-86.
13. Munhoz WC, Marques AP. Body posture evaluations in subjects with internal temporomandibular joint derangement. Cranio 2009; 27: 231-42.

14. Poděbradský J, Fyzikální terapie. Praha: Grada publishing as, 2009, 218.
15. Machoň V, Paska J, Hirjak D. Léčba onemocnění čelistního kloubu. Praha: Grada, 2008, 88.
16. Lewit K. Manipulační léčba v myoskeletální medicíně. Praha: Sdělovací technika. 2015, 418.
17. Takáč P, Hagovská M, Knap V, Kubincová A. Aplikovaná kineziológia chrstice. Košice: UPJŠ v Košiciach, 2017, 152.
18. Gühring W, Barth J. Anatomie: spezielle Biologie des Kausystems. München: Verlag Neuer Merkur GmbH, 1992, 110.
19. Badel T, Krapac L, Kraljević A. The role of physical therapy in patients with temporomandibular joint disorder. Fizikalna i rehabilitacijska medicina 2012; 24: 21-33.
20. Krapac L, Badel T. Disorders of temporomandibular joint – a rheumatological and physiatric approach. Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti [Internet]. 2010; br. 507=34. [cited 2020 Jan 21]. Available from: <https://hrcak.srce.hr/51482>
21. Rashid A, Matthews NS, Cowgill H. Physiotherapy in the management of disorders of the temporomandibular joint – perceived effectiveness and access to services: a national United Kingdom survey. Br J Oral Maxillofac Surg 2013; 51: 52-7.
22. Oliveira-Campelo NM, Rubens-Rebelatto J, Martín-Vallejo FJ, Alburquerque-Sendín F, Fernández-de-las-Peñas C. The immediate effects of atlanto-occipital joint manipulation and suboccipital muscle inhibition technique on active mouth opening and pressure pain sensitivity over latent myofascial trigger points in the masticatory muscles. J Orthop Sports Phys Ther 2010; 40: 310-17.
23. Morell GC. Manual therapy improved signs and symptoms of temporomandibular disorders. Evid Based Dent 2016; 17: 25-6.
24. Basili M, Barllatani A Jr, Venditti A, Bollero P. Low-level laser therapy in the treatment of muscle-skeletal pain in patients affected by temporo-mandibular disorders. Oral Implantol 2017; 10: 406-11.
25. Mansilla-Ferragut P, Fernández-de-las Peñas C, Alburquerque-Sendín F, Cleland JA, Boscá-Gandía JJ. Immediate effects of atlanto-occipital joint manipulation on active mouth opening and pressure pain sensitivity in women with mechanical neck pain. J Manipulative Physiol Ther 2009; 32: 101-6.
26. Baňárová P, Petriková-Rosiová I, Durcová A. Ako motivoval ľudí k pravidelnému cvičeniu v rámci primárnej prevencie vzniku vertebrogénnych porúch funkčného pôvodu. Reabilitácia 2016; 53: 25-34.
27. Bacsó P. K teoreticko-metodologickým aspektom kvality života. Geografické informácie 2007; 1: 291.
28. Králová DM, Pučelíková A, Řezaninová J. Úloha kvalitne odebranej anamnézy v prieistupe k pacientom s funkčními poruchami pohybového aparátu – kazuistická studie. Rehabilitácia 2016; 53: 113-30.

S A Ž E T A K

KINEZIOLOŠKA ANALIZA FUNKCIONALNE POVEZANOSTI TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA I ATLANTO-OKCIPITALNOG SPOJA – DIJAGNOSTIKA I MOGUĆNOSTI LIJEĆENJA

M. HAMRÁKOVÁ¹, P. NECHVÁTAL² and G. KURIPLACHOVÁ³

¹Prvi fizioterapijski centar Košice, Košice, ²Sveučilište Prešov, Medicinski fakultet, Zavod za fizioterapiju i ³Odjel za sestrinstvo, Prešov, Slovačka

Različiti patološki procesi u orofacialnom području, kao što su upale, različite mehaničke pogreške, ali i reumatske bolesti, stres i psihički poremećaji doprinose nastanku disfunkcija temporomandibularnog zgloba. Cilj ovoga pregleda je skrenuti pozornost na funkcionalnu povezanost ovoga zgloba s atlanto-okcipitalnim spojem i to putem nadjezičnih mišića. Imaju zajedničke polazne točke u bazi lubanje, podjezičnoj kosti i donjoj čeljusti te se zbog toga ova dva segmenta međusobno uvjetuju. Poremećaji temporomandibularnog zgloba bili su ponajprije domena stomatologije i oralne kirurgije. Međutim, iz niza mogućih uzroka je jasno da se radi o interdisciplinarnom problemu. Funkcionalna priroda i povezanost s okolnim elementima kretanja svrstava ih i u područje interesa fizioterapije. Poznavanje ove funkcionalne povezanosti i spajanja je neophodno za fizioterapijsku praksu u ovom području.

Ključne riječi: atlanto-okcipitalni spoj, fizioterapija, funkcionalni poremećaji, temporomandibularni zglob

LIJEČENJE BOLI U BOLESNIKA S KRONIČNOM BOLEŠĆU BUBREGA

VANJA BAŠIĆ KES^{1,2,3,5} i PETAR KES^{4,5}

¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za dijagnostiku i liječenje akutne i kronične boli, Zagreb, ²Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, ³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, ⁴Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet i ⁵Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska

Svjetsko udruženje za bol definira bol kao „neugodan osjetni i emocionalni doživljaj povezan sa stvarnim ili možebitnim oštećenjem tkiva“. Prevalencija boli iznosi oko 60 % u pacijenata s akutnom ili kroničnom bolešću bubrega i bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Opće je poznato da je bol, a posebno kronična bol udružena s psihološkim poremećajem, depresijom, ograničenjima u obiteljskom, poslovnom i socijalnom životu, učestalom bolničkim liječenjem i smrtnosti. Cilj ovog članka je omogućiti zdravstvenim radnicima da procijene utjecaj bubrežne funkcije na liječenje boli i pruže sigurnu i učinkovitu analgeziju bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega. Analgezija je iz više razloga problematična u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB). Neki se lijekovi mogu akumulirati jer se izlučuju putem bubrega, dok drugi mogu imati pojačane toksične učinke u bolesnika s bubrežnom bolešću. Lijekove s nefrotoksičnim učincima potrebno je koristiti s oprezom. Postoje dokazi da se bol u bolesnika s KBB-om ne liječi dovoljno i da to ima ozbiljne posljedice za bolesnike. Analgetici imaju važnu ulogu u suzbijanju boli, ali oni ne bi smjeli biti jedino sredstvo liječenja. Nefarmakološki oblici liječenja pacijenata u okružju njihovog života i bolesti vrlo su bitni dio terapije kronične boli. Analgetike bi trebalo koristiti samo za pojačavanje terapijskih mjeru kako bi se postiglo primjerno olakšanje. Nažalost, ne postoje radovi u kojima su istraženi klinički ishodi dugotrajne primjene analgetika u bolesnika s KBB-om ili završnim stadijem zatajivanja bubrega. To će se očito morati promjeniti, ako želimo maksimalno poboljšati učinkovito i sigurno suzbijanje boli u bolesnika s KBB-om.

Ključne riječi: bol, analgetici, liječenje, kronična bolest bubrega, dijaliza

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

Bol je simptom mnogih duševnih i tjelesnih poremećaja i jedna je od najčešćih komplikacija u kliničkoj praksi. Kronična ne-zločudna bol prisutna je u oko 24 % osoba u općoj populaciji (1), a posebno je česta u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega (KBB) (oko 70 %) (2) i dijaliziranih bolesnika s uremijom (47 %) (3). Najčešći uzroci boli bili su u mišićno-koštanom sustavu (62 %), dok su probavnji, bubrežni, krvotvorni, središni i periferni živčani odnosno srčano-krvožilni sustavi bili uzrok boli u 13 %, 10 %, 10 %, 9 % i 7 % KBB bolesnika (2). Bol je jedan od ključnih čimbenika koji negativno utječe na kvalitetu života bolesnika s

KBB-om (stadiji 1-4) i dijaliziranih (stadij 5 odnosno uremija) bolesnika. Zbog toga su brzo prepoznavanje i primjerno liječenje boli u bolesnika s KBB-om ili uremijom vrlo važni (4). Nadalje, zbog narušenih fizioloških putova kojima se iz organizma bubrežnih bolesnika izlučuju neki lijekovi i njihovi metaboliti, moguće je da u slučaju pogrešnog izbora lijeka za suzbijanje boli nastane dodatno oštećenje raznih organskih sustava (5,6).

U ovom su članku prikazane smjernice za suzbijanje boli u bolesnika s različitim stadijima KBB-a, utemeljene na patofiziološkim zbivanjima, kliničkom očitovanju i intenzitetu boli.

AKUTNA BOL

Akutna bol je bol koja traje dok ozlijedeno tkivo ne zaciјeli. Prema Međunarodnom udruženju za proučavanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain*, IASP) akutna bol traje do tri mjeseca (7). Ima važnu biološku funkciju jer služi kao zaštita organizma od mogućih događanja koja bi mogla dovesti do ozljede (adaptivna bol). Osjećaj akutne boli je posljedica izravnog podražaja osjetnih neurona (nociceptora) koji su rasprostranjeni po cijelom tijelu. Somatska bol posljedica je mehaničkih, upalnih, toplinskih i kemijskih podražaja koju nociceptori primaju s površinskih organa (koža), a podražaji iz unutarnjih organa uzrok su visceralne boli. Oštećena tkiva otpuštaju vazoaktivne peptide poput supstancije P, neurokinina A ili proteina srodnog genu kalcitonina. Tvari koje se otpuštaju iz oštećenih tkiva kao što su vazoaktivni peptidi (npr. protein srodan genu kalcitonina, supstancija P, neurokinin A) i različiti posrednici (npr. adrenalin, bradikinin, prostaglandin E2, serotonin) koji mogu povećati osjetljivost perifernih nociceptora (8).

Intenzivna bol može u pojedinih bolesnika dovesti do aktiviranja autonomnog živčanog sustava (AŽS) koje se očituje ubrzanim pulsom i frekvencijom disanja, znojenjem, midrijazom, povišenim krvnim tlakom i tonusom mišića.

BOLNI PUT

Put širenja bolnog podražaja od mjesta nastanka do somatosenzornih regija u kori velikog mozga naziva se „bolni put“. On započinje podražajem koji registriraju nociceptori, putuje aferentnim živčanim vlaknima nociceptora do dorzalnog roga kralježničke moždine, a dalje se bol širi putem aferentnih vlakna koja oblikuju lateralni spinotalamički trakt u talamus. Iz talamusa se bolni podražaj širi talamokortikalnim putevima prema raznim dijelovima kore velikog mozga koji sudjeluju u percepciji boli (9).

Zbog opsežnih veza između različitih moždanih struktura koje sudjeluju u konačnom oblikovanju osjeta boli mogu se javiti neuroendokrina, srčano-krvožilna i/ili emocionalno-bihevioralna reakcija (npr. neugoda i strah).

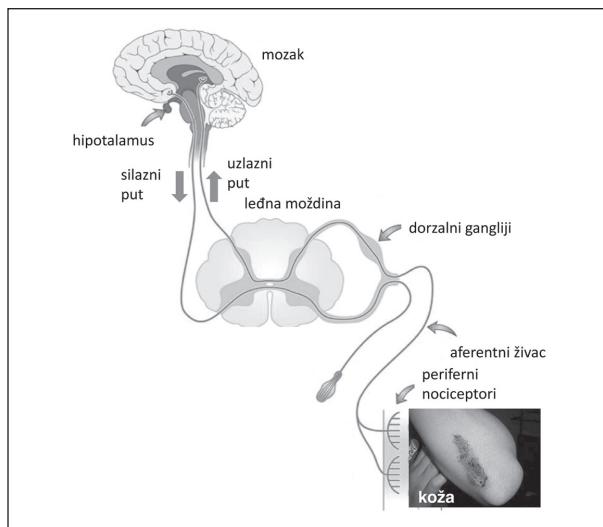
Sastavnice bolnog puta su: 1. transdukcija (pretvorba mehaničkog, kemijskog ili toplinskog podražaja u električnu aktivnost na razini nociceptora), 2. transmisija (prijenos akcijskog potencijala odnosno bolnih podražaja od nociceptora do somatosenzornog područja kore velikog mozga), 3. modulacija (mijenjanje

intenziteta senzornog signala) i 4. percepcija (interpretacija bolnih signala u mozgu i osvještenje bolnog podražaja) (10).

TRANSDUKCIJA

Transdukcija bolnih podražaja počinje s nociceptorima, perifernim, visoko specijaliziranim završetcima primarnih osjetnih vlakana koji reagiraju samo na bolne podražaje i provode ih u središnji živčani sustav. Nociceptori su široko rasprostranjeni po tijelu što znači da se nalaze u koži i potkožnom tkivu, pokosnicama, perihondriju, zglobovima, čahurama, tetivama, mišićnim fascijama, ovojnicama organa (moždanim ovojnicama, pleuri, perikardu, peritoneju), stijenci krvnih žila i sluznicu visceralnih organa. Razlikuju se s obzirom na vrstu štetnog podražaja na koji reagiraju i na vrstu aktiviranih aferentnih vlakana na podražaj (10). S obzirom na vrstu štetnog podražaja razlikujemo četiri vrste nociceptora: 1. mehanički nociceptori koji reagiraju na snažni mehanički pritisak, 2. toplinski nociceptori koji reagiraju na vrlo niske ($\leq 5^\circ \text{C}$) ili vrlo visoke temperature ($>45^\circ \text{C}$), 3. polimodalni nociceptori koji reagiraju na mehaničke, kemijske i toplinske podražaje i 4. tiki nociceptori koji su smješteni u unutarnjim organima, a provode bolni podražaj samo kod kemijskog podražaja i upale.

Akcijski potencijali stvoreni stimulacijom nociceptora prenose se perifernim živčanim sustavom aksonima osjetnih neurona perifernih živaca u dorzalne ganglije i stražnje korijene kralježničke moždine, gdje centralni završeci neurona tvore sinapse s neuronima stražnjih rogova i omogućavaju prijenos u mozak (sl. 1). Postoje dvije različite vrste aksona. Jedni se sastoje od tankih mijeliziranih $A\delta$ vlakana koja prenose mehaničke i toplinske podražaje brzinom 5–30 m/s te dovode do osjećaja oštре, jake, jasno lokalizirane boli. Intenzitet njihova odgovora na bolni podražaj proporcionalan je intenzitetu bolnog podražaja. Druga su nemijelinizirana C vlakna koja sporo ($<1 \text{ m/s}$) provode podražaj. Provode bol koja nastane nakon ozljede i koja je manje intenzivna i dugotrajna. Reakcija na bol temelji se na interpretaciji u specifičnim centrima u mozgu i posljedičnoj motornoj funkciji. Signal boli mogu modulirati neuromehanički posrednici (endogeni opioidi i monoamini odnosno serotonin i adrenalin) u različitim točkama segmentnih i descedentnih putova. Nadalje, emocionalni i psihološki čimbenici su ključni za doživljaj boli svakog pojedinca (10). Akutna bol se najčešće opisuje kao oštra ili probadajuća. Akutna somatska bol je obično lokalizirana, za razliku od visceralne boli. Akutna bol tipično prolazi unutar nekoliko dana ili tjedana.



Sl. 1. Put bolnog podražaja

TRANSMISIJA

Bolni podražaji putem različitih receptora i ionskih kanala na membrani nociceptora stvaraju električni naboj odnosno akcijski potencijal kojim se bolni podražaj prenosi A_δ i C vlakanicima do primarnih osjetnih neurona koji su smješteni u spinalnim ili trigeminalnim ganglijima, a nakon toga prenosi se prema središnjem živčanom sustavu (SŽS). Nakon prolaska kroz spinalni ganglij aferentna vlakna koja provode bolni podražaj završavaju u stražnjem rogu kralježničke moždine koji se sastoji od 6 slojeva. U kojem će sloju završiti živčana vlakna ovisi i o svojstvima samih vlakana (10). Prijenos impulsa u stražnjem rogu kralježničke moždine odvija se pomoću neurotransmitera i neuromodulatora. Neurotransmisi su kemijski posrednici koji sudjeluju u komunikaciji između neurona, a dijele se na ekscitatorske (glutamat, aspartat, supstanca P) i inhibitorске (gama aminomaslačna kiselina, GABA). Nadalje, mogu se podijeliti i na izravne (noradrenalin, nora-drenalin, dopamin) i neuromodulatore neurotransmitere (GABA, glutamat, aspartat). Neuromodulatori su tvari koje mijenjaju bolni signal, a takve kemijske supstancije u ljudskom organizmu su prostaglandini, bradikinin, histamin, slobodne masne kiseline, serotonin, neuropeptidi i već nabrojani neurotransmiteri (8,9). Iz stražnjeg roga kralježnične moždine bolni podražaj prenosi se aferentnim putovima, djelovanjem neurotransmitera i neuromodulatora prema mozgu. U prijenosu signala sudjeluje više aferentnih putova (spinothalamički, trigeminotalamički, spinomezencefalički, spinoretikularni, spinobulbarni i cervikotalamički put) koji prenose informaciju o boli iz različitih dijelova tijela u različite moždane strukture. Brojni signalni putovi omogućavaju doživljaj boli na nekoliko razina odnosno na somatosenzornoj, emocionalno-bihevioralnoj i neuroendokrinoj razini (8,9).

Većina bolnih impulsa iz talamusa putuje u primarnu i sekundarnu somatosenzornu koru velikog mozga kada dolazi do osještavanja (percepcije) osjeta boli. Afektivna (emocionalna) komponenta boli nastaje zbog projekcija bolnih signala iz talamusa i somatosenzornog korteksa u strukture limbičkog sustava (insula, prednji dio girusa cinguli) i medijalnog dijela frontalnog korteksa te direktnog puta (spinomezencefalički) preko kojeg bolni impulsi izravno dolaze do amigdala (jezgara limbičkog sustava). Spinohipotalamički, spinoparabrahioamigdaloidni i spinoparabrahiohipotalamični putevi sudjeluju u razvoju straha i obrambenom ponašanju (bihevioralni odgovor) u reakciji na bol. Povezanost primarnog somatosenzornog korteksa s asocijativnim područjima (stražnji parijetalni korteks) važna je za pamćenje i izbjegavanje bolnih podražaja u budućnosti (10).

Intenzivna bol može aktivirati spinohipotalamički put, a zbog veze između somatosenzornih područja i inzule bol može aktivirati i autonomni (simpatički) živčani sustav. Zbog aktiviranja srčano krvоžilnog sustava dolazi do porasta koncentracije kateholamina s posljedičnim porastom krvnog tlaka, tahikardijom, povećanjem potrebe miokarda za kisikom, hipoksije perifernih tkiva i povećanjem učestalosti nastanka duboke venske tromboze. Tahipneja, hiperventilacija i smanjenje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta pluća posljedica su aktiviranja dišnog sustava. Zbog porasta aktivnosti renina, angiotenzina, aldosterona, kortizola i antidiuretskog hormona može doći do zadržavanja vode, sistemskog edema i poremećaja ravnoteže elektrolita. Zbog aktiviranja metaboličkog sustava povećava se katabolizam i javlja se rezistencija na inzulin, a aktiviranje probavnog sustava povećava tonus sfinktera, smanjuje motilitet crijeva i može uzrokovati paralitički ileus. Nadalje, smanjen je protok krvi kroz splanhnički bazen (10).

MODULACIJA

Modulacija bolnih podražaja odvija se aktivacijom sustava za nadzor boli (analgezijski sustav) koji može smanjiti ili pojačati osjećaj boli. Događa se na tri glavne razine (analgezija radi aktivacije sive tvari oko akvedukta i periventrikularnih područja, kao i analgezija radi aktivacije velike jezgre rafe i retikularne paragiganteularne jezgre koje su smještene u moždanom deblu), a najjači modulatorni učinak događa se u stražnjem rogu kralježničke moždine. Manji dio inhibicije odigrava se na razini interneurona stražnjih rogova kralježničke moždine (noradrenergički put iz lokusa ceruleusa).

Važnu ulogu u modulaciji bolnog podražaja ima sustav endogenih opioida, koji ostvaruju svoj analgetski utjecaj izravno (povećanjem vodljivosti membrana

sekundarnih osjetnih neurona stražnjeg roga kralježnične moždine za ione kalija) i neizravno (inhibicijom otpuštanja ekscitacijskog neurotransmitera glutamata iz završetaka primarnih aferentnih nocicepcijskih vlakana (9,10).

PERCEPCIJA

Svjesni doživljaj boli zadnja je faza bolnog puta koja nastaje nakon projekcije živčanih vlakana koja prenose bolni podražaj u somatosenzorni korteks. Primarni somatosenzorni korteks ima prostornu organizaciju neurona (neuroni primaju bolne podražaje s obzirom na njihovu lokalizaciju u tijelu) (8,10).

KRONIČNA BOL

Za razliku od akutne boli koja traje do mjesec dana, kronična bol se nastavlja i nakon što je prošlo očekivano vrijeme oporavka od bolnog podražaja. To se vrijeme proteže najčešće na razdoblje od jednog do šest mjeseci (7). Brojne bolesti i poremećaji mogu dovesti do kronične boli (npr. ozljede, upale, migrena, metaboličke (šećerna bolest) i zarazne (herpes) te zločudne bolesti) (tablica 1). Kroničnu bol možemo podijeliti na nociceptivnu i neuropatsku. Nociceptivna bol nastaje zbog trajno prisutnog bolnog podražaja koji se živcima prenosi do centra za bol u središnjem živčanom sustavu. Pri oštećenju tkiva akutna infiltracija upalnih stanica i njihovo okruživanje upalne reakcije podražuju nociceptore i uzrokuju upalnu bol (11). Vjeruje se da bol u upali služi za smanjivanje pokretljivosti i daljnog stresa ozlijedenog područja do njegovog potpunog cijeljenja.

Tablica 1.
Patofiziološki mehanizmi kronične boli

Patofiziologija	Bolest ili ozljeda
Trajna aktivacija nociceptora	Ozljeda tkiva
Trajna periferna osjetljivost	Kronična upala ili ozljeda tkiva
Trajna ektopijska izbjivanja u nociceptorima	Oštećenje vlakana i ganglija stražnjih korjenova
Trajna centralna osjetljivost	Trajna periferna osjetljivost, periferno ektopijsko izbjavanje ili dugotrajne promjene neurona
Povećano silazno promicanje	Sekundarna hiperalgezija tijekom upale
Gubitak inhibicije (segmentne ili silazne)	Smanjenja funkcija lokalnih GABA i glicinergičkih neurona
Promjene grada neurona i sinaptičkih veza	Stvaranje simpatičkih vlakana spinalnih ganglija

GABA - gama-maslačna kiselina

Neuropatska bol je bol koja nastaje kao izravna posljedica oštećenja ili bolesti koja utječe na somatosenzorni sustav. Za neuropatsku bol se smatra da uključuje povećanu perifernu ili središnju osjetljivost ili oboje. Periferno povećanje osjetljivosti je proces u kojem obnovljena C-vlakna oštećenih aksona razvijaju povećanu podražljivost i osjetljivost na različite mehaničke, kemijske ili toplinske podražaje. Središnje povećanje osjetljivosti odnosi se na povećanje opće podražljivosti neurona stražnjih rogova kralježničke moždine što je posljedica ozljede perifernih živaca. Hiperpodažljivost neurona kralježničke moždine pripisuje se povećanoj pozadinskoj aktivnosti neurona, osjetljivosti osjetnih živaca i aktivnosti pri odgovoru na štetno djelovanje. Drugi mehanizmi neuropatske boli uključuju spontano okidanje neurona višeg reda uz prisutnost oštećenog ili prekinutog perifernog osjetnog puta (npr. dijabetička neuropatija, fantomska bol), razvoj abnormalnih električnih komunikacija putem susjednih demijeliniziranih aksona, gubitak inhibitorne međuneuronske aktivnosti ili otpuštanje neuropodažajnih tvari iz gljiva stanica (10,12). Simpatička bol povezana je sa složenim regionalnim bolnim sindromom (refleksna simpatička distorfija), u kojem bolni podražaj može potaknuti autonomnu aktivnost istog dermatoma kralježničke moždine (13).

Postoje bolni sindromi koje za sada nije moguće patofiziološki objasniti. Obično imaju neuropatske karakteristike, ali im nedostaju poznata ozljeda ili disfunkcija živčanog sustava da bi ih se moglo smatrati neuropatskom boli. Ova stanja su svrstana kao ne-neuropatski bolni sindromi (npr. miofajjalna glavobolja, fibromialgija, kronična bol u leđima i vratu (14) (tablica 2).

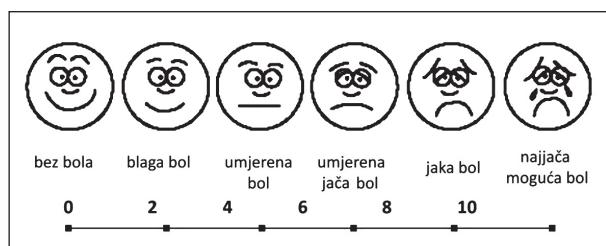
Za razliku od akutne, etiologiju kronične boli obično nije jednostavno utvrditi na temelju fizikalnih znakova. Općenito, ukupni obrazac kvalitete boli i njezina prostorna obilježja u kroničnim bolnim stanjima znajući se razlikuju između neuropatske i ne-neuropatske boli. Bolesnici s perifernom neuropatskom boli za razliku od bolesnika s ne-neurotskom boli imaju znajući izraženiji osjet topline, hladnoće, svrbeža i površinske boli, a manje izraženu tupu i duboku bol (15).

Tablica 2.

Simptomi čestih neuropatskih i ne-neuropatskih bolnih sindroma

Bolni sindromi	Značajke boli
Neuropatski bolni sindrom	
Bol nakon moždanog udara	Probadajuća i žareća bol. Gubitak osjećaja za toplinu i hladnoću
Neuralgija trigeminusa	Povremeni grčevi i blaga do snažna bol u području inervacije trigeminalnog živca
Ishijas	Bol može biti blaga do ostra, a ima karakter probadanja i žarenja. Širi se iz lumbalne kralježnice preko stražnjice do potkoljenice. Može ju pratiti slabost ili ukočenost mišića zahvaćenog područja
Kompleksna regionalna bol	Intenzivna bockajuća ili žareća bol praćena edmom, promjenom boje i topline kože zahvaćenog područja (koje je preosjetljivo na dodir). Nenormalno znojenje
Dijabetička neuropatijska	Ukočenost i / ili peckajuća bol u okrajinama udova
Fantomska bol udova	Osjećaji hladnoće, topline, svrbeža ili peckanja
Ne-neuropatski bolni sindromi	
Kronična tenzijska glavobolja	Osjećaj snažne boli i napetosti u čelu i sljepočicama
Kronična migrena	Kronična, pulzirajuća glavobolja koja može biti povezana s mučninom i/ili povraćanjem
Kronična bol vrata i leđa	Kronična tupa ili ostra bol koja može biti povezana s mišićnim grčevima
Fibromialgija	Difuzna mišićna bol povezana s napetosti mišića, umorom i poremećajima spavanja. Pritisak može potaknuti žarišnu bol
Bolni sindrom mišića lica	Stalna duboka bol koja se širi u vidu kontrakcija iz žarišta (čvorova) koji se mogu nalaziti u bilo kojem mišiću skeleta

Procjena intenziteta boli jednako je važna (zbog određivanja vrste terapije) kao i prosudba o kroničnosti i kvaliteti boli. Postoje tri načina za procjenu intenziteta boli: verbalni, brojčani i vizualno-analogni. Alati koji se danas najčešće rabe za procjenu intenziteta boli su verbalni McGillov upitnik za bol (*McGill Pain Questionnaire*), vizualna Wong-Bakerova ljestvica (*Wong-Baker faces*) i brojčana ljestvica (ljestvica mjerena uređena prema rastućem redoslijedu) boli (od 0 do 10). McGillov upitnik za bol sastoji se od 20 skupina riječi koje se upotrebljavaju za opisivanje učestalosti i intenziteta boli. One su podijeljene u četiri glavne skupine kako bi se opisale osjetne kvalitete (npr. treperenje, štipanje, svrbež, tupost), učinci (npr. umarajuća, zastrašujuća, podla, zasljepljujuća), ukupna procjena (npr. dosadna, intenzivna, nepodnošljiva) i druga obilježja (npr. zračenja, čvrsta, hlađeća, koja izaziva mučninu). Maksimalnih 78 bodova znači najjaču bol (16). Wong-Bakerova ljestvica lica sastoji se od crteža lica koja izražavaju različita ne-bolna i bolna stanja (sl. 2). Posebno je korisna u procjeni boli kod djece i osoba sa oslabljenom govorom komunikacijom. Brojčana ljestvica koja se sastoji od raspona brojeva (tipično od 0 do 10), gdje 0 označava izostanak boli, a 10 najtežu zamislivu bol. To je jedan od najšire korištenih sustava (17).



Sl. 2. Ljestvica lica koja trpe bol. Primjenjuje se uglavnom kada je riječ o ocjeni boli u male djece, ali može biti korisna i za osobe s mentalnim poremećajima ili nepismene osobe.

PRELAZAK AKUTNE U KRONIČNU BOL

Većina, ako ne i svi, bolesnici u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) osjetit će u jednom trenutku bol povezanu s njihovim ozljedama (operacije, traume i opekline), zločudnom bolesti ili invazivnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima. Neizlječena akutna bol u oko 27 % teških bolesnika koji su liječeni u JIL-u može kasnije rezultirati s kroničnom boli i postraumatskim stresnim poremećajem. Analiza kvalitete života bolesnika pokazala je da su pacijenti liječeni u kirurškom JIL-u, a posebno oni s opeklinama, imali umjerenu do jaku tjelesnu bol jednu godinu nakon ozljede. Dugo-trajnija praćenja bolesnika liječenih u JIL-u nakon velikih operacija pokazala su da je i dvije godine nakon kirurškog zahvata oko 60 % ispitanika imalo umjerene do teške smetnje pri obavljanju normalnih aktivnosti. U 56 % bolesnika radilo se o bolnim stanjima, često u kombinaciji sa slabijom pokretljivosti (18). Jedno nedavno istraživanje pokazalo je veliku učestalost i nelagodu u 57 % bolesnika osam godina nakon otpusta iz kirurškog JIL-a (19). Bez obzira na metodološke razlike među istraživanjima razvidno je da mnogi bolesnici koji su tijekom liječenja u JIL-u imali akutnu, nakon određenog vremena razviju kroničnu bol.

Periferni neuroni (nociceptori) su osjetljivi na neugodne podražaje i služe za otkrivanje potencijalno štetnih mehaničkih, kemijskih i toplinskih podražaja. Povećana osjetljivost njihove membrane najčešće je posljedica promjene kemijskog sastava u njihovom okruženju, a ona je uglavnom posljedica upale. Brojnost makrofaga u području ozljede ima izravni utjecaj na težinu neuropatske boli. Aktivirani nociceptori, ali i druge stranice koje su se infiltrirale u područje ozljede (npr. trombociti, mastociti, makrofagi i stanice endotela) otpuštaju različite posrednike upale (citokine, neuropeptide, histamin, bradikinin, prostaglandin, supstancu P). Te se tvari vežu za receptore perifernih završetaka nociceptora što povećava njihovu osjetljivost. Nadalje, brojni citokini poput IL-1 β , IL-6 i tumorskog faktora nekroze (TNF- α), aktiviraju imunosni sustav koji može djelovati na funkciju živaca i povećati osjet boli. Histamin može izravno aktivirati

C vlakna, a bradikinin C i A_δ vlakna. Nadalje, posrednici upale mogu pojačati upalu i edem tkiva, te izazvati daljnju aktivaciju nociceptora. Na taj način periferna senzitizacija dovodi do hiperalgezije (pojačanog osjeta boli nakon podražaja koji inače nije posebno bolan) (20). U fiziološkim uvjetima riječ je o pojavi koja sprječava daljnje oštećenje tkiva, ali može nastati i u patološkim uvjetima (kronična bol, neuropatska bol).

Primjena nesteroidnih antireumatika (npr. indometacina), ako ne postoji kontraindikacija za njihovu primjenu (aktivni želučani vrijed, problemi sa zgrušavanjem krvi ili oštećena funkcija bubrega) može smanjiti utjecaj posrednika upale i smanjiti mogućnost nastanka kronične boli (14).

Periferne aksonalne grane nociceptora prenose podražaje s periferije do ganglija koji se nalaze izvan leđne moždine i centralne aksonalne grane koji prenose podražaje od ganglija do leđne moždine. Tijela stanica perifernih nociceptora koje prenose podražaje iz tijela smještena su u stražnjim gangijima, dok se u trigeminalni ganglij prenose podražaji s usta i lica. Nakon ozljede ili ako se nađu u okružju upale, senzorni živci mogu postati preosjetljivi. Nadalje, povećanoj osjetljivosti senzornih živaca može doprinjeti ozljeda ili upalom potaknuto otpuštanje citokina i čimbenika rasta iz dendritičnih, endotelnih i imunosnih stanica iz okružja stražnjih ganglija. Aktiviranje za citokine u stražnjim gangijima dovodi do otpuštanja supstancije P i kalcitoninskog peptida koji izazivaju osjećaj боли. Ove promjene mogu postepeno dovesti do depolarizacije membrane dorzalnih ganglija i ubrzanog odašiljanja signala iz dorzalnih ganglija u leđnu moždinu. Pravovremena prevencija upale može spriječiti pokretanje proupatnih supstancija i nastanak boli (21).

Centralna senzitizacija je patološka hiperaktivnost centralnih neurona koja nastaje zbog izravnog oštećenja ili bolesti središnjeg živčanog sustava, kao i zbog hiperreaktivnog podraživanja perifernog živčanog sustava (nociceptora). Trajni podražaj neurona spinotalamičkog puta u stražnjem rogu kralježničke moždine dovodi do aktivacije N-metild-aspartat (NMDA) receptora na njihovim membranama. Aktivirani NMDA receptori smanjuju prag podražaja neurona s posljedičnom hiperalgezijom i alodinijom (bol nakon podražaja koji inače nije bolan). Prijenos bolnog podražaja u sekundarnom neuronu osjetnog moždanog puta može povećati i do 20 puta.

Ektopična neuronska izbijanja nastaju duž oštećenih i neoštećenih aksona u ganglijskim stanicama stražnjih korijenova zbog poremećaja u ekspresiji natrijskih i kalijevih kanalića, te posljedične patološke provodljivosti neurona.

Reorganizacija centralnog somatosenzornog puta može nastati kao posljedica dugotrajne neurogene upale. Dolaže do molekularnih promjena (pojačane aktivacije i ekspresije NMDA receptora) u centralnim živčanim stanicama somatosenzornog puta koje na taj način postaju pretjerano ili spontano aktivne. Nadalje, dugotrajni bolni podražaji s periferije mogu dovesti do proširenja receptivnih polja u dorzalnim rogovima kralježničke moždine i na taj način povećati brojnost bolnih signala prema talamusu i somatosenzornom korteksu (10,22).

Primarna senzorna degeneracija nije u potpunosti objašnjena, a odnosi se na pojavu bolnih senzacija u području gubitka osjetnih neurona i prekida u prijenosu bolnih signala. Descendentna senzitizacija (dezinhibicija) je pojam koji se odnosi na patološko smanjenje endogene inhibicije (GABA neurotransmitera) i smanjenje djelovanja interneurona u kralježničkoj moždini čime se pojačava fenomen centralne senzitizacije. Mikroglija također sudjeluje u nastanku kronične boli. Aktivira se posrednicima upale, povećava koncentraciju glutamata i potiče hiperaktivnost neurona stražnjeg roga kralježničke moždine. Važno je istaknuti da svi navedeni fenomeni postoje pri ozljedi i cijeljenju oštećenog tkiva. Međutim, nakon zacijeljenja ozljede postepeno se smanje osjećaj boli, hiperalgezija i alodinija. Smatramo da je bol kronična (trajna) ako postoji i nakon nestanka ozljede tkiva (10).

LIJEĆENJE BOLI

Optimalno zbrinjavanje boli zahtijeva multidisciplinski pristup koji uključuje farmakološke i nefarmakološke intervencije, a odabir metode ovisi o etiologiji (trauma, ekspanzivni procesi, degenerativne promjene, infekcija, idiopatska bol i dr.), vrsti (nociceptorska, neuropatska, psihogena), intenzitetu (blaga, umjereni, jaka) i trajanju boli (akutna, kronična).

Lijekovi

Svjetska zdravstvena organizacija ustanovila je 1986. god. uputu temeljenu na dokazima, koja razlikuje 3 stupnja boli (tablica 3). Prema toj uputi razlikuju se blagi (1–3 od 10 stupnjeva boli), umjereni (4–6 od 10 stupnjeva boli) i vrlo teški (7 ili više od 10 stupnjeva boli) stupanj boli, što vrijedi i za bolesnike s KBB-om i uremijom (23). Farmakološka intervencija „prvog koraka“ za blagu bol obično uključuje uporabu ne-opiodnih analgetika, uključujući acetaminofen i nesteroидne protuupalne lijekove (NSPL). Za umjerenu bol „drugi korak“ može se rabiti opioide niskog potencijala (kodein, oksikodon, hidrokodon i dihidrokodin) i tramadol. Za jaku bol „treći korak“ omogućava dodavanje snažnih opioida (morfij, hidromorfon, metadon i fentanil). Na bilo kojem koraku na ljestvici upravlja-

nja bolom, dozvoljena je dodatna terapija usmjerenja prema specifičnoj etiologiji boli. Radi se o antidepresivima za razna kronična neuropatska i ne-neuropatska bolna stanja, kortikosteroidima kratkog djelovanja,

antikonvulzivima i antidepresivima za neuropatsku bol, bisfosfonatima za bolove u kostima, mišićnim relaksansima za mišićno-koštanu bol ili grčeve i ribljem ulju za upalna stanja (14,22,24) (tablice 4 i 5).

Tablica 3.

Postupni pristup liječenju nociceptivne boli u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega

Intenzitet boli	Izbor lijekova za liječenje bolesnika koji nemaju KBB	Izbor lijekova za liječenje bolesnika s KBB-om
Blagi	Ne-opioidni lijekovi: terapija izbora su NSPUL, acetil salicilna kiselina i acetaminofen (najmanja djelotvorna doza)	Treba dati prednost acetaminofenu (najmanja djelotvorna doza). NSPUL i COX-2 inhibitori imaju podjednako negativan učinak na protok krvi kroz bubrege. Treba rabiti NSPUL kratkog djelovanja. Prema potrebi treba rabiti lokalne anestetike. Treba razmotriti uporabu sulindaka ili salsalata. Treba izbjegavati istovremeno uzimanje lijekova koji imaju negativni utjecaj na hemodinamiku (npr. inhibitori renina, ACEi, BRA i kontrastna sredstva za angiografiju). Kod deplekcije tekućine treba izbjegavati uporabu NSPUL-a.
Umjereni	Ne-opioidi ± koanalgetici ± slabi opioidi: kodein, dihidrokodein, hidrokodon, tramadol	Treba razmotriti liječenje tramadolom Bolesnicima s uznapredovalim KBB-om ne treba prepisati kodein i dihidrokodein. Opioidi: mogućnost kumuliranja toksičnih metabolita
Teški	Ne-opioidi ± koanalgetici ± srednji do snažni opioidi: fentanil, morfin, hidromorfon, metadon, levorfanol i oksikodon	Preporuka: metadon ili fentanil; preporuča se smanjenje doze i učestalosti uzimanja lijeka Fentanil – upozorenje: kod neprimjerenog doziranja lijek može uzrokovati za život opasnu depresiju disanja Kodein i dihidrokodein ne treba preporučiti bolesnicima s uznapredovalim KBB-om

ACEi - inhibitori enzima angiotenzinaze; BRA - blokatori receptora za angiotenzin; KBB - kronična bolest bubrega; COX-2 - selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2; NSPUL - nesteroidni protu-upalni lijekovi

Tablica 4.

Farmakološko liječenje najčešće ne-neuropatske boli

Ne-neuropatski bojni sindromi	Izbor ne-opioidnih lijekova
Kronična tenzijska glavobolja	NSPL (npr. aspirin, acetaminofen, ibuprofen i naproksen) TCA (npr. amitriptilin, doksepin i nortriptilin) Mišićni relaksansi (npr. ciklobenzaprin, orfenadrin citrat, baklofen i tizanidin)
Kronična migrena	Antidepresivi: TCA, SIPP (npr. fluoksetin, sertralin i citalopram), IPPSN (npr. duloksetin i venlafaksin) Antihipertenzivi: beta-blokatori (npr. propranolol, metoprolol, timolol, nadolol, atenolol i bisoprolol); Blokatori kalcijevih kanala (npr. amlodipin, diltiazem i verapamil) Antikonvulzivi (npr. topiramat i gabapentin)
Kronična bol vrata i leđa	NSPL
Fibromialgija	TCA (npr. amitriptilin i ciklobenzaprin), SIPP (npr. duloksetin i milnacipran), IPPSN (npr. fluoksetin, sertralin i paroksetin) Antikonvulzivi (npr. gabapentin i pregabalin), mišićni relaksansi, tramadol
Bolni sindrom mišića lica	NSPL, COX-2 inhibitori Ograničeni dokazi: tizanidin, benzodiazepini, tiokolhikosid (kompetitivni GABA antagonist i agonist glicina koji ima protuupalno i analgetičko djelovanje, a služi i kao releksans mišića) Ograničena učinkovitost: diklofenak (gel) i flasteri s lidokainom

GABA - gama-maslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*); IPPSN - inhibitori ponovne pohrane serotoninu i neuroepinefrina; NSPL - nesteroidni protuupalni lijekovi; SIPP - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninu; TCA - triciklički antidepresivi

Tablica 5.

Farmakološko liječenje najčešćih neuropatskih bonih sindroma

Neuropatski bojni sindromi	Izbor ne-opioidnih lijekova
Bol nakon moždanog udara	Rani stadij: NSPL, mišićni relaksansi Antikonvulzivi (pregabalin i gabapentin), TCA, IPPSN (npr. duloksitin i venlafaksin)
Trigeminalna neuralgija	Antikonvulzivi (npr. karbamezapin i gabapentin), TCA (npr. amitriptilin i nortriptilen), razmotriti baklofen
Ishijas	NSPL, kortikosteroidi (kratkotrajno) Mišićni relaksansi Antidepresivi za blazu bol u leđima
Kompleksna regionalna bol	Antikonvulzivi (npr. gabapentin, pregabalin i karbamazepin), TCA (npr. amitriptilin i nortriptilen) Ostala terapija: kratkotrajno liječenje kortikosteroidima, bisfosfonati za smanjenje boli u bolesnika koji nisu imali moždani udar
Dijabetička neuropatija	Pregabalin, gabapentin i natrijev valproat Antidepresivi (npr. amitriptilin, venlafaksin i duloksentin) Za lokaliziranu bol mogu se prepisati kapsaicin (krema) i transdermalni lidokain (flaster)
Fantomská bol udova	NSPL i acetaminofen Antikonvulzivi (npr. karbamezapin, gabapentin i pregabalin) Antidepresivi ((npr. amitriptilin, nortriptilin i mitrazapin) Ostali lijekovi: memantin, beta-blokatori i blokatori kalcijskih kanala

IPPSN - inhibitori ponovne pohrane serotoninu i neuroepinefrina; NSPL - nesteroidni protuupalni lijekovi; TCA - triciklički antidepresivi

Acetaminofen (paracetamol)

Acetaminofen je lijek s jakim analgetskim i antipiretskim djelovanjem i slabim protuupalnim djelovanjem. Mehanizam djelovanja još nije u potpunosti objašnjen, ali dosadašnja istraživanja upućuju da je riječ o inhibitoru izoenzima ciklooksigenaze - COX-3, a moguće i COX-1 i COX-2 preko kojih smanjuje sintezu prostaglandina E. Dostupan je u gotovo svim farmaceutskim pripravcima – tabletama, kapsulama, sirupu, supozitoriju i intravenskim otopinama, a dolazi i u kombiniranim pripravcima s kodeinom, dihidrokodeinom, kofeinom, fenilefrinom i tramadolom. Analgetski učinak nakon oralne primjene započinje za 11 minuta, a maksimalno je djelotvoran za otprilike 30 do 60 minuta. Učinkovit je u liječenju blage do umjereno jake boli. Acetaminofen se inaktivira u jetri konjugacijom u glukuronide ili sulfate, dok se manji dio lijek nepromijenjen izlučuje putem bubrega. Poluvijek eliminacije iznosi između dva do četiri sata.

Acetaminofen se, s opioidima ili bez opioida, može rabiti u bolesnika s KBB-om zbog njegovih protuupalnih i analgetskih učinaka. Ranije se smatralo da je acetaminofen najsigurniji nenarkotični analgetik u bolesnika s KBB-om, ali su novija istraživanja pokazala da i on može biti nefrotoksičan, ako se daje u trajno visokim dozama. Treba razmotriti minimaliziranje doze i učestalosti uzimanja acetaminofena, posebno u bolesnika s GF <10 mL/min/ 1,73 m² (npr. povećanje intervala doziranja na svakih 6 do 8 sati) (25,26).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPL)

Nesteroidni protuupalni lijekovi su skupina lijekova koja ima protuupalno, analgetsko i antipiretsko djelovanje. Analgetsko djelovanje uglavnom ostvaruju putem perifernih mehanizama, odnosno neselektivnom inhibicijom COX-1 i COX-2, dok novija istraživanja pokazuju i moguć centralni učinak djelovanjem preko kralježničke moždine. Uporabom ove skupine analgetika u nižoj dozi dolazi do inhibicije COX-2 čime se smanjuje stvaranje prostaglandina i osjetljivost nociceptora na posrednike upale pa su učinkoviti u liječenju blage do umjerene boli somatskog podrijetla. U višim dozama pokazuju protuupalno, a time i daljnje analgetsko djelovanje zbog smanjenja vazodilatacije i edema. Nesteroidni protuupalni lijekovi se uglavnom inaktiviraju u jetri, a izlučuju putem bubrega i manjim dijelom putem žući. Poluvrijeme eliminacije lijekova iz ove skupine analgetika je otprilike između dva do četiri sata.

Nuspojave NSPL-a uglavnom su posljedica inhibicije izoenzima ciklooksigenaze COX-1, a njihova se incidencija povećava s povećanjem doze i dobi bolesnika. U bolesnika s KBB-om mogu prouzročiti brojne nuspojave. Imaju izravni nefrotoksični učinak koji je posljedica inhibicije prostaglandina, a očituje se va-

zokonstrikcijom krvnih žila bubrega i posljedično smanjenom glomerularnom filtracijom (GF). U nekih bolesnika mogu uzrokovati nastanak intersticijskog nefritisa, membransku glomerulopatiju, akutnu ili kroničnu papilarnu nekrozu s teškim kliničkim posljedicama (27). Poznat je njihov hipertenzivni učinak (28). Ako je neophodna primjena NSPL-a treba izabrati lijek (npr. sulindac ili salsalat) s manjim učinkom na bubrežnu i sistemsku hemodinamiku. Treba izbjegavati primjenu NSPL-a dugog djelovanja zbog produženog učinka na GF (29). Bolesnicima koji uzimaju NSPL treba omogućiti primjereni unos tekućine, te po mogućnosti izbjjeći istovremeno liječenje s drugim nefrotoksičnim lijekovima i (ako je moguće) izlaganje nefrotoksičnom kontrastu koji se rabi u angiografiji (30).

Ako je potrebna uporaba NSPL-a, treba razmotriti primjenu acetilsalicilne kiseline (aspirina), koji ima najmanje štetnih učinaka na GF (10).

Selektivni inhibitori COX-2 uzrokuju slične nuspojave kao i NSPL što uključuje stvaranje edema, pogoršanje već postojeće hipertenzije i akutno oštećenje bubrega. U bolesnika s od prije poznatim zatajivanjem srca COX-2 i NSPL mogu se primijeniti samo s velikim oprezom zbog moguće hipervolemiјe (zbog pogoršanja funkcije bubrega).

Tramadol

Tramadol pripada u skupinu opioida, ali za razliku od ostalih, ima dvojno djelovanje (slab agonist opioidnih receptora i inhibitor ponovnog unosa noradrenalina i serotonina). Zbog drugačijeg mehanizma djelovanja pri njegovoj primjeni slabije su izražene nuspojave tipične za opioide kao što su sedativno djelovanje, depresija disanja i konstipacija, dok je incidencija mučnine i povraćanja podjednaka. Dostupan je u obliku tableta (često u kombinaciji s paracetamolom), kapsula, kapi za oralnu primjenu te za parenteralnu primjenu (supkutano, intramuskularno, intravenski).

Tramadol se uglavnom rabi u bolesnika s KBB-om za suzbijanje umjerene boli, a zbog dodatnog učinka koji ostvaruje inhibicijom ponovnog unosa noradrenalina i serotonina koristan je u liječenju neuropatske boli. Nije poznat njegov nefrotoksični učinak, ali treba imati u vidu da je eliminacija lijeka usporena u bolesnika s uznapredovalim KBB-om (GF<30 mL/min/L,73 m²). Aktivni metabolit tramadola, O-demetyl tramadol, stvara se u jetri i izlučuje bubrežima. Prosječno poluvrijeme izlučivanja O-demetyl-tramadola je oko 5 sati, ali može biti udvostručeno u bolesnika s uznapredovalim KBB-om (31). Više razine ovog metabolita u krvi mogu uzrokovati depresiju disanja i smanjiti razinu praga konvulzija u bolesnika s KBB-om. Maksimalna doza tramadola za bolesnike s uznapredovalim KBB-

om ne smije biti veća od 100 mg svakih 12 sati, a dijalizirani bolesnici s uremijom mogu dobiti tramadol u dozi od 50 mg na usta dva puta/dan.

Ostali opioidi

Većina opioida koji se rabe za suzbijanje umjerene i teške boli prolazi biotransformaciju u jetri i izlučivanje metabolita putem bubrega. U bolesnika s težim stadijem KBB-a može doći zbog nedovoljnog bubrežnog izlučivanja aktivnih i toksičnih metabolita morfija, oksikodona i propoksifena do hipotenzije kao i duboke depresije središnjeg živčanog sustava i disanja (32). Osim toga, pri uporabi visokih doza morfija, hidromorfona, meperidina, fentanila i diamorfina mogu nastati ozbiljne neurološke komplikacije (mioklonus i konvulzije) (31,33,34). Zbog toga bolesnike s KBB-om treba liječiti s manjim dozama opioida. To posebno vrijedi za bolesnike s vrlo teškim stadijem KBB-a ($GF < 10 \text{ mL/min/L}, 73 \text{ m}^2$) u kojih doza opioida mora biti manja od uobičajene za 75 %.

Morfin je opioid s kojim se uspoređuju farmakokinetika svojstva i učinkovitost svih ostalih opioida. Naime, 10 mg morfija primjenjenog na usta je zlatni standard s kojim se uspoređuje jačina i trajanje analgetskog učinka svih slabih opioida, dok ista doza primjenjena parenteralno služi za uspoređivanje jačine i trajanja analgetskih učinaka jakih i slabih opijata. Uporaba morfina se ne preporuča u dijaliziranih bolesnika i bolesnika s $GF < 30 \text{ mL/min/L}, 73 \text{ m}^2$ zbog akumuliranja toksičnih metabolita (morfin-6-glukuronid i morfine-3-glukuronid) (tablica 6).

Tablica 6.

Preporuka za smanjenje doze morfina u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega ili akutnim oštećenjem bubrega

KBB i AOB - stadiji	Početna doza morfina* (uzimanje na usta)
KBB stadij 3 ili AOB stadij 1	10 mg/sat
KBB stadij 4	5 mg/sat
KBB stadij 5 ili AOB stadiji 2 i 3	2,5 mg/sat

*Kod parenteralnog davanja lijeka potrebno je smanjiti dozu morfina za 50 %. AOB - akutno oštećenje bubrega; KBB - kronična bolest bubrega

Metadon i fentanil mogu se rabiti za suzbijanje jake boli u bolesnika s KBB-om. Metadon se metabolizira u jetri, a njegov glavni metabolit se izlučuje uglavnom putem probavnog sustava, a manje bubrežima (35). Fentanil, snažan sintetski opioid ima isti metabolički i ekskretorni put kao drugi opioidi, ali njegovi metaboliti nisu toksični (36). Transdermalna upotreba fentanila pogodna je za suzbijanje teške, kronične boli.

Nakupljanje aktivnih oblika hidromorfona (hidromorfon-3-glukuronid) može izazvati neurotoksične simptome (mioklonus, delirij, grčeve) zbog čega je u

bolesnika s KBB-om potrebno prilagoditi dozu lijeka. Doza od 4 mg hidromorfona uzeta na usta u bolesnika s KBB-om i GF-om od 40 do 60 $\text{mL/min/L}, 73 \text{ m}^2$ ili $< 30 \text{ mL/min/L}, 73 \text{ m}^2$ može povećati izloženost djelovanju metabolita za dva odnosno 3 puta.

Oksikodon je jaki opioid (dva puta potentniji od morfina) koji se rabi za liječenje umjerene do jake boli. Primjenjuje se na usta (često u kombinaciji s paracetamolom), rektalno, parenteralno i epiduralno. Može se rabiti u bolesnika s KBB-om, ali uz pozornu kontrolu, jer se njegov toksični metabolit oksimorfon akumulira i može izazvati ozbiljne nuspojave. U bolesnika s KBB-om potrebno je prilagoditi dozu lijeka.

Oksimorfon u bolesnika s KBB-om i GF-om $< 50 \text{ mL/min/L}, 73 \text{ m}^2$ potrebno je smanjiti dozu lijeka za 50 %.

Bubrežni klirens hidrokodona je oko 25 %, što znači da je u bolesnika sa srednjim do teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno smanjiti dozu lijeka za 50 %.

Tapentadol ne treba davati bolesnicima s $GF < 30 \text{ mL/min/L}, 73 \text{ m}^2$.

Kodein je opioid čiji je analgetski potencijal manji od 20 % analgetskog potencijala morfina, a njegov se učinak ne poboljšava povećanjem doze lijeka. U bolesnika s KBB-om dolazi do nakupljanja metabolita kodein-6-glukuronida što može dovesti do teških nuspojava (narkolepsije, zatajenja disanja, bitnog smanjenja krvnog tlaka i smrti). Ne treba ga davati bolesnicima s KBB-om.

Za dihidrokodein vrijede iste preporuke kao za kodein.

Meperidin je kratkodjelući opioidni agonist kojemu je analgetска potentnost slična kodeinu. Zbog neurotoksičnosti je kontraindiciran u bolesnika s KBB-om.

Buprenorfín se metabolizira u jetri. Ima relativno blagi analgetski učinak i može se rabiti u bolesnika s uznapredovalim KBB-om i uremijom. Nije potrebno prilagođavanje doze, ali ipak treba biti oprezan.

Koanalgetici

Koanalgetici ili pomoćni analgetici su lijekovi čija primarna indikacija nije liječenje boli, ali se njihova uporaba pokazala učinkovitom u postizanju zadovoljavajuće analgezije. Najčešće korišteni koanalgetici su antidepresivi, antiepileptici, agonisti NMDA antagonisti, botulinski toksin, miorelaksansi, lokalni anestetički i kortikosteroidi.

Antidepresivi

Antidepresivi koji se najčešće rabe kao koanalgetici su triciklički antidepresivi (amitriptilin, doksepin, imi-

pramin, nortriptilin i dispramin) i selektivni inhibitori ponovnog unosa serotoninina i noradrenalina (duloksetin i venlafaksin). Analgetski učinak antidepresiva primarno je zbog blokade ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina povećavajući tako njihovu razinu, a time pojačavajući aktivaciju descendantnih inhibitornih neurona, iako su danas poznati i brojni drugi mehanizmi, koji stvaraju antinociceptivni efekt. Periferne bolne senzacije dolaze u mozak preko descendantnih putova prijenosa boli u leđnoj moždini, a silazni putovi moduliraju ove signale, inhibiraju prijenos boli i djeluju kao endogeni analgetski sustav. Serotonin i noradrenalin su ključni modulatori u silaznim putovima boli, uz važnu ulogu glutamata, opijatnog sustava i dr. Abnormalnosti u serotoninergičkom i noradrenergičkom sustavu koje dovode do depresije mogu utjecati i na funkcioniranje silaznih inhibitornih putova odnosno percepцију boli. Brojni eksperimenti ukazuju da antidepresivi mogu inducirati oslobođanje endogenih opioidnih peptida (važan delta opioidni receptor), a moždani neurotrofni faktor, koji se povećava liječenjem antidepresivima, utječe na regulaciju raspoloženja i percepцијu boli (37).

Riciklički antidepresivi (TCA) često se koriste kod neuropatske boli. Analgetski učinak TCA neovisan je o prisutnosti depresije, javlja se uz niže doze i s ranijim nastupom djelovanja. Brojna su istraživanja i klinička praksa ukazali na učinkovitost TCA, amitriptilina. Međutim, taj lijek ima brojne nuspojave (sedacija, konstipacija, suha usta, retencija urina, posturalna hipotenzija, tahikardija, srčanokrviožilne nuspojave i dr.). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina (SIPPS), dezipramin i nortriptilin općenito su podnjošljiviji i sigurniji od TCA, ali nisu tako učinkoviti u uklanjanju kronične boli kao TCA, pa njihova primjena ima smisla samo onda ako je bol simptom u sklopu depresivnog poremećaja. Potrebno je paziti na moguće interakcije SIPPS-a s inhibitorima monoaminooksidaze, tramadolom ili triptanima kako se ne bi razvio centralni serotonininski sindrom. Kod kroničnih bolnih sindroma praćenih depresijom puno su učinkovitiji antidepresivi s dualnim učinkom na noradrenergičke i serotonininske receptore (ovi su transmiteri važni i u patogenezi depresije i u percepциji boli s obzirom na silaznu kontrolu boli) (37).

Novija istraživanja na ljudima utvrdila su da antidepresivi s dualnim djelovanjem učinkovitije smanjuju bol od onih koji djeluju samo na jedan neurotransmitter. Tako je, na primjer, venlafaksin pokazao dobre rezultate u smanjenju boli u bolesnika s depresijom, a doveo je do značajnog smanjenja boli bolesnika s dijabetičkom polineuropatijom i migrenom. Niže doze venlafaksina imaju pretežno serotoninergički učinak, a više doze imaju bitniji noradrenergički učinak. Dnevne doze 150-225 mg imaju slab do umjeren anal-

getski učinak (30-50 % smanjenja boli). Duloksetin, koji je dualni antidepresiv dobro izbalansiran u svim dozama, učinkovit je u ublažavanju kronične boli s dozama istim onima u liječenju depresije. Mirtazapin je pokazao učinkovitost u liječenju kroničnih bolnih sindroma i fantomske boli. Kod dualnih antidepresiva učinci na noradrenergičke i serotonininske receptore u leđnoj moždini su raniji nego u prefrontalnom korteksu (npr. male doze amitriptilina učinkovite za liječenje boli niže su od onih za liječenje depresije) (37).

S obzirom na veliko preklapanje skupina lijekova koji su se pokazali kao pomoćni analgetici s onima koji su indicirani za liječenje psihijatrijskih poremećaja, novi lijekovi (npr. pregabalin, duloksetin) daju nadu da će biti moguća njihova primjena u istovremenom liječenju boli i depresije. S druge strane, analgetik tramadol uz opioidno ima i djelovanje na noradrenergičke i serotonininske receptore, pa postoje radovi o njegovom mogućem antidepresivnom učinku, uz određene sličnosti s venlafaksinom.

Primjena antidepresiva kontraindicirana je u osoba sa srčanim aritmijama i teškim bolestima probavnog sustava, a u kroničnih bubrežnih bolesnika potreban je oprez.

Antiepileptici

Antiepileptički lijekovi kao koanalgetici se u prvom redu rabe u liječenju kronične neuropatske boli. Analgetski učinak ostvaruju tako da blokiraju izbjeganje akcijskih potencijala kod hiperekscitabilnih osjetnih neuronu i dovode do stabilizacije membrane živca. Kao pomoćno sredstvo za suzbijanje neuropatske boli najčešće se rabe karbamazepin, gabapentin i pregabalin, ali mogu se propisati i topiramat, lamotrigin, valproat, levetiracetam i neki drugi antiepileptici.

Karbamazepin je antiepileptik prve generacije, prvi je lijek izbora za liječenje neuralgije trigeminusa, a dokazano je učinkovit u smanjenju boli kod postherpetičke neuralgije, dijabetičke neuropatije i u profilaksi migrene. Početne doze kod liječenja neuralgije trigeminusa su od 200 do 400 mg/dan do maksimalnih doza od 1200 mg/dan. Moguće nuspojave su mučnina, povraćanje, omamljenost i ataksija, a lijek može izazvati oštećenje jetre, hematopoetskog sustava i kože (10).

Gabapentin je antiepileptik druge generacije koji svoj analgetski učinak ostvaruje preko kalcijevih kanala u središnjem živčanom sustavu. Osnovne indikacije su mu liječenje postherpetičke neuralgije i dijabetičke polineuropatije. Početna doza je 300 mg te se tijekom nekoliko tjedana postupno povećava do dnevne doze održavanja (1800 do 3600 mg). Postepenim titriranjem smanjuje se učestalost nuspojava (omamljenost, vrtoglavica, ataksija i glavobolja) (10).

Pregabalin ima sličan mehanizam djelovanja kao gabapentin, ali analgetski djeluje brže. Može se rabiti kao koanalgetik u bolesnika s dijabetičkom neuropatijom, fibromialgijom, posherpetičnom neuralgijom i centralnom neuropatskom boli, a uobičajena dnevna doza lijeka je između 300–600 mg. Nuspojave su slične kao i kod gabapentina.

Antiepileptici se uglavnom odstranjuju bubrežima, a glavni mehanizmi su glomerularna filtracija i tubularna sekrecija. Zbog toga u bolesnika s KBB-om može doći do nakupljanja lijeka u organizmu (38). Posebnu pozornost pri prilagodbi doze i nadzora bolesnika s KBB-om treba obratiti kod propisivanja gabapentina, levetiracetama, lamotrigina, okskarbazepina, fenobar-

bitala, pregabalina, primidona, topiramata i zonisamida, jer postoji veliki rizik od toksičnosti lijeka i njegovih metabolita. Hemodializa može bitno smanjiti terapijsku koncentraciju antiepileptika u krvi čemu su posebno izloženi lijekovi s nižim volumenom distribucije i niskom razinom vezanja za bjelančevine. Topiramat i zonisamid ne treba propisivati bolesnicima u kojih postoji rizik od stvaranja bubrežnih kamenaca (39). Antiepileptici izbora za bolesnike s KBB-om su lijekovi koji se uglavnom izlučuju putem jetre (benzodiazepin, karbamezapin, etosuksimid, fenitoin, tiagabin i valporična kiselina (40). Pacijentima s funkcionalnim pre satkom bubrega u kojih postoji indikacija za liječenje antiepilepticima mogu se preporučiti benzodiazepin, lamotrigin ili valporična kiselina (41) (tablica 7).

Tablica 7.
Farmakokinetička svojstva antikonvulziva u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega i hemodializiranih bolesnika

Lijek	Prilagodba doze - KBB	Prilagodba doze - HD
Benzodiazepin	ne	ne
Karbamazepin	ne	ne
Etosuksimid	↓ 25% doze ako je Clcr<10%	50 % odstranjeno tijekom 6 sati Lijek treba dati nakon HD
Gabapentin	Clcr>80: ne Clcr 50-79: 200-600 mg/8 sati Clcr 30-49: 100-300 mg/8 sati Clcr 15-29: 300 mg/48 sati do 600 mg/24 sata Clcr<15: 300 mg/48 sati do 300 mg/24 sata	200-300 mg nakon HD u jednoj dozi ili 100-150 mg/dan i dodatna doza 125-250 mg nakon HD
Levetiracetam	Clcr 50-79: 0,5-1 g/12 sati Clcr 30-49: 250/750 mg/12 sati Clcr<30: 250-500 mg 12 sati	250-500 mg nakon HD
Lamotrigin	↓ doza u umjerenom do teškom KBB	20 % se odstrani tijekom 4 sata HD Lijek treba dati nakon HD
Oksarbazepin	↓ 50 % doze ako je Clcr<30 %	nedovoljno podataka
Fenobarbital/primidon	nomalna doza	dodata na doza
Fenitoin	0	0
Pregabalin	Clcr>60: ne Clcr 30-59: 25-100 mg/8 sati Clcr 15-30: 25-50 mg/8 sati Clcr<15: 25-75 mg/dan (u 3 unosa)	25-100 mg nakon HD
Tiagabin	0	0
Topiramat	↓ 50 % u srednjem i teškom KBB	50-100 mg/12 sati 50-100 mg nakon HD
Valporična kiselina	0	može trebati
Zonisamid	sporija prilagodba doze	200-400 mg/dan nakon HD dodata na doza 100-200 mg ujutro prije HD

Clcr - klirens kreatinina; HD - hemodializa; KBB - kronična bolest bubrega

Ostali koanalgetici

Klinidin, simpatolitik s djelovanjem na SŽS koristi se kao koanalgetik uglavnom u perioperacijskom suzbijanju boli. Nuspojave mogu biti sedacija, hipotenzija i hipertenzivna kriza (pri naglom ukidanju lijeka) (10). U bolesnika s KBB-om nije potrebno prilagoditi dozu lijeka, ali je potreban oprez zbog njegovog mogućeg utjecaja na krvni tlak (42).

Ketamin je antagonist N-metil-D-aspart (NMDA) receptora koji se u većim dozama rabi kao anestetik, a u manjim dozama služi za suzbijanje boli u perioperacijskom razdoblju. Koristi se u suzbijanju akutne i kronične boli u bolesnika s KBB-om i dijaliziranih bolesnika, sam ili u kombinaciji s opioidima (43).

Diazepam je jedan od najvažnijih predstavnika anxiolitika te jedan od najviše korištenih lijekova na svijetu. Indiciran je za liječenje anksioznosti, apstineničkog sindroma, dodatno liječenje spazama i epilepsije, prije anestezije i kao koanalgetik. Poluvrijeme eliminacije diazepama je 24-48 sati, izlučuje se putem bubrega u obliku metabolita. Podešavanje doze lijeka je individualno.

Lidokain je brzodjelujući lokalni anestetik i antiaritmik, a kao koanalgetik koristi se intravenski kod akutne postoperacijske boli te u obliku transdermalnih flastera, krema ili gela u slučaju lokalizirane neuropatske boli (tablica 8). Prednost lokalnog korištenja je manji postotak sistemske apsorpcije te time manja učestalost nuspojava (aritmije, oštećenje bubrega i jetre)(10).

Kapsaicin je lokalni anestetik koji se koristi u lokaliziranoj neuropatskoj boli. Kremu je potrebno aplicirati

na zahvaćeno područje. Maksimalna učinkovitost se postiže nakon korištenja kreme u razdoblju dužem od 6 tjedana. Nuspojave su uglavnom lokalne (eritem).

Botulinum toksin tipa A je potentni neurotoksin za koji se smatra da bi mogao imati povoljne učinke u liječenje kronične nociceptorske i neuropatske boli.

Kortikosteroidi su sintetski hormoni nadbubrežne žlijedze koji u svom širokom rasponu indikacija služe i kao adjuvantni lijekovi za liječenje boli, posebice za koštanu bol uzrokovana metastazama, neuropatsku i viscerálnu bol. Djeluju izravno na neurone smanjujući izbijanja akcijskih potencijala, a time i osjet boli. Nadalje, smanjuju sintezu prostaglandina što ima pozitivni učinak na upalu i edem. Zbog brojnih nuspojava preporuča se korištenje kortikosteroida u najmanjoj učinkovitoj dozi kratko vrijeme (10).

Tablica 8.
Lokalni analgetici u liječenju akutne i kronične boli u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Lokalni analgetici	Najčešća boala stanja	Osvrti
Amitriptilin (1–5 % krema)	Neuropatska bol	Oskudni podatci
Kapsaicin (0,025–0,075 % krema, 8 % flaster)	Neuropatska bol, postherpetička neuralgija i akutna migrena	Slabi dokazi
Diklofenak (1 % gel)	Manje sportske ozljede, uganuće ramena, kronični lateralni epikondilitis, osteoartritis koljena	Lokalni NSPL (npr. diklofenak i ibuprofen) može se preporučiti za kratkotrajno suzbijanje boli bolesnicima s ozljedom mekog tkiva i osteoartritis
Ibuprofen (5 % krema ili gel)	Kronična bol koljena, uganuće ramena, ozljede mekih tkiva, kronični vrijed noge	
Ketoprofen (2,5 % gel, ukupna dnevna doza je 250 mg)	Ozljede mekih tkiva	Boje cijeljenje rane
Gliceril trinitrat (0,72 mg/dan)	Lateralni epikondilitis, tendinopatija, nakon operacije hemoroida	
Lidokain (5 % lidokain flaster)	Postherpetička neuralgija, dijabetička neuropatija	Dobra kontrola boli kod postherpetičkih neuralgija
Salicilati (750 mg aspirina plus mješavina dietiletera ili aspirin 75 mg/mL)	Akutna i postherpetička neuralgija	Učinkovito djelovanje mješavine aspirina i dietiletera

NSPL - nesteroidni protuupalni lijekovi

NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI

Nefarmakološko liječenje boli obuhvaća fizikalne metode liječenja, intervencijske zahvate, kirurške postupke, neuromodulaciju, psihološki pristup liječenju boli te alternativne metode liječenja boli.

Fizikalne metode liječenja boli

U akutnoj boli lokalna termalna terapija (grijanje i hlađenje) može se primijeniti na zahvaćenom području kao dodatak farmakološkom liječenju. Površinsko zagrijavanje je korisno u smanjivanju mišićnog spazma i boli u akutnoj ozljedi, a krioterapija (npr. led) može smanjiti lokalni metabolizam i bol kod akutne upale.

Dijatermija (mikrovalna ili kratkovalna) je način zagrijavanja tkiva do terapijski učinkovite temperature

(40–45° C) koje se postiže prolaskom visokofrekventne struje kroz željene dijelove tijela. Koristi se kod mišićnoskeletnih bolesti, a dovodi do smanjenja boli, upale, spazma te povećanja funkcionalnosti zglobova.

Transkutana električna neurostimulacija (TENS) vrsta je elektroterapije tijekom koje se aplicira interferentna, niskovoltažna struja na određene dijelove kože da bi se stimulirali živci i uklonila bol. Poseban oblik TENS-a je perkutana električka stimulacija živca (PENS) koja se koristi prednostima akupunkture i TENS-a. Mechanizam analgetskog djelovanja i visokofrekventnog i niskofrekventnog TENS-a je aktivacija opioidnih receptora u središnjem živčanom sustavu. Visokofrekventni TENS aktivira delta-opioidne receptore u kralježničkoj moždini i produljenoj moždini. Na taj način smanji se podražljivost osjetnih neurona i otpu-

štanje ekscitatornih neurotransmitera (glutamata) te se povećava otpuštanje inhibitornih neurotransmitera (GABA) u leđnoj moždini. Nadalje, smatra se da visokofrekventni TENS aktivira i centralne muskarinske receptore pa i na taj način suzbija boli. Niskofrekven-tni TENS dovodi do otpuštanja serotonina i aktivacije serotoninskih receptora, otpuštanja GABA-e i aktivacije muskarinskih receptora čime se također smanjuje bol (10). Indikacije za primjenu TENS-a su postopera-cijska bol, visceralna bol, mišićnoskeletalna bol, neuro-gena bol, fantomska bol i razne neuralgije (44). Bolna stanja u bolesnika s epilepsijom, sistemskim infekcija-ma, ugrađenim elektrostimulatorom srca i trudnica ne treba liječiti TENS-om.

Za sada nema čvrstih dokaza da uporaba ultrazvuka i elektromagnetskog polja pomaže u liječenju kronič-nih bolnih radikulopatija i polineuropatija. Potrebna su daljnja istraživanja.

Ostale fizikalne metode liječenja uključuju terapiju udarnim valom, spinalnu manipulaciju, ručnu masažu, balanoterapiju i terapijske vježbe kojima je u nekih bolesnika moguće postići analgetsko djelovanje poboljšanjem prokrvljenosti, smanjenjem edema i spazma odnosno cijeljenje oštećenog tkiva.

Intervencijski zahvati među koje pripadaju epiduralna analgezija, blokade živaca i živčanih korijena, ubrizga-vanje anestetika i/ili kortikosteroida u velike zglobove, intratekalne crpke, perkutana radiofrekventna neurotomija i rizotomija, koriste se ako prethodne metode liječenja nisu bile uspješne u liječenju boli (10).

Neuromodulacijski postupci temelje se na stimuliranju određene tjelesne regije (npr. perifernih živaca, ganglija, motoričkog kompleksa, kralježnične mož-dine i mozga) niskofrekventnom strujom sa svrhom blokiranja prijenosa boli (45).

Kirurško liječenje boli odnosi se na operacijsko uklanjanje uzroka boli ili kirurške zahvate kojima se trajno oštećuju ili uklanjanju živčane strukture u kojima se stvara ili prenosi bolni podražaj (46).

Ostale nefarmakološke terapije koje mogu pomoći u suzbijanju boli su povratna biološka sprega (*biofeed-back*) i kognitivno-bihevioralna terapija. Povratna biološka sprega je proces koji omogućuje bolesniku da nauči kako promijeniti vlastite fiziološke aktivnosti svojom voljom, a u svrhu poboljšanja zdravlja. Ko-gnitivno-bihevioralna terapija temelji se na principu utjecaja bolesnika na promjenu negativnog načina razmišljanja o svojoj bolesti (koja je uzrok bolovima), što im može omogućiti da se osjećaju bolje, a da se stvarna situacija nije promijenila (47). Terapija zrcalom za fantomske bolove u udovima uključuje upora-

bu zrcala za stvaranje reflektirajuće iluzije oštećenog ili amputiranog uda, a kako bi se mozak zavarao da je pokret bio bezbolan (48).

Akupunktura je najčešća komplementarna metoda koja može imati povoljni učinak u smanjenju intenziteta boli u bolesnika s kroničnom boli (npr. donjeg dijela leđa i u koljenima) (49). Ostale komplementarne i alternativne medicinske metode koje se rabe u liječe-nju boli su intervencije tijela i uma, dijeta, promjene životnog stila, biljni pripravci, liječenje rukama, bio-eletromagnetizam i farmakološko-biološke metode. Uporabu tih metoda treba razmotriti kada postoji ja-sno povoljan omjer rizika i dobrobiti od njihove pri-mjene. Nadalje, važno je otkriti i prema mogućnosti zbrinuti psihološke, socijalne i fizičke čimbenike koji mogu doprinijeti doživljaju boli (22).

ZAKLJUČAK

Bol je vrlo čest problem kako u općoj populaciji, tako i u kroničnih bubrežnih bolesnika. Pri zbrinjavanju bolesnika s bolnim sindromom liječnik mora proci-jeniti etiologiju, patofiziologiju, intenzitet i trajanje boli, te izabrati najpovoljniji način liječenja. Danas lijećnicima stoje na raspolaganju brojne farmakološke i nefarmakološke mjere liječenja koje mogu učinkovito izravno i/ili neizravno utjecati na kontrolu boli.

Bolesnici s KBB-om relativno često boluju od neu-ropatskih i ne-neuropatskih bolnih sindroma. Izbor analgetika i koanalgetika, kao i njihovo kombiniranje, ovisi o intenzitetu boli. Međutim, pri odabiru metode liječenja, a posebno ako se radi o izboru analgetika i/ ili koanalgetika treba poznavati način metabolizira-nja i izlučivanja lijeka i/ili njegovih metabolita kako bi se izbjegli toksični učinci na bubrega, ali i druge organske sustave. Treba voditi brigu i o možebitnim reakcijama između analgetika, koanalgetika i lijekova koje bolesnici (a posebno oni s KBB-om) uzimaju za liječenje ne-bubrežnih bolesti. U posebnu kategoriju spadaju dijalizirani bolesnici u kojih je ponekad potrebno nakon dijalize dati dodatnu dozu lijeka (obično kada se radi u lijekovima koji su topljivi u vodi te ih je moguće izdijalizirati).

Ovisno o etiološkom uzroku boli mogu se primijeniti kirurške i fizikalne metode liječenja, a dobri učinci u nekih bolesnika mogu se postići raznim komplemen-tarnim i alternativnim medicinskim metodama.

LITERATURA

1. Eriksen J, Jensen MK, Sjøgren P i sur. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain* 2003; 106: 221-8.
2. Dewar K, Hashmi S, Pham PT i sur. Chronic kidney disease and pain. *J Am Soc Nephrol* 2006; F- PO 226.
3. Murtagh FEM, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kid Dis* 2007; 14: 82-99.
4. Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L i sur. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 658-66.
5. Bašić-Jukić N, Kes P. Doziranje lijekova u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. // HINEKA, Glasnik Hrvatskog društva za hipertenziju 2007; 18/19: 9-11.
6. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I, Brunetta B. Završni stadij kronične bubrežne bolesti u starijih. *Acta Med Croatica* 2012; 66(Supl. 2): 22-36.
7. International Association for the Study of Pain: Pain Definitions. Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage Derived from The need of a taxonomy. *Pain* 1979; 6: 247-8.
8. McHugh JM, McHugh WB. Pain: neuroanatomy, chemical mediators and clinical implications. *AACN Clin Issues* 2000; 11: 168-78.
9. Wajr F. The pathophysiology of acute pain. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23: 277-84.
10. Bašić Kes V i sur. Bol. Zagreb: Medicinska naklada, 2019, 1-207.
11. Morović-Vergles J. Patofiziologija kronične boli. Reumatizam 2007; 54: 28-31.
12. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140: 441-51.
13. McMahon SB. Mechanisms of sympathetic pain. *Br Med Bull* 1991; 47: 584-600.
14. Pham PC, Toscano E, Pham PM i sur. Pain management in patients with chronic kidney disease. *NDT Plus* 2009; 2: 111-8.
15. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaiton AR, i sur. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J Pain* 2007; 8: 118-26.
16. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277-99.
17. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988; 14: 9-17.
18. Jacodic HK, Jakodic K, Podbregar M. Long-term outcome and quality of life of patients treated in a surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma. *Crit Care* 2006; 10: R134.
19. Timmers TK, Verhofstad MH, Moons KG, van Beeck EF, Leenen LP. Longterm quality of life after surgical intensive care admission. *Arch Surg* 2011; 146: 412-8.
20. Finnerup NB. A review of central neuropathic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 586-9.
21. Kyranou M, Puntillo K. The transition from acute to chronic pain: might intensive care unit patients be at risk? *Ann Int Care* 2012; 2: 36.
22. Pham PC, Khaing K, Sievers TM i sur. 2017 update on pain management in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2017; 10: 688-97.
23. Portenoy RK. Pain. The Merck manual for healthcare professionals, 2007.
24. International Association for the Study of Pain. IASP pain terminology: proposed taxonomy changes, 2008. <http://www.iasp-pain.org/.www.merck.com/mmpe/sec16/ch209/ch209a.html>.
25. Launay-Vacher V, Karie S, Fau JB i sur. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. *J Pain* 2005; 6: 137-48.
26. Barakzoy AS, Moss AH. Efficacy of the World Health Organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 198-203.
27. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588-98.
28. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-84.
29. Borić Škaro D. Doziranje lijekova u bolesnika s akutnim oštećenjem bubrega: Temeljni principi i klinička praksa. U: Akutno oštećenje bubrega, Kes P, ur. Akutno oštećenje bubrega. Zagreb: Medicinska naklada, 2019, 789-814.
30. Rački S, Jelić Pranić I, Pavletić Perišić M. Kontrastna nefropatijsa. U: Kes P, ur. Akutno oštećenje bubrega. Zagreb: Medicinska naklada, 2019, 217-224.
31. Murtagh FEM, Chai MO, Donohoe P i sur. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Palliative Care Pharmacother* 2007; 21: 5-16.
32. Torre R, Kes P. Akutno oštećenje bubrega u ovisnika o drogama. U: Akutno oštećenje bubrega, Zagreb: Medicinska naklada, 2019, 516-534.
33. Saboory E, Derchansky M, Ismaili M i sur. Mechanisms of morphine enhancement of spontaneous seizure activity. *Anesth Analg* 2007; 105: 1729-35.
34. Kurella M, Bennett WM, Chertow GM. Analgesia in patients with ESRD: a review of available evidence. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 217-28.
35. Kreek MJ, Schechter AJ, Gutjahr CL i sur. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alcohol Depend* 1980; 5: 197-205.
36. Davies G, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of

- opioids in renal dysfunction. Clin Pharmacol Kinet 1996; 31: 410-22.
37. Braš M. Antidepresivi u liječenju kronične boli, onkologiji i u paljativnoj medicini. U: Mihaljević A, Šagud M, ur. Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada, 2009, 41-53.
38. Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. Med Clin North Am 2005; 89: 645-87.
39. Vega D, Maalouf NM, Sakhaei K. Increased propensity for calcium phosphate kidney stones with topiramate use. Expert Opin Drug Saf 2007; 6: 547-57.
40. Israni RK, Kasbekar N, Haynes K i sur. Use of antiepileptic drugs in patients with kidney disease. Sem Dialysis 2002; 19: 408-16.
41. Ruiz-Gimenez J, Sanchez-Alvarez C, Canadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ, ispred Andalusian Epilepsy Society. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. Seizure 2010; 19: 375-82.
42. Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. CMAJ 2002; 166: 473-7.
43. Tawfic QT, Bellingham G. Postoperative pain management in patients with chronic kidney disease. J Anesthetol Clin Pharmacol 2015; 31: 6-13.
44. Johnson MI, Paley CA, Howe TE i sur. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. Cochrane Database Syst Rev 2015; 6: CD006142.
45. Fishman MA, Antony A, Esposito M i sur. The evolution of neuromodulation in the treatment of chronic pain: forward-looking perspectives. Pain Med 2019; 20: S58-S68.
46. Rothemeyer SJ, Enslin JMN. Surgical management of pain. SAMJ 2016; 106: 858-60.
47. Okifuji A, Ackerlind S. Behavioral medicine approaches to pain. Med Clin North Am 2007; 91: 45.
48. Ramachadran VS, Rogers-Ramachandran D. Synesthesia in phantom limbs induced with mirrors. Proc R Soc B 1996; 263: 377-86.
49. Sterpin V, Frankel M. Acupuncture: a clinical review. South Med J 2005; 98: 330-7.

SUMMARY

TREATMENT OF PAIN IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

V. BAŠIĆ KES^{1,2,3,5} and P. KES^{4,5}

¹Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Ministry of Health Reference Center for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Pain, Zagreb, ²University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb, ³Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Medical Faculty, Osijek, ⁴University of Zagreb, School of Medicine and ⁵Academy of Medical Sciences of Croatia, Zagreb, Croatia

According to the International Association for the Study of Pain definition, "pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage". The prevalence of pain has been reported to be more than 60% among patients with acute or chronic kidney disease (CKD) and end-stage kidney disease (ESRD). It is widely recognized that pain, in particular chronic pain, is associated with psychological distress, depressive disorders, limitations in family, work and social life, decreased quality of life, increased hospitalizations and mortality rate. The aim of this article is to help health care professionals assess the impact of renal function on the treatment of pain and provide safe and effective analgesia for patients with impaired renal function. Analgesia is problematic in CKD patients for several reasons. Some drugs may accumulate as they are excreted via kidney, whilst others may have increased toxic effects in patients with renal disease. Drugs with nephrotoxic effects need to be used with particular caution. There is evidence that pain in patients with CKD is undertreated, with significant consequences for patients. Analgesics play an important role in pain management but they should not be the sole focus of treatment. Nonpharmacological therapies that address the whole patient in the context of their personal life and disease are a vital part of managing chronic pain and analgesics should only be used to augment these therapies as required to achieve adequate relief. Unfortunately, there are no studies investigating clinical outcomes of chronic analgesic use in patients with CKD or ESRD. This will clearly need to be changed if we want to optimize effective and safe management of pain in CKD patients.

Key words: pain, analgesics, management, chronic kidney disease, dialysis

LIJEČENJE POREMEĆAJA KOAGULACIJE U NEUROKIRURŠKIH BOLESNIKA

DINKO TONKOVIĆ

Klinički bolnički centar Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska

Poremećaji koagulacije u neurokirurgiji uzrokovani su brojnim čimbenicima koji uključuju preoperacijski koagulacijski status bolesnika, uzimanje antikoagulacijskih i antiagregacijskih lijekova, krvarenje zbog intrakranijske patologije te krvarenje kao komplikaciju kirurškog zahvata. Kako i mala količina intrakranijskog krvarenja može biti smrtonosna, zbrinjavanje zahtjeva suradnju neurokirurga i anesteziologa te primjenu suvremenih načela dijagnostike i liječenja koagulacijskih poremećaja. Posebno su zahtjevni hitni neurokirurški zahvati kada je liječenje usmjereno na što ranije stvaranje stabilnog ugruška, zaustavljanje i sprječavanje daljnog krvarenja kako bi se izbjegla sekundarna ozljeda mozga. Dijagnoza i liječenje se zasniva na poznavanju moderne teorije hemostaze temeljene na staničnoj i molekularnoj razini koja odgovara stvarnim događanjima u organizmu. To uključuje primjenu modernih tehnologija za procjenu koagulacije viskoznoelastičnim testovima koji točnije i brže pokazuju patološke promjene u koagulaciji od standardnih testova. U liječenju prednost ima ciljana terapija nadoknada specifičnih faktora zgrušavanja, trombocita i koncentrata eritrocita. U bolesnika predviđenih za elektivne zahvate potrebno je anamnestički ispitati sklonost krvarenju i učiniti dijagnostiku koagulacijskim testovima. U slučaju dokazanog manjka plazmatskih faktora zgrušavanja i manjka ili poremećaja funkcije broja trombocita postupa se terapijski u skladu s dokazanim deficitom. Ako bolesnik uzima antikoagulacijske ili antiagregacijske lijekove potrebno ih je prestati uzimati na vrijeme, a bolesnika prevesti na niskomolekularni heparin koji se ukida 12 sati prije kirurškog zahvata. Postoperacijska profilaksa duboke venske tromboze uključuje mehaničke oblike prevencije i primjenu niskomolekularnog heparina, koja, ako je pravovremena i individualno prilagođena, ima veću dobrobit za bolesnika nasuprot riziku od krvarenja.

Ključne riječi: poremećaj koagulacije, neurokirurški zahvat, testovi *point of care*

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Dinko Tonković, dr. med.

Klinički bolnički centar Zagreb

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje

Kišpatićeva 12

10 000 Zagreb, Hrvatska

Tel: +385 99303221; E-pošta: dtonkovi@mef.hr

UVOD

Zbrinjavanje koagulacijskih poremećaja tijekom neurokirurškog liječenja zahtjevno je i složeno. U neurokirurškog bolesnika mala intrakranijska količina krvi može biti opasna za život te je izbjegavanje perioperacijskog krvarenja ključno za uspješno liječenje (1). Rizik od krvarenja u bolesnika podvrgnutim hitnim neurokruškim zahvatima može biti povećan preoperacijskim uzimanjem antikoagulacijskih i antitrombotskih lijekova kada lijek nije prekinut na vrijeme (1,2). Za rezultate standardnih testova koagulacije potrebno je pričekati 30 – 60 min što onemogućuje intraoperacijsko ciljano liječenje i povećava rizik od

poslijeoperacijskog intrakranijskog krvarenja (3). Moderni koagulacijski testovi (engl. *point of care*, testovi u realnom vremenu uz bolesnika) tromboelastografija (TEG) rotacijska tromboelastometrija i impedansijska agregometrija pune krvi (Multiplate) omogućuju detekciju hiperfibrinolize, hipofibrinogemije, poremećaja polimerizacije fibrina, poremećaja faktora zgrušavanja, učinke heparina, trombocitopeniju i poremećaja funkcije trombocita (2,3). Ti rezultati omogućuju brzo i primjereno liječenje ciljanom nadoknadom smanjenih faktora zgrušavanja, primjenu hemostatskih lijekova i transfuzijskih pripravaka. Također primjena modernih testova koagulacije smanjuje i učestalost transfuzije krvnih pripravaka (2).

S druge strane, kod kirurškog liječenja dolazi do hiperkoagulabilnosti i povećanja rizika od tromboembolijskih incidenata što također može životno ugroziti bolesnika (1,2). Postavlja se pitanje kada primijeniti antitrombotsku profilaksu, a da se ne povisi rizik od intrakranijskog krvarenja. Kako bismo bolesnike zbrinuli na optimalni način potrebno je mudro balansirati između rizika od krvarenja i tromboembolijskih komplikacija. Poznavanje moderne teorije hemostaze i suvremenih testova procjene koagulacijskog sustava te novih antikagulacijskih i antitrombotskih lijekova, uz prilagođeni i individualni pristup bolesniku, omogućuje smanjenje rizika od intrakranijskog krvarenja i optimalno liječenje.

POREMEĆAJI KOAGULACIJE U NEUROKIRURGIJI

Koagulacijski poremećaji u neurokirurškim bolesnika povećavaju rizik za postoperacijsko krvarenje. Neovisno od uzroka postoperacijsko intrakranijsko krvarenje i poremećaji koagulacije povezani su s povećanim morbiditetom i mortalitetom te zahtijevaju brzu dijagnozu i liječenje ponovnim kirurškim zahvatom uz adekvatnu supstitucijsku terapiju poremećaja koagulacije (1,2).

Mala količina krvi u kraniju (100 – 150 mL), zbog zatvorenog i konačnog prostora, može biti fatalna, te su detaljno poznavanje fiziologije i patofiziologije koagulacijskih procesa i procjena rizika od krvarenja neophodni za uspješno liječenje (1,4).

Uzroci poremećaja koagulacije su rezultat brojnih čimbenika. Najčešći uzroci koagulacijskih poremećaja povezani su s osnovnom neurokruškom bolesti i preoperacijskom primjenom antikoagulacijskih ili antiagregacijskih lijekova (1,2,5).

Neurokirurške bolesti kao što su tumori mozga, vaskularne anomalije (AV malformacija, ruptura aneurizme) mogu biti udružene s intrakranijskim krvarenjem i trošenjem faktora koagulacije što može povećati daljnju sklonost krvarenju (2,6). Sam možak i tumori mogu direktno utjecati na koagulaciju i fibrinolizu. Pokazano je da u mozgu i tumorima (astrocitomi, glioblastomi) postoje čimbenici koji mogu započeti aktivaciju koagulacije (1,2,6). To su tkivni faktor, mikropartikuli glijе, neurona i fosfatidilserina. U mozgu je nađen i tkivni aktivator plazminogena (t-PA), inicijator fibrinolize. Kod traumatske ozljede mozga oslobođa se tkivni faktor, dolazi u doticaj s faktorom VII te pokreće proces zgrušavanja krvi. Tkvni faktor se može oslobođiti i iz stimuliranih leukocita pri akutnom upalnom odgovoru koji prati ozljeđu. Bilo koji način ozljede normalnog tkiva mozga (trauma, kirur-

ski zahvat, tumor, krvarenja, upalna reakcija) uzrokuje uništavanje tkiva i oslobođanje prokagulanata koji započinju koagulacijski proces.

Izolirana ozljeda mozga pokreće akutnu traumatsku koagulopatiju u oko 30 % bolesnika (5,7). Dolazi do aktivacije koagulacije, hiperfibrinolize te potrošne koagulopatije koji se događaju simultano. Krvarenje izazvano traumom mozga, osim lokalnog, pokreće i sistemski poremećaj koagulacije te može dovesti do diseminirane intravaskularne koagulopatije (DIK) (5,7). Postoje dva fenotipa DIK-a, trombotski koji se javlja u sepsi i fibrinolitički koji je prisutan u traumi (5,8). U trombotskom fenotipu dolazi do supresije fibrinolize (inhibitorm aktivatora plazminogena), tromboze malih krvnih žila i ishemije organa tako da nema velikih krvarenja. Nasuprot kod traumatskog, fibrinolitičkog fenotipa dolazi do pojačane fibrinolize tkivnim aktivatorom plazminogena, potrošnje faktora koagulacije, smanjenja endogene sposobnosti stvaranja ugruška i masivnog krvarenja. Patofiziološki traumatski šok i ozljeda krvnih žila stimuliraju oslobođanje trombomodulina iz endotelnih stanica koji stvara kompleks s trombinom i aktivira protein C. Protein C dalje smanjuje stvaranje trombina suprimirajući aktivnost kompleksa protrombinaze. Protein C također rastvara inhibitor plazminogen aktivatora što pospešuje fibrinolizu. Do aktivacije koagulacije u traumi dolazi i zbog masovnog oslobođanja prokoagulanata kao mikropartikula trombocita, eritrocita, leukocita, endotelnih stanica što sve aktivira koagulacijski proces (6,7). Potrošna koagulopatija u traumi dovodi i do potrošnje trombocita i trombocitopenije (8,9). Endogeni antikoagulacijski sustavi su također poremećeni te se u traumi nalazi smanjena koncentracija antitrombina, trombomodulina i proteina C što sve narušava proces koagulacije (8). Nemogućnost zaustavljanja hiperfibrinolize pokazuje se i porastom raspadnih produkata fibrinogena i povećanje koncentracije D dimera što se nalazi u traumi mozga. Traumatska ozljeda mozga može biti udružena s politraumom i praćena hipoperfuzijom koja može oštetiti endotel i započeti potrošnu koagulopatiju (2,7,8). Hipoperfuzija može biti udružena i s acidozom i hipotermijom te smanjiti funkciju trombocita što pridonosi dalnjem krvarenju i začaranom krugu potrošne koagulopatije (8). Krvarenje može biti posljedica samog gubitka krvi tijekom kirurškog zahvata, loše hemostaze, hemodilucije ili primjene perioperacijskih antikoagulacijskih i antiagregacijskih lijekova. Veliki intraoperacijski gubitak krvi pokreće potrošnju koagulacijskih faktora i fibrinolizu, dok ugrušak gubi na kvaliteti i čvrstoći te se krvarenje nastavlja. Hemodilucija nastaje zbog pretjerane nadoknade volumena kristaloidima, a pogotovo koloidima uz smanjenje sposobnosti zgrušavanja krvi (2). U tom slučaju potrebno je posegnuti za protokolom masivne transfuzije uz pravovremenu nadoknadu koncentrata

eritrocita, svježe smrznute plazme, faktora zgrušavanja, fibrinogena i trombocita prema važećim smjernicama. Također sam bolesnik može imati prirođenu sklonost krvarenju koja još nije bila manifestna. U studijama je pokazano da zbog povećanog broja bolesnika starije dobi, primarni poremećaji hemostaze mogu biti prisutni i u do 40 % bolesnika te da su najčešće posljedica poremećaja funkcije trombocita koje je nemoguće otkriti standardnim preoperacijskim testovima koagulacije (2).

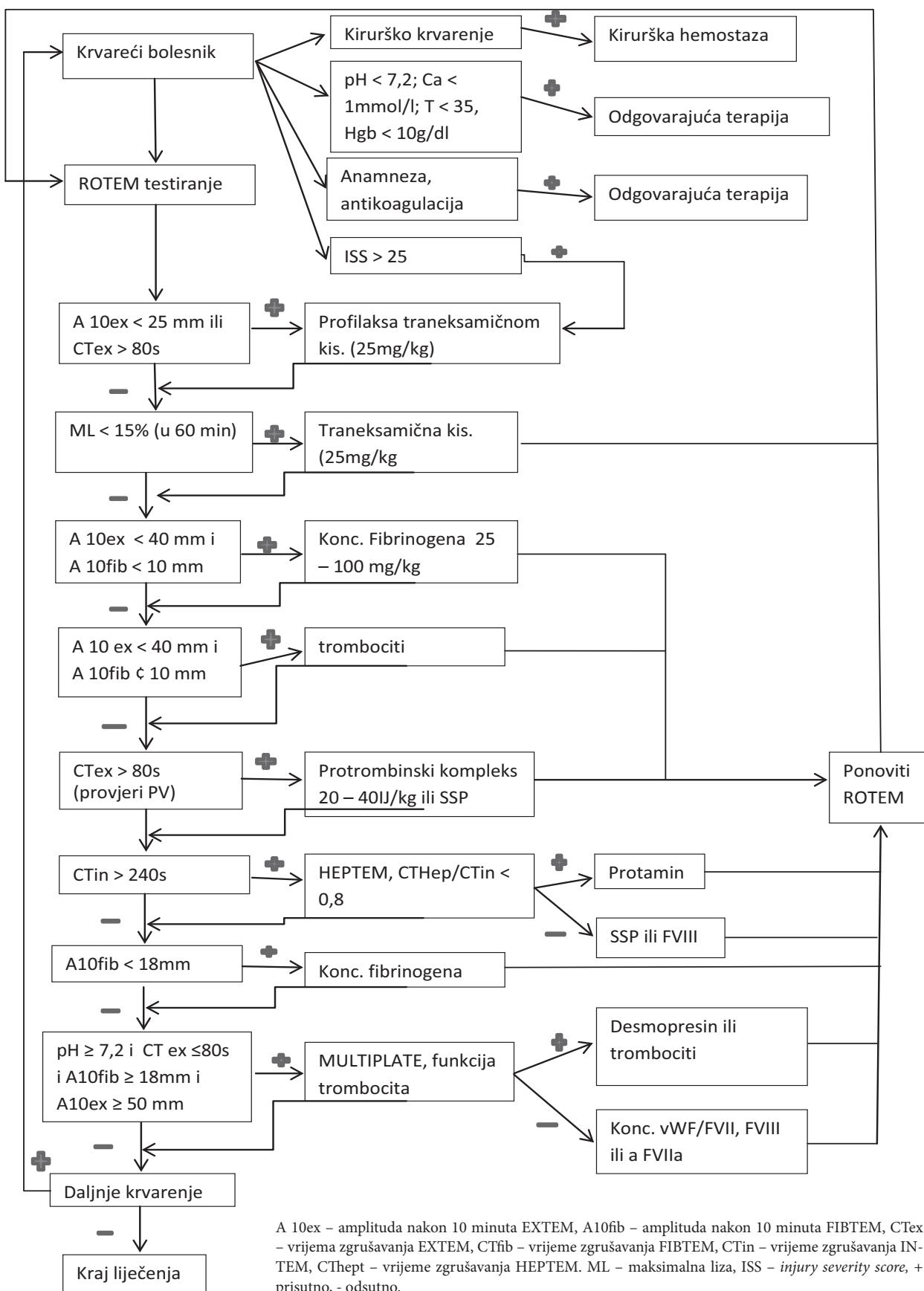
U neurokirurškim bolesnika povećan je rizik od tromboembolijskih incidenata (2,10). Čimbenici rizika za tromboemboliju povezani su s neurokirurškom bolesti (maligne bolesti, traumatska ozljeda mozga), kirurškim zahvatom (ozljeda endotela krvnih žila, pokretanjem vanjskog i unutarnjeg puta zgrušavanja, staza krvi) stresnim odgovorom (vazokonstrikcija krvnih žila, dehidracija, hipoperfuzija) i intenzivnim liječenjem (mirovanje, mehanička ventilacija) (11). I sama primjena supstitucijske terapije faktora zgrušavanja i krvnih pripravaka za liječenje poremećaja koagulacije može povećati rizik od tromboembolijskih komplikacija (2).

DIJAGNOSTIKA POREMEĆAJA KOAGULACIJE U NEUROKIRURGIJI

Za suvremenu dijagnostiku poremećaja koagulacije u neurokirurškim bolesnika neophodno je poznavati novu teoriju koagulacije osnovanu promjenama na staničnoj razini (2,3). Klasični mehanizam aktivacije koagulacije, koji uključuje kaskadnu aktivaciju faktora zgrušavanja, povezan je s klasičnim testovima koagulacije: vremenom zgrušavanja, aktiviranim parcialnim tromboplastinskim vremenom zgrušavanja te vrijednostima fibrinogena i trombocita. No klasični model nije povezan sa stvarnim događanjem koagulacije u organizmu nego se događa u laboratorijskim uvjetima te rezultate daje za 30 – 60 min, što je pri hitnim potrebama za kiruršku dijagnostiku nedovoljno brzo (12,13). Novi, moderni, koncept koagulacije uključuje interakciju endotelnih, subendotelnih i krvnih stanica, faktora zgrušavanja, inhibitora koagulacije i njihovih molekularnih komponenata (2,3). Taj proces opisuje događanja na staničnoj razini gdje se održava hemostaza koagulacijskog sustava te bolje odgovara stvarnim promjenama. Tri su stadija modernog koncepta koagulacije. Prvi stadij je stadij inicijacije, zatim stadij amplifikacije i stadij propagacije. U stadiju inicijacije, kompleks tkivnog faktora i aktiviranog faktora VII dalje aktivira faktore X i XI koji stvaraju malu količinu trombina. U stadiju amplifikacije trombin aktivira trombocite koji akumuliraju aktivirane faktore zgrušavanja i stvaraju veću količinu trombina. U stadiju propagacije zgrušavanja krvi faktor IX dolazi

do površine trombocita te nastaje tenaza koja aktivira faktore X i V te se formira veća količina trombina hemostatske sposobnosti s vezanjem fibrina i trombocita u ugrušak. Trombin uz ulogu glavnog inicijatora zgrušavanja regulira i hemostazu koagulacije aktivacijom trombomodulina i plazminogena.

Moderna teorija koagulacije praćena je i razvojem novih dijagnostičkih testova koji omogućuju proučavanje kvalitete stvaranja ugruška iz uzete krvi bolesnika i stvarnog stanja koagulacije u realnom vremenu uz rezultate već za 10-ak minuta (12,13). Novi testovi uključuju viskoznoelastične koagulacijske testove TEG ROTEM te agregometriju iz pune krvi (Multiplane) i zlatni su standardi u suvremenom liječenju poremećaja koagulacije u kirurškim strukama u realnom vremenu uz krevet bolesnika (*point of care*) (12-14). U navedenim testovima iz uzorka pune krvi bolesnika monitorira se stvaranje ugruška mjerjenjem njegovih viskoznoelastičnih svojstava, a rezultat se dobije već za 10-ak minuta. Princip rada temelji se na detekciji pomaka reflektirane svjetlosti optičkim senzorom što kompjuter izračunava kao promjenu elastičnosti ugruška (3). Ugrušak se prigodom analize vrati oko osovine za koju je pričvršćeni pisač te se dobije vremenski zapis formiranja ugruška. Iz zapisa je moguće vidjeti vrijeme zgrušavanja, vrijeme formiranja ugruška, brzinu formiranja ugruška, jačinu ugruška i lizu ugruška. Pomoću navedenih metoda moguće je ciljano detektirati abnormalni dio koagulacijskog sustava (manjak faktora zgrušavanja, poremećaj trombocita, manjak fibrinogena, pojačana fibrinoliza) te provoditi i ciljano transfuziološko liječenje. Primjenom impedancijske agregomerije iz pune krvi moguće je vidjeti učinak aspirina i klopidogrela na funkciju trombocita. Primjena ROTEM-a i impedancijske agregometrije pune krvi (Multiplane) standardni je dio suvremenog koagulacijskog liječenja neurokirurških bolesnika (12,13). Algoritam dijagnostike i liječenja poremećaja koagulacije u hitnog neurokirurškog bolesnika na osnovi koagulacijskog testa ROTEM prikazan je na sl. 1 (2). ROTEM se preporuča ponoviti nakon 10–15 minuta, a liječenje započinje samo ako uz patološke vrijednosti testova postoji i klinička slika krvarenja.



Sl. 1. Algoritam za liječenje krvarenja u traumi i neurokirurgiji temeljen na ROTEM-u

LIJEČENJE POREMEĆAJA KOAGULACIJE U NEUROKIRURGIJI

Iako su poremećaji koagulacije i sklonost krvarenju u neurokirurgiji izdašno proučavani, kvalitetnih i randomiziranih studija s jasnim preporukama je malo. Brojne smjernice perioperacijskog zbrinjavanja koagulacije prenesene su od drugih skupina bolesnika (kardijalna kirurgija, politrauma, transplantacijska medicina itd.) što ne garantira iste rezultat i u neurokirurškim bolesnikama.

Učestalost poslijeooperacijskog hematoma kreće se do 8 %, a najčešći je poslijе operacije meningeoma (1,2). Kako bismo otkrili intrakranijsko krvarenje, bolesnika je u poslijeooperacijskom tijeku potrebno pažljivo monitorirati te u suradnji s neurokirurgom tražiti uzrok neočekivanom pogoršanju (nebuđenje bolesnika, poremećaj stanja svijesti, novi neurološki deficit, znakovi povećanog intrakranijskog tlaka). Poslijeooperacijsko krvarenje najčešće se pokazuje unutar prvih 6 sati, a za dijagnostiku je potrebno učiniti kontrolni CT mozga (2,4). Intrakranijsko krvarenje posebno je opasno u stražnjoj lubanjskoj jami kada brzo dolazi do pogoršanja neurološkog stanja bolesnika. Ako intrakranijsko krvarenje ima efekt mase i povećava intrakranijski tlak, indiciran je hitni neurokirurški zahvat uz anesteziološko i transfuzijsko liječenje. Transfuzijsko liječenje provodi se sukladno nalazima koagulacijskih testova *point of care* s ciljanom nadoknadom (1,2,4). Preduvjet za uspjeh transfuzijskog liječenja je uspješna kirurška hemostaza. Za transfuzijsko liječenja osim nadoknade koncentrata eritrocita i trombocita te svježe smrznute plazme imamo i ciljane pripravke fibrinogena, protrombinskog kompleksa, faktora VIII i aktiviranog faktora VII te antifibrinolitike poput traneksamične kiseline i aprotinina (1,15). U nekoliko je radova pokazano da je u neurokirurškim bolesnicima česta anemija koja se može tolerirati, jer smanjena viskoznost krvi uzrokuje manji otpor krvi i bolji protok i perfuziju (16). Ipak, generalni je konsenzus da bi zbog optimalne oksigenacije mozga, pogotovo kod bolesnika s prijetnjom ishemije mozga, vrijednost hemoglobina trebala biti iznad 90 g/L (16). Dok se u ostalim granama kirurgije može tolerirati niži broj trombocita, u neurokirurgiji nije tako. Vrijednost trombocita bi trebalo održavati iznad $100 \times 10^9/L$, a loš perioperacijski prognostički čimbenik je akutni pad broja trombocita (2). Vrijednost fibrinogena bi trebalo održavati iznad 1,5–2 g/L (1,2). Vrijednosti faktora XIII tijekom neurokirurškog zahvata smanje se za 20 %, a bolesnici s vrijednostima ispod 60 % imaju povećani rizik od krvarenja za 7 puta i više (2). Preporuka je da preoperacijska vrijednost faktora XIII bude iznad 60 %, a tijekom operacije od 60–80 % ovisno o jačini krvarenja i tijeku neurokirurškog zahvata. Smanjenja koncentracija faktora XIII može se dokazati smanje-

njem čvrstoće ugruška ROTEM-om i kirurškim povećanim krvarenjem (3,6,7). Primjena protrombinskog kompleksa u neurokirurgiji je bolja od svježe smrznute plazme pri nadoknadi faktora zgrušavanja ili konverzije antikoagulacijske terapije (1,2). Protrombinski kompleks sadržava vitamin K ovisne faktore II, VII, IX i X te antikoagulacijske proteine C i S. Doza za reverziju antikoagulacijskih lijekova je 15 -30 IJ/kg uz primjenu vitamina K 5–10 g. Maksimalna pojedinačna doza je 40 IJ/kg. Glavne prednosti prema svježe smrznutoj plazmi su brža reverzija, veća učinkovitost, manje opterećenje volumenom i manji rizik od ozljede pluća. Primjena aktiviranog faktora VII povećava rizik od tromboze, no ima nekoliko radova koji opisuju „off label“ primjenu u vitalnim indikacijama u dozi od 90 do 120 mcg/kg, koja se može ponoviti za 2 sata (2,15). Preduvjet uspjeha je korekcija trombocitopenije $< 50 \times 10^9/L$, pH $> 7,2$ i fibrinogen $> 1g/L$. Od antifibrinolitika u neurokirurgiji se može primijeniti bolus doza traneksamične kiseline od 25/mg/kg tijekom 10 minuta za koju je pokazano da smanjuje intrakranijski hematom (1,2,15).

Za smanjenje rizika i prevenciju duboke venske tromboze primjenjuju se mehaničke metode (elastične čarape) i profilaksa niskomolekularnim heparinom. Ostale preventivne mjere uključuju minimalno invazivne kirurške tehnike, ranu mobilizaciju bolesnika te prikladnu analgeziju i hidraciju (11,17).

Rutinska perioperacijska priprema zahtijeva razmišljanje o primjeni tromboprofilakse, kako prije operacijskog zahvata tako i poslijе. Pravovremena primjena profilakse od neobične je važnosti za smanjenje komplikacija tromboembolije pogotovo u bolesnika s traumom mozga, malignom neurokirurškom bolesti, subarahnoidnim krvarenjem i spinalnom neurokirurgijom koji imaju učestalost duboke venske tromboze i do 30 % (2). Priprema elektivnog bolesnika za neurokirurški zahvat uključuje standardne testove kogaulacije te prekid antiagregacijske i antikoagulacijske terapije, ako je bolesnik uzima, uz prevođenje na niskomolekularni heparin koji se obično ukida 12 sati prije zahvata. Iako postoje preporuke i smjernice o primjeni tromboprofilakse u neurokirurgiji, one nisu u cijelosti sigurne ni za prevenciju tromboembolijskih incidenta, ni za izbjegavanje intrakranijskog krvarenja (11,17). Najbolje je individualno procijeniti rizik od tromboze i krvarenja te prema tome odrediti pravovremenu primjenu tromboprofilakse.

ANTIKOAGULACIJSKA TE ANTIAGREGACIJSKA TERAPIJA U NEUROKIRURŠKIH BOLESNIKA

Bolesnici s intrakranijskim krvarenjem često uzimaju antikoagulacijsku i antiagregacijsku terapiju. Samo intrakranijsko krvarenje može biti posljedica terapije, a može doći i zbog drugih uzroka (trauma, ruptura aneurizme) te se pogoršati (18). Zbog rizika od povećanja krvarenja, ishemije i intrakranijske hipertenzije ti bolesnici imaju indikaciju za hitni neurokirurški zahvat evakuacije hematoma i sprječavanja daljeg krvarenja što znači da im koagulacijski status mora biti optimalan, ako ga se želi izbjegći.

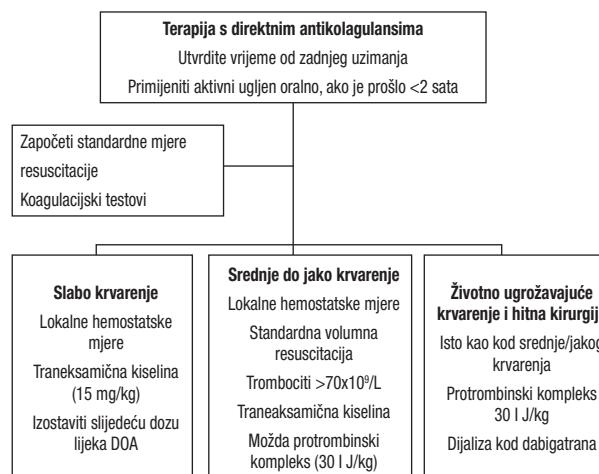
Antikoagulacijska terapija

Najčešće primjenjivan oralni antikoagulans je varfarin koji je antagonist vitamina K (1,2). Liječenje zahtjeva prekid terapije te reverziju učinka primjenom protrombinskog kompleksa ili ako nije dostupan, svežem smrznutom plazmom. Kako je vrijeme poluživota protrombinskog kompleksa kratko prema varfarinu, potrebno je primijeniti vitamin K intravenski koji ima djelovanje za 12 sati, a može se primijeniti i u elektivnih bolesnika (1,2,15). Uspjeh liječenja monitorira se standardnim testovima koagulacije (PV). Noviji oralni antikoagulansi djeluju preko direktnе inhibicije trombina (dabigatran) ili faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) te ne zahtijevaju monitoriranje standardnim testovima koagulacije zbog šire terapijske širine i sigurnijeg farmacijskog profila (1,2). Vrijeme poluživota je oko 12 sati, a učinak im nastupa za 1–4 sata. U slučaju intrakranijskog krvarenja i hitne operacije, liječenje zahtjeva prekid terapije, a ako je zadnja primjena bila unutar 2 sata može se primijeniti medicinski ugljen (2,3). Za dabigatran postoji direktni antagonistidarucizurab koji se daje intravenski. Može se primijeniti i aktivirani protrombinski kompleks u dozi do 50 IU/kg. Postoji i mogućnost hemodializе jer je dabigatran slabo vezan na proteine. Poslije operacije terapija se može nastaviti za 24–48 sati ovisno o riziku krvarenja. Algoritam kod krvarenja u bolesnika koji uzima nove oralne antikoagulanse prikazan je na sl. 2 (2,3).

Nefrakcionirani i frakcionirani heparini

U bolesnika na profilaktičkoj terapiji tromboze niskomolekularnim heparinom ukida se 12 sati prije operacije, a nastavlja se prema individualnom riziku poslije 12–24 sata ili više ovisno o riziku (11,17). Učinak adekvatne tromboprofilakse prati se vrijednostima anti Xa. U slučaju intrakranijskog krvarenja, u bolesnika koji prima nefrakcionirani heparin, mandatorna je reverzija protamin sulfatom te monitoring uspjeha reverzije praćenjem vrijednosti aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena. Ako bolesnik prima niskomolekularne heparine terapija se prekida te postoji

mogućnost reverzije s protaminom, sporom intravenskom primjenom tijekom 10 minuta unutar 4 sata od primjene heparina.



Sl. 2. Zbrinjavanje krvarenja u bolesnika na terapiji direktnim oralnim antikoagulansima (DOA)

Antiagregacijski lijekovi

Antiagregacijski lijekovi uključuju acetilsalicilnu kiselinu, dispirimadol, tiklopardin, klopidođrel i prasugrel. Njihova primjena je najveći čimbenik rizika za perioperacijsko krvarenje (2,18). Liječenje zahtjeva prekid antiagregacijske terapije te po potrebi transfuziju trombocita ako je bolesnik na terapiji aspirinom ili ADP inhibitorom (2,3,15). Lijekove je potrebno ukinuti 7–10 dana prije operacije. Funkcija trombocita može se ispitati testom impedancijske agregometrije pune krvi (Multiplane). Bolesnicima s hitnom indikacijom i smanjenom funkcijom trombocita daju se koncentrati trombocita po TT bolesnika, a u von Willebrandovoj bolesti može se primijeniti desmopresin acetat u dozi od 0,3 mcg/kg tijekom 30 minuta. Ne-steroidni antireumatici blokiraju funkciju trombocita u trajanju od nekoliko dana od primjene te ih je potrebno prekinuti, iako jasna povezanost s povećanim krvarenjem nije dokazana (1,2).

Profilaksa duboke venske tromboze

Bolesnici liječeni neurokirurškim zahvatima imaju znatno veću učestalost duboke venske tromboze od bolesnika podvrgnutih spinalnoj kirurgiji (1,2,10,11). Simptomatska duboka venska tromboza javlja se do 6 %, a asimptomatska do 26 % učestalosti. Učestalost plućne embolije iznosi do 5 %. Najveća učestalost komplikacija je u bolesnika s gliomima (15 %) i meningioma (7 %). Za prevenciju duboke venske tromboze primjenjuju se mehanička kompresija povremenim pneumatskim stezanjem ili čarapama te profilaktičke doze niskomolekularnog heparina (11,17). Niskomolekularni heparin ima veću učinkovitost od mehaničkih načina prevencije. Problem je povećani rizik intrakranijskog krvarenja te jasnih preporuka za doze i

vrijeme davanja nema. Za elektivne neurokirurške zahvate preporuča se preoperacijska primjena mehaničkih načina prevencije te poslijoperacijska primjena niskomolekularnog heparina nakon 24 sata, ako nema kontrandikacija (sumnja na intrakranijsko krvarenje). Bolesnici s traumom mozga posebno su rizični za razvoj tromboembolijskih komplikacija učestalosti do 7 % (2,5). Studije koje su proučavale optimalno vrijeme za primjenu zaključile su da je incidencija smanjena, ako je profilaks primijenjena unutra prvih 72 sata (2,11,17). U slučaju intrakranijskog hematomu preporuča se pričekati 48 sati te ako na kontrolnom CT-u nema znakova krvarenja krenuti profilaksom niskomolekularnim heparinom. Ako postoji kontraindikacija, potrebno je primijeniti mehaničku profilaksu. Kod bolesnika sa subarahnoidnim krvarenjem očekuje se povećani rizik od tromboembolijskih komplikacija do 24 % (2). Preporuča se odmah započeti mehaničkom profilaksom, a primjena niskomolekularnog heparina može započeti poslije 24 sata od kada je ruptura aneurizme neurokirurški zbrinuta.

L I T E R A T U R A

1. Robba C, Bertuetti R, Rasulo F, Bertussio A, Matta B. Coagulation management in patients undergoing neurosurgical procedures. *Curr Opin Anesthesiol* 2017; 30: 527-33.
2. Gerlach R, Krause M, Seifert V, Goerlinger K. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients. *Acta Neurochir* 2009; 151: 873-900.
3. Williams A, Nokes T, Whitfield P. Managing coagulopathy and thromboprophylaxis in the neurosurgical patient. *ACNR* 2015; 15: 11-6.
4. Ellis WD, Christensen AL. Neurophysiology treatment after brain injury. 1st ed. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers, 1989.
5. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2017; 16(8): 630-47.
6. De Luca C, Virtuoso A, Maggio N, Papa M. Neuro-coagulopathy: Blood coagulation factors in central nervous system diseases. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2128-52.
7. Epstein DS, Mitra B, O'Reilly G, Rosenfeld JV, Cameron PA. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Injury* 2014; 45: 819-24.
8. Hayakawa M. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy: disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype. *J Intensive Care* 2017; 5: 14.
9. Lindblad C, Thelin EP, Nekludov M i sur. Assessment of platelet function in traumatic brain injury-A retrospective observational study in the neuro-critical care setting. *Front Neurol* 2018; 9: 15-27.
10. Natsumeda M, Uzuka T, Watanabe J i sur. High incidence of deep vein thrombosis in the perioperative period of neurosurgical patients. *World Neurosurg* 2018; 112: 103-12.
11. Faraoni D, Comes RD, Geerts W, Wiles MD. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anesthesiol* 2018; 35: 90-5.
12. Kvint S, Schuster J, Kumar MA. Neurosurgical applications of viscoelastic hemostatic assays. *Neurosurg Focus* 2017; 43(5): E9.
13. Beynon C, Unterberg AW, Sakowitz OW. Point of care coagulation testing in neurosurgery. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 252-7.
14. Ellenberger C, Garofano N, Barcelos G, Diaper J, Pavlovic G, Licker M. Assessment of haemostasis in patients undergoing emergent neurosurgery by rotational elastometry and standard coagulation tests: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2017; 17: 146-57.
15. Guha D, Macdonald RL. Perioperative management of anticoagulation. *Neurosurg Clin N Am* 2017; 28: 287-95.
16. Kisilevsky A, Gelb AW, Bustillo M, Flexman AM. Anaemia and red blood cell transfusion in intracranial neurosurgery: a comprehensive review. *Br J Anaesth* 2018; 120(5): 988-98.
17. Nyquist P, Bautista C, Ichijo D i sur. Prophylaxis of venous thrombosis in neurocritical care patients: an evidence-based guideline. A statement for health care professionals from the Neurocritical care society. *Neurocrit Care* 2016; 24:47-60.
18. Uccella L, Zoia C, Bonetta DI i sur. Are antiplatelet and anticoagulants drugs a risk factor for bleeding in mild traumatic brain injury? *World Neurosurg* 2018; 110: 339-45.

S U M M A R Y

TREATMENT OF COAGULATION DISORDERS IN NEUROSURGICAL PATIENTS

D. TONKOVIĆ

*University of Zagreb, School of Medicine, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care,
Zagreb University Hospital Centre, Zagreb, Croatia*

Coagulation disorders in neurosurgery have many causes depending on intracranial pathology. Progress in treatment is possible with close collaboration of neurosurgeon and anesthesiologists and the application of modern principles of diagnosis and treatment. Urgent neurosurgical interventions are especially demanding when treatment is directed to formation of a stable clot and stopping bleeding to avoid secondary brain injury. Diagnosis and treatment is based on the application of point of care coagulation tests using thromboelastography and platelet aggregation tests that more precisely and faster than standard tests show pathological changes in coagulation. In elective surgery, it is necessary to ensure optimum coagulation status prior to surgery. If patient history shows a tendency to bleed or taking anticoagulant and antiaggregation drugs, detailed evaluation of the coagulation status and optimization of the condition of the patient is required, with possible consultation with hematologist. Anticoagulant and anti-platelet drugs should be discontinued and converted to low molecular weight heparin with timely repeat prior to surgical procedure. Postoperative prophylaxis of deep vein thrombosis includes mechanical forms of prevention and application of low molecular weight heparin, which, if timely and individually adjusted, has greater benefit for the patient compared with the risk of bleeding.

Key words: coagulation disorder, neurosurgical procedure, point of care tests

KRATKI POVIJESNI OSVRT NA FITOTERAPIJU U GINEKOLOGIJI

DUBRAVKO HABEK

Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za ginekologiju i porodništvo i Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Brojni dokazi današnje znanstvene medicine ukazali su na postojanje već poznatih ljekovitih učinaka raznih biljaka, posebice fitohormonskog učinka na ginekološke funkcionalne poremećaje (npr. klimakterij, predmenstruacijski sindrom, dizmenoreja). Ljekovite biljke koje se stoljećima koriste u ginekologiji, a danas sa znanstvenim dokazima jesu: cimet, divlji pelin, majčina dušica, stolisnik, angelika, noćurak, bazilikum, konopljika, lan, cimicifuga racemosa, ružmarin, kamilica, melisa, menta, rusomača, kadulja, crvena djetelina.

Ključne riječi: Ljekovite biljke u ginekologiji, fitoterapija, povijest

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

Klinika za ginekologiju i porodništvo

Klinička bolnica Sveti Duh

Sveti Duh 64

10 000 Zagreb, Hrvatska

E-pošta: dhabek@unicath.hr

Liječenje biljem i bilnjim pripravcima, fitoterapija, razvijala se kroz povijest čovječanstva od njenoga prapočetka u današnju herbalnu medicinu počevši od empirijske arhaične foklorne, narodne medicine, preko samostanske medicine do znanstvene medicine u svim svojim dijelovima razvoja, do farmakognozije i današnje fitofarmacije koja se nalazi u svim sastavnicama medicinske struke kao samostalna ili komplementarna metoda liječenja. Ne postoje medicinska djela od prvih pisanih dokaza do danas u kojima se ne spominje fitoterapija kao metoda liječenja. Tako se posebice biljna medicina, odnosno fitoterapija u užem smislu, razvijala i u liječenju ženskih bolesti.

Kako je spomenuto, fitoterapija je poznata od arhaičnog doba i kultura kada su se razne biljke koristile u drevnim obredima dobivajući time sociokulturološki i ritualni kontekst u arhaično–animističnom obliku prvih metoda iscijeljivanja ili liječenja (etnobotanika). Nerijetko su se biljke spaljivale nad vatrom izazivajući time razne ugodne učinke, primjerice i lakše disanje pa sve do halucionogenih učinaka. Smatralo se da su neki bogovi i božice čuvare zdravlja i otjerivači zlih duhova koji izazivaju bolest (apotropaika). Također, promatrane su se životnine koje su jele okusima ugodnu hranu, mirišljavu i lako probavljivu te dostupnu, npr. poput timijana i kamilice, pa je i to bio empirijski oblik uvođenja raznih biljaka u ishranu i liječenje.

Brojni su i danas fitopaleontološki dokazi uporabe bilja u razne svrhe, pa tako i liječenja, mumificiranja i ishrane. U iračkom Shanidaru nađena su grobišta (1951.-1960. godine, istraživač Ralph Solecki) stara više od 60 000 godina u kojima su pronađene posude s ljekovitim biljem, vjerojatno obrednim. Tako su nađeni još tada očuvani prah brojnih biljaka i „majke svega bilja“, biljke divljeg pelina (*Artemisia vulgaris L.*). Pronađeni su u Mezopotamiji zapisi s biljnim recepturama 3000. g. pK, a u starom Egiptu spominje se egipatska liječnica Merih Ptah 2500 g. pK. Ona je uspješno liječila biljem faraonske obitelji i druge brojne egipatske obitelji koje su tražile njezinu pomoć. Ebersov papirus (1700.-1500. g. pK) između ostalih metoda liječenja spominje mirtu, borovnicu, timijan i češnjak kao ljekovito bilje. Bog liječenja staroga Egipta bio je Thot.

Aristotel spominje više od 450 vrsta ljekovitoga bilja u svojem djelu „Prirodna povijest bilja“. U antičkoj Grčkoj 200. g. pK. grčke dame Helena i Polydamma (egipatska kraljica), nazivane i travaricama, liječile su biljem. Potonja je napisala brojne recepture, uključujući i tadašnje analgetike poput soka od hašiša i maka, nazivan i *Nepenthes*. Tek će Friedrich Wilhelm Sertürner (1793.-1841.) ekstrahirati morfin iz maka, djelotvornu supstanciju koja se kao opijum koristila stoljećima empirijski prije otkrića.

Kineski car Shen – Nung k99. pK. napisao je znamenito fitoterapijsko djelo, naziva „Pen – ts ‘ao ching“ sa 239 ljekovitih droga poštivajući starokinesku medicinsku filozofiju onoga doba gdje je fitoterapija i dijetoterapija imala ključno sastavno mjesto u kineskoj tradicijskoj medicini, što ima i danas. U liječenju ženskih bolesti naglašavao se cimet, posebice kod ginekoloških krvarenja koji se preporučivao u brojnim liječničkim i primaljskim udžbenicima do nedavno u raznim oblicima

Hipokrat je u svojim djelima jasno preporučivao ljekovito bilje kod raznih bolesti naglašavajući pritom posebice pravilnu ishranu i dijetoterapiju kod raznih bolesti, uključujući i ginekološke bolesti. Rimski vojni liječnik Pedanios Dioskurides (40-90. nK.) za vrijeme cara Nerona, napisao je znamenito antičko djelo ljekovitoga bilja „*Materia Medica*“ s oko 800 opisanih raznih biljaka, uključujući i primjerice, mentu kod grčeva. U antici je bilo poznato anafrodisiјačno djelovanje konopljike, koja se danas posebice koristi u liječenju ginekoloških smetnji („fitotonikum“), posebice kronične zdjelične boli, klimakteričnog sindroma, predmenstruacijskog sindroma i dizmenoreje. Galen opisuje brojne biljne preparate koji se prozvode u ondašnjim ljekarnama u obliku tinktura, čajeva, destillata, masti i otopina, pa se spravljanje lijekova otuda naziva *Galenika*. Octavia, prva žena Marcusa Aurelija bila je travarica koja je liječila posebice cimetom, kardamom, ružom i lavandom.

U Ayur-vedi Sušruta spominje brojne arhaične fitopreparate poput aloe, rauvolfije i đumbira davajući fitoterapiji središnje mjesto u liječenju bolesti i načinu zdravoga života. Njihovo farmakološko i dijetoteraapijsko djelovanje neosporivo je i danas. Koristili su, primjerice, vučji korjen ili jedić (akonit) za liječenje neuralgije, reumatizma i gihta. Staroindijci su koristili opijum s maslacem, medom ili drugim biljem pijući ga kod bolova. Alkoholna pića bila su zabranjena, vjerski i kulturološki.

Srednjevjekovna medicina bila je karakterizirana samostanskom medicinom, isprva naslijedenom, empirijskom, pa potom i znanstvenom, na temelju proučavanja liječenja brojnih bolesnika u okviru otvaranja medicinskih fakulteta i njihovih preteča (npr. Salerno u Italiji). Uz samostane, koji su bili bolnice, postojali su vrtovi brojnim ljekovitim biljem i ljekarne u kojima su spravljeni brojni ljekoviti pripravci.

Staronjemačka knjiga *Lorscher Arzneibuch* (oko 750. godine) spominje cvjetnjak i vrt ljekovitoga bilja uz samostan u St. Gallenu i „*Hortulus*“, knjigu ljekovitoga bilja (*Krauterbuch*). U samostanu St. Gallen spominje se *Apotheca* kao mjesto gdje se uzgajano ljekovito bilje obrađuje i rade razni biljni pripravci, skladište i izdaju.

Karlo Veliki (748. – 814.) je potvrdio i ozakonio prve pravilnike o kontroli proizvodnje, prodaje i izdavanje ljekovitoga bilja, „*Capitulare de villis*“. Slavni arapski liječnik Avicena koristi uz ostale ljekovite biljke, lopoč, iz čijega korjena preporučuje juhu za poremećaje spavanja.

Magistra liječništva i porodništva Trotula iz Salerna (umrla 1097.) preporučuje kupke u ulju ljubičice u visokoj trudnoći za bolji porođaj, te masaže kostiju i zglobova ružinim uljem, a mentu za loše osjećanje i slabost. Njezin način liječenja, posebice ženskog i muškog reproduksijskog zdravlja bio je tada poznat pod nazivom „*Trotus*“. Najznačajnija njemačka liječnica, fitofarmaceutkinja toga vremena, koja je ujedno bila i predstavnicom prave znanstvene samostanske medicine, bila je Sv. Hildegard iz Bingena koja je napisala brojna djela iz opće fitofarmacije, prehrane i dijetetike s posebnim osvrtom na reproduksijsko zdravlje žene, poput *Trotule*.

Prva tiskana knjiga na njemačkom jeziku odmah iza Guttembergova otkrića tiskanoga stroja bila je „*Garten des Gesundheit*“ 1485. godine na 435 stranica s opisom 368 biljaka, 25 životinja i 28 vrsta minerala koje se koriste u liječenju. Ovo je bio početak prave renesanse, kako u cjelovitoj znanosti, tako i u farmakognoziji i fitoterapiji. Gaspar Bauchin (1560.-1624.) napisao je kritičko djelo iz farmakognozije opisavši 4000 biljaka iz svojega vrta. Asam Lonitzer 1557. godine napisao je knjigu ljekovitoga bilja u kojemu, temeljem tadašnjih zbivanja kolumbijske ere, opisuje, uz brojne druge južnoameričke biljke, duhan (*Tabak*) koji je 1497. godine došao u Europu. Opisuje i gujak - drvo i korijen sarsaparille (*Smilax*) za liječenje sifilisa te jezuitski prah (*Chinaridine*) iz kojega se djelatna tvar kinin koristila prvotno za liječenje malarije, a kasnije kao uterotonik, za izazivanje pobačaja, trudova i kod jakih materničnih krvarenja.

Španjolski liječnik Nicolas Monardes (1493.-1578.) ustanovio je drogerijski muzej i etablirao prastari pripravak peruvijanski balzam koji se koristi i danas u liječenju rana, a koji sadrži uz ostalo i cimetnu kiselinu, što mu daje poseban miris. Portugalski je fratar Tristram pak prvi opisao korijen brazilske bilje iz džungle Ipecacuanhae (*Carapichea ipecacuanha*) s brojnim ljekovitim svojstvima u liječenju jakih proljevastih stolica, a u slučajevima otrovanja u drugaćijim dozama danas se koristi kao izvrstan emetik.

Zasigurno najspominjaniji renesansni liječnik i iatrokemičar Paracelzus napisao je 1527. godine djelo *Pharmaceutika* u kojemu spominje niz biljaka, načine liječenja u fitomedicini te učinke bilja na zdravlje. Poznato je da je Madame Pompadour uzimala bazilikum za afrodisijak za koji se smatra da je estrogentonik i afrodisijak, a u narodnoj medicini koristio se kao galaktogog u žena sa slabijom produkcijom mlijeka.

Utemeljitelj homeopatije Hahnemann uporabljavao je uz životinske i mineralne ekstrakte bezbroj biljnih preparata u homeopatskoj filozofiji liječenja „*Simila similibus curantur*“, a poznato je da je Jochann Wolfgang Goethe (1749.-1832.) imao herbarij, zanimavši se posebice za botaniku i ljekovito bilje. Poznati fratar Kneipp rekao je da je ružmarin „ženski tonik“ (*Frauentonikum*), pa ga valja koristiti u ženskom zdravlju i smetnjama prijemenstruacijskog sindroma i klimakterija. Kod suhe kože u klimakteriju i postmenopauzi preporučuje se ulje noćurka i ulje biljke trušljike (kravine) (danasa poznati naziv u dermatokozmetici „skin - repair“), a kod suhe rodnice preporučuju se vaginalne ulje sjemenki nara.

Brojni dokazi današnje znanstvene medicine ukazali su na postojanje već poznatih ljekovitih učinaka raznih biljaka, ali i na druge terapijske i toksikološke učinke. Tako je dokazano, primjerice, da sjemenke lana imaju učinak SERM-a (selektivnog modulatora estrogenih receptora), pa se koriste u sprječavanju i smanjenju simptoma klimakterija. Iste karakteristike ima i noćurak, pa staroindijska, američka biljka koja još uvijek nema pravog hrvatskoga naziva, *cimicifuga racemosa* i druge. Tipične „ženske biljke“, odnosno ljekovite biljke koje se stoljećima koriste u ginekologiji, a danas sa znanstvenim dokazima jesu: majčina dušica, stolisnik, bazilikum, konopljika, lan, *cimicifuga racemosa*, ružmarin, kamilica, melisa, menta, rusomača, guščji prst.

Tablica 1.
Fitopreparati kod poremećaja menstruacijskog ciklusa koji se koriste stoljećima i danas u raznim preparatima

Dizmenoreja	Hipermenoreje, menometroragije	Hipomenoreje	Predmenstruacijski sindrom	Klimakterij
Vrkuta, božja plahtica, Gospin plašt	Rusomača	Divlji pelin	Lan	Hmelj
Guščji prst	Konopljika	Bazilikum	Konopljika	Crvena djtelina
Kamilica		Angelika	Noćurak	Kadulja
Melisa		Đumbir	<i>Cimicifuga racemosa</i>	<i>Cimicifuga racemosa</i>
Majčina dušica		Ljupčac		
Stolisnik		Konopljika		
<i>Cimicifuga racemosa</i>		Ružmarin		
		Stolisnik		
		Smreka		

L I T E R A T U R A

1. Habek D. Povijest medicine uz povijesni razvoj primaljstva, porodništva i ginekologije. Zagreb: Medicinska naklada i Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu, 2015.
2. Habek D. Prirodno liječenje u ginekologiji i porodništvu. Zagreb: Kompendij Dietpharm, 2014.
3. Diepgen P. Die Frauenheilkunde der alten Welt. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1937.
4. Heinrich M, Kufer J, Leonti M. Ethnobotanik und Pharrmaziegeschichte - gemeinsame Herausforderungen und Aufgaben. Zeitsch Phytother 2005; 26: 2.
5. Bühring U. Praxis Lehbruch der Heilpflanzenkunde. Stuttgart: Haug Verlag, 2014.
6. Dennerhy CE. The use of herbs and dietary supplements in gynecology: an evidence-based review. J Midwifery Womens Health 2006; 51(6): 402-9.

S U M M A R Y

HISTORY OF PHYTOTHERAPY IN GYNECOLOGY – SHORT ANNOTATION

D. HABEK

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

Numerous pieces of evidence from today's scientific medicine have indicated that there are already known medicinal effects of various herbs, especially the phytohormonal effect on gynecologic functional disorders (e.g., climacteric, premenstrual syndrome, dysmenorrhea). Medicinal plants that have been used in gynecology for centuries down to the present, now based on scientific evidence are cinnamon, wild wormwood, thyme, yarrow, angelica, primrose, basil, vitex (chaste tree), flax, Cimicifuga racemosa, rosemary, chamomile, melissa, mint, sage and red clover.

Key words: phytotherapy, gynecology, history

PRIMJENA MOTIVACIJSKOG INTERVJUA U ZDRAVSTVENOJ SKRBI

DUBRAVKA ŠIMUNOVIĆ i ANTONIJA JEŽIĆ

Zdravstveno veleučilište, Zagreb, Hrvatska

Moderna medicina sve više naglašava potrebu za razumijevanjem i primjenom holističkog pristupa u skrbi za zdravlje pojedinca. Neovisno o medicinskim dostignućima i dalje se teško uspostavlja partnerska suradnja između pojedinaca i zdravstvenih djelatnika gotovo na svim razinama zdravstvene skrbi. Zdravstvene djelatnike oduvijek je zanimalo zašto pojedine osobe zbog narušenog zdravstvenog stanja ne žele surađivati i uložiti napor kako bi promjenili nezdrave životne navike? Odgovor na ova i slična pitanja daje Motivacijski intervju. Cilj rada je sažeti važne i korisne činjenice koje bi trebale poslužiti zdravstvenim djelatnicima u praktičnom radu na svim razinama zdravstvene skrbi. U radu su opisane teorijske postavke *Transteozijskog modela i klijentu usmjerjenog pristupa* kao podloga za razumijevanje motivacijskog intervjua te njegove primjene u svakodnevnom radu s pacijentima te u pojedinim slučajevima i sa članovima njihovih obitelji.

Ključne riječi: holistički pristup, transteorijski model, klijentu usmjerjen pristup, motivacijski intervju

Adresa za dopisivanje: Dubravka Šimunović
Zdravstveno veleučilište
Ksaver 209
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: Dubravka.simunovic@zvu.hr

UVOD

Zahvaljujući mnogim teorijama danas imamo odgovor na većinu pitanja vezano uz ponašanje pojedinaca. Odgovor na samodestruktivna i problematična ponašanja dali su nam William R. Miller i Stephen Rollnick u svojoj knjizi „Motivacijsko intervjuiranje: Pripremanje ljudi za promjenu“ (1) te su time otvorili novo poglavlje u svijetu psihologije krajem prošlog stoljeća. Autori definiraju psihologiju kao „znanstvenu studiju ponašanja pojedinaca i njihovih mentalnih procesa“ (2).

Navedena metoda podloga je za rad s pojedincima koji imaju različite vrste zdravstvenih poteškoća. Motivacijsko intervjuiranje je stručna klinička metoda, stil savjetovanja i psihoterapije (2). Za razumijevanje motivacijskog intervjuiranja bitno je shvatiti da je moguće komunicirati na način koji potiče govor promjene i time gura osobu prema promjeni (1). Priprema ljudi za promjenu čineći taj put promjene prirodnijim i manje bolnim. Razlog tomu je to što je ova metoda uistinu prirodna i nenametljiva. Povijest je pokazala da su ljudi velika enigma kako sebi tako i drugima. Postoje oni koji promjenu ponašanja pripisuju određe-

nom faktoru, a opet postoje i oni kod kojih se ne može točno odrediti što je utjecalo na taj preokret. Unatoč tome, tehnika motivacijskog intervjuia pokazala je znatne rezultate u praksi.

Termin „motivacijski“ je zaista jasan, ali je termin „intervjuiranje“ zaslužan za nesigurnost i znatiželju kod sugovornika. Doslovno značenje riječi intervju zvuči kao nešto potpuno suprotno od područja biomedicine. Termin „intervjuiranje“ ne znači da je terapeut nadređeni i moćniji u ovom odnosu. Ono predstavlja odnos slušača i pripovjedača, odnosno terapeuta i klijenta. Jasno se može zaključiti da je motivacijsko intervjuiranje maksimalno usmjereno klijentu. Autori definiraju motivacijsko intervjuiranje kao „način bivanja s ljudima“ (1).

Korištenje ove kliničke metode dozvoljeno je u radu s ovisničkim ponašanjima (zlouporaba droge, alkohola, ovisnost i nikotinu i kocki, video igricama ili seksu) te rizičnim ponašanjima kao što su: nepravilna prehrana, nezaštićen seksualni odnos, slaba tjelesna aktivnost, nemarnost za opće psihofizičko zdravlje koje se često definira kao nezdravi stilovi života koji mogu vrlo ozbiljno narušiti svakodnevno funkcioniranje pojedinca.

TEORIJSKI OKVIR METODE MOTIVACIJSKOG INTERVJUA

Za razumijevanje ove metode važno je razumjeti teorijski okvir koji opisujemo u ovom dijelu rada.

Autori definiraju motivacijski intervju kao na klijenta usmjerenu, direktivnu metodu za povećanje intrinzične motivacije za promjenu putem istraživanja i razrješavanja ambivalencije“ (3). Metoda zaista sagledava sadašnje interes i okupacije pacijenta. Odlika terapeuta je da potiče govor promjene čvrsto se hvatajući za naznake otpora te zatim djeluje na otpor na način da ga nastoji umanjiti. Pacijenta se usmjerava promjeni (3).

Poželjno je povezivati tehniku motivacijskog intervjuja s ostalim terapijskim tehnikama. No, treba imati na umu da je ona uistinu prirodnija od ostalih te da na nju ne trebamo gledati kao magičnu i svemoguću tehniku s kojom se preko noći dolazi do rezultata. To je komunikacijska tehnika koja zahtijeva od terapeutu da u suradnji s klijentom krene prema putu promjene do tada destruktivnog i problematičnog ponašanja.

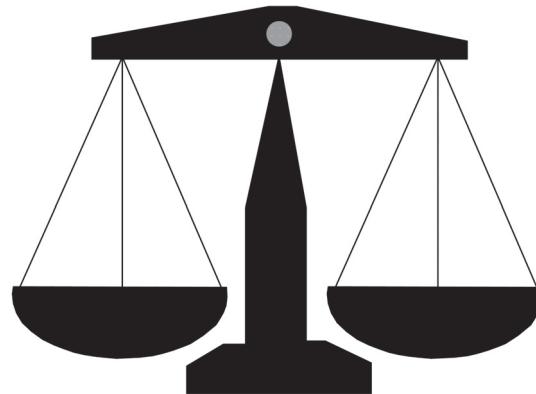
Za razumijevanje ove tehnike potrebno je znati što je *intrinzična motivacija*. To je unutarnji pogon, ono što osobu tjera na određeno ponašanje. Ali, izvor tog ponašanja je vlastita želja, volja i odluka pojedinca. Primjerice, osoba želi prestati pušiti zato što ne želi više narušavati svoje zdravlje. Razlog ove odluke uvjetovan je razmišljanjem osobe. Intrinzična motivacija suprotnost je ekstrinzičnoj motivaciji koju pokreće utjecaj drugih faktora, primjerice izbjegavanje kazne, manjak novaca ili slično (4).

Iako se pacijenti u terapijskoj fotelji mogu naći zbog različitih razloga, primjerice temeljem sudskog nalogu ili pod prisilom obitelji ili prijatelja, važno je te informacije ostaviti postrani te sagledati pacijentove želje, interes i trenutne potrebe i povećati i kod njega intrinzičnu motivaciju kako bi zaboravio na razloge dolaska te nastavio terapiju. Duh motivacijskog intervjuja zasniva se na suradnji i autonomiji. Suradnička priroda je temelj za pravilan i ugodan (i pacijentu i terapeutu) odnos. Terapeut mora izbjegavati autoritet. Uloga terapeutu jednaka je istražitelju. On mora biti podrška tijekom terapije, odnosno mora izbjegavati uvjerenje i dokazivanje (2). Terapija treba biti fluentna, usmjerena prema promjeni, ali bez prisile. Pacijent vremenom treba iznositi svoje misli, a terapeut je tu da pomogne. Bitna stavka etičkog pitanja motivacijskog intervjuiranja je davanje potpune autonomije pacijentu. Pacijent odlučuje o vlastitoj sudbini. Terapeut nema pravo osuđivati, nametati ili navijati za određeni cilj. Odluke pacijenta-pripovjedača se moraju poštovati (2).

Razumijevanje pojma „ambivalencija“

Važan dio u procesu motivacijskog intervjuja je razrješavanje ambivalencije. Ona je svojstvena ljudskom biću te se s njom susrećemo svakodnevno. Događa nam se da se jednostavno ne možemo odlučiti i opredijeliti za jednu stranu, nego ostajemo na mjestu i ne znamo kako se pokrenuti. Zapravo se ljudi češće nalaze u navedenim situacijama, nego da se osjećaju 100 % sigurni u nešto. To može biti frustrirajuće i zamorno za pojedinca u situacijama kada su dominantne psihičke poteškoće. Ambivalencija je unutarnji konflikt koji se događa zbog nedostatka odlučnosti, psihičkih poteškoća, straha i nesigurnosti. To je vrsta konflikta u kojoj se događa istovremeno privlačenje i odbijanje. Primjerice, osobe sklene ovisničkim ponašanjima kao što su ovisnost o kocki, drogi, alkoholu i nikotinu često se nalaze u dilemi promjene. Oni istovremeno žele i ne žele promijeniti svoje ponašanje (5). Ipak, ambivalencija je u ovom procesu motivacijskog intervjuiranja poželjna. No, cilj nam je što brže i bezbolnije napustiti stanje ambivalencije. Nakon što osoba krene dalje, ta dilema promjene može na osobu djelovati olakšavajuće, kao da se oslobođila i nešto „pobjedila“. To je zasigurno osjećaj koji doprinosi jačanju intrinzične motivacije kod pacijenta (4).

Jednom kada se razriješi pitanje ambivalencije osoba je na putu prema promjeni. U navedenom slučaju kod pojedinca se dešava veliki preokret u razmišljanju. Osobi treba osvijestiti što je učinila te na koji je način sebi olakšala rješenje problema razrješenjem stanja ambivalencije.



Sl. 1. Vaga odluke: vaganje troškova i dobiti

U literaturi se opisuje metafora *vage ili njihaljke* (3). Postoje dobitci i gubitci s obje strane konflikta s kojim se osoba susreće: „Postoje dvije vrste utega na svakoj strani vase: jedni se odnose na percipirane dobiti određenog načina djelovanja, drugi se odnose na percipirane troškove ili nedostatke određenog načina djelovanja“

(1). Na taj način možemo dobro prikazati stanje ambivalencije. Sa svake strane njihaljke (ili vase) postoje razlozi za i protiv. Oni mogu biti višestruki. Sl. 1 prikazuje njihaljku ili vagu odluke. U radu s pacijentima ovaj metaforički prikaz može biti zahvalan. Razlog tomu je taj što se neki pacijenti tek u terapijskom naslonjaču po prvi se put susreću s pitanjem: „što ako?“

Međutim, treba imati na umu da se i vrijednosti koje nose te stavke mogu vremenom mijenjati (7). Isto tako, socijalni i kulturni kontekst utječe na vrijednosti dobitaka i gubitaka svake strane. Metaforički prikaz vase odluke može biti od koristi, ali ne mora uvijek vaganje odluka urodit plodom. Ponekad, ovakav pristup pacijentu neće olakšati. Ipak, na ovakav način pacijent može osvijestiti dobitke i gubitke što u konačnici nije loše za tijek terapije. Zdravstveni djelatnik uz primjenu „vage“ može individualno sagledati pacijenta i dosadašnji zdravstveni profil.

OPĆA NAČELA MOTIVACIJSKOG INTERVJUA

Nakon određivanja temelja i teorije na kojoj se osniva motivacijski intervju navode se četiri načela koja su usmjereni prema provođenju u praksi. Ovime se određuje smjer i način rada s pacijentima, odnosno ova načela daju okvir za provođenje motivacijskog intervjuja.

Izraziti empatiju

Uz tehniku aktivnog slušanja empatija je izrazito važna u izgradnji povjerenja u pomagačkim strukama (8). Empatija podrazumijeva razumijevanje nečijih osjećaja koje terapeut ne mora proživljavati. Kada bi se terapeut potpuno poistovjećivao s pacijentom, to bi značilo gubitak objektivnosti što znači da profesionalni odnos prestaje. Nije dovoljno samo razumjeti tuđe emocije i razloge ponašanja. Zdravstveni djelatnik trebao bi biti vješt u pokazivanju razumijevanja, a pacijent bi trebao zamijetiti empatiju kod terapeuta (8).

Razviti diskrepanciju*

Motivacijski intervju se koristi da bi se namjerno došlo do razrješavanja ambivalencije u cilju postizanja promjene. „Diskrepanciju može izazvati svijest i neugoda zbog troškova nečijeg trenutnog ponašanja i percipirane prednosti promjene ponašanja“ (7). Terapeut treba poznavati tehnike i posjedovati vještine kako bi mogao razviti diskrepanciju, iskoristiti je, povećati dok se ne prijeđe preko dileme promjene. Osoba ne smije biti pod pritiskom ili prijetnjom, pacijent je taj koji sam izražava argumente bez straha od osuđivanja te ga terapeut reflektivnim slušanjem dovodi do razumijevanja vlastitog stanja (6).

* Diskrepancija označava „nesklad između pojmove, sudova ili ideja; nesuglasje, proturječe“ (Hrvatski jezični portal).

Ići uz otpor

Terapeut je taj koji djeluje na pacijentovu percepciju, on upravlja svakom otporu. Jača ga ili smanjuje, ovisno o kontekstu, ali nikada ne zastupa promjenu direktno. Uz otpor treba ići lagano i fluentno. Ne smije se nikada nametati osobni stav ili osjećaj krivnje. Potrebno je poštovati pacijenta u smislu da se njemu ostavi dovoljno prostora za upravljanje vlastitim idejama, mislima, pitanjima koji ga muče. Osoba mora imati osjećaj postojanja svojega identiteta. Ona mora biti aktivna u procesu razrješavanja problema (9).

Podržavati samoefikasnost

Snaga ljudskog uma nema granice; ona zaista može biti snažan faktor u postizanju nekog cilja. Samoefikasnost je vjerovanje u vlastite sposobnosti da ćemo obaviti ili izvršiti određeni zadatak ili se ponašati na željeni način. To je unutarnji poriv koji tjera prema naprijed. Podržavanje samoefikasnosti ključno je te prethodno navedena tri načela ne bi imala smisla, odnosno ne bi došlo ni do kakvog pomaka u promjeni ponašanja, ako osoba nema nadu i vjeru u sebe i svoje sposobnosti. Upravo je terapeut taj koji ima zadatku podržavanja i održavanja samoefikasnosti kod pacijenta (9).

U konačnici je i „cilj motivacijskog intervjuja povećati pacijentovo samopouzdanje u vlastite sposobnosti suočavanja s preprekama i uspijevanja u promjeni“ (10).

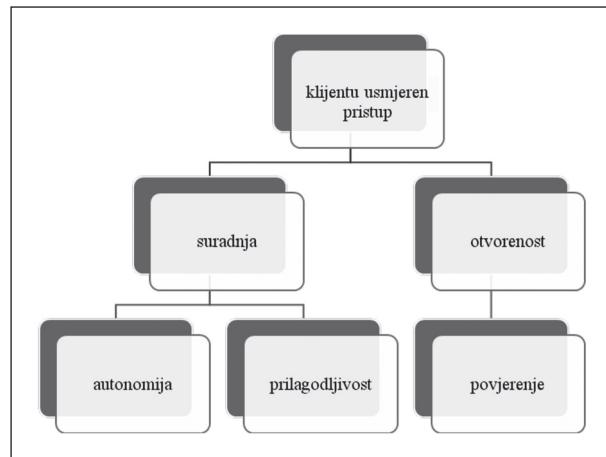
KLIJENTU USMJEREN PRISTUP

Često korišten pristup u novije vrijeme je *klijentu usmjeren pristup*. Njegova je glavna značajka što se u središte odluka, želja i potreba stavlja klijent, odnosno pacijent. Carl Rogers 1957. godine prvi objavljuje važnost ovog pristupa (11). To je uistinu prikladan pristup kada se radi o zdravstvenim strukama odnosno o svim pomagačkim strukama.

Obilježja ovog pristupa su sljedeća:

- Pristup se prilagođava željama i posebnim potrebama samog korisnika zdravstvenih usluga i njegove obitelji
- Temelji se na vjerovanju da svaki pojedinac ima sposobnost odabiranja
- Svoje djelovanje usmjerava na izražene potrebe pojedinca
- Terapeut u ovom odnosu služi kao suradnik u procesu terapije
- Uspjeh se mjeri ostvarenjem ciljeva koji su zadani
- Povezan je s kontekstom želja pojedinca i njegovom okolinom
- To je otvoren proces, „simbioza“ pojedinca i terapeuta;
- Autonomija pojedinca je izrazito važna
- Postoji suradnja između osobe koja traži zdravstvenu uslugu i terapeuta (12)

Za pravilnu provedbu ovog pristupa bitno je u obzir uzeti potrebe i mogućnosti osobe. Osoba se uvijek sa gledava kao posebna jedinka, odnosno terapeut koristi istu šablonu prema kojoj usmjerava svoj rad, ali je svaki pacijent individuum (sl.2). Potrebno je razumjeti ustrojstvo pacijentove okoline. Terapeut treba biti maksimalno upoznat sa zdravstvenim profilom klijenta. *Zdravstveni profil* objedinjuje pacijentove uloge u društvu, zanimanje koje je stekao, subjektivni doživljaj njegovih sposobnosti i mogućnosti. To je slika pojedinca, koja ne mora biti realna s obzirom da ju osoba samostalno iznosi te je on njen autor, ali ju svakako treba uzeti u obzir jer nam uvelike daje predodžbu o onome što osoba radi, čime se bavi, koje su joj uloge i slično (13). U konačnici, provoditi metodu motivacijskog intervjuja bez pristupa usmjerenoj na pojedinca nije pravilno izvođenje navedene metode. Filozofija obih metoda zajedno se slaže i podudara te motivacijski intervju ne može funkcionirati bez znanja o pristupanju usmjerrenom na osobu po točkama koje pristup nalaže. Klijentu usmjereni pristup zapravo je jedna posebna pomagačka vještina koju motivacijski intervjuer praktično realizira.



Sl. 2. *Klijentu usmjeren pristup*

TRANSTEORIJSKI MODEL PROMJENE

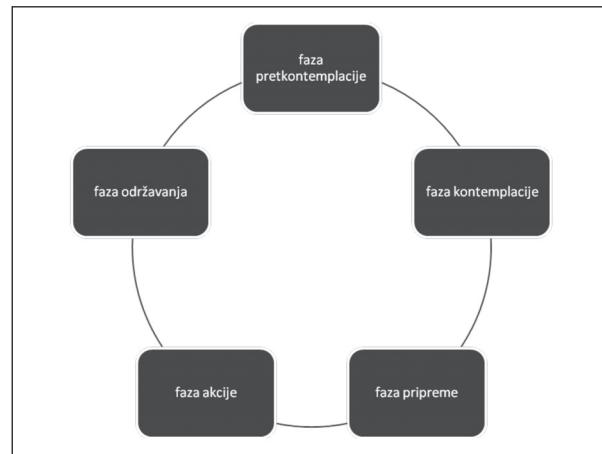
Proces motivacijskog intervjuja povezan je s modelom promjene, odnosno transteorijskim modelom (često skraćeno TTM, sl. 4.). Promjena ponašanja događa se u određenim fazama. Autori su imenovali pet faza: *fazu predkontemplacije*, *fazu kontemplacije*, *fazu pripreme*, *fazu akcije* i *fazu održavanja* (1). Svaka od navedenih faza ima svoje mjesto i u teorijskom prikazu motivacijskog intervjuja. Naime, motivacijski intervju usko je vezan sa stadijima promjene. Motivacijski intervju koristi se u suradnji s poznavanjem teorije modela ponašanja zato što je motivacijski intervju dobar stil savjetovanja za ponašanje koje je rizično ili destruktivno, a svako takvo ponašanje traži promjenu

ponašanja, gdje je motivacijski intervju u konačnici najbolja metoda savjetovanja. Ova teorija temelj je za razumijevanje procesa promjene kod ljudi. U ovom modelu promjena ponašanja propisuje se individualnim napredovanjem u pet navedenih faza (10).

Model promjene ponašanja možemo primjenjivati kod većine zdravstveno rizičnih i zdravstveno preventivnih ponašanja. Koristi se kod prestanka pušenja, konzumiranja alkohola, redovitog odlaska na preventivne pregledne, promjene prehrane, povećanje tjelovježbe, korištenje seksualne zaštite, itd. Ciljevi ponašanja se razlikuju, ali „struktura procesa promjene djeluje jednako“ (1). Transteorijski model promjene ponašanja je cirkularan, kao što je prikazano u sl. 3. To znači da se pacijent uvijek može vratiti fazu unatrag kao što može i napredovati. Često se događa da se ljudi više puta vraćaju na „staro“. Faze ne funkcionišu jedna bez druge te se događaju uzročno-posljedično i uvijek su u međudjelovanju.

Ono što je uistinu zanimljivo jest činjenica da je motivacijsko intervjuiranje odličan stil savjetovanja kod pacijenata koji su u ranijim stadijima, te da je učinkovita metoda i u kasnijim stadijima. Bitno je prepoznati stadij u kojem se pacijent nalazi te na temelju toga graditi odnos i povjerenje s pacijentom. Ponekad će pacijenti tražiti pomoći u uspješnom prijelazu kroz stadije. Tu veliku ulogu ima brzina reakcije terapeuta te njegova vještina prepoznavanja stadija (1). Motivacijski intervjuer mora posjedovati određene vještine koje su ukratko opisane u sljedećim poglavljima, odvojene po stadijima transteorijskog modela. Zajednički cilj (pacijenta i terapeuta) uvijek je isti, samo se terapeutove strategije i način provođenja terapije mijenjaju u skladu s promjenama u ponašanju, odnosno s promjenom faza promjene (1).

Poveznica transteorijskog modela promjene s motivacijskim intervjuom jednostavno je skladna i primjenjiva na područjima promocije zdravlja i ovisnosti (1).



Sl. 3. *Faze promjene*

Faza pretkontemplacije

U ovoj fazi bitno je imati razumijevanje. Terapeuti često ostaju obeshrabljeni nakon što shvate da u ovoj fazi kod pacijenata postoji izrazito malo volje. Etiketiraju pacijenta kao da je u otporu. No, taj otpor terapeuta ne bi trebao zaustaviti u procesu promjene ponašanja. Postoje različiti profili osoba koji se nalaze u ovoj fazi i svaki od njih drugačije reagira u promjeni, odnosno svaki od njih drugačije reagira na suradnju i promjenu zato što za to ima određene razloge. Prednost i prilika za poduzimanje leži u ovoj fazi jer osoba priznaje da ima problem, ali joj nedostaje hrabrosti da prevagne k promjeni (1).

Posebnu ulogu u ovoj fazi (kao i u svih pet faza TTM-a) imaju određene komunikacijske vještine (6). Primjerice, ponekad može biti dovoljno da se faza održi kada pacijent barem verbalizira naglas svoje razmišljanje (1). Pojedini pacijenti nisu svjesni svojeg destruktivnog ponašanja, drugi pak nemaju volje, dok neki mogu biti obeshrabreni ili uplašeni zbog razvoja događaja koji mogu slijediti ili jednostavno zbog straha i neznanja.

Postavlja se pitanje: što ako osoba uopće nije ni blizu fazi pretkontemplacije? Autori navode da je osobe moguće „nagovoriti, potaknuti, informirati i savjetovati“ (1). Terapeut svoje mišljenje ne može nametnuti, ali uloga radnog terapeuta između ostalih je i edukativna. Moguće je pomoći osobi da prijeđe u stadij razmišljanja, ali je potrebno pravilno, oprezno te s puno empatije educirati i savjetovati (1).

Faza kontemplacije

U ovoj fazi osobe razmišljaju o promjeni i često ne poduzimaju ništa konkretno, ali prikupljaju informacije, pokušavaju poduzeti promjenu u kratkom roku često odustajući. Ovdje ključnu ulogu igra terapeutova vještina da pomogne pacijentu da postigne promjenu. Pacijenti su otvoreni prema informacijama, iako to ne znači da je faza savladana. Velik dio pacijenata progovori o promjeni, ali se doista mali dio odvazi na korak dalje. Važno je pacijentima naglasiti ono pozitivno što moguća promjena donosi. Kada pacijent osvijesti dobre strane promjene, lakše će se okrenuti promjeni (1). Na umu je važno imati da je ambivalencija ovdje još uvijek prisutna (11). Važno je da terapeut ovlađa određenim vještinama kao što su „pažljivo slušanje, sažimanje, povratne informacije, dvostrukе refleksije, potvrđivanje i pojačavanje samoefikasnosti“ (1).

Faza pripreme

U ovoj fazi osoba se nalazi korak do promjene. Potrebno je vrlo malo da poduzme pravu akciju. Nakon što se osoba nađe u fazi pripreme, potrebno je da razvije plan koji bi trebao biti djelotvoran. Terapeutov je zadatak prepoznati, kao i u svakom stadiju, trenutno stanje i pripremiti se za djelovanje u suradnji s pacijentom. Potrebno je imati plan za buduće događaje. No, sigur-

nost da će se promjena održati i dalje nije sigurna u potpunosti. Korištenjem metode motivacijskog intervjuja terapeut mora održati stanje pripreme i pomoći pacijentu u razvijanju plana strategije. Terapeut mora obratiti pozornost na učinkovitost odabrane strategije, intervenirati u pravom trenutku te reflektirati i pažljivo slušati (1). Faza pripreme doslovno mora označavati fizičku pripremu da bi došlo do učinka i napredovanja. Primjerice, treba koristiti vizualne podsjetnike, kalendare, pripremiti opremu, ako je potrebna ili slično (11).

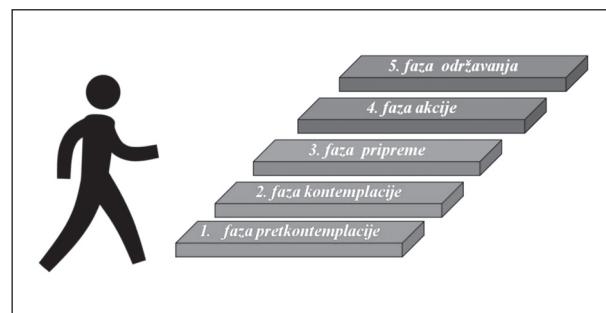
Faza akcije

U fazi akcije promjene su vidljive i očite. Osoba djeluje aktivno te mora uložiti trud, energiju i vrijeme za određeno provođenje promjene. Za razliku od prethodnih stadija, ovdje su promjene vidljive. Faza akcije ne znači da se promjena ponašanja uistinu dogodila. Za sve učinjeno pacijent mora dobiti povratnu informaciju od terapeuta te ga terapeut mora voditi u provođenju akcije (1). Bitna je i suradnja s okolinom. Ovdje je važno u suradnji s pacijentom izraditi plan strategije. Pacijent će dobiti osjećaj moći nad samim sobom kada uvidi da stvarno djeluje i radi na samom sebi.

Faza održavanja

Zadnja faza transteorijskog modela promjene naziva se faza održavanja i u njoj pacijent održava novo stanje njegovog ponašanja. Promjena je vidljiva, ali i teška za osobu jer se tijekom cijele faze mora boriti da se ne vrati na staro. U ovom stadiju najvažnija je *motivacija*. Rad na sebi i na očvršćivanju snage uma dio su održavanja novonastale promjene. Često se pacijent može susresti s okidačima u okolini koji ga mogu vratiti na staro problematično ponašanje. Važno je osobi dati smjernice kako se oduprijeti porivima starog ponašanja. U ovom stadiju važno je biti potpora osobi (1).

Faza održavanja najmanje se sljubljuje s metodom motivacijskog intervjuja od prethodno navedenih i opisanih faza transteorijskog modela. Razlog tomu je to što u ovom stadiju ne postoji ambivalencija, gdje je motivacijski intervju savršena metoda za razrješavanje ambivalencije te je motivacijski intervju djelotvorniji u ranijim fazama (14).



Sl. 4. Transteorijski model promjene

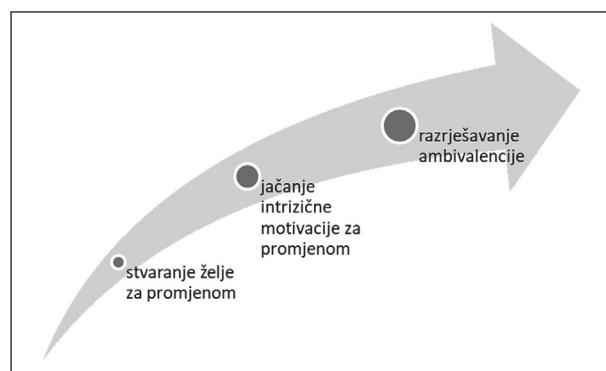
FAZE MOTIVACIJSKOG INTERVJUA

Za razumijevanje tijeka motivacijskog intervjuja i mogućnosti predviđanja ponašanja pacijenta, potrebno je znati prepoznati faze motivacijskog intervjuja koje se u većini slučajeva događaju u dvije faze s prepoznatljivim obilježjima. Ovaj dio rada objedinuće osnove pojedinih faza radi lakšeg razumijevanja cijelog puta kojim prolaze pacijenti tijekom ovog stila savjetovanja.

Prva faza procesa motivacijskog intervjuja

U prvoj fazi motivacijskog intervjuja terapeut ciljano djeluje na izgradnju motivacije (sl.5), ujedno želi za promjenom. Sve je individualno određeno te količina rada ovisi o samoj osobi. Postoje ljudi koji na savjetovanje dolaze potpuno spremni za promjenu, dok ima onih koji su potpuna suprotnost. Razumije se, tempo rada ovisi o spremnosti osobe te nije potrebno požurivati, ali ni usporavati i stagnirati ako je osoba spremna za dalje.

Ciljevi prve faze su: izgradnja intrinzične motivacije za promjenu i razrješavanje ambivalencije (1).



Sl. 5. Prva faza promjene

Druga faza procesa motivacijskog intervjuja

U drugom dijelu procesa motivacijskog intervjuja nastoji se ojačati stanje promjene. Naime, osoba uspije savladati manjak samopouzdanja te ojačati važnost promjene ponašanja te se odjednom nalazi na sredini procesa u kojoj je spremna za promjenu. Tada treba djelovati na jačanju predanosti tom planu promjene (2). Ovo je iznimno riskantno razdoblje za terapeuta, jer ako ne djeluje pravodobno sve može pasti u vodu. Treba u pravom trenutku prepoznati stanje osobe i ići prema naprijed.

Autori (1) navode kako postoje određeni znakovi spremnosti za promjenu: Smanjeni otpor; Smanjivanje rasprave o problemu; Rješenje; Govor promjene; Pitanja o promjeni; Zamišljanje; Eksperimentiranje. Oni nisu strogo određeni, ali se u većini slučajeva pojavljuju (s varijacijama u intenzitetu) (1). U ovoj fazi važno je s pacijentom krenuti dalje. No, pacijent ima pravo sam nastaviti dalje. Ako pacijent iskaže želju za prekidanjem međusobne suradnje, terapeut ju mora poštovati.

PRIMJENA MOTIVACIJSKOG INTERVJUA U PSIHOTERAPIJI-LOGOTERAPIJI

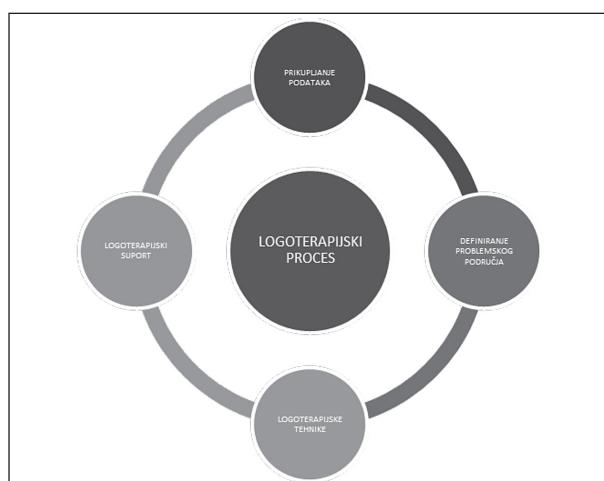
Logoterapijski proces

Većina psihoterapijskih škola temelji se na besprije-kornim vještinama komunikacije. Logoterapija kao treća psihoterapijska škola koja se veže uz Viktora Frankla u novije vrijeme aktualnost pronalazi u svim sferama ljudskog djelovanja i problema na koje nailazi moderan čovjek. Napredak tehnologije kao i medicine uz sva postignuća susreće se sa sve većim problemom nebrige pojedinca za očuvanje zdravlja izlaganjem ne-zdravim zdravstvenim navika koje nemaju vrijednost dok se te iste vrijednosti privremeno ili trajno ne izgube. Ono što čini posebnost logoterapije upravo je logoterapijski proces koji je jedinstven (sl.6). Frankl napominje kako smisao ne proizlazi iz čovjekove egzistencije, već se s njom egzistencija suočava, otkriva ga (22). Ova potraga za vrijednostima ne ustanavljuje stanje ravnoteže i duhovnog mira, već napetosti – ali takve koja je preduvjet esencijalnog mira i mentalnog zdravlja. Navodeći svoj slučaj logoraša kojem je oduzet rukopis djela u nastajanju te čija je nesagoriva želja da ga iznova napiše bila gorivo za preživljavanje, on proglašava napetost između onoga što već jesmo i onoga što možemo i trebamo biti osnovnim činiocem ovog pozitivnog disbalansa. Stanju neproduktivne homeostaze (biološke ravnoteže) prepostavlja noo-dinamiku, njegov termin za ovo mentalno "vagu" između dva kraja, čovjeka i smisla ("kada arhitekt želi učvrstiti nesiguran luk, on će povećati teret koji ga pritišće" jer se tako čvršće povezuju njegovi elementi (23). Jedan od primarnih pojmoveva logoterapije je "egzistencijski vakuum" – upravo ona tjeskoba o čijoj je rastućoj aktualnosti bilo riječi u uvodnim rečenicama. Stvorivši svoju osobnu verziju prirode, kulturu i civilizaciju i stvorivši put odvojenoj evoluciji, čovjek je izgubio neke instinkte i temeljne nagone i dobio vrlo lomljivu i nesigurnu mogućnost odabira. Drugi gubitak koji je zasnovao pojavu egzistencijskog vakuma, smatra Frankl, je slabljenje tradicije kao mehanizma na kojem se podražavalо ponašanje (23). Kako više ne postoje kao smjernice djelovanja, oskrnavljeni čovjek pribjegava konformizmu kao zamjeni za instinkt i čini ono što drugi čine ili totalitarizmu, supstituciji tradicije, i čini ono što se od njega očekuje. Osim nje, Frankl upozorava na maskirane pojavnje oblike volje za moći u obliku volje za novcem ili prenaglašene seksualnosti, jeftinom obliku volje za užitkom, kao načine za kompenziranjem nesnosne životne praznine. U tom smislu logoterapija je izrazito individualistička i čovjeku priznaje i podrazumijeva pravo na samoodređenje. Pod tim svjetлом i sama definicija životnog smisla ne može biti opća – ne samo da se smisao razlikuje od čovjeka do čovjeka, već se i kod same jedinke razlikuje od jednog do drugog doba života, pa čak i iz dana u dan. Logoterapija tako postaje tek alat za razotkrivanje spektra smisla i ponu-

đenih vrijednosti koji ne nameće rješenja, opominjući čovjeka na njegovu odgovornost, prije svega, k sebi i k samonadmašivanju, prije nego k samoostvarivanju koje je utoliko nedostižnije što se čovjek više oko njega trudi i ako se proglaši dovoljnom svrhom (24).

Frankl se otvoreno protivi rasprostranjenom gledištu kako je konačna svrha postojanja svakog individuma maksimalna količina sreće – on smatra kako to pridaje jednu vrlo negativnu konotaciju stanju nesreće i stvara opću društvenu klimu u kojoj se na ljudi s patnjom gleda s odbojnošću i nepoželjnošću, a oni sami svoje stanje smatraju ponižavajućim. Franklova jedinstvena škola liječenja smislom hrabri i tješi, ali odbacuje iluzije i ne uljepšava stvarnost. Poštujući i pozivajući na priznavanje neupitnosti prolaznosti života, logoterapija nije pesimistički već čisti aktivistički sistem (25). Pružanje pomoći u pronalaženju smisla života ostvaruje se putem jednosatnih razgovora „u četiri oka“ u kojima se sugovornik usmjeruje, potiče i ohrabruje da razmišlja o svom životu, da pronalazi i probire ranije nedokučive potencijale u sebi i okruženju i dogovara načine ostvarivanja izabranih mogućnosti. Sve se to odvija u atmosferi međusobnog povjerenja, bliskosti i naklonosti, u kojoj se komunikacija ostvaruje na osnovama empatije.

Empatijom (sposobnost dubinskog shvaćanja i razumijevanja čovjeka) logoterapeut pomaže sugovorniku da obrati pažnju na svoje doživljaje, da o njima iznosi svoje mišljenje, da ranije doživljaje i iskustva počne gledati na novi način čime mijenja svoje viđenje svijeta i samoga sebe u skladu sa spoznajom i izborom novih sadržaja smisla života i počne vjerovati u sebe i samostalno donositi odluke. Riječ i razgovor u takvoj ljudskoj atmosferi bivaju najefikasnije, najplodnije i najsigurnije sredstvo uspravljanja čovjeka. Čovjek tako prestaje biti nijemi promatrač svojih frustracija i tegoba i uspravlja se gospodareći svojim životom.



Sl. 6. Logoterapijski proces

PRIKAZ SLUČAJA

Psihološki prikaz

Klijentica I.K., 33 godine, na savjetovalište je došla na vlastitu inicijativu s dijagnozom anksiozno depresivnog poremećaja. Prima redovito terapiju prema preporuci psihijatra.

Anamneza

Klijentica I.K.: završila je srednju školu nakon koje se zaposlila, kako navodi imala je želju za nastavkom školovanja koji nije mogla realizirati zbog finansijske situacije. Djetinjstvo je provela uz majku, oca je upoznala tijekom nekoliko kratkih susreta. Navodi da je izvanbračno dijete o kojem otac nije nikada brinuo, iako se radi o imućnoj osobi. Zbog psihičkih problema majke odlazi iz manjeg mjesta u Zagreb i odlučuje se sa 18 godina na samostalan život. Za sebe kaže da je oduvijek bila anksiozna osoba i vrlo osjetljiva. Razlog odlaska iz obiteljskog okruženja velikim dijelom uvjetovan je majčinim psihičkim problemima koji su u vrijeme odlaska dodatno pogoršani prekomjernom ovisnošću o alkoholu. U Zagrebu pronalazi posao, iznajmljuje stan i zasniva partnerski odnos s osobom za koju smatra da je dodatno pogoršala njen već narušeno psihičko stanje. Vezu naziva „toksičnom“. Nakon četiri godine održavanja veze uspijeva ju prekinuti. U tom vremenu simptomi anksioznosti i depresije se pogoršavaju te zbog navedenog počinje piti što dodatno pogoršava osnovno stanje bolesti. U trenutku kada bolest poprima ozbiljne razmjere pri tome dovodeći u pitanje kvalitetu svakodnevnog života, traži liječničku pomoć. Kako je istaknula, u tom razdoblju ima veliku podršku od majke. Trenutačno je pod terapijom stabilna, bez poteškoća vezano uz stanje anksioznosti i depresije. U međuvremenu uspjela je realizirati novu vezu za koju izjavljuje da je kvalitetna, odnos s majkom je dobar, kontaktiraju i provode više vremena zajedno. Alkohol periodično konzumira u situacijama kada je izložena pritisku na radnom mjestu (kratki rokovi) kao i psihoaktivne tvari.

Definirano problemsko područje

Klijentica navodi potrebu za kontrolom konzumiranja alkohola i psihoaktivnih tvari. Zbog posla često je izložena stresnim situacijama tijekom kojih nije u stanju kontrolirati negativne emocije koje joj otežavaju izvođenje radnih obaveza. Zbog navedenog u slobodno vrijeme često konzumira alkohol i povremeno lake droge.

Psihološki profil

Tijekom razgovora ostavlja dojam vesele i opuštene osobe. Informirana je o osnovnoj bolesti i upoznata s mogućnostima kontrole zdravstvenih poteškoća. Pri razgovoru o prijašnjim iskustvima pokazuje uzne-mirenost što sam nastojala premostiti promjenom

stajališta (jedna od tih tehnika je usmjeriti ju prema postignutim uspjesima). Orientirana je u vremenu i prostoru bez fluktuacije misli i raspoloženja. Stabilnog je raspoloženja s tendencijom kontroliranja emocija vezano uz prošlost. Tijekom razgovora fokusirana je na sadržaj razgovora. Pokazuje interes za sokratovska pitanja i motivacijski intervju pri čemu detaljno objašnjava pojedine sadržaje vezane uz trenutačno stanje.

Motivacijski intervju u logoterapijskom pristupu

Logoterapijski pristup sam temeljila na sokratovskim pitanjima i motivacijskom intervjuu. U pojedinim situacijama imala sam potrebu parafrasirati sadržaj kako bih dobila dodatni uvid u izrečeno reflektirajući neke izjave za koje sam mislila da njima pokušava emocionalno kontrolirati dane izjave. Ambivalentni stav koji je pokazala u razgovoru dodatno sam raščlanila uz pomoć pitanja koja se koriste u motivacijskom razgovoru. „Sto se najgore može dogoditi, a što najbolje ako prestanete konzumirati prigodno alkohol i psihoaktivne tvari?“. Na navedeno je odgovorila da bi mogla više vremena provoditi družeći se sa svojim partnerom koji pokazuje razumijevanje i privrženost. Navedenu izjavu sam u jednom od susreta parafrasirala: “Vidim da niste zadovoljni svojim obrascima ponašanja. Očito ste mišljena da svome partneru ne pružate dovoljno pažnje tijekom vikenda jer u navedenom razdoblju često ostanete s društvom i idući dan provedete u krevetu. Što možete promijeniti?“. Jedan od zadataka koje je imala odnosio se na otkrivanje osobnih vrijednosnih kategorija. Isto tako u narednim susretima trebala je otkrivati stvaralačke kategorije svoga partnera i pokušati unositi promjene u dane vikenda. Umjesto odlaska s društvom na piće zbog ljubavi prema partneru uvodila je nove obrasce ponašanja.

ZAKLJUČAK

Motivacijski intervju je suradna tehnika i vještina koja motivira pojedinca na pozitivne promjene omogućavajući prevladavanje otpora koji se javlja tijekom zdravstvenih poteškoća. Motivacijski intervju osigurava stvaranje pozitivnog ozračja unutar zdravstvene ustanove i aktivnu uključenost svakog zaposlenika u skrb za zdravlje pojedinca. Metoda motivacijskog intervjuja može pomoći zdravstvenim djelatnicima u promjeni stavova pacijenata koji vrlo često nisu spremni na suradnički odnos. Uz pomoć motivacijskog intervjuja, „pojedinac je u središtu skrbi zdravstvenih djelatnika što pozitivno utječe na promjenu stajališta svih sudionika zdravstvenog procesa, što u konačnici rezultira većim samopouzdanjem i samoefikasnošću onih koje traže zdravstvene usluge i onih koji te iste usluge pružaju.“

LITERATURA

- Miller RW, Rollnick S. Motivacijsko intervjuiranje: Pripremanje ljudi za promjenu. Zagreb: Naklada Slap, 2013, 42-60.
- Miller WR, Rollnick S. Motivational Interviewing – Preparing People to Change Addictive Behaviour. New York: Guilford Press, 1991, 65-96.
- Miller WR, Rollnick, S. Motivational Interviewing – Preparing People to Change. New York: Guilford Press, 2002, 77-81.
- Miller WR (Ed.) The Addictive Behaviours: Treatment of Alcoholism, Drug Abuse, Smoking, and Obesity. New York: Pergamon Press, 1980, 66-72.
- Miller WR, Yahne CE, Tonigan JS. Motivational interviewing in drug abuse services: A randomized trial. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71(4): 754-63.
- Rogers. A Theory of Therapy, Personality and Interpersonal Relationships as Developed in the Client-centered Framework. New York: McGraw Hill, 1959; (3): 45-56.
- Dowden C, Andrews DA. The importance of staff characteristics in delivering effective correctional treatment: A meta-analytic review of core correctional practice. *International J Offender Therapy Comparative Criminol* 2004; 48: 203-15.
- Hettema JE, Miller WR, Steele JM. A meta-analysis of motivational interviewing techniques in the treatment of alcohol use disorders. *Alcoholism- Clin Exp Res* 2004; 28 (7A):74-87.
- Kemp R, Kirov G, Everitt B, Hayward P, David A. Randomised controlled trial of compliance theory: 18 month follow-up. *Br J Psychiatry* 1998; 172; 413-19.
- Miller WR, Rollnick S. Motivational Interviewing – Preparing People to Change. New York: Guilford Press, 2002, 22-35.
- Rogers CA. Theory of Therapy, Personality and Interpersonal Relationships as Developed in the Client-centered Framework. U: Koch S (ed.). Psychology: A Study of Science. New York: McGrawHill, 1959; (3): 78-86.
- Rogers C. Empathic: An unappreciated way of being. *The Counseling Psychologist* 1975; 5(2): 2-10.
- Rogers C. Carl Rogers on the Development of the Person-Centered Approach. *Person-Centered Rev* 1986; 1(3): 257-9.
- Tkalčić M. Transteorijski model promjene ponašanja. Pretilost - spremnost za promjenu načina življenja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2011, 117-28.
- Szczechala K, Krzysztof W, Kanadys K, Henryk W. Benefits of Motivational Interviewing application for patients and healthcare professionals. *Public Health* 2018; 128(4): 170-3.
- Lindhardt CL, Rubak S, Mogensen O i sur. Healthcare professionals experience with motivational interviewing in their encounter with obese pregnant women. *Midwifery* 2015; 31 (7): 678-84.
- Prochaska JO, DiClemente CC. The transtheoretical model of change. U: Norcross JC, Goldfried MR (ur.). *Handbook of psychotherapy integration*. New York: Basic Books, 1992, 54-96.

18. Prochaska JO, DiClemente CC, i Norcross JC. In search how people change: Applications to addictive behaviors. Am Psychologist 1992; (47): 1102-14.
19. Schoo AM, Lawn S, Rudnik E, Litt JC. Teaching health science students foundation motivational interviewing skills: use of motivational interviewing treatment integrity and self-reflection to approach transformative learning. BMC Med Edu 2015; 15: 288.
20. Prochaska JO, Velicer WF. The trans theoretical model of health behavior change. Am J Health Promotion 1997; 12: 38-48.
21. Bunton R, Baldwin S, Flynn D. The 'stages of change' model in health promotion: science and ideology. Crit Public Health 2000; 10: 55-70.
22. Frankl VE. The will to meaning: Foundations and applications of logotherapy. New York: Amazon, 1988, 22-45.
23. Frankl VE. Man's search for ultimate meaning. New York: Amazon, 1997, 55-78.
24. Frankl VE. The doctor and the soul: From psychotherapy to logotherapy. New York: Knopf, 1986, 66-97.
25. Frankl VE. On the theory and therapy of mental disorders: An introduction to logotherapy and existential analysis. New York: Taylor & Francis, 2004, 44-66.

S U M M A R Y

THE APPLICATION OF THE MOTIVATIONAL INTERVIEW IN HEALTH CARE

D. ŠIMUNOVIĆ and A. JEŽIĆ

University of Applied Health Sciences, Zagreb, Croatia

Modern medicine is increasingly emphasizing the need to understand and apply a holistic approach to individual health care. Independently of medical advances, partnerships between individuals and healthcare professionals at almost all levels of health care remain difficult to establish. Health professionals have always been interested in why some people, because of their poor health, do not want to cooperate and make efforts to change their unhealthy lifestyle habits. The answer to this and similar questions is provided by the motivational interview. The aim of this paper is to summarize important and useful facts that should serve health care professionals in practicing at all levels of health care. The paper describes theoretical assumptions of the transtheoretical model and client-centered approach as a basis for understanding the motivational interview and its application in everyday work with patients and in some cases their family members.

Key words: holistic approach, transtheoretical model, client-centered approach, motivational interview

PERIOPERACIJSKI POREMEĆAJI KOAGULACIJE

TAJANA ZAH BOGOVIĆ i SLOBODAN MIHALJEVIĆ

Klinički bolnički centar Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska

Detaljnom prijeoperacijskom obradom bolesnika mogu se identificirati poremećaji koagulacije i modificirati rizici prije kirurškog zahvata. Prijeoperacijski preporučuje se korištenje standardiziranog upitnika koji sadrži upite bolesniku o sklonosti epistaksi, pojavi hematoma, krvarenja u zglobove, gastrointestinalnom krvarenju, postoperativnom krvarenju, postpartalnom krvarenju i slično. Ovisno o procjeni zdravstvenog stanja bolesnika i opsežnosti kirurškog zahvata (operacijskom riziku) postoje preporuke o prijeoperativnim laboratorijskim testovima. U današnje vrijeme mnogi bolesnici kojima predstoji kirurški zahvat, elektivni ili hitni, koriste lijekove koji djeluju na zgrušavanje krvi. Kako bi bolesnike liječili optimalno potrebno je balansirati između rizika od krvarenja i tromboembolijskih komplikacija, kako bi se poboljšao ishod bolesnika. Poseban pristup je potreban kod intraoperativnog masivnog krvarenja i kod politraumatiziranih bolesnika. Ključan čimbenik dobrog ishoda bolesnika s perioperativnom koagulopatijom je iskusni anesteziolog koji dobro poznaje patofiziologiju koagulopatije kod pojedinih bolesti i stanja te djelovanje raznih lijekova na koagulacijski sustav.

Ključne riječi: koagulacija, smjernice

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Tajana Zah Bogović, dr. med.

Klinički bolnički centar Zagreb

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje

Kišpatićeva 12

10 000 Zagreb, Hrvatska

Tel: +385 915390471

E-pošta: tajanazah@gmail.com

Dijagnoza poremećaja koagulacije u perioperacijskom razdoblju temelji se na kombinaciji kliničkih pokazatelja koje uzima u obzir osobnu i obiteljsku anamnezu iz koje se mogu dobiti podaci o sklonosti krvarenju i detaljne informacije o farmakološkim ili alternativnim lijekovima koji utječu na koagulaciju (1). Ovisno o statusu ASA (*American Society of Anesthesiologists*, Američko anesteziološko društvo) (2) i opsežnosti kirurškog zahvata postoje preporuke o prijeoperacijskim laboratorijskim testovima od kojih se u kliničkoj praksi najčešće koriste protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) i broj trombocita (3). U prošlosti se sustav zgrušavanja promatrao kao kaskadni sustav koji se dijeli na vanjski i unutarnji put. Danas je prihvaćen tzv. stanično temeljen model zgrušavanja. Ovaj model ima tri faze. Prva je faza inicijacije, izlaganje stanice koja nosi tkivni faktor cirkulirajućoj krvi. Sljedeća faza zgrušavanja je amplifikacija, obilježena aktivacijom trombocita. Treća faza je propagacija u kojoj započi-

nje prava eksplozija trombina potrebna za stvaranje ugruška. Trombin pretvara topivi fibrinogen u fibrin i aktivira faktor XIII.

U perioperacijskom razdoblju tradicionalni laboratorijski koagulacijski testovi (PV, *internacionalni normalizirani omjer-INR*, APTV, broj trombocita i koncentracija fibrinogena) u bolesnika s akutnim poremećajem zgrušavanja i masivnim krvarenjem nisu uvijek korisni zbog niza razloga. Standardni testovi imaju neka ograničenja poput sporosti dobivanja rezultata i specifičnosti postupka izrade testa u smislu da se njima ne ispituje cijela krv nego plazma i imaju dvije slijepje točke - stabilnost faktora XIII i nemogućnost ispitivanja fibrinolize. Viskoelastični testovi zgrušavanja (engl. *viscoelastic tests*) npr. rotacijska tromboelastometrija (ROTEM), tromboelastografija (TEG) i Multiplate su testovi koji evaluiraju kinetiku cijelog procesa zgrušavanja proučavajući cijelu krv, odraz su situacije *in vivo* i testiranje brzo daje rezultate čime

značajno poboljšava skrb o bolesnicima. Imaju veliko značenje kod procjene zgrušavanja i kad nam standarni testovi puno ne pomažu, npr. kod terapije novim oralnim antikoagulacijskim lijekovima (NOAK).

PERIOPERACIJSKI POSTUPAK S BOLESNICIMA KOJI KORISTE LIJEKOVE S DJELOVANJEM NA KOAGULACIJU

U današnje vrijeme sve je više starijih bolesnika kojima predstoji elektivni ili hitni kirurški zahvat i uzimaju lijekove protiv zgrušavanja krvi. Kako bismo bolesnike liječili optimalno potrebno je balansirati između rizika od krvarenja tijekom kirurškog zahvata i tromboembolijskih komplikacija do kojih može doći kod naglog prekida uzimanja tih lijekova. Poznavanje standardnih i novih testova koagulacije, poznavanjem farmakologije lijekova (antitrombocitnih -acetilsalicilna kiselina, tienopiridini, glikoproteinski IIb, IIIa inhibitori, antikoagulacijskih-nefrakcionirani heparin, niskomolekularni heparini, fondoparinuks, izravni inhibitori trombina, antagonisti vitamina K) i novijih oralnih antikoagulansa (dabigatran, rivaroksaban i apiksaban) te poznavanje algoritama postupanja za pojedini lijek, uz prilagođeni individualni pristup, omogućuje se optimalno liječenje. Potrebno je pravovremeno izostaviti pojedini lijek koji djeluje na koagulaciju prije kirurškog zahvata zbog rizika od krvarenja što se točno i detaljno za pojedine lijekove navodi u važećim europskim smjernicama iz 2016. godine (7).

LIJEČENJE INTRAOPERACIJSKOG MASIVNOG KRVARENJA

Masivnim se smatraju krvarenja koja zahtijevaju nadoknadu 4 ili više jedinica koncentrata eritrocita u jednom satu. Prema Europskim smjernicama iz 2016. godine o liječenju krvarenja uzrokovanih traumom preporuča se restriktivna volumna nadoknada tijekom početne resuscitacije (7). U literaturi postoji velik broj istraživanja vezanih uz omjer primjene krvi i krvnih pripravaka, no rezultati su još uvijek oprečni. Studija koja je uključivala bolesnike koji su primili masivnu transfuziju pokazala je da je primjena SSP:KE te Tr:KE u visokom omjeru povezana s većim preživljavanjem (5). Stoga su današnje preporuke za transfuzijsko liječenje kod masivne transfuzije davane u omjeru 1 : 1 : 1 koncentrata eritrocita, trombocita i plazme (4-7). Preporuke za liječenje koagulopatije u kirurškim strukama naglašavaju održavanje perioperacijske normotermije bolesnika (7). Nadalje, preporučuje se održavanje normalnog pH krvi bolesnika, a u bolesnika u kojih je došlo do razvoja acidoze, njenu korekciju (7). U bolesnika u kojih su vrijednosti fibrinogena manje od 1,5 do 2,0

g/L ili ako postoje znakovi funkcionalnog deficitra fibrinogena izmjereni aparatom ROTEM/TEG nadoknađivati fibrinogen u pojedinačnoj dozi 2–4 g (7,8).

Preporučuje se restriktivan pristup u transfuzijskom liječenju bolesnika da bi smanjili ili izbjegli nastup mogućih komplikacija transfuzijskog liječenja (7). Ciljne vrijednosti hemoglobina u krvi bolesnika tijekom aktivnog krvarenja trebaju biti između 70 i 90 g/L (7). Tijekom kirurškog zahvata preporučuje se opetovanja procjena stanja bolesnika na temelju podataka dobivenih ponavljanim mjerjenjima hemodinamskih parametara, transporta kisika i procjenom volumnog statusa bolesnika (7).

LIJEČENJE MASIVNOG KRVARENJA U POLITRAUMATIZIRANOG BOLESNIKA

U liječenju hipovolemije kod politraumatiziranog bolesnika potrebno je posebno naglasiti količinu i vrstu otopina da ne bismo doveli bolesnika u stanje hemodilucije što rezultira hemodilucijskom koagulopatijom koja je jedan od vodećih uzroka smrtnosti u masivnom krvarenju (1). Važan je patofiziološki mehanizam razvoja koagulopatije u politraumatiziranog bolesnika je i takozvana traumom inducirana koagulopatija (9). Koagulopatija, acidozna i hipotermija čine "letalnu trijadu" za bolesnika s masivnim krvarenjem (10). Uz osnovne koagulacijske testove kod masivnih krvarenja preporučuje se i ROTEM (rotacijska tromboelastometrija) za procjenu nastajanja i stabilnosti ugruška, a ujedno je pokazatelj funkcijalne sposobnosti trombocita i sustava zgrušavanja. Prema navodima u literaturi 25–35 % politraumatiziranih bolesnika pri dolasku u bolnicu ima razvijenu potrošnu koagulopatiju (9). Javlja se opsežna sistemska hiperfibrinoliza s degradacijom cirkulirajućeg fibrinogena (10).

ZAKLJUČAK

Ključan čimbenik dobrog ishoda bolesnika s perioperacijskom koagulopatijom je iskusan anesteziolog koji dobro poznaje patofiziologiju koagulopatije kod pojedinih bolesti, stanja i opsežnosti kirurškog zahvata te djelovanje raznih lijekova na koagulacijski sustav. Nadalje, kod politraumatiziranog bolesnika s masivnim krvarenjem u liječenju bi trebalo imati aktivni pristup s ciljem zaustavljanja i preventiranja koagulopatije u njenoj ranoj fazi.

Ovaj tekst je napisan prema preporukama prihvaćenih od Europskog društva za anesteziologiju iz 2017. i 2016. godine (1,7), a treba istaknuti postojanje hrvatskih preporuka za liječenje koagulopatije u kirurškim strukama iz 2016. (11).

L I T E R A T U R A

1. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P i sur. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. Eur J Anaesthesiol 2017; 34(6): 332-95.
2. ASA Physical Status Classification System. Dostupno na URL adresi: <http://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>. Datum pristupa informaciji: 15. veljače 2019.
3. Routine preoperative tests for elective surgery. BJU Int 2018; 121: 12-6.
4. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG i sur. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. J Trauma 2007; 63(4): 805-13.
5. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE i sur. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. Ann Surg 2008; 248(3): 447-58.
6. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J i sur. Increased number of

coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. Transfusion 2010; 50(2): 493-500.

7. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V i sur. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fourth edition. Crit Care 2016; 20: 100.
8. Franchini M, Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: A critical review of the literature. Blood Transfus 2012; 10: 23-7.
9. Floccard B, Rugeri L, Faure A i sur. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. Injury 2012; 43: 26-32.
10. Maegele M, Schöchl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. TIC results from a combination of bleeding-induced shock, tissue injury-related thrombin-thrombomodulin-complex generation and the activation of anticoagulant and fibrinolytic pathways. Shock 2014; 41: 21-5.
11. Preporuke za liječenje koagulopatije u kirurškim strukama. Hrvatsko društvo za anestezijologiju i intenzivno liječenje 2016. Dostupno na URL adresi: <https://www.hdail.hr/media/1064/preporuke-za-lječenje-koagulopatije-u-kirurškim-strukama.pdf>. Datum pristupa informaciji: 19.veljače.2019

S U M M A R Y

PERIOPERATIVE COAGULATION DISORDERS

T. ZAH BOGOVIĆ and S. MIHALJEVIĆ

University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb University Hospital Centre, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb, Croatia

Precise preoperative management of patients can identify coagulation disorders and risks prior to operative surgery, so it can be modified. The use of a standardized questionnaire is preoperatively recommended and, depending on the American Society of Anesthesiologists status and the extent of surgical procedure, there are recommendations for preoperative laboratory tests. Nowadays, many patients undergoing a surgical procedure, elective or urgent, use drugs that act on blood clotting. In order to treat patients optimally, it is necessary to balance the risk of bleeding and thromboembolic complications. Specific approach is needed in case of intraoperative massive bleeding and in patients with polytrauma. A key factor for good outcome of patients with perioperative coagulopathy is an experienced anesthesiologist who understands the pathophysiology of coagulopathy in particular diseases and conditions, as well as the effects of various drugs on the coagulation system.

Key words: coagulation, guidelines

PROFILAKSA MIGRENE – PRIKAZ LITERATURE

ANA ĆURKOVIĆ KATIĆ¹, MARIO MIHALJ^{1,2}, ANA REPIĆ BULIČIĆ¹, MARTINA VIDOVIĆ¹
i MARINA TITLIĆ^{1,2}

¹Klinički bolnički centar Split, Klinika za neurologiju i ²Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Split,
Hrvatska

Cilj ovog prikaza literature je procijeniti mogućnosti profilakse migrene. Prema preporukama *International Headache Society* (IHS) profilaksa migrene provodi se u bolesnika koji imaju ≥ 4 dana migrensku glavobolju na mjesec bilo da se radi o epizodičnoj ili kroničnoj migreni. Učinkovitim liječenjem smatra se smanjenje učestalosti migrenskih ataka za $\geq 50\%$. Učinkovitima su se pokazali β -blokatori, kalcijski antagonisti, antiepileptici kao što su topiramat i valproat kao i gabapentin i pregabalin, te flunarizin i antidepresivi. Učinkovitost levatiracetama, cervicalne miofascijalne anestezije te kožne elektrostimulacije i muskulare stimulacije još je u ispitivanju. Dvojben je učinak botulinum toksina. Istražuje se moguća primjena histamina, zatvaranje foramena ovale te primjena akupunkture, supraorbitalne i vagalne nervne stimulacije te transkranijske magnetske stimulacije. Istražuje se utjecaj kateholamina i melatonina te kontraceptiva, riboflavina, dekstrometorfina u nastanku migrenskih glavobolja. Potrebna je adekvatna procjena mogućih učinaka u profilaksi primjenom probiotika, koenzima Q10 i magnezija. Klinička istraživanja su pokazala da primjena humanih monoklonskih protutijela erenumaba, fremanezumaba i galkanezumaba pokazuju statistički značajnu učinkovitost ($\geq 50\%$ učinkovitosti) u profilaksi migrene što je potrebno potvrditi u kliničkoj praksi.

Ključne riječi: profilaksa, migrena, učinkovitost

Adresa za dopisivanje: Ana Ćurković Katić, dr. med.
Klinika za neurologiju
KBC Split
Spinčićeva 1
21 000 Split, Hrvatska
E-pošta: ana.curkovic.katic@gmail.com

UVOD

Međunarodno udruženje za glavobolju (*International Headache Society*, IHS) objavilo je klasifikaciju glavobolja koja je opće prihvaćena, a temelji se na kliničkoj slici, etiologiji i patogenezi glavobolja. Temeljem te klasifikacije glavobolje se dijele na primarne i sekundarne glavobolje te kranijiske neuralgije, centralnu i primarnu bol lica i druge glavobolje. U skupinu primarnih glavobolja pripadaju: migrena, glavobolja tenzijskog tipa, klaster glavobolja i trigeminalne autonomne cefalgijske i ostale primarne glavobolje (1-3). Migrenska glavobolja je česta primarna glavobolja; smatra se trećim najčešćim poremećajem (3). Prema istraživanjima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) prevalencija migrene u svijetu je oko 15 % u općoj populaciji. Zabilježena je veća učestalost migrene u SAD i Europi u odnosu na ostatak svijeta (1).

Migrena se klinički manifestira najčešće unilateralnom, a katkad i bilateralnom boli glave, češće u području čela, očne šupljine i sljepoočnica. Bol je pulsirajućeg karaktera, često počinje u zatiljku te se širi prema čelu, gdje doseže vrhunac. Popraćena je mučninom, povraćanjem, fono- i/ili fotofobijom. Migrena bez aure je u žena nešto češća nego migrena s aurom, dok su kod muškaraca oba tipa migrene zastupljena jednakom učestalošću. Migrena s aurom karakterizirana je aurom koja prethodi fazi boli. Aura se najčešće manifestira kao poremećaj vida, rjeđe kao senzorni ili motorni poremećaj, poremećaj govora ili drugi neurološki ispadni. Vidna aura najčešći je oblik aure, a ispoljava se kao prolazna smetnja vida ili kao scintilirajući skotom. Nakon aure razvija se glavobolja s tipičnim migrenskim obilježjima. Učestalo se prije samog migrenskog napada javlja razdoblje hiperaktivnosti, hipaktivnosti, depresije, povećane potrebe za

određenom vrstom hrane, učestalo zijevanje, umor, te ukočenost i/ili bolnost vrata (1,3).

Kronična migrena je bolest ili neurološko stanje koje onesposobljava pacijente u svakodnevnim aktivnostima i smanjuje mu kvalitetu života. Bolest je karakterizirana migrenском glavoboljom s pridruženim simptomima kao što su mučnina i/ili povraćanje, fono- i/ili fotofobijskom, te vrlo često i osmofobijskom, a simptomatologija traje 15 ili više dana do jednog mjeseca. Prema različitim studijama kroničnu migrenu ima 1-2 % cje-lokupne populacije (4-6).

Preventivno liječenje migrene provodi se u bolesnika koji imaju vrlo teške i na terapiju rezistentne glavobolje koje traju četiri ili više dana/mjesec (1).

METODE

Za ovo ispitivanje koristili smo bazu podataka *Pub med* koristeći se pojmovima „*migraine, prophylaxis*“. Pri tom pretraživanju zabilježeno je 3599 članaka. Obrađujući te podatke posebno izdvajamo značajnije rezultate uz novija istraživanja u pokušajima što boljeg liječenja bolesnika s migrenom. Učinkovitim liječenjem smatra se liječenje kojim se učestalost migrenskih ataka smanji za $\geq 50\%$.

REZULTATI

Klasična profilaksa migrene obuhvaća primjenu antiepileptika i antidepresiva te β -blokatora; i za topiramatu, valproatu, β -blokatoru, kalcijskim antagonistima i tricikličkim antidepresivima postoji veliki broj objavljenih istraživanja (7-13). Istraživanja su pokazala statistički značajnu učinkovitost propranolola s obzirom na učestalost migrenskih ataka, manje izraženo na intenzitet boli u odnosu na placebo. Ispitivani su praktično svi beta-blokatori (timolol, propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol, acebutolol), ali najčešće je primjenjivan propranolol te se on dalje nastavlja koristiti (10,14-16).

Meta-analizom Shamliyanom i sur. obrađeno je 215 publikacija koje obuhvaćaju 5244 pacijentata. Utvrđena je učinkovitost beta-blokatora i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima u odnosu na placebo, i to na razini $\geq 50\%$ učinkovitosti. Ujedno je utvrđeno da nema značajnije razlike prema učestalosti ataka migrene pri primjeni beta-blokatora i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (15). Silberstein i sur. ispitivali su u 49 američkih kliničkih centara učinak topiramata u profilaksi migrene koristeći doze od 50, 100 i 200 mg/dan postupnom titracijom od po 25 mg/tjedan. Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti u dobi od

12 do 65 godina, koji imaju migrenu prema kriterijima International Headache Society (IHS) (3 do 12 migrenskih ataka/mjesec), ali imaju 15 i više dana migrensku glavobolju/mjesec. Utvrdili su da je topiramat u dozi od 100 ili 200 mg/dan učinkovit u profilaksi migrene (17). Učinkovitost profilakse tomiramatom potvrdili su i drugi autori (8,9,18). Učinkovitost profilakse migrene topiramatom je značajna i u dozi od 100 mg/dan, statistički bez značajne razlike u odnosu na primjenu topiramata u dozi od 200 mg/dan (19,20). Meta-analiza primjene topiramata u profilaksi migrene u kojoj je pretraživan *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, Pub/Med/MEDLINE, MEDLINE In-Process i EMBASE pokazala je da je topiramat u dozi od 100 mg/dan učinkovit u profilaksi migrene. Ujedno je potvrđeno da topiramat u dozi od 200 mg/dan nije ništa učinkovitiji u odnosu na topiramat u dozi od 100 mg/dan u profilaksi migrene (21). Ista studija je pokazala da nema značajnije razlike prema učinkovitosti profilakse migrene između topiramata, flunarizina, propranolola, valproata (21). Propranolol i topiramat su pokazali signifikantnu učinkovitost u profilaksi migrene (22). Mathew je objedinio sva istraživanja i potvrdio učinkovitost beta-blokatora, blokatora kalcijskih kanala, antagonista serotoninina, tricikličkih antidepresiva, inhibitora monoamino oksidaze i antiepileptika u profilaksi migrene (12). Divalproex se pokazao učinkovitim u profilaksi migrene na razini topiramata i propranolola (11). Antiepileptik valproat pokazao se učinkovitim u liječenju epizodične migrene na što upućuje i meta-analiza Linde i sur. U toj meta-analizi obrađene su baze podataka *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, PubMed/MEDLINE, MEDLINE In-Process i EMBASE te časopisa *Headache* i *Cephalgia*. Zaključeno je da je valproat učinkovit u liječenju migrenске glavobolje, jer statistički značajno smanjuje učestalost glavobolje i podnošljiv je u odraslih bolesnika s epizodičnom migrenom (23). I ostali antiepileptici ispitivani su u profilaksi epizodične migrene u odraslih bolesnika. Linde i sur. proveli su meta-analizu primjene gabapentina ili pregabalina u profilaksi epizodične migrene. Pregledane su brojne baze podataka: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, PubMed/MEDLINE, MEDLINE In-Press i EMBASE kao i časopisi *Headache* i *Cephalgia*. Učinkovitim lijekom smatra se redukcija broja epizodičnih napada glavobolje za $\geq 50\%$ broja migrenskih glavobolja. Pri tome je razmatrana učinkovitost gabapentina u dozi od 900 mg/dan, 1200 mg/dan, 1800 mg/dan te 2400 mg/dan. Istraživanje je pokazalo statistički značajnu redukciju učestalosti glavobolje u odnosu na placebo, a ujedno je utvrđena mala, ali statistički značajnija učinkovitost gabapentina u dozi od 1800 do 2400 mg/dan u odnosu na niže doze lijeka (24). Nema statistički značajne razlike učinkovitosti između pregabalina i valproata, ali se pregabalina pokazao učinkovitijem od valproata u smanjenju broja migrenskih ataka, jačine glavobolje i trajanja ata-

ka. Temeljem svega toga može se zaključiti da je pregalbin alternativa u profilaksi migrene (25). Xu i sur. su pretraživali literaturu; i to PubMed, Embase, Cochrane i Web of Science Databases, kako bi valjano procijenili moguću ulogu tricikličkih antidepresiva u profilaksi migrene. Istraživanje obuhvaća 12 studija kojima je obrađeno 1006 ispitanika. U devet studija komparirana je učinkovitost tricikličkih antidepresiva u odnosu na placebo, a u preostale tri studije učinkovitost amitriptilina u odnosu na selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRIs) ili inhibitore ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRIs). Učinkovitost je procjenjivana na temelju smanjenja učestalosti glavobolje za $\geq 50\%$ u odnosu na placebo, što je pokazalo statističku značajnost. Učinkovitost između amitriptilina SSRIs ili SNRIs nije pokazala značajniju razliku u profilaksi migrene (13). Amitriptilin i flunarizin su pokazali učinkovitost u profilaksi migrene (26,27). Analizom više baza podataka: MEDLINE, EMBASE i CENTRAL, uz isključivanje studija na životnjama, prikaza slučajeva, apstrakata, pisama uredniku i tekstova koji nisu pisani na engleskom jeziku pronađeno je 11 članaka koji istražuju primjenu levetiracetama u liječenju migrenske glavobolje. Od 11 studija koje su uključene u istraživanje, dvije su bile retrospektivne studije, 4 su randomizirane (placebo ili aktivna supstancija) i 5 je prospektivnih studija. Sve su studije pokazale statistički značajno smanjenje učestalosti epizodičnih migrenske glavobolje. Nije utvrđena statistička značajnost u profilaktičnom liječenju kronične migrene. Većina je imala početne nuspojave koje su uključivale somnolenciju i mučninu (28). Novija istraživanja skupine autora uspoređuju primjenu flunarizina 5 mg/dan te primjenu cervikalne miofascijalne anestezije bupivakainom 5 mg/mL i 3 % nimesulid gela, kao i kožne elektrostimulacije i muskulare stimulacije u području vratnih fascija i muskulature (29). Brojna istraživanja pokazala su učinkovitost botulinum toksina u profilaksi migrene.

Meta-analiza Herda i sur. obuhvaća pretraživanja baza podataka CENTRAL, MEDLINE&MEDLINE in Press, Embase, Clinical Trials.gov i World Health Organization International Clinical Trials Registry. Navedeno istraživanje obradilo je 90 objavljenih radova koji obuhvaćaju 4190 ispitanika. Svi ispitanici tretirani su injekcijama botulinum toksina u tri navrata u razmaku od tri mjeseca između pojedinih tretmana. Ovom metodom liječeni su bolesnici s kroničnom migrenom glavoboljom i epizodičnom migrenom. Ova je meta-analiza pokazala da primjena botulinum toksina tip A smanjuje broj dana s migrenom za 2 dana/mjesec u odnosu na placebo u bolesnika s kroničnom migrenom, međutim nije utvrđena statistički značajna razlika u bolesnika s epizodičnom migrenom (30). Skupina autora uspoređivala je učinkovitost histamina i botulinum toksina tip A u profilaksi migrene.

Hipoteza autora je da histamin koji ima selektivni afinitet prema H3 receptorima može djelovati inhibicijski u neurogenom edemu koji je odgovoran za patofiziologiju nastanka migrene. Istraživanje je pokazalo da su histamin i botulinum toksin tip A učinkoviti u profilaksi migrene (31).

U primjeni su i različite nefarmakološke metode profilakse migrena. Zatvaranje otvorenog foramena ovale (PFO) pokazalo se učinkovitim u reduciraju broja ataka migrenske glavobolje, posebno jakih migrenskih ataka s aurom (32). Akupunktura se često koristi u profilaksi boli pa tako i migrene. Xu sa sur. uradio je meta-analizu devet elektronskih baza podataka [PubMed, MEDLINE; Cochrane Library, Lilacs, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chongqing VIP (CQVIP), Wanfang Data i Chinese Clinical trial Registry (ChiCTR)]. Pri tome je obuhvaćeno 14 randomiziranih kliničkih studija koje su uključile 1155 ispitanika s migrenom bez aure. Studija je pokazala da primjena akupunkture smanjuje učestalost ataka boli kao i jačinu bolnih ataka mjerenoj ljestvicom VAS, ali statistički je dokazana samo relativna učinkovitost u odnosu na medikamentnu terapiju te su potrebna daljnja istraživanja (33). U tijeku su istraživanja supraorbitalne ili vagalne nervne stimulacije u profilaksi migrene (34). Primjenjuju se i različite tehnike mišićne relaksacije, ali i transkranijska magnetska stimulacija (35,36). Objavljene su probne studije o utjecaju kateholamina (noradrenalin, epinefrin i dopamin) i melatonina te kontraceptiva u nastanku migrene, ali su nužna daljnja ispitivanja navedenih metoda (37-39). U probnim projektima istražuje se i primjena riboflavina, dekstrometorfin/kinidina (40,41). Straube i sur. su objavili pozitivan učinak probiotika u profilaksi migrene navodeći smanjenje broja glavobolja za 2-1,4 dana/tjedan (42). Navodi se i pozitivan učinak koenzima Q10 i magnezija u profilaksi migrene, ali je nužno navedena istraživanja (43-45) objektivizirati. Receptor peptida povezanog s kalcitoninskim genom (engl. Calcitonin gene-related peptide - CGRP) smješten je na mjestima relevantnim za patofiziologiju migrene, kao što je trigeminalni ganglij. Istraživanja su pokazala da taj neuropeptid modulira nociceptivnu signalizaciju i djeluje vazodilatački. Utvrđeno je da se tijekom migrenske glavobolje značajno povećavaju razine CGRP i vraćaju u normalu tijekom ublažavanja glavobolje. U posljednjih godinu dana počinju se primjenjivati humana monoklonska protutijela koja se vežu na receptore peptida povezanog s kalcitoninskim genom. Amgen i Novartis su razvili erenumab (AIMOVIG) - potpuno humano monoklonalno antitijelo na CGRP receptore, antagonist u prevenciji migrene. Erenumab se veže za CGRP receptore i inhibira njihovu funkciju, ali nema značajniju aktivnost prema drugim kalcitoninskim receptorima. Lijek je registriran u SAD i EU za profilaksu migrene u odraslih koji imaju 4 ili više

dana migrensku glavobolju/mjesec. Potom je registriran fremanezumab kao potpuno humano antiCGRP monoklonalno antitijelo koji je pokazao učinkovitost u profilaksi epizodične i kronične migrene. *Eli Lilly and Company* registrirali su galcanezumab-gnlm (Emgality), humano monoklonalno antitijelo za CGRP u profilaksi migrene u SAD i EU. Erenumab, fremanezumab i galcanezumab u kliničkim studijama su pokazali statistički signifikantnu učinkovitost u profilaksi migrene koja traje 4 ili više dana/mjesec (34,46-51).

RASPRAVA

Migrena je kronična neurološka bolest koja značajno češće pogađa žene u odnosu na muškarce (3:1). Može biti epizodična i kronična. Kao kronična migrena definira se prisutnost migrenske glavobolje ≥ 15 dana/mjesec. Prema istraživanjima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) prevalencija migrene u svijetu je oko 15 % u općoj populaciji. Zabilježena je veća učestalost migrene u SAD i Europi u odnosu na ostatak svijeta (1-5). Učestalost kronične migrene je 1-2 % u općoj populaciji (4,6). U ataci migrenske glavobolje koriste se lijekovi iz skupine triptana te nesteroidni antireumatici i simptomatska terapija. Prema preporukama International Headache Society (IHS) profilaksa migrene provodi se u bolesnika koji imaju ≥ 4 dana migrensku glavobolju/mjesec, bilo da se radi o epizodičnoj ili kroničnoj migreni (1). Učinkovitim liječenjem smatra se smanjenje učestalosti migrenskih ataka za ≥ 50 %. Profilaksa migrene je vrlo kompleksna, jer su mnogi pacijenti refrakterni na bilo koji oblik liječenja. Većina lijekova koji se redovito koriste u profilaksi migrene nisu registrirani isključivo za tu namjenu već se godinama primarno koriste u liječenju drugih bolesti te se pri pokušajima primjene u profilaksi migrene utvrdila njihova veća ili manja učinkovitost. U stručnom kliničkom radu uvriježio se termin klasična profilaksa migrene što obuhvaća primjenu antiepileptika i anti-depresiva te β -blokatora, topiramata, valproata, kalcijskih antagonista i tricikličke antidepresive (7-13). Za navedeno postoje i statistički značajni pokazatelji učinkovitosti beta-blokatora i angiotenzin konvertirajućeg enzima (1,7,15) što je sukladno kliničkim zapažanjima u svakodnevnoj praksi. Dokazana je učinkovitost antiepileptika, posebno topiramata i to u dozi od 100 mg/dan jednako kao i u dozi od 200 mg/dan (17-21), kao i valproata. Utvrđena je gotovo jednaka učinkovitost topiramata, flunarazina, propranolola i valproata (21). Istraživanje Mathewa je pokazalo gotovo podjednaku učinkovitost beta-blokatora, blokatora kalcijskih kanala, antagonista serotonina, tricikličkih antidepresiva, inhibitora monoamino oksidaze i antiepileptika u profilaksi migrene (12,23) što dobiva svoju potvrdu u širokoj kliničkoj primjeni, iako ovi lijekovi nisu pri-

marno registrirani u toj indikaciji. Jednaku učinkovitost pokazuje i divaproeks (11). Meta-analize su pokazale učinkovitost gabapentina i pregabalina, u dozi od 1800-2400 mg/dan (24,25). Statistički značajnu ulogu u profilaksi migrene pokazali su i amitriptilin SSRIs i SNRIs, bez značajnije razlike (13). Amitriptilin i flunarizin su pokazali učinkovitost u profilaksi migrene (26,27). Levatiracetam je antiepileptik nove generacije pa postoji značajno manje studija koje proučavaju primjenu ovog lijeka u profilaksi migrene. Dosadašnja istraživanja su pokazala statistički značajnu učinkovitost levetiracetama u profilaksi epizodične migrene, ali ne i u profilaksi kronične migrene (28). No, svakako su potrebna daljnja istraživanja, jer dosadašnja istraživanja nisu dovoljna zbog manjeg broja pacijenata koji su bili uključeni u studije. Također su potrebna daljnja istraživanja primjene flunarizina kao i cervikalne miofascijalne anestezije bupivakainom i nimesulid gelom, kao i kožne elektrostimulacije i muskulare stimulacije u području vratne fascije i muskulature (29). Utvrđen je i manje značajan učinak botulinum toksina u profilaksi kronične glavobolje (smanjenje broja dana s migrenom za 2 dana), ali nije pokazao učinka u profilaksi epizodične migrene (30). Gotovo jednaku učinkovitost kao botulinum toksin pokazuje i histamin (31). Međutim, tek rijetke pojedinačne studije ispituju primjenu histamina u profilaksi migrene i teško je donositi adekvatan konačni sud o mogućoj učinkovitosti; potrebna su daljnja istraživanja primjene histamina u profilaksi migrene, kako epizodne tako i kronične.

Razmatraju se i različite nefarmakološke metode kao što su zatvaranje foramina ovale i primjena akupunkture što pokazuje tek relativnu učinkovitost (32,33). Istražuje se učinak supraorbitalne i vagalne nervne stimulacije, te trankranijske magnetske stimulacije u profilaksi migrene (35,36). Moguće učinke ovih metoda još je rano procjenjivati. Objavljene su tek probne studije o utjecaju kateholamina i melatonina te kontraceptiva, riboflavina, dekstrometorfina u nastanku migrene (37-41). Nužna su daljnja opsežnija istraživanja primjene navedenih supstancija, jer su postojeća nedovoljna i izvedena na malom broju pacijenata. Potrebno je objektivizirati učinak probiotika, koenzima Q10 i magnezija u profilaksi migrene. Erenumab, fremanezumab i galkanezumab otvaraju novo poglavlje u profilaksi epizodne i kronične migrene koja traje 4 ili više dana/mjesec. Receptor peptida povezanog s kalcitoninskim genom (engl. *Calcitonin gene-related peptide* - CGRP) smješten je na mjestima relevantnim za patofiziologiju migrene, kao što je trigeminalni ganglij. Istraživanja su pokazala da taj neuropeptid modulira nociceptivnu signalizaciju i djeluje vazodilatački. Utvrđeno je da se tijekom migrenske glavobolje značajno povećavaju razine CGRP i vraćaju u normalu tijekom ublažavanja glavobolje. U posljed-

njih godinu dana počinju se primjenjivati humana monoklonska protutijela koja se vežu na receptore peptida povezanog s kalcitoninskim genom (34,46-51). Očekuju se nove studije i meta-analize primjene CGRP monoklonskih antitijela kako bi se postavilo kliničke smjernice liječenja migrenske glavobolje.

ZAKLJUČAK

Migrena je kronična glavobolja koja češće zahvaća žene nego muškarce, pretežito u srednjoj životnoj dobi. Profilaksa se provodi, ako glavobolja traje ≥4 dana/mjesec, bilo da se radi o epizodičnoj ili kroničnoj glavobolji. U primjeni su medikamentne i nemedikamentne metode liječenja. Za sada u profilaksi dominira primjena beta-blokatora, antidepresiva, antiepileptika. Pokušavaju se primijeniti i drugi oblici liječenja čiju učinkovitost još treba adekvatno procijeniti. U novije se vrijeme u profilaksi migrene primjenjuju humana monoklonska protutijela.

LITERATURA

1. Bašić Kes V i sur. Bol. Zagreb: Medicinska naklada, 2018.
2. Butković Soldo S, Titlić M. Neurologija. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2018.
3. International Headache Society. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211.
4. Demarin V. Glavobolja i druga bolna stanja. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
5. Aurora SK, Brin MF. Chronic migraine: an update on physiology, imaging and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. Headache 2017; 57(1): 109-25.
6. Becker WJ. The diagnosis and management of chronic migraine in primary care. Headache 2017; 57(9): 1471-81.
7. Linde K, Rossnagel K. WITHDRAWN: Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD003225.
8. Vatzaki E, Straus S, Dogne JM, Garcia Burgos J, Girard T, Martelletti P. Latest clinical recommendations of valproate use for migraine prophylaxis in women of childbearing age: overview from European Medicines Agency and European Headache Federation. J Headache Pain 2018; 19(1): 68.
9. Le K, Yu D, Wang J, Ali A, Guo Y. Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 19 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials. J Headache Pain 2017; 18(1): 69.
10. Boyer N, Signoret-Genest J, Artola A, Dallerl R, Monconduit L. Propranolol treatment prevents chronic central sensitization induced by repeated dural stimulation. Pain 2017; 158(10): 2025-34.
11. He A, Song D, Zhang L, Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. J Headache Pain 2017; 18(1): 26.
12. Mathew NT. Antiepileptic drugs in migraine prevention. Headache 2001;41(Suppl 1): 18-24.
13. Xu XM, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. Medicine (Baltimore) 2017; 96(22): e6989.
14. Lončar Z, Rotim K i sur. Bol peti vitalni znak. Zagreb: Zdravstveno vjeleučilište, 2016.
15. Bašić Kes V, Lisak M, Grbić N i sur. Guidelines for treatment of primary headache by the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association and Croatian Society for Pain Prevention. Acta Med Croat 2018; 72(4): 537-43.
16. Weerasuriya K, Patel L, Turner P. Beta-adrenoceptor blockade and migraine. Cephalgia 1982; 2(1): 33-45.
17. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004; 61(4): 490-5.
18. Brandes JL. Practical use of topiramate for migraine prevention. Headache 2005; 45(Suppl 1): 66-73.
19. Martinez HR, Londoño O, Cantú-Martinez L, del Carmen Tarin L, Castillo CD. Topiramate as an adjunctive treatment in migraine prophylaxis. Headache 2003; 42(10): 1080-4.
20. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. Headache 2005;45 Suppl 1: 57-65.
21. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD010610.
22. Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. Acta Neurol Scand 2008; 118(5): 301-5.
23. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproat (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD010611.
24. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD01609.
25. Hesami O, Shams MR, Ayazkhoo L i sur. Comparison of pregabalin and sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized double-blinded study. Iran J Pharm Res 2018; 17(2): 783-9.
26. Bruno MAD, Krymchantowski AV. Amitriptyline and intraoral devices for migraine prevention: a randomized comparative trial. Arq Neuropsiquiatr 2018; 76(4): 213-18.
27. Jiang L, Yuan D, Li M i sur. Combination of flunarizine and transcutaneous supraorbital neurostimulation improves migraine prophylaxis. Acta Neurol Scand 2018; 10.1111/ane.13050.

28. Affaitati G, Costantini R, Tana C i sur. Effects of topical vs injection treatment of cervical myofascial trigger points on headache symptoms in migraine patients: a retrospective analysis. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 104.doi:10.1186/s10194-018-0934-3.
29. Watkins AK, Gee ME, Brown JN. Efficacy and safety of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43(4): 467-75.
30. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C i sur. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD011616.
31. Millám-Guerrero RO, Isaías-Millán S, Barreto-Vizcaíno S, Rivera-Castano L, Ríos-Madariaga C. Subcutaneous histamine versus botulinum toxin type A in migrain prophylaxis: a randomized, double-blind study. *Eur J Neurol* 2009; 16(1): 88-94.
32. Elbadawi A, Barssoum K, Abuzaid AS i sur. Meta-analysis of randomized trials on percutaneous patent foramen ovale closure for prevention of migraine. *Acta Cardiol* 2019; 74(2): 124-9.
33. Xu J, Zhang FQ, Pei J, Ji J. Acupuncture for migraine without aura: a systematic review and meta-analysis. *J Integr Med* 2018; 16(5): 312-21.
34. Holle-Lee D, Nägel S, Gaul C. Therapy in migraines. *Nervenarzt* 2017; 88(8): 929-41.
35. Meyer B, Keller A, Müller B, Wöhlbier HG, Kropp P. Progressive muscle relaxation according to Jacobson for migraine prophylaxis: Clinical effectiveness and mode of action. *Schmerz* 2018; 32(4): 250-8.
36. Leahu P, Matei A, Groppa S. Transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis. *J Med Life* 2018; 11(2): 175-6.
37. Grazzi L, Raggi A, D'Amico D i sur. A prospective pilot study of the effect on catecholamines of mindfulness training vs pharmacological prophylaxis in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Cephalgia* 2018; 33:102418801584.
38. Leite Pacheco R, de Oliveira Cruz Latorraca C, Adriano Leal Freitas da Costa A, Luiza Cabrera Martimbiano A, Vianna Pachito D, Riera R. Melatonin for preventing primary headache: A systematic review. *Int J Clin Pract* 2018; 72(7): e13203.
39. Carmine L. Contraception for adolescents with medically complex conditions. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2018. pii:S1538-5442(18):30156-1.
40. Saedisomeolia A, Ashoori M. Riboflavin in Human Health: a review of current evidences. *Adv Food Nutr Res* 2018; 83: 57-81.
41. Berkovich RR, Sokolov AY, Togasaki DM, Yakupova AA, Cesar PH, Sahai-Srivastava S. Dextromethorphan/Quinidine in migraine prophylaxis: an open-label observational clinical study. *Clin Neuropharmacol* 2018; 41(2): 64-9.
42. Straube A, Müller H, Stieglbauer V, Frauwallner A. Migraine prophylaxis with a probiotic. Results of an uncontrolled observational study with 1,020 patients. *MMW Fortschr Med* 2018; 160(Suppl 5): 16-21.
43. Cevoli S, Favoni V, Cortelli P. Energy metabolism impairment in migraine. *Curr Med Chem* 2018.doi:10.2174/092986732566180622154411.
44. Yablon LA, Mauskop A. Magnesium in headache. U: Vink R, Nechifor M, editors. *Magnesium in the Central Nervous System*. Adelaide (AU):University of Adelaide Press, 2011.
45. Orr SL. The evidence for the role of nutraceuticals in the management of pediatric migraine: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22(5): 37.
46. Lipton RB, Brennan A, Palmer S i sur. Estimating the clinical effectiveness and value-based price range of erenumab for the prevention of migraine in patients with prior treatment failures: a US societal perspective. *J Med Econ* 2018; 21(7): 666-75.
47. Israel H, Neeb L, Reuter U. CGRP monoclonal antibodies for the preventive treatment of migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22(5): 38.
48. Markham A. Erenumab: First global approval. *Drugs* 2018; 78(11): 1157-61.
49. Reinke T. Aimovig for migraine prevention: The new kid may have trouble fitting in. *Manage Care* 2018; 27(7): 10-11.
50. Ohlsson L, Kronvall E, Stratton J, Edvinsson L. Fremanezumab blocks CGRP induced dilatation in human cerebral, middle meningeal and abdominal arteries. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 66.
51. Lamb YN. Galcanezumab: first global approval. *Drugs* 2018; 78(16): 1769-75.
52. Loder E, Rizzoli P. Pharmacologic prevention of migraine: a narrative review of the state of the art in 2018. *Headache* 2018; 58(Suppl 3): 218-29.
53. Hesami O, Sistanizad M, Asadollahzade E, Johari MS, Beladi-Moghadam N, Mazhabdar-Ghashghai H. Comparing the effects of atorvastatin with sodium valproate (Divalproex) on frequency and intensity of frequent migraine headaches: a double-blind randomized controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2018; 41(3): 94-7.
54. Bigal ME, Lipton RB. The preventive treatment of migraine. *Neurologist* 2006; 12(4): 204-13.
55. Kumar A, Kadian R. Headache, migrain prophylaxis. StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2018.

S U M M A R Y

PROPHYLAXIS OF MIGRAINE – A REVIEW OF LITERATURE

A. ĆURKOVIĆ KATIĆ¹, M. MIHALJ^{1,2}, A. REPIĆ BULIĆIĆ¹, M. VIDOVIC¹ and M. TITLIĆ^{1,2}

¹*Split University Hospital Centre and ²University of Split, School of Medicine, Department of Neurology, Split, Croatia*

This literature review is aimed at assessing the possibilities of migraine prophylaxis. The International Headache Society (IHS) recommends performing migraine prophylaxis in patients suffering ≥ 4 migraine headaches per month, either episodic or chronic. The treatment is deemed successful when the migraine attacks are decreased by $\geq 50\%$. Efficiency has been demonstrated for β -blockers, calcium antagonists, antiepileptics such as topiramate and valproate, as well as gabapentin, pregabalin, flunarizine and antidepressants. The efficiency of levetiracetam, cervical myofascial anesthesia, skin electrostimulation and muscular stimulation is still being tested. The effects of botulinum toxin are dubious. There is ongoing research of the possibility of using histamines, closing foramen ovale, acupuncture, supraorbital and vagal nerve stimulation and transcranial magnetic stimulation. Effects of catecholamine, melatonin, contraceptives, riboflavin, dextromethorphan and melatonin in persisting migraine headaches are being researched as well. Required is an appropriate assessment of the possible effects of probiotics, coenzyme q10 and magnesium in migraine prophylaxis. Clinical researches have shown the use of human monoclonal antibodies erenumab, fremanezumab and galcanezumab to demonstrate a statistically significant efficiency ($\geq 50\%$) in migraine prophylaxis, yet requiring further confirmation in clinical practice.

Key words: prophylaxis, migraine, efficiency

NEINVAZIVNA VENTILACIJA UTOPLJENIKA U OBJEDINJENOM HITNOM BOLNIČKOM PRIJMU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

EDITA BREŠKI¹, ANDRIJANA MARTINOVIC ŠTEKOVIĆ¹, TATJANA MILETA^{1,2}
i MARTINA PAVLETIĆ¹

¹*Klinički bolnički centar Rijeka, Objedinjeni hitni bolnički prijam i ²Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu, Rijeka, Hrvatska*

Uvod: Utapanje je rezultat submerzije u neku vrstu tekućine, vodi do hipoksije, acidoze, hipotermije, aritmija te multiorganskog zatajenja i smrti. Terapija kisikom glavni je tretman liječenja. Objedinjeni hitni bolnički prijam (OHBP) tijekom posljednjih godina primjenjuje neinvazivnu ventilaciju (NIV) namijenjenu pacijentima s akutnom respiracijskom insuficijencijom. Zbog pozitivnih učinaka NIV-a na hemodinamiku i respiraciju nije nužna uobičajena invazivna strojna ventilacija. Postoje dva modaliteta NIV-a: kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. CPAP, *Continuous positive airway pressure*) i dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom (engl. BiPAP, *Bilevel positive airway pressure*). NIV se preporučuje kao terapijski izbor, a rutinska primjena kortikosteroida, diuretika i empirijska primjena antibiotika nije preporučljiva. Zbog porasta broja utopljenika lječenih NIV-om u OHBP-u istraživanjem se analizirala učestalost i učinkovitost primjene NIV-a kao glavnog terapijskog pristupa. Analizirani su i ostali podaci iz medicinske dokumentacije utopljenika. **Cilj rada:** Uvid u usklađenost s postojećim preporukama i smjernicama te učinkovitost NIV-a u liječenju utopljenika u OHBP-u KBC-a Rijeka u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2019. godine. **Metode rada:** Istraživanjem je uključeno 98 utopljenika. Retrospektivno su analizirani podatci iz medicinske dokumentacije utopljenika u navedenom razdoblju. Razina statističke značajnosti postavljena je na 95 % ($P<0,05$). **Rezultati:** Veći je postotak utopljenika muškog spola prosječne dobi 65,9 godina. Postignuta je ciljna vrijednost saturacije kisikom iznad 92 %. Kod najvećeg broja utopljenika primjenio se NIV (39 %). Statistički je značajna razlika u smjeru veće učinkovitosti NIV-a u odnosu na suplementaciju kisikom. Registriran je značajan porast udjela upotrebe NIV-a u razdoblju provedenog istraživanja ($\chi^2=5,96$; $P=0,049$). Zabilježena je nekritična primjena diuretika, kortikosteroida, tekućine i antibiotika (više od 2/3 utopljenika). Prosječno je trajanje hospitalizacije bilo 2 dana (34 %). Najveći broj utopljenika pri primitku su bili GCS (Glasgow coma score) 15 (82,7 %), a najčešći su etiološki uzroci bili kardiološki (31 %). **Rasprrava:** U usporedbi s epidemiološkim podatcima Svjetske zdravstvene organizacije vidljiva je podudarnost. Statistički je značajna razlika u smjeru veće učinkovitosti NIV-a u odnosu na suplementaciju kisikom. Zbog dostupnosti opreme, educiranosti medicinskog osoblja i proširenja indikacija NIV postaje terapijski izbor u utopljenika u OHBP-u. I dalje postoji nekritična primjena diuretika, kortikosteroida i antibiotika. Primjena tekućine parenteralnim putem preporučuje se u slučaju refraktorne hipotenzije s vazopresorima ili bez njih što u istraživanju nije bio slučaj. Prosječno je trajanje hospitalizacije bilo 48 sati za razliku od preporučena 24 sata kod utopljenika dobrog općeg stanja. Veći je dio utopljenika bio GCS 15 koji se prema srodnim studijama smatra pozitivnim čimbenikom. Najčešći etiološki uzrok bio je kardiološke prirode što nije u sukladnosti s podatcima iz literature. **Zaključak:** Neinvazivna se ventilacija značajno češće primjenjuje u utopljenika u OHBP-u. Pokazala se učinkovitom u odnosu na suplementaciju kisikom. Usklađenost s postojećim smjernicama i preporukama nije potpuna i zahtjeva standardizirane protokole.

Ključne riječi: utapanje, kisik, neinvazivna ventilacija, objedinjeni hitni bolnički prijam

Adresa za dopisivanje: Marina Pavletić, dr. med.

Objedinjeni hitni bolnički prijam
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Strižića 3
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: martinapavletic@yahoo.com

UVOD

Klinički bolnički centar Rijeka regionalni je bolnički centar za tri županije: Primorsko-goransku, Istarsku i Ličko-senjsku i pruža medicinsku skrb za oko 600 000 stanovnika. Broj zdravstvenih korisnika značajno se povećava dolaskom turista tijekom cijele godine, osobito u ljetnim mjesecima kada se povećava učestalost utapanja. Objedinjeni hitni bolnički prijam (OHBP) kao organizacijska jedinica središnje je mjesto prihvata hitnih bolesnika pa tako i utopljenika od svog osnutka 1984. godine (1).

PRIKAZ PROBLEMA

OHBP ima dužu povijest liječenja utopljenika i iskustva u njihovoј početnoj opskrbi. Ustanovilo se da se sustav rada i primjenjena terapija razlikuju od preporučenih smjernica. Neinvazivna ventilacija (NIV) način je ventilacije koji se zahvaljujući educiranosti kadra i dostupnosti uređaja počinje sve intenzivnije koristiti tijekom godina. Primarne indikacije bile su kardiogeni plućni edem i egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB). Zbog sve većeg priljeva turista, a time i utopljenika u OHBP, istraživanjem se pokušalo analizirati učestalost i učinkovitost NIV-a kao glavnog terapijskog izbora polazeći od patofiziologije akutne respiracijske insuficijencije kod utapanja. Analiziralo se i ostale podatke iz medicinske dokumentacije koje su procijenjene korisnima, a tiču se navedene patofiziologije i liječenja utapanja.

OPĆENITO O UTAPANJU

Utapanje je rezultat submerzije u neku vrstu tekućine. Vodi do hipoksije, acidoze, hipotermije, malignih aritmija te multiorganskog zatajenja i smrti. Liječenje je suportivno (2,3). Smatra se da je utapanje uzrok oko 360 000 smrti godišnje u svijetu (4). Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) za petogodišnje razdoblje (2013.-2017.) od utapanja prosječno godišnje u Hrvatskoj umre devedeset osoba (5). Nakon spašavanja obično se javlja vegetativna simptomatologija, tjeskoba, tahipneja, kašalj, poremećaj stanja svijesti i slično. Pridružene ozljede variraju u svojoj prisutnosti (1,3,6). Na terenu se teži sprječavanju hipoksije, hemodinamskoj stabilizaciji utopljenika, sprečavanju gubitka topline te kod zastoja srca kardiopulmonalnoj reanimaciji (5). U bolnici treba dobiti detaljnu anamnezu/heteroanamnezu, učiniti kompletni fizikalni pregled unesrećenog uz laboratorijske i dijagnostičke pretrage (1,2,5). Terapija kisikom glavni je tretman liječenja, a može ga se primijeniti ili pomoći nosne kanile, obične maske, maske sa spre-

mnikom, neinvazivne ventilacije ili putem endotrachealnog tubusa i strojne ventilacije. Ciljna saturacija kisikom je između 92-96 % (3). Infuzije kristaloida bez vazopresora ili s vazopresorima trebale bi se uključiti u terapiju samo ako postoji refraktorna hipotenzija (3). Rutinska primjena kortikosteroida, diuretika i empirijskih antibiotika nije preporučljiva (2,7,8). Prema dostupnoj literaturi utopljenici se svrstavaju u tri skupine. Prva skupina su utopljenici bez dokaza o aspiraciji, bez poremećaja stanja svijesti, koji uz suplementaciju kisikom imaju $\text{SpO}_2 > 94\%$. Osim oksigenoterapije preporučuju im se nebulizirani bronchodilatatori i opservacija u trajanju 12-24 sata. Druga su grupa utopljenici kod kojih je vjerojatno došlo do aspiracije, mogu imati znakove respiracijske insuficijencije uz uredno stanje svijesti. Preporučuje se zaprimiti ih u jedinice intenzivne njegе, a glavni je način zbrinjavanja NIV, modaliteta CPAP. Cilj je postići PaO_2 iznad 8 kPa. Treća su skupina bolesnici koji imaju razvijenu respiracijsku insuficijenciju i/ili hipotermiju. Kod njih je u zbrinjavanju potrebna rana endotrachealna intubacija (ETI) i strojna ventilacija uz PEEP (engl. *positive end-expiratory pressure*) s vrijednostima 8-10 kPa. Bolesnici se nakon početnog zbrinjavanja zaprimaju u jedinice intenzivnog liječenja (8). Smatra se da se 85 % slučajeva utapanja može prevenirati (4, 9), pa je stoga prevencija utapanja jedan od ključnih ciljeva Svjetske zdravstvene organizacije.

NEINVAZIVNA VENTILACIJA

Neinvazivna ventilacija bolesnika provodi se bez primjene endotrachealne intubacije. Primjenjuje se uz pomoć standardnih ili prijenosnih ventilatora putem maske za nos, usta i nos ili kacige. Namijenjena je pacijentima s akutnom respiracijskom insuficijencijom koji će imati koristi od ventilacijske potpore, a ne trebaju uobičajenu strojnu ventilaciju. Tijekom primjene NIV-a dolazi do smanjenja nesrazmjera ventilacije i perfuzije (V/Q omjera) i posljedičnog smanjenja šanta, što se manifestira smanjenom frekvencijom disanja te poboljšanjem ventilacije i oksigenacije. NIV povećava intratorakalni hidrostatski tlak što dovodi do smanjenja venskog priljeva (engl. *preload*), transmuralnog tlaka i tlačnog opterećenja (engl. *afterload*) s posljedičnim poboljšanjem srčane funkcije. Pozitivni učinci NIV-a u pacijenata s akutnom respiracijskom insuficijencijom su smanjenje mišićnog rada i sprječavanje zamora dišne muskulature, poboljšanje popustljivosti pluća te ponovna regrutacija alveola (engl. *recruitment*). Bolesnik se mora uskladiti s NIV-om, a mehanizam same prilagodbe nije u potpunosti razjašnjen. Indikacije su kardiogeni i nekardiogeni plućni edem, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), egzacerbacije astme, pneumonija, akutna i kronična

respiracijska insuficijencija, hipoventilacijski sindrom, postekstubacijski (odvajanje od strojnog ventilatora), deformiteti torakalne stijenke, neuromuskularne bolesti te imunokompromitirani bolesnici. Kontraindikacije su kardiorespiratorni arest, pneumotoraks, nesuradljivi pacijenti, trauma ili opeklina u području lica, apneja, snižena razina svijesti te nemogućnost zaštite dišnog puta. Postoje dva modaliteta neinvazivne ventilacije CPAP i BiPAP. CPAP je spontani modalitet ventilacije s kontinuirano pozitivnim tlakom tijekom cijelog respiracijskog ciklusa, a zahtijeva izvor kisika i izvor kontinuiranog tlaka te masku s ekspiratornom valvulom - CPAP maska. Glavni princip je da se povećava funkcionalni rezidualni kapacitet pluća (FRC). Vrijednosti kontinuiranog pozitivnog tlaka su 5-10 cm H₂O. CPAP je ograničeni oblik ventilacijske potpore jer ne povećava udisajni volumen. BiPAP je modalitet ventilacije koji pruža različite tlakove tijekom udisaja i izdisaja, gdje je udisajni tlak (IPAP, od engl. *inspiratory airway pressure*) viši tlak, a izdisajni tlak (EPAP, od engl. *expiratory airway pressure*) niži tlak. Razlika IPAP-a i EPAP-a rezultira tlačnom potporom koja povećava volumen udisaja uz održavanje alveola otvorenima tijekom cijelog respiracijskog ciklusa. Aspiracija vode kao posljedica utapanja kompromitira integritet surfaktanta što dovodi do kolapsa alveola, atelektaza, nekardiogenog plućnog edema, intrapulmonalnog šanta i V/Q nesrazmjerja. Primjena NIV-a smanjuje potonje. Korištenje neinvazivne ventilacije pokazalo se učinkovitim kod pacijenata koji imaju akutnu respiracijsku insuficijenciju kao posljedicu utapanja (10,11). Prema Ruggeri i sur. neinvazivna je ventilacija (NIV) prvi izbor za zbrinjavanje akutne respiracijske insuficijencije u posljednjih dvadesetak godina. Njezina primjena je izrazito smanjila morbiditete nastale kao posljedica utapanja, smanjila je dužinu hospitalizacije i spriječila komplikacije endotrahealne intubacije (12).

CILJ RADA

Svrha je rada uvid u usklađenost s postojećim preporukama i smjernicama, u učinkovitost NIV-a u liječenju utopljenika te trend upotrebe NIV-a u OHBP-u tijekom godina praćenja.

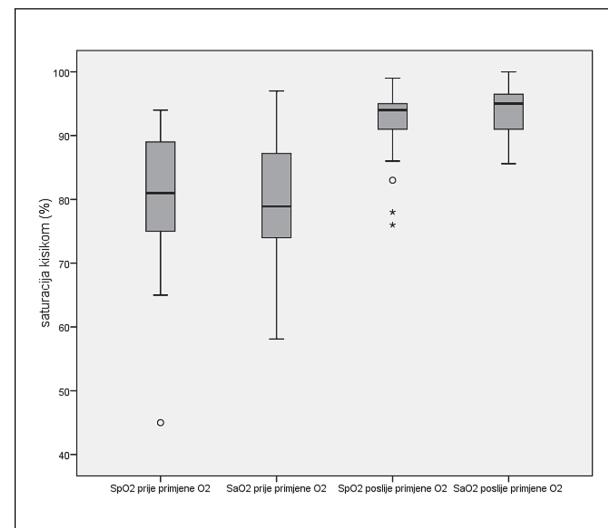
METODE RADA

Istraživanjem je uključeno ukupno 98 utopljenika liječenih u OHBP-u KBC-a Rijeka u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2019. godine. Retrospektivnom analizom obrađene su dvije vrste podataka utopljenika. Opći podatci – dob, spol i specifični podatci – uzrok utapanja, primijenjena terapija, vitalni parametri, komplikacije, kardiopulmonalna reanima-

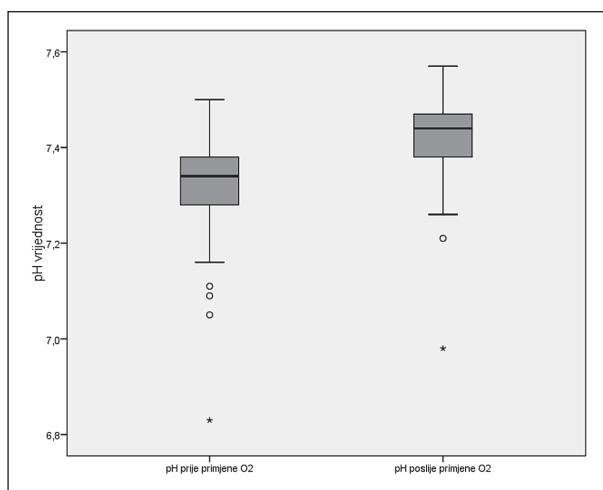
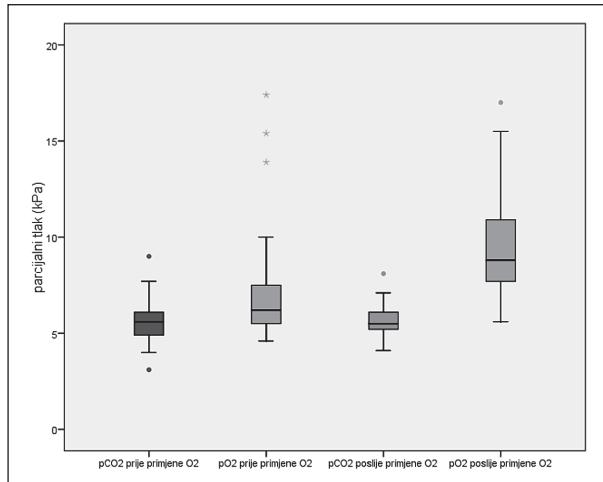
cija i ostalo. Pri provođenju ovog istraživanja poštivana su temeljna bioetička načela, osigurana je točnost i istinitost podataka te je održana privatnost i anonimnost bolesnika. Provedena je retrospektivna analiza podataka iz medicinske dokumentacije bolesnika liječenih u OHBP-u u navedenom razdoblju. Glavni kriterij za uvrštenje bolesnika u ovo istraživanje bio je događaj utapanja. Osnovni deskriptivni parametri prikazani su u obliku frekvencija i postotaka, mediana i interkvartilnih raspona te aritmetičkih sredina i standardnih devijacija. Kod nominalnih mjera odnosno varijabli izraženih u kategorijama, za ispitivanje značajnosti razlika korišten je hi-kvadrat test. Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli ispitana je primjenom Kolmogorov-Smirnovog testa. Razlike u relevantnim parametrima prije i poslije tretmana s obzirom na tip ventilacije ispitane su primjenom analize varijance s ponovljenim mjerjenjima. Razina statističke značajnosti postavljena je na 95 % (P<0,05). Sve statističke analize provedene su koristeći statistički softver SPSS 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). (13)

REZULTATI

Istraživanjem su obuhvaćeni podaci o 98 utopljenika od kojih je 55 (56,1 %) muškaraca i 43 (43,9 %) žena. Dob pacijenata kretala se u rasponu od 21 do 95 godina s prosječnom vrijednošću od 65,9 (SD=15,6) godina. Uspoređujući parametre pulsne oksimetrije i plinske analize arterijske krvi bez obzira je li korišten NIV ili suplementacija kisikom drugim modalitetima, izmjereni parametri prije i poslije pokazuju tendenciju poboljšavanja stanja utopljenika i u skladu su s cilnjom vrijednošću saturacije kisikom iznad 92 % (sl. 1-3).



Sl. 1. Saturacija kisikom mjerena pulsnom oksimetrijom (SpO_2) te saturacija kisikom iz arterijske krvi (SaO_2) mjerene prije i poslije primjene kisika (O_2).

Sl. 2. pH vrijednosti mjerene prije i poslije primjene kisika (O_2).Sl. 3. Parcijalni tlak ugljičnog dioksida (pCO_2) i parcijalni tlak kisika (pO_2) mjereni prije i poslije primjene kisika (O_2).

Od ukupno 98 utopljenika kod 10 % kisik je primijenjen na nosni kateter, kod 16 % na masku, kod 25 % utopljenika na masku sa spremnikom. Kod 39 % utopljenika primijenio se samo NIV ili NIV u kombinaciji sa suplementacijskom terapijom kisikom. Unatoč izrazito dobrom oporavku utopljenika ipak ih je 10 % intubirano i strojno ventilirano. Kako bi se ispitala učinkovitost NIV-a kao glavne terapijske linije, u istraživanju se utopljenike podijelilo u dvije skupine. Prva skupina liječena je NIV-om, a druga suplementacijom kisika putem nosnog katetera, maske ili maske sa spremnikom. Način primjene terapije odabran je liječnik u OHBP-u na temelju početnih vitalnih parametara (krvni tlak, puls, saturacija kisikom na pulsnom oksimetru, GCS) i kliničke prezentacije utopljenika. Uspoređene su vrijednosti parametara plinske analize arterijske krvi i pulsne oksimetrije mjerenih prije i poslije primjene oksigenacije, odnosno ventilacije. Rezultati su pokazali da postoji statistički značajna razlika u smjeru veće učinkovitosti NIV-a u odnosu

na suplementaciju kisikom prema SpO_2 ($F_{(1,75)}=8,66$; $P=0,004$). NIV se, također, pokazao statistički značajno učinkovitijim u smislu poboljšanja pH vrijednosti ($F_{(1,56)}=6,83$; $P=0,012$) (tablica 1).

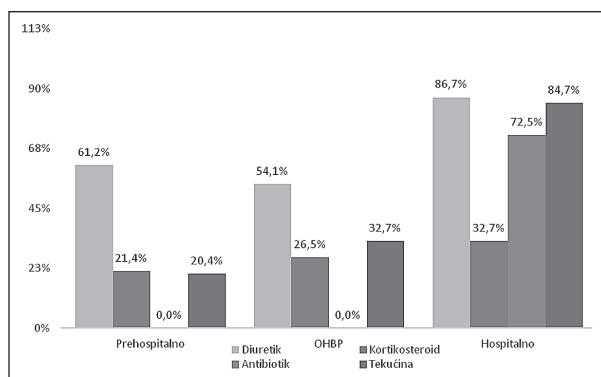
Tablica 1.
Učinkovitost NIV-a u odnosu na suplementaciju kisikom

n=58	Prije primjene O_2 Ar. sr.* (SD)**	Poslije primjene O_2 Ar. sr.(SD)	P (prije vs. poslije)	P (NIV vs. Klasično O_2)
	SpO_2			
NIV	75,5 (11,4)	92,7 (4,8)	0,000	0,004
Klasična primjena O_2 ***	85,2 (7,1)	93,1 (5,3)		
	SaO_2			
NIV	77,20 (10,21)	92,23 (5,29)	0,000	0,120
Klasična primjena O_2	78,48 (16,98)	89,36 (17,12)		
	pCO_2			
NIV	5,86 (1,21)	5,67 (0,74)	0,461	0,578
Klasična primjena O_2	5,40 (0,24)	5,39 (0,66)		
	pO_2			
NIV	6,76 (2,41)	9,23 (2,51)	0,000	0,423
Klasična primjena O_2	6,73 (1,73)	10,08 (4,20)		
	pH			
NIV	7,29 (0,10)	7,43 (0,08)	0,000	0,012
Klasična primjena O_2	7,36 (0,06)	7,43 (0,05)		

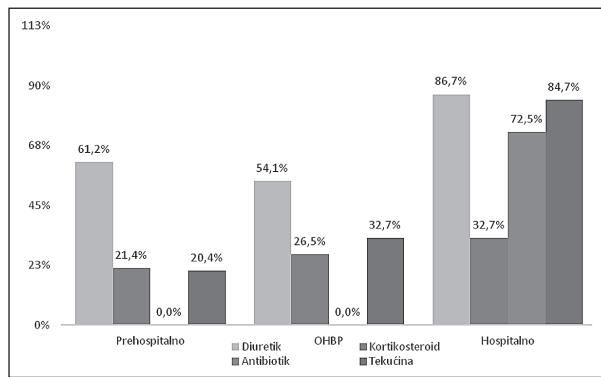
*Ar.sr. – aritmetička sredina; ** SD – standardna devijacija

*** Klasična primjena O_2 odnosi se na primjenu kisika na nosni kateter, masku ili masku sa spremnikom

Također je registriran značajan porast udjela upotrebe NIV-a u razdoblju od 2017. do 2019. godine ($\chi^2=5,96$; $P=0,049$). NIV je korišten kod 24 % utopljenika 2017. godine, 2018. kod 26 % utopljenika i 2019. kod 49 %. Diuretike je primilo ukupno 61,2 % utopljenika u izvanbolničkim uvjetima, u OHBP-u 54,1 % utopljenika, dok je tijekom hospitalizacije diuretike dobivalo čak 86,7 % utopljenika. Izvanbolnički je kortikosteroide primilo 21,4 % utopljenika, u OHBP-u 26,5 % i tijekom hospitalizacije 32,7 % utopljenika. Ukupno 72,5 % utopljenika primilo je i/ili im je preporučena anti-biotska terapija pri otpustu. Parenteralna nadoknada tekućine bila je kod 20,4 % utopljenika izvanbolnički, 32,7 % utopljenika u OHBP-u i u 84,7 % utopljenika tijekom hospitalizacije (sl. 4), iako je analizom sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka, pri dolasku i nakon terapije, srednja vrijednost tlakova bila daleko iznad kriterija za hipotenziju (141/82 mm Hg po dolasku odnosno 128/84 mm Hg nakon terapije) (sl. 5).



Sl. 4. Primjena diuretika, kortikosteroida, antibiotika i tekućine u liječenju utopljenika

Sl. 5. Razine arterijskog krvnog tlaka mjerene prije i poslije primjene kisika (O₂).

Trajanje hospitalizacije nakon utapanja kod najvećeg broja utopljenika (34 %) trajalo je 2 dana. Iz analiziranih podataka o dužini hospitalizacije isključeni su utopljenici koji su odbili hospitalizaciju i koji su preminuli u OHBP-u unatoč poduzetim mjerama oživljavanja (13 %). Najveći broj utopljenika, čak 82,7 %, pri primiku u OHBP imao je uredno stanje svijesti (GCS 15), 7,1 % utopljenika imalo je GCS 11-14, dok je 10,2 % utopljenika imalo GCS<8. Nakon primijenjene terapije i stabilizacije utopljenika kod 90,8 % bilježi se uredno stanje svijesti (GCS 15), kod 2 % je GCS bio 11-14, dok se kod 7,1 % utopljenika stanje svijesti nije poboljšalo, odnosno GCS je ostao ispod 8. Kao važan podatak uzeta je i etiologija kako bi se uvidjeli najčešći uzroci koji dovode do samog utapanja. Tako je kod 31 % uzrok bio kardiološke prirode (akutni koronarni sindrom, otežano disanje, gubitak svijesti i slično). Neurološki uzroci (epileptički napadaj, vrtoglavica) bili su prisutni u 19 % slučajeva. Faktore poput slabosti, grča u mišiću, nedovoljne sposobnosti plivanja smjestilo se u skupinu umora kao razloga utapanja te je bio prisutan u 22 % slučajeva. U 10 % uzrok je bio otrovanje, odnosno intoksikacija alkoholom i drugim štetnim tvarima. U zasebnu se skupinu – ostalo, smjestilo pokušaje suicida, prometne nesreće na moru, padove, hipoglikemiju i slično te su oni bili prisutni u 19 % slučajeva. Tijekom analize medicinske doku-

mentacije uočeno je nedoslijedno bilježenje podataka o tjelesnoj temperaturi, frekvenciji disanja i pulsu, stoga nisu uključeni u statističku analizu u ovom retrospektivnom istraživanju. Iz istraživanja su isključeni i podaci o razvitku akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) zbog istih razloga. Kardiopulmonalna reanimacija (KPR) bila je kod pojedinih utopljenika provedena izvan bolnice, a dolaskom u OHBP nastavljeno je s invazivnim mjerama liječenja uključujući ETI te se zbog toga KPR također nije uzela u analizu pri istraživanju.

RASPRAVA

S obzirom na spol i dob utopljenika podatci dobiveni istraživanjem podudaraju se s epidemiološkim podatcima Svjetske zdravstvene organizacije, uz napomenu da nisu bila uključena djeca ispod 18 godina (liječe se u Klinici za dječje bolesti na lokalitetu Kantrida) (4). Postignuta vrijednost saturacije kisikom kod većine je utopljenika bila iznad 92 %, što odgovara ciljnim vrijednostima (3). Rezultati su pokazali da postoje statistički značajna razlika u smjeru veće učinkovitosti NIV-a prema SpO₂ i pH vrijednosti. Međutim, treba naglasiti da je postignuta razlika najviše posljedica razlike u njihovim početnim vrijednostima, a manje postignutim vrijednostima jer su utopljenici s većim stupnjem respiracijske insuficijencije u početku odmah liječeni NIV-om (12). Rast udjela upotrebe NIV-a u navedenom trogodišnjem razdoblju posljedica je dostupnosti opreme, kvalitetnije educiranosti medicinskog osoblja i proširenja indikacije za primjenu NIV-a. Nadalje, istraživanjem se ustanovalo da unatoč tome što se rutinska primjena diureтика, kortikosteroida i antibiotika ne preporučuje, i dalje postoje njihova nekritična primjena u izvanbolničkim i bolničkim uvjetima. Diuretike je primilo gotovo 2/3 utopljenika u svim uvjetima (izvanbolnički, OHBP, odjel). Postotak primjene kortikosteroida je manji, ali još uvijek neopravdan u primjeni (oko 1/3 utopljenika). Ponovno je 2/3 utopljenika primilo antibiotike tijekom hospitalizacije i/ili im je preporučena antibiotska terapija pri otpustu, iako nitko od utopljenika nije nastradao u izrazito zagađenoj vodi koja bi bila jedina opravdana indikacija za primjenu antibiotika, niti je razvilo simptome respiratorne infekcije što potvrđuju brojne studije (14, 15). Primjena tekućine parenteralnim putem preporučuje se u slučaju refraktorne hipotenzije s vazopresorima ili bez njih (3). Srednja vrijednost tlakova bila je daleko iznad kriterija za hipotenziju, ali ponovo je velika većina utopljenika unatoč tomu dobivala parenteralnu nadoknadu tekućine. Prepostavka je da se tekućina davala zbog primjene diureтика kako bi se održao balans tekućine u organizmu. Postavlja se pitanje opravdanosti, jer se najvećim dijelom radilo o

pacijentima koji su tijekom hospitalizacije bili urednog stanja svijesti i bila je moguća peroralna hidracija, čak i na NIV-u. Prosječno vrijeme trajanja hospitalizacije bilo je 48 sati, za razliku od drugih studija gdje je najveći broj utopljenika, s obzirom na to da su bili dobroga općeg stanja, otpušteno nakon 24 sata (8,12). Najveći broj utopljenika pri primitku u OHBP bili su GCS 15 što je uvelike poboljšalo izglede za boljim ishodom (6,8). Srodne etiološke studije potvrđuju da je najčešći rizični čimbenik utapanja konzumacija alkohola, zatim nedovoljna plivačka sposobnost, potom neurološki i kardiološki uzroci (1,16). U ovom radu redoslijed rizičnih uzroka je kardiološki, umor, neurološki, potom skupina ostalih uzroka i na kraju otrovanja. Prema preporukama liječenja utopljenika kod uporabe NIV-a dominira liječenje CPAP modalitetom. U istraživanju, u dokumentaciji bolesnika, modaliteti NIV-a nisu bili posebno isticani zbog čega se nisu zasebno promatrati. Ograničenje istraživanja, zbog čega su neki parametri isključeni iz analize što je ranije navedeno, je u nedostatnosti podataka. Unatoč užurbanim uvjetima i velikom priljevu bolesnika u OHBP, osobito u ljetnim mjesecima, medicinsku je dokumentaciju nužno u potpunosti i pravilno ispunjavati. U tome pomažu unaprijed osmišljene liste praćenja specifične skupine bolesnika kao što su npr. utopljenici te standardizirani protokoli liječenja zasnovani na međunarodnim smjernicama i prilagođeni specifičnim organizacijskim prilikama svake pojedine ustanove. Temeljem istraživanja i dobivenih rezultata te uočenih manjkavosti i nesukladnosti s trenutačnim smjernicama planira se izraditi navedene liste i protokole za obaveznu upotrebu na institucionalnoj razini.

ZAKLJUČAK

Neinvazivna ventilacija značajno se češće koristi u utopljenika u OHBP-u. Pokazala se učinkovitijom u odnosu na suplementaciju kisikom. Usklađenost s postojećim smjernicama i preporukama nije potpuna i zahtjeva standardizirane protokole. Naglasak je na multidisciplinskom pristupu medicinskog osoblja pri zbrinjavanju utopljenika, dok prevencija utapanja ostaje najvažniji javnozdravstveni čimbenik.

LITERATURA

1. Klinički bolnički centar Rijeka. Klinički bolnički centar Rijeka [Internet]. Rijeka: Klinički bolnički centar Rijeka; c2016. Strategija Kliničkog bolničkog centra Rijeka; [pristup 28.12.2019.] Dostupno na: <http://kbc-rijeka.hr/wp-content/uploads/2016/04/Strategija-Klinickog-bolničkog-centra-Rijeka.pdf>

2. Richards DB. June 2019. Drowning (Fatal Drowning; Nonfatal Drowning). [pristup 02.01.2020.] Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/injuries-poisoning/drowning/drowning>.
3. Lord SR, Davis PR, Richards DB. Drowning (Fatal Drowning; Nonfatal Drowning). C J R Army Med Corps 2005; 151: 250-255.
4. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization. c2020. Drowning; [objavljen 15.01.2018.; pristup 02.01.2020.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/drowning>
5. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo. Internet]. Zagreb: Hrvatski Zavod za javno zdravstvo; c2001-2020. Sigurno u vodi 2019; [objavljen 26. srpnja 2019; pristup 30.12.2019.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/sigurno-u-vodi-2019/>
6. Kriz D, Piantino J, Fields D, Williams C. Pediatric Hypothermic Submersion Injury and Protective Factors Associated with Optimal Outcome. Children (Basel). 2017; 5(1): pii:E4; DOI: 10.3390/children5010004.
7. McCall JD, Sternard BT. Drowning. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2019 [obnovljeno 10.4.2019., pristup 1.12.2019.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430833/>
8. Golden FSC, Tipton J, Scott RC. Immersion, near-drowning and drowning. BJA 1997; 79: 214-25.
9. Denny SA, Quan L, Gilchrist J i sur. Prevention of Drowning. Pediatrics 2019; 143(5): e20190850; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0850>
10. Marino PL. The ICU Book. 4th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
11. Tintinalli JE. Tintinalli's Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide. 7th Ed. China: The McGraw-Hill Companies, Inc., 2011.
12. Ruggeri P, Calcaterra S, Bottari A, Girbino G, Fodale V. Successful management of acute respiratory failure with non-invasive mechanical ventilation after drowning, in an epileptic-patient. Med Case Rep 2016; 17: 90-2.
13. SPSS 23 [statistički softver]. Chicago (IL): SPSS Inc.
14. Ellis AA, Trent RB. Hospitalizations for near drowning in California: incidence and costs. Am J Public Health [Internet]. 1995; 85: 1115-18 [objavljen 7.11.2011. pristup 02.01.2020.] Dostupno na: https://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.85.8_Pt_1.1115
15. Uptodate.com [Internet]. Waltham (MS): UpToDate, Inc. c2020 [obnovljeno 25.11.2019., pristup: 3.1.20120.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/drowning-submersion-injuries>
16. Schneider SM. Management of the Drowned Patient. Reliasmedia. [Internet]. 2009; [objavljen 6.7.2011. pristup 03.01.2020.] Dostupno na: <https://www.reliasmedia.com/articles/113569-management-of-the-drowned-patient>

S U M M A R Y

NONINVASIVE VENTILATION IN DROWNING VICTIMS AT THE EMERGENCY DEPARTMENT, RIJEKA UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE

E. BREŠKI¹, A. MARTINOVIC ŠTEKOVIĆ¹, T. MILETA^{1,2} and M. PAVLETIĆ¹

¹Rijeka University Hospital Centre, Emergency Department, Rijeka and ²University of Rijeka, School of Medicine, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine, Rijeka, Croatia

Introduction: Drowning is the result of submersion in a fluid, leading to hypoxia, acidosis, hypothermia, arrhythmia and multiorgan failure and death. Oxygen therapy is the main treatment option. For the past few years, the Emergency Department (ED) uses noninvasive ventilation (NIV) in patients with acute respiratory failure. Because of positive effects on hemodynamics and respiration, there is no need of conventional mechanical ventilation. There are two modalities, i.e. continuous positive airway pressure (CPAP) and bilevel positive airway pressure (BiPAP). NIV is recommended as the main therapeutic option. Routine use of corticosteroids, diuretics and empirical antibiotics is not recommended. Considering the increased number of drowning victims in the ED that were treated with NIV, this study analyzed the trend of using NIV and its effectiveness as the main therapeutic option. Other data from medical records of drowning victims were also analyzed. **Objective:** The aim of this study was to inspect compatibility with the existing recommendations and guidelines, and the effectiveness of NIV in the treatment of drowning victims at the Rijeka University Hospital Centre ED in the period from January 1, 2017 until December 31, 2019. **Methods:** A total of 98 drowning victims were included in the study. Data from medical records during the investigated period were retrospectively analyzed. The level of statistical significance was set at 95% ($p<0.05$). **Results:** A higher percentage of drowning victims were males, mean age 65.9 years. The target value of oxygen saturation above 92% was reached. NIV was applied in the majority of drowning victims (39%). There was a statistically significant difference in the effectiveness of NIV versus oxygen supplementation. During the study period, a significant increase in the use of NIV was recorded ($\chi^2=5.96$; $p=0.049$). The noncritical use of diuretics, corticosteroids, fluids and antibiotics (more than 2/3 of drowning cases) were captured. The average hospital stay was 2 days (34%). On admission to the hospital, the largest number of patients had Glasgow Coma Score (GCS) 15 (82.7%). The most common cause was of cardiac origin (31%). **Discussion:** The results obtained were compatible with epidemiological data of the World Health Organization. There was a statistically significant difference in the greater efficiency of NIV as compared with oxygen supplementation. Owing to the better availability of equipment, educated medical personnel and extended indications, NIV becomes the main therapeutic option in drowning victims at ED. There is still a noncritical administration of diuretics, corticosteroids and antibiotics. The administration of liquid via parenteral route is recommended in cases of refractory hypotension with or without vasopressors, but this was not the case in this study. The average length of hospital stay was 48 hours, as opposed to the recommended 24 hours when drowning victims are in good general condition. Most of drowning victims had GCS 15, which is considered a positive factor according to similar studies. The most common etiologic cause was of cardiac origin, which differed from other studies. **Conclusion:** The use of NIV is more common in drowning victims at ED. It proved to be more effective than oxygen supplementation. Compliance with current guidelines and recommendations was not complete. Therefore, standardized protocols are required.

Key words: drowning, oxygen, noninvasive ventilation, emergency hospital admission

ASPERGILLOZA PARANAZALNIH SINUSA U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ^{1,2}, MISLAV MOKOS², IVANA JURIĆ¹, VESNA FURIĆ-ČUNKO¹
i LEA KATALINIĆ¹

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju,
²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Invazivni gljivični sinusitis je rijedak u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom. Postoji tek nekoliko izvještaja koji ukazuju na složenost problema dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika. Šezdesetpetogodišnji bolesnik pet godina nakon transplantacije bubrega razvija infekciju paranasalnih sinusa sporo progresivnog tijeka. Obradom se pronađe destrukcija tkiva oko zahvaćenog paranasalnog sinusa, a mikrobiološki se potvrdi *Aspergillus flavus* rezistentan na amfotericin B, uz *Aspergillus sclerotiorum*, soj osjetljiv na vorikonazol. Provede se terapija vorikonazolom uz redukciju imunosupresije. Opetovani relapsi bolesti su zahtijevali dugotrajnu primjenu vorikonazola, a potom zbog razvoja rezistencije, i kaspofungina. Bolesnik je na posljednjoj kontroli dobrog općeg statusa, bez znakova infektivnog zbivanja uz očuvanu funkciju presatka. Zaključno, aspergiloza paranasalnih sinusa je rijetka u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom. Rana dijagnoza, agresivni kirurški pristup s odstranjivanjem nekotoričnog tkiva i dugotrajna antifungalna terapija povećavaju vjerojatnost povoljnog ishoda.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, sinusitis, *Aspergillus*, vorikonazol, kaspofungin

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatičeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Iako je transplantacija bubrega bolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije od metoda dijalize, povezana je s čitavim nizom komplikacija među kojima se posebno izdvajaju infekcije. Infektivne komplikacije poslijetransplantacijskog liječenja imaju raspon od blagih infekcija sve do teških, životno ugrožavajućih infektivnih sindroma, uz značajan utjecaj imunosupresijske terapije (1). Najčešće infektivne komplikacije su bakterijske infekcije mokraćnog sustava, relativno su česte i infekcije oportunističkim patogenima poput citomegalovirusa, dok su sistemske gljivične infekcije u toj populaciji relativno rijetke (2).

Aspergillus uzrokuje 29 % svih invazivnih gljivičnih infekcija nakon transplantacije koštane srži ili solidnih organa (3). Upravo je invazivna aspergiloza najčešća sistemska gljivična infekcija u populaciji bolesnika s

transplantiranim bubregom koja se javlja u 0,4 % do 2,4 % primatelja uz visoku stopu smrtnosti koja se kreće od 56 % do 100 % (4).

Invazivni gljivični rinosinusitis može biti akutna ili kronična bolest koja se u intenzitetu kreće od nespecifičnih smetnji do fulminantne infekcije. Akutna infekcija se razvija tijekom nekoliko dana do tjedana u bolesnika koji su značajno imunosuprimirani. Invazija krvnih žila dovodi do infarkta zahvaćenog tkiva. Kronični invazivni rinosinusitis se obično javlja u bolesnika s manje intenzivnom imunosupresijom. Radi se o sporo progresivnom destruktivnom procesu koji se razvija više mjeseci (5). Najčešće su uzrokovani sojevima *Aspergillus* i *Fusarium*. Liječenje zahtijeva primjenu antifungika, ali vrlo često i kiruršku intervenciju.

Prikazujemo slučaj bolesnika s transplantiranim bubregom i aspergilozom paranasalnih sinusa.

PRIKAZ BOLESNIKA

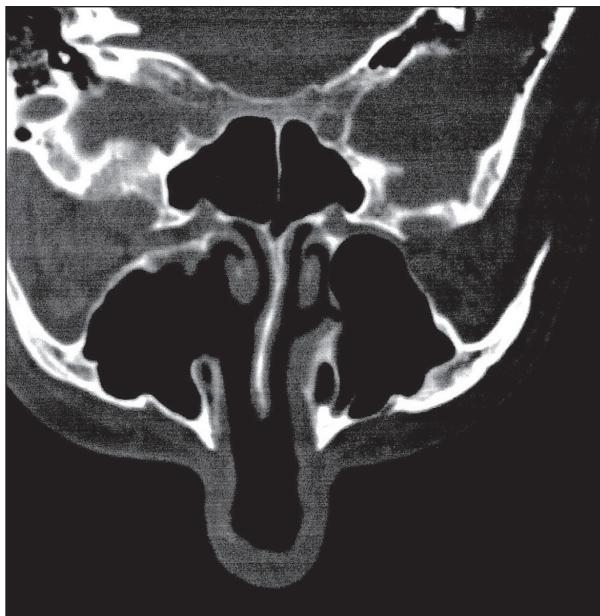
Bolesnik u dobi od 65 godina primljen je putem hitne službe zbog febriliteta. Od 2009. godine se lijeći indometacinom zbog hiperuricemije i uričnog artritisa. Bubrežna bolest je otkrivena u listopadu 2011. godine kada je hospitaliziran zbog volumnog preopterećenja. Obradom je utvrđen završni stadij kronične bubrežne bolesti te je započeo nadomještanjem bubrežne funkcije intermitentnom hemodializom. U listopadu 2013. godine učinjena je transplantacija bubrega s moždano-mrtvog darovatelja uz indukciju baziliksimabom, te takrolimus, mikofenolat mofetil i kortikosteroide u terapiji održavanja. Poslijetransplantacijski tijek je bio komplikiran recidivajućim uroinfekcijama. Godinu dana prije prijma javljaju mu se kruste u području nosa, a vremenom je došlo i do destrukcije nosne pregrade. Pregledao ga je otorinolaringolog. Učinjena je biopsija nosne sluznice, a patohistološki nalaz je upućivao na akutnu i kroničnu upalu uz znakove atipije. Pregledan je i u imunološko-reumatološkoj ambulanti zbog sumnje na vaskulitis, ali uz ANCA negativna protutijela, postavljena je sumnja na lokalni proces, bez kriterija za sistemski vaskulitis, a bolesnik je trajno na imunosupresivnoj terapiji.

U veljači 2019. godine je hospitaliziran zbog pneumonije. Tada je učinjena i višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) paranasalnih sinusa kojom je nađen mekotkivnim supstratom potpuno ispunjen lijevi maksilarni sinus (sl. 1) s kalcifikacijama, što ponajprije odgovara kroničnoj upali.



Sl. 1. Nalaz kompjutorizirane tomografije pri dijagnozi aspergiloze paranasalnih sinusa. Vidi se maksilarni sinus ispunjen gustim sadržajem.

Dijelom je bio ispunjen i desni maksilarni sinus, uz potpuno opstruirane etmoidne celule i lijevi frontalni recessus. U lipnju 2019. godine formirana je anterostoma uz eksploraciju maksilarnog sinusa i etmoidektomija lijevog maksilarnog sinusa uz biopsije. Tada se potvrdi da je lijevi maksilarni sinus u potpunosti ispunjen mikotičnim masama. Mikrobiološki se iz sekreta sinusa izoliraju 3 soja *Aspergillus flavus* rezistentni na amfotericin B, komad tkiva sinusa *Aspergillus sclerotiorum*, soj osetljiv na vorikonazol. Odmah se započne terapija vorikonazolom, ali mjesec dana kasnije dolazi do ponovne pojave febriliteta uz neurološke ispade te je zbog sumnje na neuroinvazivnu aspergilozu zaprimljen u Kliniku za infektivne bolesti. Isključi se neuroinvazivna aspergiloza, provede parenteralna terapija vorikonazolom tijekom 14 dana te je otpušten kući uz peroralnu terapiju. Tada je dodatno reducirana i imunosupresivna terapija. Četiri dana nakon otpusta s Klinike za infektivne bolesti bolesnik se prima na naš odjel gdje se verificira znatno pogoršanje funkcije presađenog bubrega vjerojatno zbog izrazito visoke koncentracije takrolimusa te dehidracije. Uz nadoknadu volumena te redukciju imunosupresivne terapije, (mikofenolat je tada isključen iz terapije) prati se postupan oporavak bubrežne funkcije, no zbog visokih upalnih parametara ponovo se učini kontrolni CT paranasalnih sinusa kojim se dokaže progresija mikoze. Zbog izrazito lošeg općeg stanja pri prijmu te visokih upalnih parametara u terapiju su empirijski uvedeni meropenem i vankomicin uz vorikonazol koji je imao od ranije. S obzirom da se naknadno dobije uvid u mikrobiološki nalaz uzet tijekom prethodne toalete sinusa prema kojem se nalaze dva soja aspergilusa od kojih jedan ne reagira na vorikonazol u terapiju je dodan i kaspofugin. Učini se endoskopija sinusa uz uzimanje uzorka za mikrobiološku analizu. Uzorci su bili negativni. Daljnji tijek boravka na odjelu se komplicira razvojem cerebelarnog inzulta zbog čega je bolesnik privremeno boravio u jedinici intenzivne skrbi Zavoda za neurologiju. Nakon stabilizacije neurološkog statusa враћen je na naš odjel gdje je nastavljeno antimikrobno liječenje. Zbog postupnog pogoršanja jetrene lezije toksične etiologije nakon 29. dana terapije antimikoticima oni su iz terapije isključeni. Nakon isključenja postupno se prati oporavak jetrene lezije. Tijekom dalnjeg praćenja na odjelu bolesniku je učinjen kontrolni CT paranasalnih sinusa (sl. 2) te je pregledan od strane otorinolaringologa, a u dogовору s kojim se obustavlja antimikrobna terapija te se nastavlja lokalna primjena gentamicina u emulziji kapi.



Sl. 2. Nalaz kompjutorizirane tomografije nakon godinu dana liječenja. Sinusi su bez sadržaja uz vidljivu destrukciju koštanog dijela.

Bolesnik je na posljednjoj kontroli bio mirnih upalnih parametara, bez tegoba, uz urednu funkciju transplantiranog bubrega. U redovitom je praćenju otorinolaringologa.

RASPRAVA

Kronični invazivni rinosinusitis je sporo progresivan proces iz okolnog tkiva. S obzirom da su najčešći uzročnici sojevi *Aspergillus* i *Fusarium*, liječi se antifungicima uz vrlo često potrebnu kiruršku intervenciju (5). Amfotericin B djeluje fungicidno ili fungistatski ovisno o koncentraciji koju postiže u tijelu kao i o osjetljivosti gljivice. Veže se na ergosterol u stijenci stanične membrane gljivice stvarajući transmembranski kanal čime se mijenja propustljivost membrane. Vorikonazol inhibira sintezu ergosterola inhibirajući CYP450-ovisnu 14-alfa sterol demetylazu što dovodi do deplicije ergosterola u staničnoj membrani gljivice. Kasprofungin pripada obitelji ehnokandina. Inhibira sintezu glukana u stijenci stanice gljivica, a učinkovit je u liječenju infekcija uzrokovanih sojevima aspergilusa i kandide. Toksičnost mu je minimalna s obzirom da ne djeluje direktno na stanice domaćina, za razliku od amfotericicina koji je izrazito nefrotoksičan i treba ga izbjegavati u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (6).

Naš je bolesnik imao tipičan sporo progresivni tijek bolesti (7) s obzirom na anamnezu rezistentnih krusti u nosu koje je imao čak godinu dana prije postavljanja dijagnoze. Antimikrobrovo liječenje je tijekom duljeg razdoblja provođeno vorikonazolom, no bolesnik s vre-

menom razvija rezistenciju te se u terapiju uvodi kasprofungin. U više je navrata učinjena i kirurška intervencija, a zbog razvoja neuroloških simptoma sumnjalo se i na intrakranijsku diseminaciju gljivične infekcije što je isključeno. Ipak, nekoliko mjeseci kasnije bolesnik pogoršava neurološke simptome te razvija akutni ishemski moždani udar od kojega se uspješno oporavio.

Invazivni gljivični sinusitis je rijedak u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom. Postoji tek nekoliko izvještaja koji ukazuju na složenost problema dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika (8-10).

Zaključno, aspergiloza paranasalnih sinusa je rijetka u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom. Rana dijagnoza, agresivni kirurški pristup s odstranjivanjem nekrotičnog tkiva i dugotrajna antifungalna terapija povećavaju vjerojatnost povoljnog ishoda.

LITERATURA

1. Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O i sur. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation* 2019; 103(9): 1953-63.
2. Hosseini-Moghaddam SM, Ouédraogo A, Naylor KL i sur. Incidence and outcomes of invasive fungal infection among solid organ transplant recipients: A population-based cohort study. *Transpl Infect Dis* 2020; e13250.
3. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S3-14.
4. Veroux M, Corona D, Gagliano M i sur. Voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 1838-40.
5. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ i sur. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope* 2009; 119: 1809-18.
6. Scorzoni L, de Paula E Silva AC, Marcos CM i sur. Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis. *Front Microbiol* 2017; 8: 36.
7. Ergun O, Tahir E, Kuscu O, Ozgen B, Yilmaz T. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: Presentation of 19 Cases, Review of the Literature, and a New Classification System. *J Oral Maxillofac Surg* 2017; 75(4): 767.e1-9.
8. Said T, Nampoory MR, Nair MP i sur. Safety of caspofungin for treating invasive nasal sinus aspergillosis in a kidney transplant recipient. *Transplant Proc* 2005; 37: 3038-40.
9. Merino Bueno MC, Del Rio Garcia L, Diaz Corte C. Invasive aspergillosis due to Neosartorya aureola in a recipient of kidney transplantation. *Med Clin (Barc)* 2017; 149: 315-7.
10. Mok MMY, Fang BXH, Choy BY, Chan TM. Invasive fungal rhinosinusitis presenting as Bell's palsy in a kidney and liver transplant recipient. *J Formos Med Assoc* 2017; 116(11): 910-1.

S U M M A R Y

ASPERGILLUS SINUSITIS IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT: A CASE REPORT

N. BAŠIĆ-JUKIĆ^{1,2}, M. MOKOS², I. JURIĆ¹, V. FURIĆ-ČUNKO¹ and L. KATALINIĆ¹

¹Zagreb University Hospital Centre, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation and ²University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Invasive fungal sinusitis is rare in renal transplant population. We present a case of 65-year-old male patient who developed slowly progressive rhinosinusitis with tissues destruction. Amphotericine B resistant Aspergillus flavus and voriconasole sensitive Aspergillus sclerotiorum were isolated as causative pathogens. Voriconasole therapy was initiated along with reduction of the immunosuppression. Frequent disease relapses required prolonged voriconasole treatment, which was later switched to caspofungine because of development of resistance. At the last outpatient control, he was stable, without infective symptoms, with stable renal allograft function. In conclusion, paranasal sinuses aspergillosis is rare in renal transplant recipients. Early diagnosis with aggressive surgical treatment and resection of necrotic tissue, accompanied with the long term antifungal therapy increases the probability of favourable outcome.

Key words: renal transplantation, sinusitis, rhinosinusitis, Aspergillus, Voriconasole, Caspofungine, outcome

HIGH PREVALENCE OF RARE DISEASES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN MONTENEGRO

MARINA RATKOVIĆ, PETAR KAVARIĆ, ŽELJKO KAŠTELAN and NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ

Department of Nephrology, Department of Urology, Clinical Centre Montenegro, Podgorica, Montenegro, Department of Urology, Department of Nephrology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

Dear Editor,

According to the European registries, 24% of the pediatric and 38% of the adult patients had an unspecified or unknown primary kidney disease (1). At least some of these patients suffer from unrecognized rare disease. Rare diseases have been defined based on a prevalence of less than 5 in 10.000 people (2). Information on rare diseases and orphan drugs may be found on Orphanet which comprises >6700 rare diseases (3).

Knowledge of the primary cause of a disease is essential for adequate classification, prognosis, and most importantly, for the treatment, while it may determine the type of transplantation which in some diseases may require simultaneous multiorgan transplantation.

Montenegro is a small country in the South-Eastern Europe with population of 620.000. Country is characterized by diverse landscape with isolated communities especially in the highlands. Currently, 232 patients replace their renal function with dialysis and 127 patients have functioning renal allograft, giving the prevalence of renal replacement therapy of 217 pmp. Renal transplant program has been established in Montenegro in September 2012 in collaboration with the Croatian transplant team. Since that time, 45 transplantations were performed, two of them from deceased donors, while 82 patients who received kidneys in foreign countries have been followed at our institution.

Of adult renal transplant recipients who received renal allograft, 53 patients have unknown primary kidney disease (41.7 %). Of patients with established diagnosis, four had Alport disease, three juvenile nephronophtisis, two Dent's disease, two Balkan endemic nephropathy, while C1q nephropathy, Fanconi syndrome, De George syndrome and hemolytic-uremic syndrome were diagnosed in one patient each. Auto-

somal dominant polycystic kidney disease was cause of end-stage renal failure in 6 patients.

Of patients who are waiting for renal transplantation one patient has Jeune syndrome, one had Alport disease and one has been diagnosed with primary hyperoxaluria after ten years of hemodialysis. Six patients on the waiting list have ADPKD. Additionally, family clustering is present in four families with two to 7 involved relatives, but none of them had diagnostic evaluation.

Rare diseases (without ADPKD) contributed 11.8 % to the prevalence of RRT in our patients. However, the number of patients with rare diseases as cause of end-stage renal disease is most likely underestimated, while many of our patients had unknown primary kidney disease which at least in some of them may be an undiagnosed rare disease. Additionally, many of them have family clustering of kidney diseases. This is in line with findings of Quaglia et al. Out of 278 patients with causal nephropathy, their group found rare genetic disorders in 12 patients (4.32%) (4). If we include ADPKD which is listed in Orphanet database (3), patients with rare diseases comprise 16.5 % of our renal transplant population.

Cardinal problems in our practice are late referral to nephrologist and limited options for diagnostic evaluation. Majority of patients had no biopsy, and any specific investigation should be send abroad to European laboratories. Better education of both nephrologists and non-nephrologists to recognize the clinical features of rare kidney diseases, and timely referral of suspected patients to expert centers are essential to promote awareness of rare kidney diseases.

In conclusion, an unexpectedly high prevalence of rare genetic disorders was found in our cohort of renal transplant recipients. This number is likely underes-

timated since many patients have unknown primary kidney disease. Earlier referral to nephrologists and comprehensive diagnostic evaluation may improve diagnosis and treatment of patients with rare diseases which affect kidneys.

R E F E R E N C E S

1. Elke Wühl, Karlijn J. van Stralen et al. Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: an analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (Suppl 4):iv1–iv8.
2. European Commission—DG Health & Consumers Rare Diseases. Legal Basis of EU Policy. https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en (23 September 2019)
3. Orphanet Report Series. Prevalence of Rare Diseases: Bibliographic Data 2013. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphaalphabetical_list.pdf (23 September 2013)
4. Quaglia M, Musetti C, Ghiggeri GM et al. Unexpectedly high prevalence of rare genetic disorders in kidney transplant recipients with unknown causal nephropathy. *Clin Transplant* 2014; 28(9): 995-1003.

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

Prijava rukopisa

Rukopis i popratno pismo šalju se u elektroničkom obliku, isključivo e-poštom na adresu actamedicacroatica@amzh.hr. Priloge koji se šalju treba označiti prezimenom prvog autora uz dodatak što prilog sadrži (npr. 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.

Manuscript submission

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

Cover letter

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

Preparation of manuscript

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

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

References – examples

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

Journal supplement

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

Books and monographs

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

Chapter in a book

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

Doctoral dissertation or MS thesis

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

Conference paper

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

Article in online journal

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

Web site

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

Database on the Internet

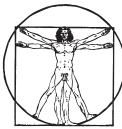
Who's Certified [Internet]. Evanston, IL: The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

Software

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

General notes

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



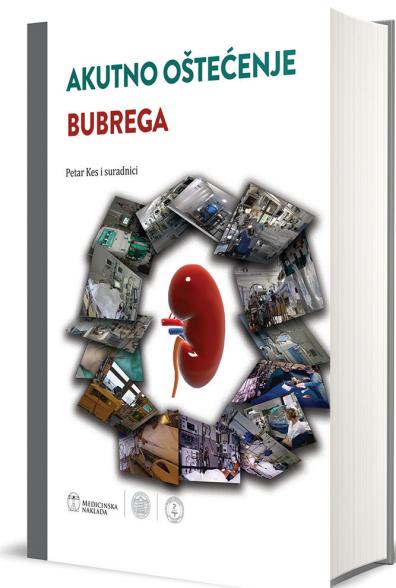
MEDICINSKA
NAKLADA

Posegnite za znanjem

AKUTNO OŠTEĆENJE BUBREGA

Petar Kes i suradnici

Knjiga obuhvaća sve oblike akutnog oštećenja bubrega, što znači da se bavi prijebubrežnim, bubrežnim i poslijebubrežnim zatajivanjem bubrega sa stanovišta etiologije, učestalosti, patofiziologije, patologije, dijagnostike i liječenja. U knjizi su posebno istaknute metode nadomještanja bubrežne funkcije, kao i njihov odnos s izvantjelesnim metodama potpore drugim organskim sustavima (srce, pluća i jetra). Raspravljeni su različiti oblici dijalize, uključujući hemodializu, kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije, hibridnu i peritonealnu dijalizu. Detaljno su navedene indikacije za nadomještanje bubrežne funkcije i potpore organskim sustavima, kao i za primjenu različitih metoda poput kontinuirane izolirane ultrafiltracije, hemofiltracije, hemodijafiltracije, hemoperfuzije, adsorpcije, neselektivne i selektivne terapijske afereze. Danas se i u najtežih bolesnika (npr. onih sa sepsom) mogu postići dobiti rezultati liječenja izvantjelesnim tehnikama, često u kombinaciji s novim lijekovima, koji nisu samo posljedica uklanjanja uremijskih toksina, reguliranja volemjine, normaliziranja elektrolita i postizanja acidobazne ravnoteže, već i selektivnog uklanjanja citokina, posrednika upale, te posrednog i neposrednog utjecaja na sustav koagulacije krvi i simpatički živčani sustav. U knjizi su detaljno opisane značajke novih dijalizatora, hemofiltara, hemadsorbera, otopina za dijalizu i nadomjesnih tekućina, a posebna su poglavljia posvećena krvotilnom pristupu, antikoagulaciji i doziranju lijekova.



OPSEG: 1110 str.

FORMAT: 21 x 27 cm

UVEZ: tvrdi

CIJENA: 840,00 kn

CIJENA S POPUSTOM:
600,00 kn

NARUDŽBENICA

Općom uplatnicom
(internet bankarstvom)

Pouzećem

Virmanom po ispostavljenom računu
(vrijedi samo za pravne osobe)

Akutno oštećenje bubrega

broj primjeraka: _____

ime i prezime / ustanova: _____ e-mail: _____

ulica i kućni broj: _____ kontakt telefon: _____

poštanski broj: _____ datum: _____

grad: _____ potpis: _____

Ispunjenu i ovjerenu narudžbenicu možete poslati poštom, faksom: 01 3907 041 ili e-mailom: prodaja@medicinskanaklada.hr
U cijenu nisu uračunati poštanski troškovi.

Želite li primati naše obavijesti o dodatnim popustima i pogodnostima?

Obvezujemo se da nećemo razmjenjivati niti davati podatke o našim korisnicima na uvid trećim osobama.

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. 74 (1) • pp 1-112 • Zagreb, March 2020.

Table of Contents

Original Papers

- 3 Effect of gender and body mass index on electrical impedance tomography findings during spontaneous breathing in supine position**
A. Šribar, V. Merc, Z. Peršec, Z. Šafarić Oremuš, N. Gocić Perić, J. Peršec
- 11 The value of caspase 3 in differentiating renal oncocytoma from chromophobe renal cell carcinoma**
F. Čakar, T. Regović Džombeta
- 17 Relationship of parents' smoking habits and presence of nicotine in the child's body**
D. Ropac, D. Gajšek, I. Stašević
- 25 Knowledge of complementary and alternative medicine of nursing school students**
I. Stašević, M. Lovrek Seničić, D. Ropac

Reviews

- 35 Kinesiological analysis of the functional relationship of temporomandibular joint and atlanto-occipital joint – diagnosis and possible therapy**
M. Hamrakova, P. Nechvatal, G. Kuríplachova
- 41 Treatment of pain in patients with chronic kidney disease**
V. Bašić Kes, P. Kes
- 57 Treatment of coagulation disorders in neurosurgical patients**
D. Tonković

Annotations

- 65 History of phytotherapy in gynecology – short annotation**
D. Habek
- 69 The application of the motivational interview in health care**
D. Šimunović, A. Ježić
- 79 Perioperative coagulation disorders**
T. Zah Bogović, S. Mihaljević

Professional Papers

- 83 Prophylaxis of migraine – a review of literature**
A. Ćurković Katić, M. Mihalj, A. Repić Bulićić, M. Vidović, M. Titlić
- 91 Noninvasive ventilation in drowning victims at the Emergency Department, Rijeka University Hospital Centre**
E. Breški, A. Martinović Šteković, T. Mileta, M. Pavletić

Case Report

- 99 Aspergillus sinusitis in a renal transplant recipient**
N. Bašić-Jukić, M. Mokos, I. Jurić, V. Furić-Čunko, L. Katalinić

Letter to the Editor

- 103 High prevalence of rare diseases in kidney transplant recipients in Montenegro**
M. Ratković, P. Kavarić, Ž. Kaštelan, N. Bašić-Jukić

- 106 Notes for Contributors**

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 74 (1) • str. 1-112 • Zagreb, ožujak 2020.

Sadržaj

Izvorni radovi

- 3 **Utjecaj spola i indeksa tjelesne mase na distribuciju ventilacije izmjerenu električnom impedancijskom tomografijom tijekom spontanog disanja u ležećem položaju**
A. Šribar, V. Merc, Z. Peršec, Z. Šafaric Oremuš, N. Gocić Perić, J. Peršec
- 11 **Vrijednost kaspaze 3 u razlikovanju onkocitoma od kromofobnog karcinoma bubrega (na engl.)**
F. Čakar, T. Regović Džombeta
- 17 **Povezanost pušačkih navika roditelja s prisutnošću nikotina u tijelu djeteta**
D. Ropac, D. Gajšek, I. Stašević
- 25 **Poznavanje komplementarne i alternativne medicine učenika srednje medicinske škole**
I. Stašević, M. Lovrek Seničić, D. Ropac

Pregledi

- 35 **Kineziološka analiza funkcionalne povezanosti temporomandibularnog zglobova i atlanto-okcipitalnog spoja – dijagnostika i mogućnosti liječenja (na engl.)**
M. Hamraková, P. Nechvatal, G. Kuriplachová
- 41 **Liječenje boli u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega**
V. Bašić Kes, P. Kes
- 57 **Liječenje poremećaja koagulacije u neurokirurškim bolesnika**
D. Tonković

Osvrti

- 65 **Kratki povijesni osvrt na fitoterapiju u ginekologiji**
D. Habek
- 69 **Primjena motivacijskog intervjeta u zdravstvenoj skrbi**
D. Šimunović, A. Ježić

- 79 **Perioperacijski poremećaji koagulacije**
T. Zah Bogović, S. Mihaljević

- 83 **Stručni radovi**
Profilaksa migrene – pregled literature
A. Ćurković Katić, M. Mihalj, A. Repić Bulićić, M. Vidović, M. Titlić

- 91 **Neinvazivna ventilacija upotpunjivača u Objedinjenom hitnom bolničkom prijmu Kliničkog bolničkog centra Rijeka**
E. Breški, A. Martinović Šteković, T. Mileta, M. Pavletić

- 99 **Prikaz bolesnika**
Aspergiloza paranasalnih sinusa u bolesnika s transplantiranim bubregom
N. Bašić-Jukić, M. Mokos, I. Jurić, V. Furić-Čunko, L. Katalinić

- 103 **Pismo Uredniku**
Pojavnost rijetkih bolesti u primatelja bubrega u Crnoj Gori (na engl.)
M. Ratković, P. Kavarić, Ž. Kaštelan, N. Bašić-Jukić
- 105 **Upute autorima**