

Acta Medica Croatica

Vol. 74 2020.

Broj 4

Zagreb

UDC 61 • AMCREF 74 (4)

297-408 (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), 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. 4 • Str. 297-408 • Zagreb, prosinac 2020.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Indexed/abstracted in:

SCOPUS

Biosis Previews

Cancerlit

Embase/Excerpta Medica

Health Planning and Administration

Toxline

EBSCO

NEKI EPIDEMIOLOŠKI POKAZATELJI U PANDEMIJI COVID-19 U REPUBLICI HRVATSKOJ TIJEKOM 2020. GODINE

DARKO ROPAC¹, INA STAŠEVIĆ², GORANKA RAFAJ²

¹Hrvatsko katoličko sveučilište, Odjel za sestrinstvo, Zagreb, Hrvatska; ²Veleučilište u Bjelovaru, Preddiplomski studij sestrinstva, Bjelovar, Hrvatska

Uvod: Početkom 2020. godine Hrvatskom se počeo širiti novi virus nazvan SARS-CoV-2 - uzročnik bolesti COVID-19. **Cilj:** Cilj ovog rada je utvrditi u kojoj mjeri je pandemija bolesti COVID-19 utjecala na porast smrtnosti u populaciji Hrvatske tijekom 2020. godine, te ima li utjecaj na gubitak u godinama očekivanog života i koliki je taj gubitak. **Metode:** U radu su korišteni službeni podaci državnih tijela, Svjetske zdravstvene organizacije i EUROSTAT-a. Uz morbiditet i letalitet izračunat je višak smrtnosti u 2020. godini koji se povezuje s pandemijom te gubitak u godinama očekivanog života (YLL). **Rezultati:** Tijekom 2020. na COVID-19 testirano je ukupno 1.078.240 osoba (26,6 % populacije), a pozitivno ih je bilo 19,7 %. Zaraženo je ukupno 212.084 osoba, dok je registrirano 3.919 umrlih. Od početka pandemije do kraja godine umrlo je 4.550 više osoba nego je prosjek u prethodnom petogodišnjem razdoblju, što je 26,7 % više u odnosu na broj registriranih smrtni. Letalitet je 2,15 %, a mortalitet 11/10.000 stanovnika. Bolnički letalitet je čak 19 %. COVID-19 skratio je očekivani životni vijek u prosjeku za šest godina, te je ukupno izgubljeno 27.300 godina života. **Zaključak:** U 2020. umrlo je 4.550 više osoba od ranijeg prosjeka što je 26,7 % više od smrtnih ishoda povezanih s pandemijom. Letalitet među zaraženima je 1,85–2,15 %, a bolnički letalitet među lječenima 19 %. Stopa mortaliteta je oko 10/10.000 stanovnika. Izgubljeno je ukupno 27.300 godina života.

Ključne riječi: COVID-19, letalitet, mortalitet, višak smrtnosti, izgubljene godine očekivanog života (YLL), Hrvatska

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

Početkom 2020. godine svijetom se počeo širiti novi virus nazvan SARS-CoV-2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) koji uzrokuje bolest COVID-19. Pretpostavlja se da je njegovo širenje započelo nekoliko mjeseci ranije iz grada Wuhana u Kini. Brzo je utvrđeno da se radi o novom soju od ranije poznatog virusa, koji je otkriven u Kini 2002. godine a uzrokova je teški akutni respiratori sindrom (SARS) sa smrtnošću od gotovo 10 %.

Virus se širi respiratornim kapljicama kod kihanja, kašljanja ili govora. Najčešće je to neposredno na drugu osobu koja je u blizini. Moguć je prijenos i dodirom površine na kojoj je virus, a potom prijenosom na usta, nos ili oči. Dio zaraženih ne pokazuje nikakve kliničke znakove bolesti (asimptomatska infekcija), dok

je u oboljelih u najvećem broju to blaga ili srednje teška respiratorna bolest. Oporavak je najčešće spontan bez potrebe posebnog tretmana. Međutim, starije osobe kao i oni koji boluju od kroničnih srčanih, plućnih, bubrežnih i jetrenih bolesti, dijabetesa, pretilosti ili imunokompromitirani mogu oboljeti od teškog oblika bolesti sa smrtnim ishodom. Neki bolesnici još tjednima nakon akutnih simptoma mogu imati otežano disanje ili razviti pneumoniju (1). Zbog naglog širenja virusa Svjetska zdravstvena organizacija je 11. ožujka 2020. proglašila bolesti COVID-19 (2).

Prvi slučaj ove zaraze u Hrvatskoj dokazan je izolacijom virusa 25. veljače 2020. iz oboljele osobe koja je zaražena u Italiji (Lombardija). Nakon toga registriraju se pojedinačni slučajevi koje epidemiolozi u početku uspijevaju međusobno povezati. Računa se da je pandemijski proces ozbiljnije zahvatio Hrvatsku u

drugojo polovini travnja kada je kod nas proglašen početak pandemije. Od samog početka vode se precizni podatci o udjelu pozitivnih među testiranim osobama, broju zaraženih, hospitaliziranih, onih koji su na respiratoru, te broju umrlih od ove bolesti (3). Brzo je uočeno da pretežno obolijevaju osobe starije životne dobi, premda je bilo i onih u srednjim godinama života (4). Djeca uglavnom ne obolijevaju, ali su aktivni prenosnici zaraze. Među umrlima najveći udio je upravo među starijim osobama. To se povezuje s nekoliko činjenica, a posebno se ističe visoka smrtnost kod onih koji boluju od drugih kroničnih bolesti (komorbiditet) tako da je smrtnost povezana s nastalim komplikacijama nakon obolijevanja od COVID-19 (5,6).

U epidemiološkoj literaturi spominje se višak smrtnosti kojim se označava veći broj umrlih tijekom i nakon neke epidemije. Time se ukazuje na smrtonosne posljedice koje nisu nužno uvijek etiološki prepoznate i povezane s epidemijom. Uobičajeno je to povezano s epidemijama gripe u kojima se pojavljuje veći broj umrlih od očekivanog prosjeka za određeno razdoblje (7). Kako je pandemija bolesti COVID-19 doveća do većeg broja umrlih to je moguće i kod ove bolesti izračunati višak smrtnosti. Najveći broj umrlih etiološki je prepoznat zbog činjenice da je većina oboljelih, zbog težine kliničke slike, liječena bolnički. Međutim, može se prepostaviti da je dio zaraženih umro izvan bolničkog sustava i da mrtvozornici nisu nužno smrtni ishod povezali s uzročnikom COVID-19, već je kao uzrok smrti navedena neka druga bolest.

Jednostavno utvrđivanje incidencije i prevalencije, broja umrlih i stope smrtnosti više nisu dovoljni za razumijevanje zdravstvenog stanja populacije i utjecaja neke bolesti na javno zdravstvo. Novi javnozdravstveni pokazatelj težine neke bolesti i njenog utjecaja na populacijska kretanja nazvan je teret bolesti (engl. *burden of disease* - BOD). Teret bolesti može se prikazati na nekoliko načina, a jednostavniji je analizom gubitka u godinama očekivanog života (engl. *years of life lost* - YLL). S godinama izgubljenog života iskazuje se doprinos neke bolesti u preranoj smrtnosti u populaciji (8). Tako se bolje ocjenjuje zdravstveni ishod i potencijalni ekonomski utjecaj određene bolesti. Ova metodologija funkcionalna je i korisna za usmjeravanje izbora zdravstvene politike te omogućava vladu da bude odgovorna za korištenje resursa.

CILJ RADA

Cilj ovog rada je utvrditi u kojoj mjeri je pandemija COVID-19 utjecala na porast smrtnosti u populaciji Hrvatske tijekom 2020. godine. Uz to cilj je utvrditi je li ova pandemija utjecala na gubitak u godinama očekivanog života i koliki je taj gubitak.

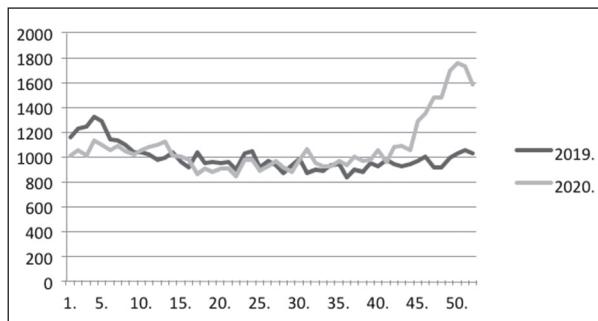
METODE

U radu su korišteni službeni podatci Državnog zavoda za statistiku RH o općoj smrtnosti u RH po tjednima u 2015. do 2019. i u 2020. godini (9), Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (3,10) i Ministarstva zdravstva RH vezani za pandemiju COVID-19 (11), Svjetske zdravstvene organizacije o očekivanom trajanju života (12,13) i EUROSTAT-a o općoj smrtnosti (14).

U ovoj opservacijskoj studiji korištena je metodologija kvantificiranja relevantnog utjecaja pandemije COVID-19 na populaciju Hrvatske. U kontekstu ovoga prikazano je kretanje smrtnosti u 2020. godini u odnosu na prethodnu, te je izračunat višak smrtnosti tijekom pandemije u odnosu na prethodno petogodišnje razdoblje (2015. – 2019.). Ujedno je procijenjen gubitak u godinama očekivanog života - YLL. Za izračunavanje YLL korišteni su službeni podatci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo o prosječnoj životnoj dobi umrlih od posljedica COVID-19, te oni SZO o očekivanom trajanju života stanovnika Hrvatske u dobi od 60 godina. Formula za izračun YLL je razlika između očekivanog trajanja života (OTŽ) i prosječne dobi umrlih od korone (PSU) umnožena brojem umrlih označenih kao višak smrtnosti (VS) ($YLL = OTŽ - PSU \times VS$).

REZULTATI

Kako bi se stekao uvid u eventualnu razliku u općoj smrtnosti u Hrvatskoj, između podataka za 2019. i 2020., učinjena je njihova usporedba koja je prikazana grafički (sl. 1).



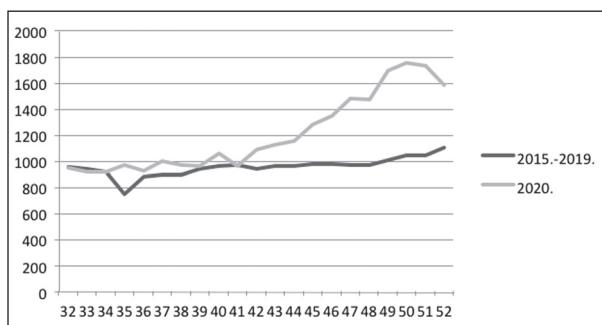
Izvor: Državni zavod za statistiku RH, 2020.

Sl. 1. Broj umrlih u Hrvatskoj (po tjednima u 2019. i 2020.)

Kao što se može uočiti prva razlika u broju umrlih u odnosu na prethodnu godinu zabilježena je u 12. i 13. tjednu 2020. (od 16. do 29. 3.), da bi broj umrlih od 30. tjedna 2020. (od 20. 7. 2020.) bio stalno nešto viši. Od 42. tjedna (od 12. 10. 2020.) razlika postaje sve očitija, s većim brojem umrlih u 2020. godini. Ukupan broj umrlih od siječnja do prosinca 2020. porastao je za 8,3

% u odnosu na isto razdoblje prethodne godine, odnosno umrlih je bilo 4.350 više. Promatraljući razdoblje od ožujka do prosinca 2020., od kada je službeno proglašena epidemija bolesti COVID-19 u Republici Hrvatskoj, broj umrlih porastao je za 13,2 % u odnosu na isto razdoblje prethodne godine (10).

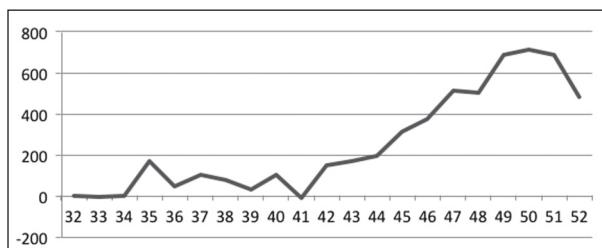
Kako bi se bolje sagledao utjecaj COVID-19 na porast opće smrtnosti uspoređeno je kretanje opće smrtnosti u 2020. u odnosu na petogodišnji prosjek (2015.-2019.) u razdoblju od početka kolovoza (32. tjedan) pa do kraja godine. Krivulje kretanja opće smrtnosti prikazane su grafički na sl. 2. Opća smrtnost u 2020. nešto je viša počevši od 35. tjedna (od 24. 8. 2020.) da bi prema kraju godine ta razlika postajala sve veća.



Izvor: Državni zavod za statistiku RH, 2020.

Sl. 2. Razlika u broju umrlih u Hrvatskoj (po tjednima 2015.-2019./2020.)

Razlika u kretanju broja umrlih po tjednima između petogodišnjeg prosjeka (2015.-2019.) i 2020. godine još je bolje uočljiva na sl. 3. Dobivena razlika pokazuje koliki je stvarni „višak“ smrtnosti uzrokovani pandemijom COVID-19. Jasno se ističe razlika koja je počela od 35. tjedna 2020. (24.-30. 8.).

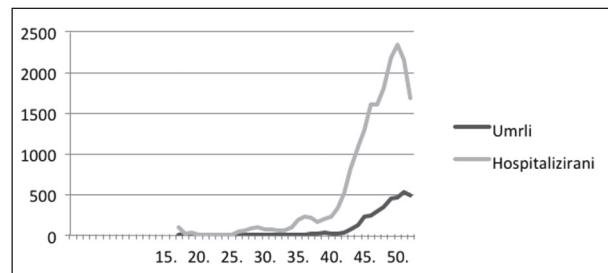


Sl. 3. „Višak“ smrtnosti u Hrvatskoj (po tjednima 2015.-2019./2020.)

Razlika u broju umrlih između petogodišnjeg prosjeka i broja umrlih u pandemiji pokazuje u kojoj mjeri je „višak“ smrtnosti ovisan o pandemiji. Od kraja kolovoza do kraja 2020. ukupno je umrlo 4550 osoba više nego u prethodnom petogodišnjem razdoblju. Istovremeno je u tom razdoblju od COVID-19 u bolnicama umrlo 3.337 osoba. Razlika od čak 1.213 registrirane smrti više u općoj smrtnosti u odnosu na broj registriranih smrti od COVID-19 odnosi se na smrti koje

nisu prepoznate kao posljedica ove bolesti. S obzirom da su umrli izvan bolničkog sustava za njih nije formalno utvrđena etiološka povezanost s pandemijom.

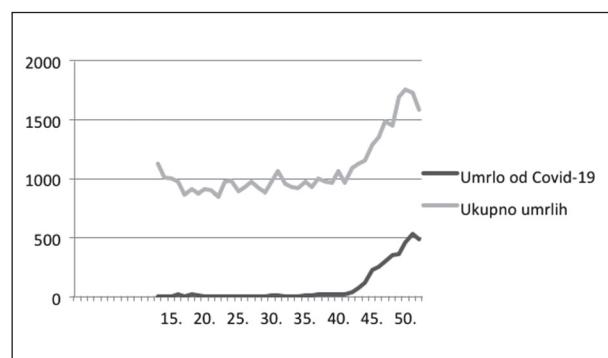
Broj umrlih uzrokovani bolešću COVID-19 povezan je s brojem težih slučajeva koji su nužno liječeni u bolnicama. Najteži bolesnici, kojima je bio kompromitiran respiratorni sustav, liječeni su pomoću respiratora. U najvećem jeku pandemije, u zadnja dva mjeseca 2020., na respiratoru je bilo oko 10 % hospitaliziranih. Nažalost, velik je udio umrlih među bolesnicima koji su liječeni pomoću respiratora (do 70 %). Kako se povećavao broj hospitaliziranih tako se povećavao i broj umrlih, što je grafički prikazano na sl. 4. Utjecaj broja hospitaliziranih na broj umrlih postaje evidentan od 42. tjedna, od kada obje krivulje pokazuju trend nagnog rasta.



Izvor: HZJZ, 2020.

Sl. 4. Broj hospitaliziranih i umrlih od COVID – 19 u Hrvatskoj (po tjednima u 2020.)

U kojoj mjeri broj umrlih od COVID-19 utječe na promjene opće smrtnosti u Hrvatskoj prikazano je grafički na sl. 5. I ovdje je prisutan utjecaj povećanog broja umrlih od COVID-19 od početka listopada (42. tjedan u 2020.) na krivulu opće smrtnosti koja je u porastu. Može se zaključiti da je nagli porast broja umrlih nastupio kad je broj hospitaliziranih bolesnika premašio 1.000, te je tek tada porast broja umrlih od COVID-19 imao jači utjecaj na porast opće smrtnosti u populaciji Hrvatske.



Izvor: Državni zavod za statistiku RH, 2020., HZJZ, 2020.

Sl. 5. Ukupno umrli i umrli od COVID – 19 u Hrvatskoj (po tjednima u 2020.)

Osobito je nepovoljan ishod bolesti osoba starije životne dobi, kod onih koji boluju i od drugih bolesti (nerijetko više kroničnih bolesti - komorbiditet). Rijetki su smrtni ishodi kod bolesnika mlađih od 60 godina, a dobna i spolna struktura umrlih od početka pandemije prikazana je u tablici 1. Preko 90 % umrlih starije je od 60 godina, a životno najugroženiji su oni stariji od 70 godina.

Tablica 1.

Dobna struktura umrlih od COVID – 19 u Hrvatskoj (25.2.-26.12.2020.)

| Dob | Umrli | % |
|---------------|--------------|---------------|
| 10 - 19 | 1 | 0,03 |
| 20 - 29 | 4 | 0,11 |
| 30 - 39 | 12 | 0,33 |
| 40 - 49 | 40 | 1,11 |
| 50 - 59 | 200 | 5,54 |
| 60 - 69 | 585 | 16,19 |
| 70 - 79 | 1136 | 31,44 |
| 80 - 89 | 1320 | 36,59 |
| 90 < | 313 | 8,66 |
| Ukupno | 3.613 | 100,00 |

Izvor: HZJZ, 2020.

Tijekom 2020. ukupno je u Hrvatskoj testirano na virus COVID-19 1.078.240 osoba od čega su pozitivne 212.084 osobe, odnosno udio pozitivnih je 19,7 %.

Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) s kraja 2020.(3) u ovoj pandemiji je:

- prosječna životna dob zaraženih: 43,4 g.
- prosječna dob hospitaliziranih: 62 g.
- prosječna dob umrlih: 76 g.

Prema podatcima SZO očekivano trajanje života za stanovnike Hrvatske pri rođenju nešto je niže (12) u odnosu na ono u dobi od 60 godina (13) gdje je za:

- oba spola: 81,8 g.
- muške: 79,4 g.
- žene: 83,7 g.

Iz ovih podataka moguće je jednostavno izračunati da je zbog smrti od bolesti CORONA-19 u prosjeku izgubljeno šest godina života:

očekivano trajanje života – prosječna dob umrlih = izgubljeno godina života

Pomnože li se izgubljene godine života s brojem umrlih osoba koje su prikazane kao „višak“ smrtnosti u 2020. godini, u odnosu na ranije petogodišnje razdoblje, dobije se ukupan broj izgubljenih godina ljudskih života (YLL) neposredno uzrokovanih pandemijom. Radi se $0,6 \times 4550 = 27.300$ ukupno izgubljenih godina života.

RASPRAVA

U javnom zdravstvu koristi se pojam „višak“ smrtnosti. Radi se o većem broju umrlih u određenom razdoblju, što se povezuje s nekom pojmom u populaciji. Primjerice, nakon velike epidemije gripe uobičajena je registracija većeg broja umrlih u zimskim mjesecima, što se povezuje s komplikacijama koje nastaju nakon te bolesti pa se smrt registrira kao zatajenje određenog organskog sustava, bez spominjanja gripe kao čimbenika prвobitnog narušavanja zdravlja. Prema razini „viška“ umrlih, u usporedbi s istim razdobljem u prethodnim godinama može se indirektno zaključiti o smrtonosnim posljedicama neke epidemije. Svi teško oboljeli u pandemiji COVID-19 bili su hospitalizirani tako da se smrtni ishod mogao lakše povezati s ovim uzročnikom, premda je većina umrla zbog nastalih komplikacija neke druge bolesti (komorbiditet) (4,15). Kako je pandemija SARS-CoV-2 virusa dovila do velikog broja umrlih, što je uglavnom bilo registrirano kao smrt od COVID-19 bolesti, zanimljivo je razmotriti utjecaj te pandemije na višak smrtnosti u populaciji Hrvatske. Osim toga, postavlja se pitanje jesu li doista registrirani svi umrli od ove bolesti, bez obzira jesu li ili nisu liječeni u bolnici.

Tijekom 2020. testirano je ukupno 1.078.240 osoba (26,6 % populacije), a pozitivno je 19,7 % testiranih. Prema podatcima HZJZ tijekom 2020. u Hrvatskoj su sa SARS-CoV-2 virusom bile zaražene ukupno 212.084 osobe, dok je umrlo 3.919 (16). Smrtnost (letalitet) od ove zaraze u prosjeku je 1,85 %, dok je stopa smrtnih slučajeva (mortalitet) 9/10.000 (4,058 milijuna stanovnika u RH). Ovi podatci nisu posve precizni, jer zapravo nitko ne zna koliko je stvarno osoba inficirano, a jedino se može pretpostaviti da je taj broj znatno veći od registriranog temeljem pozitivnog testa na uzročnika bolesti. Ako se u obzir uzme višak smrtnosti u 2020., u odnosu na petogodišnji prosjek, te iz njega izračunaju ovi pokazatelji, letalitet je 2,15 %, a mortalitet 11/10.000 stanovnika, što bi moglo biti bliže realnom. Ono što se sasvim pouzdano može izračunati je bolnički letalitet, odnosno udio umrlih u odnosu na broj bolnički liječenih. Tijekom 2020. ukupno je bolnički liječeno 20.609 bolesnika te je bolnički letalitet od COVID-19 bio visokih 19 %. Značenje ove bolesti ogleda se u velikom broju oboljelih, velikom broju hospitaliziranih i velikom broju liječenih

na respiratoru (1847 bolesnika), tako da je i letalitet među bolnički liječenim bolesnicima vrlo visok. Sve ovo znatno opterećuje zdravstveni sustav koji se nužno morao reorganizirati.

Utjecaj bolesti CORONA-19 na smrtnost u Hrvatskoj istražena je usporedbom podataka o općoj smrtnosti u 2019. i 2020. godini. Promatrana je opća smrtnost po tjednima, jer je na taj način najlakše uočiti moguće promjene i utjecaj smrtnosti uzrokovan COVID-19 na opću smrtnost. Krivulja opće smrtnosti do 30. tjedna 2020. (20. 7. - 26. 7.) ne pokazuje veće oscilacije u odnosu na prethodnu godinu. Od tada se bilježi stalni porast broja umrlih u usporedbi s prethodnom godinom. Razlika je postala najizraženijom u zadnja dva mjeseca 2020., kad je naglo porastao broj oboljelih i umrlih od ove bolesti. U prosincu 2020. zabilježen je dosad najveći broj umrlih u Republici Hrvatskoj u jednom mjesecu, odnosno bilo je 7.395 umrlih. U odnosu na prosinac 2019. to je povećanje od 77,3 % ili 3.225 umrlih više (10).

Radi bolje procjene „viška“ smrtnosti uspoređena je opća smrtnost po mjesecima u 2020. s prosjekom za prethodnih pet godina (2015.-2019.), za razdoblje od početka kolovoza do kraja godine. Počevši od 35. tjedna (od 24. 8.) linija smrtnosti u 2020. stalno je iznad linije prosjeka. Kolika je stvarna razlika pokazuje „višak“ umrlih osoba. Do kraja godine umrlo je 4.550 više osoba nego je prosjek u prethodnom petogodišnjem razdoblju. Ovaj broj predstavlja „višak“ izgubljenih života u Hrvatskoj kao neposrednu posljedicu pandemije. Očito je pandemijski proces uzeo maha potkraj kolovoza 2020., što se može povezati s popuštanjem preventivnih mjera kako bi se osigurala bolja turistička sezona, kao jedna od glavnih privrednih grana Republike Hrvatske. U tom istom razdoblju (od 35. tjedna) u bolnicama je registrirano 3.337 smrti uzrokovanih bolešću COVID-19. Broj umrlih unutar registrirane opće smrtnosti je za 1.213 (26,7 %) veći od onog koji je registriran kao posljedica ove bolesti u bolnicama, što ukazuje na vjerojatnost etiološki neutvrđenih slučajeva smrti u općoj populaciji.

S obzirom na intenzitet pandemijskog procesa koji je zahvatio populaciju Hrvatske od 35. tjedna 2020., nagli porast broja umrlih od bolesti CORONA-19 krajem godine imao je nepovoljan utjecaj na kretanje opće smrtnosti u Hrvatskoj. Sve veći broj umrlih u tom razdoblju povezan je sa sve većim brojem oboljelih i hospitaliziranih, te sve većim brojem osoba s teškom kliničkom slikom koji su liječeni na respiratoru. Izrazito visoka smrtnost osoba liječenih na respiratoru (do 70 %) povezana je sa starijom životnom dobi tih bolesnika i s njihovim komorbiditetom. Preko 90 % umrlih od ove bolesti je starije životne dobi (>60).

Postavlja se pitanje do koje je mjere COVID-19 pridonio preranoj smrti oboljelih. Kako je najveći udio smrtnih ishoda upravo među starijim bolesnicima, to je logično usporediti prosječno očekivano trajanje života u 60-oj godini s prosječnom dobi u kojoj su umrli bolesnici. Prema procjenama SZO u Hrvatskoj je očekivano trajanje života kod osoba u dobi od 60 godina još narednih 21,8 godina, a to znači prosječno očekivani život do 81,8 godina. Za žene je očekivano trajanje života duže za čak četiri godine u odnosu na muškarce (79,5 : 83,8). COVID-19 skratio je očekivani životni vijek u prosjeku za šest godina. U usporedbi s nekim drugim zemljama to je nešto manji gubitak godina života. U Italiji se procjenjuje da je prosječni gubitak godina života iznosio čak 10 godina (17,18). Napokon, zbog pandemije COVID-19 tijekom 2020. godine u Hrvatskoj je izgubljeno ukupno 27.300 godina ljudskog života - previše izgubljenih godina života za malu populaciju kakva je u Hrvatskoj.

ZAKLJUČAK

U Hrvatskoj je tijekom 2020. godine u pandemiji COVID-19 utvrđena zaraza kod ukupno 210.837 osobe, a to je 19,7 % testiranih. Službeno je registrirano 3.919 umrlih. Letalitet među zaraženima iznosi 1,85 %, dok je mortalitet (stopa smrtnosti) 9/10.000 osoba u populaciji. Ako se ovi pokazatelji računaju na temelju viška smrtnosti u 2020., u odnosu na petogodišnji prosjek (2015. – 2019.), tada je letalitet 2,15 %, a mortalitet 11/10.000 stanovnika. Tijekom 2020. ukupno je bolnički liječeno 20.609 bolesnika te je bolnički letalitet od COVID-19 bio visokih 19 %. Opća smrtnost u 2020. viša je od one u prethodnoj godini, kao i od prethodnog petogodišnjeg prosjeka. Porast viška smrtnosti zabilježen je od kraja kolovoza pa sve do kraja godine. U tom razdoblju umrlo je 4.550 osoba više u odnosu na prethodno petogodišnje razdoblje, što se može neposredno povezati s pandemijom, dok je u bolnicama istovremeno registrirano 3.337 umrlih od virusa SARS-CoV-2, što čini 73,3 % od ukupnog broja viška smrtnosti. Ostali udio umrlih u razdoblju najintenzivnijeg pandemijskog procesa (26,7 %) uklapljen je unutar opće smrtnosti u populaciji. Tek kada je broj hospitaliziranih bolesnika u 44. tjednu 2020. (od 26. 10.) premašio 1000, porastao je znatno broj umrlih što se odrazilo na opću smrtnost u Hrvatskoj. Svakako se može zaključiti da je pandemijski proces znatno utjecao na opću smrtnost tijekom 2020. godine u Republici Hrvatskoj povećavajući broj umrlih, što se iskazuje kao višak smrtnosti.

Izrazito visoka smrtnost osoba liječenih na respiratoru povezana je sa starijom životnom dobi tih bolesnika i s njihovim komorbiditetom. Preko 90 % umrlih od

ove bolesti je starije životne dobi, osobito onih u dobi iznad 70 godina života. Prosječna životna dob umrlih je 76 godina, dok je očekivano trajanje života u Hrvatskoj osoba u dobi od 60 godina gotovo 82 godine, što znači da je u prosjeku izgubljeno šest godina života po umrloj osobi. Ukupni gubitak godina života (YLL) za sve umrle bio je 27.300, što čini znatan gubitak s obzirom na malu populaciju u Hrvatskoj.

LITERATURA

1. Mayo Clinic. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Dostupno na URL adresi: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/symptoms-causes/syc-20479963>. Datum pristupa informaciji: 15. prosinca 2020.
2. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report—51. 2020. Dostupno na URL adresi: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. Datum pristupa informaciji: 10. prosinca 2020.
3. Coronavirus-najnoviji podaci. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2020. Dostupno na URL adresi: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/koronavirus-najnoviji-podatci/>. Datum pristupa informaciji: od 15. prosinca 2020. do 25. siječnja 2021.
4. Zhu H, Rhee JW, Cheng P i sur. Correction to: Cardiovascular complications in patients with COVID-19: Consequences of viral toxicities and host immune response. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22: 1–9.
5. Skitarelić N, Dželalija B, Skitarelić N. Covid-19 pandemija: kratki pregled dosadašnjih spoznaja. *Med Jad* 2020; 50(1): 5–8.
6. Deaths by Coronavirus. Dostupno na URL adresi: https://www.google.com/search?q=deaths+by+coronavirus&rlz=1C1GCEA_enHR789HR789&oq=deths+by+corona&aqs=chrome.1.69i57j0i13l2j0i22i30l2j0i10i22i30j0i22i30.15845j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8. Datum pristupa informaciji: 5. prosinca 2020.
7. Ropac D, ur. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2003.
8. World Health Organization. Global Health Risks. 2009. Dostupno na URL adresi:http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf. Datum pristupa informaciji: 8. studenog 2020.
9. Učinci pandemije bolesti COVID – 19. Državni zavod za statistiku RH, 2020. Dostupno na URL adresi: <https://www.dzs.hr/Hrv/Covid-19/stanovnistvo-umrli.html>. Datum pristupa informaciji: od 15. prosinca 2020. do 25. siječnja 2021.
10. Mortalitetna statistika. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2020. Dostupno na URL adresi: <https://www.hzjz.hr/tag/mortalitet-statistika/>. Datum pristupa informaciji: od 15. prosinca 2020. do 25. siječnja 2021.
11. Koronavirus i mjere prevencije. Ministarstvo zdravstva RH, 2020. Dostupno na URL adresi: <https://zdravlje.gov.hr/corona-virus-i-mjere-prevencije/4952>. Datum pristupa informaciji: od 15. prosinca 2020. do 25. siječnja 2021.
12. Life expectancy at birth (years). WHO, 2020. Dostupno na URL adresi: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-\(years\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-(years)). Datum pristupa informaciji: 20. prosinca 2020.
13. Life expectancy at age 60 (years). WHO, 2020. Dostupno na URL adresi: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-age-60-\(years\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-age-60-(years)). Datum pristupa informaciji: 20. prosinca 2020.
14. Deaths by week. EUROSTAT, 2020. Dostupno na URL adresi: <https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>. Datum pristupa informaciji: 20. siječnja 2021.
15. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S i sur. Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020;382:e60. doi: 10.1056/NEJM2009787.
16. Coronavirus, Croatia. Dostupno na URL adresi: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/croatia/>. Datum pristupa informaciji: od 15. prosinca 2020. do 25. siječnja 2021.
17. Mariotti S, D'Errigo P, Mastroeni S, Freeman K. Years of life lost due to premature mortality in Italy. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(6): 513–21. doi: 10.1023/a:1024635401206.
18. Nurchis M, Domenico Pascucci D, Sapienza M i sur. Impact of the Burden of COVID-19 in Italy: Results of Disability-Adjusted Life Years (DALYs) and Productivity Loss. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(12): 4233. doi: 10.3390/ijerph17124233.

S U M M A R Y

SOME EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS IN THE COVID-19 PANDEMIC IN THE REPUBLIC OF CROATIA DURING 2020

D. ROPAC¹, I. STAŠEVIC², G. RAFAJ²

¹*Catholic University of Croatia, Department of Nursing, Zagreb, Croatia;* ²*University of Applied Sciences, Study of Nursing, Bjelovar, Croatia*

Introduction: At the beginning of 2020, a new virus called SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19, began to spread in Croatia. **Objective:** The aim of this study was to determine the extent to which the COVID-19 pandemic affected the increase in mortality in the Croatian population during 2020, and whether it had an impact on life expectancy and how much. **Methods:** In the study, official data from state bodies, World Health Organization and EUROSTAT were used. In addition to morbidity and lethality, the excess mortality in 2020 associated with the pandemic and the loss in years of life expectancy were calculated. **Results:** During 2020, a total of 1,078,240 people (26.6% of the population) were tested, and 19.7% were positive. A total of 212,084 people were infected, while 3,919 deaths were registered. From the beginning of the pandemic until the end of the year, 4,550 more people died compared with the average figure recorded in the previous five-year period, yielding a 26.7% increase in the number of registered deaths. The lethality was 2.15% and mortality 11/10,000 inhabitants. Hospital lethality was as high as 19%. COVID-19 reduced life expectancy by six years on average, and a total of 27,300 years of life were lost. **Conclusion:** In 2020, 4,550 more people died compared with the previous average figure, yielding a 26.7% increase due to the pandemic-related deaths. Lethality among the infected was 1.85%-2.15%, but among those treated at hospital it was 19%. The mortality rate was about 10-11/10,000 inhabitants. A total of 27,300 years of life were lost.

Key words: COVID-19, lethality, mortality, surplus deaths, lost years of life expectancy (YLL), Croatia

QUALITY INDICATORS RELATED TO GEROPROPHYLAXIS IN CROATIAN NURSING HOMES

NADA TOMASOVIĆ MRČELA^{1,2}, BRANKO KOLARIĆ^{1,3,4}, JASNA MESARIĆ⁵,
ANA STAVLJENIĆ-RUKAVINA⁵

¹*Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health, Referral Center for Health Care of the Elderly of the Ministry of Health of the Republic of Croatia, Department of Public Health Gerontology, Zagreb, Croatia;*

²*University of Split, University Department of Health Studies, Split, Croatia; ³University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka, Croatia; ⁴Croatian Academy of Medical Sciences; ⁵Libertas International University, Zagreb, Croatia*

Aim: To determine and compare the values of quality indicators related to geroprophylaxis in Croatian nursing homes in 2017 and 2018, including the incidence of pressure ulcers in the past 90 days, prevalence of malnutrition and obesity, vaccination against influenza in the past 12 months, receiving nine or more medications daily, and the presence of elements of the 5Is geriatric syndrome in nursing home residents. **Participants and Methods:** Data collection was conducted using the Questionnaire on monitoring quality indicators in nursing homes in 160 Croatian nursing homes (county-owned, state and other founders) in 2017 and 2018. Based on the data available, 6 quality indicators related to geroprophylaxis were calculated. **Results:** We received 66 (40%) completed questionnaires in 2017 and 64 (41%) in 2018. There was no statistically significant difference between the two time points for any of the indicators; the median prevalence of malnutrition was 4.9% (IQR=1.2%-8.2%) in 2017 and 5.0% (IQR=2.3-8.1) in 2018; the prevalence of nursing home residents with a body mass index indicating obesity was 16.7% (IQR=7.2%-33.6%) in 2017 and 10.7% (IQR=5.0%-19.4 %) in 2018; the prevalence of residents receiving nine or more drugs per day was 20.6% (IQR=11.9%-34.4%) in 2017 and 22.1% (IQR=13.8%-36.7%) in 2018; the prevalence of residents with elements of the 5Is geriatric syndrome was 25.4% (IQR=9.7%-49.7%) in 2017 and 27.2% (IQR=10.2%-54.1%) in 2018; the prevalence of residents vaccinated against influenza in the last 12 months was 54.1% (IQR=35.8%-76.1%) in 2017 and 62.7% (46.6% -81.7%) in 2018; and the incidence of residents with pressure ulcers developed in the past 90 days was 0.7% (IQR=0%-1.7%) in 2017 and 1.3% (IQR=0.0%-2.3%) in 2018. **Conclusion:** This study showed that the quality indicators assessed did not result in a statistically significant change in Croatian nursing homes over two years. Our research implies that all quality indicators require gerontologic-public health interventions, demonstrating the importance of applying geroprophylactic measures from the Program of primary, secondary, tertiary and quaternary prevention for the elderly in nursing homes.

Key words: quality indicators in nursing home, geroprophylaxis, nursing home

Address for correspondence: Assist. Prof. Nada Tomasozić Mrčela, MD, PhD
 Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health
 Mirogojska cesta 16
 10 000 Zagreb, Croatia
 E-mail: nada.tomasovic-mrcela@stampar.hr

INTRODUCTION

Monitoring and evaluation of quality indicators in nursing homes is particularly important, not only for improving the quality of service, but also for the selection of geroprophylaxis programs (1). Prevention of disease and functional disability in old age is the domain of geroprophylaxis (1,2). Basic geroprophylactic measures are presented in the Program of Primary, Secondary, Tertiary and Quaternary Prevention for the Elderly developed by the Referral Centre for Health Care of the Elderly of the Ministry of Health of the Republic of Croatia – Department of Public Health Gerontology, Dr Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health (1-3).

Items of the Questionnaire on monitoring quality indicators in nursing homes include data provided by authorized personnel in the institution and are related to quality domains including the occurrence of elements of the so-called Giants of Geriatric Medicine, i.e. the 5Is geriatric syndrome: immobility, instability, cognitive impairment, incontinence and iatrogenesis (negative outcome of polypragmasy treatment) in residents (1,4). The occurrence of the 5Is geriatric syndrome in the elderly indicates the necessity of implementing a prevention program for the elderly, since its prevention is a priority goal of geroprophylaxis (1,2).

The aim of this study was to determine and compare the values of quality indicators related to geroprophylaxis in Croatian nursing homes in 2017 and 2018. Quality indicators included the items from the Questionnaire on monitoring quality indicators in nursing

homes, i.e. the incidence of pressure ulcers in the past 90 days, the prevalence of malnutrition and obesity, the number of vaccinations against influenza in the past 12 months, receiving nine or more medications daily, and elements of the 5Is geriatric syndrome in nursing home residents.

PARTICIPANTS AND METHODS

Data collection was conducted from January 2017 to December 2018, covering 160 county-owned nursing homes, state nursing homes, and nursing homes of other founders in Croatia. There were two time points in which questionnaires were collected, i.e. in 2017 and 2018. Based on the data available, 6 quality indicators related to geroprophylaxis (1,5,6) were calculated (Table 1).

Table 1.
Quality indicators in nursing homes related to geroprophylaxis (Croatia, 2017-2018)

| Indicator | 2017 | | 2018 | | p* |
|--|--------|-----------|--------|-----------|-------|
| | Median | IQR | Median | IQR | |
| Residents with established malnutrition | 4.9 | 1.2-8.2 | 5.0 | 2.3-8.1 | 0.979 |
| Residents with established obesity (based on body mass index) | 16.7 | 7.2-33.6 | 10.7 | 5.0-19.4 | 0.321 |
| Residents who receive nine or more medications daily | 20.6 | 11.9-34.4 | 22.1 | 13.8-36.7 | 0.835 |
| Residents who developed pressure ulcers in the past 90 days | 0.7 | 0-1.7 | 1.3 | 0.0-2.3 | 0.731 |
| Residents with elements of the 5Is geriatric syndrome | 25.4 | 9.7-49.7 | 27.2 | 10.2-54.1 | 0.816 |
| Residents who received influenza vaccination in the past 12 months | 54.1 | 35.8-76.1 | 62.7 | 46.6-81.7 | 0.320 |

*Two independent proportions test; IQR, interquartile range

All numbers in this table are percentages (%) of the total number of residents (N=9,423 in 2017/N=9,439 in 2018) of nursing homes (N=66 in 2017/N=64 in 2018). Source: Referral Centre for Health Care of the Elderly of the Ministry of Health of the Republic of Croatia, Department of Public Health Gerontology, Dr Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health

The Questionnaire on Monitoring Quality Indicators in nursing homes covers many additional items which were not the subject of this study, such as structures of employed elderly health care professionals in nursing homes (nurses with high school, Bachelor's and Master's degree, gerontologic care providers, physiotherapists, occupational therapists); ISO 9001 certification of the institution; functional status of residents; arrival of geriatric dentistry mobile team for the expressed health need of a nursing home resident; usage of standardized questionnaires to assess the resident risk of falls; implementation of categorization procedure based on the program of Four levels of geriatric health care with nursing documentation in the nursing home; implementation of procedures of health care measures by a team of family medicine physicians in a nursing home and the use of services of a specialist physician

for nursing home residents; the application of gerontologic nutrition standards; etc. (1,5). The Questionnaire was developed by Ana Stavljenić-Rukavina, from the EUSUZ Foundation Center for the Promotion of European Standards in Health Care in cooperation with the Referral Center for Health Care of the Elderly of the Ministry of Health of the Republic of Croatia, Department of Public Health Gerontology, Dr Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health.

RESULTS

The questionnaires were sent out to authorized personnel in nursing home by e-mail; 66 and 64 completed questionnaires were received in 2017 and 2018, respectively (response rate was 41% in 2017 and 40% in 2018).

The median prevalence of malnutrition in selected nursing homes was 4.9% (IQR=1.2%-8.2%) in 2017 and 5.0% (IQR=2.3-8.1) in 2018. There was no difference between the two time points.

The median prevalence of nursing home residents with a body mass index (BMI) indicating obesity was 16.7% (IQR=7.2%-33.6%) in 2017 and 10.7% (IQR=5.0%-19.4%) in 2018. Again, there was no statistically significant difference between the two time points.

Among the surveyed nursing homes, the median prevalence of residents receiving nine or more drugs daily was 20.6% (IQR=11.9%-34.4%) in 2017 and 22.1% (IQR=13.8%-36.7%) in 2018 ($p>0.05$).

The median prevalence of residents with pressure ulcers developed in the past 90 days in the surveyed nursing homes was 0.7% (IQR=0%-1.7%) in 2017 and 1.3% (IQR=0.0%-2.3%) in 2018. The difference between the two time points was not statistically significant.

The median prevalence of residents with elements of the 5Is geriatric syndrome in the surveyed nursing homes was 25.4% (IQR=9.7%-49.7%) in 2017 and 27.2% (IQR=10.2%-54.1%) in 2018. Again, there was no difference between the two time points.

The median prevalence of residents vaccinated against influenza in the last 12 months in the surveyed nursing homes was 54.1% (IQR=35.8%-76.1%) in 2017 and 62.7% (46.6%-81.7%) in 2018, again yielding no difference between the two time points (Table 1).

DISCUSSION

Analysis of the focused gerontologic-public health determinants related to the items of the Questionnaire on monitoring quality indicators in nursing homes direct the programs of geroprophylaxis (Table 1).

Influenza vaccination is a necessary measure of primary prevention in nursing homes to prevent the onset of influenza, as well as the consequent complications of pneumonia, i.e. increased risk of influenza-related mortality in old age (1,7). The geroprophylaxis enhancement program should necessarily allow for and promote higher influenza vaccination rate than in 2017 (median 54.1%; IQR=35.8-76.1) or 2018 (median 62.67%; IQR=46.61-81.67). According to the WHO strategy and action plan for healthy aging in Europe 2012-2020, influenza vaccination is recognized as an important preventive measure achieving the target of 75% coverage in the elderly population (2014-2015) in EU countries (8).

The incidence rate of pressure ulcers in nursing homes in the past 90 days in 2017 (median 0.7%; IQR=0.00-1.7) and 2018 (median 1.3%; IQR=0.00-2.3) requires the use of gerontologic interventions from the tertiary prevention measures program for the elderly, which include monitoring of geriatric patients by using a pressure ulcer risk assessment questionnaire such as the Braden Scale (1,9). A survey that included 17 studies showed the prevalence rates of pressure ulcers in long-term care residents in different countries to vary from 3.4% to 32.4%, whereby the differences were not explained by methodology (10).

Nutritional status determined by malnutrition (indicators) in 2017 (median 4.9%; IQR=1.2-8.2)/2018 (median 5.00%; IQR=2.25-8.05) and obesity (indicators) in 2017 (median 16.7%; IQR=7.2-33.6)/2018 (median 10.7%; IQR=5.0-19.4) in residents of the surveyed nursing homes points to the necessity for continued implementation of primary and secondary prevention measures for the elderly through the Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) web service (1).

Gerontologic studies found that approximately 20% of nursing home residents had malnutrition (11). On the other hand, results of the study showed an upward trend in the prevalence of obesity, from 22.4% in 2005 to 28.0% in 2015 in the U.S. nursing home residents (12).

The prevalence of residents with elements of the 5Is geriatric syndrome in 2017 (median 25.4%; IQR=9.7-49.7)/2018 (median=27.2%; IQR=10.2-54.1) and the proportion of geriatric patients taking more than 9 medications per day in 2017 (median 20.6%; IQR=11.9-34.4)/2018 (median 22.1; IQR=13.8-36.7) suggest the selection of priority measures of geroprophylaxis and point out that the application of quaternary prevention measures such as regular revision of pharmacotherapy for nursing home residents by the selected family medicine physician is necessary to prevent polypharmacy. The use of multiple drugs in the elderly is a risk factor for adverse drug effects with serious medical consequences (13). A study of quality indicators for the evaluation of drug therapy in Sweden in 2003 found that the average number of drugs prescribed per resident in nursing homes was 9 for regular use (14).

In the context of the contemporary geriatric approach, the elements of the so-called Giants of Geriatric Medicine (4) are being redefined in the new concept of GERIATRIC 5Ms: mind, mobility, medications, multicomplexity, and matters most, which requires a comprehensive geriatric assessment by the physician (15).

It is undoubtedly necessary to implement integrated gerontologic health and social care programs in nursing homes that would contribute to the achievement of

the priority goals of geroprophylaxis (1,4,6). A set of gerontologic-public health data obtained by up-to-date application of the Ordinance on the Implementation of the Act on Health Records in the Field of Geriatric Patients Healthcare may also contribute to the selection of targeted measures of geroprophylaxis (16).

CONCLUSION

This study demonstrated that the quality indicators analyzed did not show a statistically significant change in the Croatian nursing homes between 2017 and 2018. Assessing quality indicators in nursing homes is the first step in the necessary continuous improvement of the quality of care for the elderly. This research showed that all quality indicators related to geroprophylaxis in Croatian nursing homes required a gerontologic-public health intervention, indicating that the application of geroprophylactic measures from the Primary, Secondary, Tertiary and Quaternary Prevention Programs for the Elderly should be continued.

R E F E R E N C E S

1. Tomek-Roksandić S, Benjak T, Tomasović Mrčela N *et al.* Gerontological and public health indicators of health protection of elderly people in Croatia and City of Zagreb (2014-2016/census 2011). Zagreb: Referral Center of the Ministry of Health of the Republic of Croatia for Health Care of the Elderly, Department of Public Health Gerontology, Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health and Croatian Institute for Public Health, Public Health Service. Zagreb, 2016. [in Croatian]
2. Tomek-Roksandić S, Tomasović Mrčela N, Smolej Narančić N *et al.* Program of primary, secondary and tertiary prevention for the elderly. Period Biol 013; 115(4): 475-81.
3. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, Brodersen J. Quaternary prevention: reviewing the concept. Eur J Gen Pract 2018; 24(1): 106-11.
4. Closs VE, Klarmann Ziegelmann P, Gomes I, Augustin Schwanke CH. Frailty and geriatric syndromes in elderly assisted in primary health care. Acta Scient Health Sci 2016; 38 (1): 9-18.
5. Questionnaire on monitoring quality indicators in nursing home. [cited 2020 Oct 5]. Available from: <http://www.stam-par.hr/hr/gerontologija>. [in Croatian]
6. Stavljenić-Rukavina A, Mittermayer R, Tomek Roksandić S, Mustajbegović J. Quality of long-term care for the elderly. Manual, 2nd edn. Zagreb: Centre for the Promotion of EU Standards in Healthcare, Agency for Quality and Accreditation in Health and Social Welfare, Centre for Gerontology, Referral Center of the Ministry of Health of the Republic of Croatia for Health Care of the Elderly. Zagreb, 2012. [in Croatian]
7. Smetana J, Chlibek R, Shaw J, Splino M, Prymula R. Influenza vaccination in the elderly. Hum Vaccin Immunother 2018; 14(3): 540-9.
8. Lansbury LE, Brown CS, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza in long-term care facilities. Influenza Other Respir Viruses 2017; 11: 356-66. [cited 2020 Oct 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596516/>
9. Bergstrom N, Braden BJ, Laguzza A, Holman V. The Braden scale for predicting pressure sore risk. Nurs Res 1987; 36(4): 205-10.
10. Anthony D, Alosoumi D, Safari R. Prevalence of pressure ulcers in long-term care: a global review. J Wound Care 2019; 28: 702-9. [cited 2020 Oct 5]. Available from: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2019.28.11.702>
11. Bell CL, Lee ASW, Tamura BK. Malnutrition in the nursing home. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2015; 18: 17-23. [cited 2020 Oct 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25394167/>
12. Zhang N, Field T, Mazor KM *et al.* The increasing prevalence of obesity in residents of U.S. nursing homes: 2005-2015. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2019; 74(12): 1929-36. [cited 2020 Oct 5]. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/articleabstract/74/12/1929/5299347>
13. Duraković Z *et al.* Geriatric Pharmacotherapy. Zagreb: C.T. Poslovne informacije d.o.o., 2011.
14. Bergman A, Olsson J, Carlsten A, Waern M, Fastbom J. Evaluation of the quality of drug therapy among elderly patients in nursing homes – a computerized pharmacy register analysis. Scand J Primary Health Care 2007; 25: 9-14. [cited 2020 Oct 5]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02813430600991980>
15. Molnar F, Frank CC. Optimizing geriatric care with the GERIATRIC 5Ms. Can Fam Physician 2019; 65(1): 39.
16. Rulebook on Implementation of the Law on Health Records in the Field of Health Care of Geriatric Patients. Official Gazette 2002; 82. [cited 2020 Jan 8]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2002_07_82_1353.html. [in Croatian]

S A Ž E T A K

POKAZATELJI KVALITETE POVEZANI S GEROPROFILAKSOM U HRVATSKIM DOMOVIMA ZA STARIJE OSOBE

N. TOMASOVIĆ MRČELA^{1,2}, B. KOLARIĆ^{1,3,4}, J. MESARIĆ⁵, A. STAVLJENIĆ-RUKAVINA⁵

¹*Nastavni zavod za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar", Referentni centar Ministarstva zdravstva za zaštitu zdravlja starijih osoba, Služba za javnozdravstvenu gerontologiju, Zagreb, Hrvatska;* ²*Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Split, Hrvatska;* ³*Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska;* ⁴*Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska;* ⁵*Međunarodno sveučilište Libertas, Zagreb, Hrvatska*

Cilj: Utvrditi i usporediti vrijednosti pokazatelja kvalitete povezane s geroprofilaksom u hrvatskim domovima za starije osobe u 2017. i 2018. godini uključujući učestalost pojave dekubitusa u posljednjih 90 dana, učestalost pothranjenosti i pretilosti, cijepljenja protiv gripe u posljednjih 12 mjeseci, primanja devet ili više lijekova/dan te zastupljenost elemenata gerijatrijskog sindroma 5N kod korisnika domova za starije osobe. **Sudionici i metode:** Prikupljanje podataka provedeno je uporabom Upitnika o praćenju pokazatelja kvalitete u domovima za starije osobe u 160 hrvatskih domova za starije osobe (županijskih, državnih i drugih osnivača) u 2017. i 2018. godini. Na temelju dostupnih podataka izračunato je 6 pokazatelja kvalitete koji se odnose na geroprofilaksu. **Rezultati:** Primili smo 66 (40%) ispunjenih upitnika u 2017. godini i 64 (41%) u 2018. godini. Ni za jedan pokazatelj nije postojala statistički značajna razlika između dviju vremenskih točaka; medijan učestalosti pothranjenosti u 2017. godini bio je 4,9% (IQR=1,2%-8,2%), i 5,0% (IQR=2,3%-8,1%) u 2018. godini; zastupljenost korisnika domova za starije osobe s indeksom tjelesne mase (ITM) koji ukazuje na pretilost bila je 16,7% (IQR=7,2%-33,6%) u 2017. i 10,7 (IQR=5,0 %-19,4%) u 2018.; zastupljenost broja korisnika koji primaju devet ili više lijekova/dan bila je 20,6% (IQR=11,9%-34,4%) u 2017. i 22,1 (IQR=13,8%-36,7%) u 2018.; učestalost korisnika s elementima gerijatrijskog sindroma 5N iznosila je 25,4% (IQR=9,7% 49,7%) u 2017. i 27,2% (IQR=10,2%-54,1%) u 2018. godini; učestalost korisnika cijepljenih protiv gripe u posljednjih 12 mjeseci iznosila je 54,1% (IQR=35,8%-76,1%) u 2017. godini i 62,7 % (46,6%-81,7%) u 2018. godini, a incidencija pojave tlačnog vrijeda u korisnika tijekom proteklih 90 dana iznosila je 0,7 (IQR=0%-1,7%) u 2017. godini i 1,3% (IQR=0%-2,3%) u 2018. godini. **Zaključak:** Ova studija pokazuje da se analizirani pokazatelji kvalitete u hrvatskim domovima za starije osobe nisu statistički značajno mijenjali tijekom dviju godina. Naše istraživanje ukazuje na to da je kod svih pokazatelja kvalitete potrebna gerontološko-javnozdravstvena intervencija, što upućuje na važnost primjene geroprofilaktičkih mjeru iz Programa primarne, sekundarne, tercijarne i kvartarne prevencije za osobe starije dobi u domovima za starije.

Ključne riječi: pokazatelji kvalitete u domovima za starije osobe, geroprofilaksa, domovi za starije osobe

BUBREŽNA FUNKCIJA U BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

JAKOB VRUS, NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ

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

Pojavnost upalnih bolesti crijeva (UBC) posljednjih je nekoliko godina u stalnom porastu, pa tako raste i pojavnost njihovih ekstraintestinalnih očitovanja i sistemskih komplikacija. Bubrežna očitovanja UBC-a, iako rijetka, mogu dovesti do razvoja završnog stadija kronične bubrežne bolesti i posljedične potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije hemodializom ili transplantacijom bubrega. To su prije svega bubrežni kamenci čija je pojavnost i do pet puta češća nego u zdravih pojedinaca, ali i parenhimske bolesti poput IgA nefropatije, tubulointersticijskog nefritisa i sekundarne amiloidoze. S obzirom na nefrotoksičnost ciklosporina i mogućnost razvoja akutnog tubulointersticijskog nefritisa uz mesalazin, pri njihovoj uporabi preporučuje se redovita kontrola bubrežne funkcije. Uvode se i novi lijekovi radi sekundarne ili tercijske prevencije oksalatnih kamenaca (probiotici s *Oxalobacter formigenes*) i glomerularnih IgA depozita (baminercept), kojima se nastoji očuvati bubrežna homeostaza. Dosadašnji rezultati pokazuju da infliksimab može usporiti napredovanje amiloidoze bubrega. Lijek se pokazao sigurnim u bolesnika na hemodializi, naročito ako je potrebno brzo djelovati na upalu crijeva. Ishodi liječenja i prognoza su bolji kod primatelja transplantiranog bubrega nego u iste skupine UBC bolesnika s transplantiranim jetrom. Smatra se kako je to posljedica snažnije imunosupresivne terapije u bubrežnih primatelja.

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, bubrežne komplikacije, transplantacija bubrega, hemodializa

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: nbasic@kbc-zagreb.hr

UVOD

Upalne bolesti crijeva (UBC) su grupa autoimunih bolesti nepoznate etiologije sastavljena od dva klinička entiteta: ulceroznog kolitisa (UK) i Crohnove bolesti (CB). Prevalencija UBC-a u razvijenim zemljama je visoka (>0,3%), s tendencijom brzog porasta incidencije (godišnji rast od +14,9%) (1). Godišnja stopa incidencije je dvostruko veća u zemljama zapadne Europe (CB: 6,3/100,000; UK: 9,8/100,000) u usporedbi sa zemljama istočne Europe (CB: 3,3/100,000; UK: 4,6/100,000), potvrđujući gradijent incidencije od istoka prema zapadu Europe. Izloženost okolišnim čimbenicima rizika u razdoblju prije postavljanja dijagnoze bolesti ne objašnjava ovaj fenomen (2). Globalne projekcije prevalencije bolesti do 2025. godine predviđaju zahvaćanje do 30 milijuna pojedinaca (3).

Svrha ovog pregleda literature je opisati patološka zbivanja u bolesnika s UBC-om, s naglaskom na bubrežne komplikacije, te prikazati potencijalne nove terapijske metode. Nadalje, sažeto su opisane nepoznane i nedoumice u liječenju te skupine bolesnika. Za pregled literature korištena je tražilica PubMed s ključnim riječima: *inflammatory bowel diseases, renal insufficiency, chronic renal failure, renal transplantation, kidney transplantation, dialysis*.

UPALNE BOLESTI CRIJEVA – ULCEROZNI KOLITIS I CROHNOVA BOLEST

Ulcerozni kolitis patognomonično započinje erozijama i ulceracijama rektalne sluznice i submukoze koje se u kontinuitetu šire prema proksimalno, no relativno

rijetko zahvaćaju cijeli kolon (pankolitis). Tzv. „bacterial ileitis“ je moguće širenje upale na ileum prouzročeno refluksom cekalnog sadržaja. Tipični simptomi bolesti su hematohezija, abdominalna bol, tenezmi i proljev. Klinički tijek bolesti je obilježen fazama remisije i relapsa. Najteže komplikacije su toksični megakolon, fulminantni kolitis, perforacija, krvarenje i kolorektalni karcinom. Oboljeli od ulceroznog kolitisa imaju 20 do 30 puta veći rizik od zdrave populacije za razvoj kolorektalnih zločudnih tumora, koji nastaju na bazi intestinalne epitelne displazije i pseudopolipoze. Rizik je veći u osoba u kojih bolest traje dulje od 10 godina i zahvaća veće dijelove debelog crijeva (4-6).

Crohnova bolest je obilježena kroničnom granulomatoznom transmuralnom upalom koja se pojavljuje duž cijelog gastrointestinalnog trakta, ali najčešće je lokalizirana u terminalnom ileumu. Vodeći simptomi bolesti su kronični proljev, abdominalna bol i grčevi, vrućica, malakslost, te gubitak tjelesne težine zbog malapsorpcije i maldigestije. Kao i u UK-u, tijek bolesti je relapsno-remitirajući, ali za razliku od njega lezije u Crohnovoj bolesti ne šire se kontinuirano, već preskaču pojedine segmente probavne cijevi. Također, upala se širi ekstraluminalno na peritonej, mezenterij sa pripadajućim limfnim čvorovima, i dalje, na druge šupljje organe abdomena i zdjelice stvarajući fistulozne kanale. Perianalna bolest u obliku perianalnih apsesa, fisura i fistula vrlo je indikativna za Crohnovu bolest i može poslužiti kao dijagnostička smjernica za razlikovanje od ulceroznog kolitisa. Ona je prisutna u preko 50 % bolesnika sa zahvaćenim kolonom. Strukture, apsesi i maligni tumori (čija je učestalost povećana u bolesnika sa CB-om, ali ipak osjetno manja nego u onih s UK-om) u težih su bolesnika uzrok mehaničke opstrukcije crijevne pasaže i razvoja ileusa (7-9).

Liječenje obje skupine bolesnika je u mnogočemu istovjetno i dijeli se na konzervativno i kirurško. Uvijek se započinje konzervativnim liječenjem (osim ako nije posrijedi hitno stanje akutnog abdomena nastalo zbog perforacije, hemoragije ili ileusa) čiji je primarni cilj indukcija remisije. Na raspolaganju su različite skupine lijekova: preparati 5-aminosalicilne kiseline (mesalazin i sulfasalazin), kortikosteroidi, imunosupresivi (metotreksat, tiopurini, ciklosporin), biološka terapija monoklonskim protutijelima (infliximab, adalimumab) i antibiotici (ciprofloksacin, metronidazol). Elektivna kirurška terapija dolazi u obzir tek nakon smirivanja upalnog procesa kako ne bi nastale priraslice i strikture; restorativna proktokolektomija, resekcija crijevnog segmenta, strikturoplastika, drenaža apsesa ili intestinalna premosnica (7,9).

BUBREŽNA PATOLOGIJA BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Oba patološka entiteta upalnih bolesti crijeva obiluju ekstraintestinalnim manifestacijama čija prevalencija varira od 6 % do 46 % (10). Njihova je patogeneza nerazjašnjena, kao i patogeneza samog UBC-a, no moguće je da su one istovjetne. Moguće je i da su ekstraintestinalne manifestacije sekundarna komplikacija UBC-a, ili su posljedica sklonosti pojedinca autoimnim bolestima. Bolesnici s UK-om često imaju artritis i ankirozirajući spondilitis koji nestaju nakon kolektomije. Još se javljaju i nodozni eritem, iridociklitis i primarni sklerozirajući kolangitis, manifestacije koje se ne poboljšavaju nakon kirurškog liječenja (9). Kod CB-a se na očima pojavljuju uveitis i sklerokonjunktivitis, kožne promjene su nodozni eritem i pioderma gangrenozum, a na zglobovima ankirozirajući spondilitis, sakroileitis i artritis perifernih zglobova (7). Bubrezi i donji dio genitourinarskog trakta zahvaćeni su u 4-23 % bolesnika s UBC-om. Nefrolitijaza, tubulointersticijski nefritis, amiloidoza i glomerulonefritis u značajnoj su korelaciji s težinom upalnog procesa u crijevu (11) (tablica 1).

Tablica 1.
Bubrežne manifestacije/komplikacije crijevnih upalnih bolesti (prilagođeno prema ref. 16)

| Nefrolitijaza | |
|-------------------------------|--|
| Glomerulonefritis | IgA nefropatija, IgM nefropatija, membranski glomerulonefritis, membranoproliferativni glomerulonefritis, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, Goodpastureov sindrom |
| Tubulointersticijski nefritis | ovisan, neovisan o lijekovima |
| Renalna amiloidoza | |

Manifestacije na koži i očima podjednako su zastupljene u obje forme UBC-a, dok su oralne lezije, žučni kamenci, pankreatitis, nefrolitijaza i amiloidoza češći u Crohnovoj bolesti (12). Čak i bez prisutnosti navedenih bolesti mikroalbuminurija kao znak minimalne bubrežne disfunkcije dobar je i pouzdan pokazatelj crijevne upale (13).

Nefrolitijaza je daleko najčešći patološki supstrat bubrege bolesnika s UBC-om (12-28%) (11), posebno onih koji su bili podvrgnuti operativnim zahvatima poput totalne kolektomije, resekcije distalnog ileuma ili postavljanju intestinalne premosnice (14). Nadalje, opseg aktivnog procesa bitno utječe na pojavu bubrežnih kamenaca: ileokolična zahvaćenost je, za razliku od upale lokalizirane isključivo u ileumu, značajan čimbenik rizika (15). Bubrežni kamenci u tih su bolesnika građeni od mokraćne kiseline i kalcijevog oksalata. Predisponirajući čimbenici za prezasićenost urina mokraćnom kiselinom, što je glavni preduvjet

za kristalizaciju uratnih kamenaca, su niski pH (zbog gubitka bikarbonata stolicom), hipermetabolizam kritično bolesnih (koji je uzrok povećanog katabolizma i obrtaja organskih molekula, pa tako i purina) i smanjeni volumen mokraće (zbog resekcije kolona kojom je osuđena apsorpcija vode iz stolice). Terapija izbora u tom su slučaju rehidracija i alkalinizacija mokraće. Kamenci kalcijevog oksalata posljedica su hiperoksalurije koja nastaje zbog povećane crijevne apsorpcije oksalata (malapsorpcija masti dovodi do vezanja kalcija za slobodne masne kiseline čime se povećava udio slobodnih nevezanih oksalata), povećane propustljivosti crijevne sluznice te smanjenog crijevnog katabolizma oksalata (zbog dekolonizacije bakterijom *Oxalobacter formigenes*) (16). Probiotički pripravci *O. formigenes* obećavaju kao terapija hiperoksalurije i posljedično kamenaca kalcijevog oksalata (17, 18).

Ambruzs i sur. (19) dokazali su da je najčešća histopatološka dijagnoza bioptata bubrega bolesnika s UBC-om IgA nefropatijska. To je općenito najčešći oblik glomerulonefritisa s obilježjima blažeg nefritičkog sindroma: makro- ili mikrohematurija, hipertenzija, pad glomerularne filtracije i nakupljanje tekućine. I proteinurija se može pojaviti, ali tipičnije kao značajka kasnije bolesti. Postupni gubitak bubrežne funkcije često vodi do završnog stadija kronične bubrežne bolesti (20). Povezanost IgA nefropatijske s upalnim bolestima crijeva je sekundarne prirode jer se temelji na opsegu intestinalne upale. Poremećaj regulacije pomoćničkih limfocita T zaduženih za diferencijaciju i izotipsko prekapčanje plazma stanica limfatičkog tkaiva gastrointestinalne sluznice ključna je komponenta koja dovodi do pojačane sekrecije IgA i IgA-polimera. U imunokompleksima IgA molekula antigeni su vrlo često bakterijskog ili dijetarnog podrijetla. Primjena LT β R-Ig (baminercept), protutijela koje veže ligande LT β receptora (uključenog u razvoj crijevnog limfatičkog sustava, kemotaksiju plazma stanica i sekreciju IgA protutijela), značajno smanjuje količinu glomerularnih IgA depozita (21).

Tubulointersticijski nefritis još je jedna bolest bubrega koja se pojavljuje u bolesnika s UBC. U brojnim je slučajevima gotovo nemoguće razdvojiti radi li se o ekstraintestinalnoj manifestaciji primarne bolesti ili o komplikaciji nefrotoksične terapije. Kliničke manifestacije bolesti su tubularno oštećenje s elektrolitnim disbalansom, umjerena razina proteinurije te različiti stupanj bubrežne disfunkcije. Glomerularna funkcija može biti relativno očuvana, dapače, nerijetko uz pojavu poliurijske i nikturije. Zato neoligurično akutno bubrežno oštećenje uvijek mora pobuditi sumnju na tubulointersticijski nefritis. To je bolest posredovana patološkim imunološkim odgovorom potaknutim uglavnom lijekovima, od kojih je u kontekstu upalnih bolesti crijeva najvažniji mesalazin (tablica 2).

Tablica 2.
Potencijalne nefrotoksične nuspojave lijekova korištenih u bolesnika s upalnom bolesti crijeva (prilagođeno prema (24))

| Lijekovi | Glavni nefrotoksični učinak |
|---|--|
| 5-aminosalicilati | Tubulointersticijski nefritis, glomerulonefritis |
| Ciklosporin A, takrolimus | Renalna vazokonstrikcija, intersticijska fibroza |
| TNF α inhibitori (infliksimab, adalimumab) | Glomerulonefritis |
| Tiopurini (azatioprin, 6-merkaptopurin) | Nema; izuzetno rijetko primarna kolabrujuća glomerulopatijska, hematofagocitni sindrom uz tešku proteinuriju |
| Kortikosteroidi | Nema |
| Metotreksat | Nema u rasponu uobičajenih doza |
| Mikofenolat-mofetil | Nema |
| Antibiotici (ciprofloksacin, metronidazol) | Nema, izuzetno rijetki slučajevi tubulointersticijskih nefritisa povezanih s ciprofloksacinom |
| Totalna parenteralna prehrana | Nema |

U slučaju nastavka terapije toksičnim lijekovima bolest poprima svoj kronični oblik. U nekim bolesnika s lijekovima induciranim akutnim tubulointersticijskim nefritisom postoje znakovi generalizirane reakcije preosjetljivosti: vrućica, svrbež i eozinofilija. Za potvrdu dijagnoze nužna je biopsija bubrega na kojoj se tipično vidi polimorfonuklearni upalni infiltrat, uključujući i eozinofile, pa i granulome ako je riječ o upalnoj reakciji na nefrotoksične lijekove (20). Granulomi na bubrežnim PHD nalazima očito mogu biti dvojne etiologije – ili su ekstraintestinalna manifestacija reakcije preosjetljivosti tipa IVa u sklopu Crohnove bolesti, ili nastaju kao ista reakcija preosjetljivosti, ali na 5-aminosalicilate. Herrlinger i sur. pokazali su da je koncentracija proteina koji su markeri tubularnog oštećenja (alfa-1-mikroglobulin, beta-2-mikroglobulin, N-acetyl-β-D-glukozaminidaza, cistatin C) povisena u mokraći bolesnika s UBC-om neovisno o tome jesu li primali 5-aminosalicilate, i da je koncentracija proteina izlučenih mokraćom najprije odraz težine klinički aktivne bolesti (22). U 2004. godini jedna je britanska kohortna studija donijela zaključak da je stopa incidencije bubrežnog oštećenja bolesnika liječenih 5-aminosalicilatima niska i nepovezana s dozom lijekova (23). Gisbert i sur. su nakon pregleda literature ustanovili da je incidencija nefrotoksičnosti u bolesnika liječenih s 5-aminosalicilatima manja od 0.5 % te da će samo 10% bolesnika s 5-ASA induciranim tubulointersticijskim nefritisom razviti završni stadij kronične bubrežne bolesti. Oštećenje bubrega nastalo pri konzumaciji 5-ASA manifestacija je idiosinkratične reakcije na lijek (13). Ne postoji statistički značajna razlika između nefrotoksičnosti koju uzrokuju mesalazin i sulfasalazin (16). Na koji način salicilati uzrokuju

tubularno oštećenje i papilarnu nekrozu, nije poznato. U tubularni lumen dospijevaju glomerularnom filtracijom i aktivnom sekrecijom pomoću bazolateralnih transporteru organskih aniona u proksimalnim tubulima. Pasivna reapsorpcija salicilata zbiva se duž cijelog nefrona povećavajući njihovu koncentraciju u meduli i korteksu. Dokazano je da salicilati inhibiraju sintezu prostaglandina koji u bubrežima imaju vazoaktivnu mediatorsku ulogu (naročito u bubrežima narušene funkcije), i dodatno, prekidaju oksidativne procese respiracijskog lanca u mitohondrijima. K tome još, visoke koncentracije salicilata inhibiraju put pentozna fosfata smanjujući sintezu glutationa, što stanične makromolekule čini podložnijima oksidativnom stresu. Smatra se da je reperfuzijska ozljeda kojom se oslobođaju reaktivne kisikove vrste, a koja varira ovisno o plazmatskoj koncentraciji salicilata, dodatni čimbenik koji doprinosi kroničnom bubrežnom oštećenju, tubularnoj atrofiji i intersticijskoj fibrozi. Neophodno je praćenje bubrežne funkcije bolesnika liječenih 5-ASA, te pri pojavi pokazatelja njezinih poremećaja kao što su porast serumskih vrijednosti kreatinina, smanjenje glomerularne filtracije, proteinurija i/ili razvoj oligurije prekinuti terapiju 5-aminosalicilatima i intravenski primijeniti kortikosteroide radi suzbijanja toksične upalne reakcije (24, 25).

Ciklosporin je imunosupresiv koji inhibira kalcineurin, a koristi se jedino u refraktornom fulminantnom ulceroznom kolitisu (26) i intenzivno aktivnoj Crohnovoj bolesti (27). Dva su pristupa u primjeni ciklosporina: niske doze (oralna doza od ≤ 5 mg/kg/dan) i visoke doze (oralna doza od ≥ 5 mg/kg/dan ili intravenska doza od ≥ 4 mg/kg/dan) time da visoke doze iskazuju nefrotoksičan učinak ovisan o dozi (28, 29). Ciklosporin uzrokuje akutnu renalnu disfunkciju zbog vazokonstrikcije aferentnih arteriola, koja rezultira smanjenim bubrežnim protokom krvi. Među mehanizme kojima nastaje vazokonstrikcija aferentnih arteriola spadaju inhibicija sintaze dušikovog monoksida, aktivacija simpatikusa, oslobađanje endotelina i tromboksana A₂ (11). Nije poznato na koji način nastaje kronična bubrežna disfunkcija u čijoj su podlozi nepovratne promjene na arteriolama i fibroza (30). S obzirom na značajnu nefrotoksičnost ciklosporina i slabog učinka niskih doza na liječenje bolesti, visoke je doze preporučljivo uzimati samo za refraktorne slučajeve, i to ne dulje od 6 mjeseci (31).

Inhibitori TNFα molekula su monoklonska protutijela himerične (infliksimab) i rekombinantne (adalimumab) strukture. Opravdali su svoje mjesto kao terapija upalnih bolesti crijeva zahvaljujući dobroj kontroli intestinalne i ekstraintestinalne bolesti, rjeđih nuspojava i solidne tolerancije bolesnika koji ih uzimaju (32). Pokazalo se da su učinkoviti u terapiji sekundarne amiloidoze bubrega povezane sa Crohnovom bolesti;

zaustavljaju proteinuriju i bubrežno oštećenje, no ne vraćaju parametre bubrežne funkcije na fiziološku razinu (33-35). Iako su podaci o bubrežnim nuspojavama TNFα inhibitoru u bolesnika s UBC rijetki, postoje dokumentirani slučajevi njihove nefrotoksičnosti kod bolesnika s drugim autoimunim bolestima. Bubrežno oštećenje koje uzrokuju manifestira se glomerulonefritisom i lupusnim nefritisom (36-38). Nekoliko predložaka pokušava objasniti renalnu disfunkciju kao nuspojavu navedene grupe lijekova: anti-TNFα protutijela vežu se na TNF-α molekule usidrene na površini viscerálnih epitelnih stanica glomerula inducirajući apoptozu (39); vezanje tih protutijela na stanične membrane limfocita izlaže imunogeni nukleosomalni materijal antigen prezentirajućim stanicama čime je uvjetovana proizvodnja anti-nuklearnih protutijela, anti-ds DNA i ANCA protutijela, dakle autoagresivnih bjelančevina koje su u uskoj vezi s lupusnim nefritisom i ANCA-pozitivnim brzo progresivnim glomerulonefritisom (40, 41).

Nedvojbeno je da sve bubrežne bolesti navedene u tablici 1. mogu doprinijeti ili same dovesti do kronične bubrežne bolesti (KBB). Iako su rijetka istraživanja kategorički fokusirana na KBB u bolesnika s UBC-om, slučaj-kontrola studija iz 2013. je na uzorku od 775 bolesnika s UBC-om pronašla 11 bolesnika s KBB-om (1,99 %), od kojih su svi bili bolesnici sa Crohnovom bolesti, a niti jedan s ulceroznim kolitismom. Samo je dvoje bolesnika zahtijevalo hemodijalu (42). Ekstrapolacijom tih podataka dobiva se brojka godišnje prevalencije 1,63/100,000, što je 3,4 puta veći broj od godišnje prevalencije u Austriji iz 2007. godine. Procijenjeno je da su opseg crijevne resekcije i povratna urolitijaza dva glavna čimbenika rizika za razvoj KBB-a. Lewis i sur. u svojoj su studiji istražili pojavnost bubrežnog oštećenja (kroničnog i akutnog) na uzorku od 251 bolesnika, koja je bila 15,9 % (43). Statistička analiza je pokazala da su starija dob i dulji period trajanja bolesti u pozitivnoj korelaciji s rizikom pojave bubrežnog oštećenja. Park i sur. proveli su retrospektivno kohortno istraživanje u Južnoj Koreji na 38,812 bolesnika s UBC-om (44). Međutim, oni su oboljele podijelili na prevalentne i incidentne slučajeve (tijekom praćenja od 4,9 godina) i uparili ih s kontrolama istog spola i dobi u omjeru 1:3 (iako su oni istraživanje opisali kao kohortno, vidljivo je da je to ipak bilo tzv. „case-control“ istraživanje). Došli su do rezultata da je rizik za pojavu KBB-a 6,3 puta veći kod bolesnika sa CB-om (95%CI: 2,75-14,56; P < 0,001), a otprilike podjednak za bolesnike s UK-om i kontrolu (95%CI: 0,90-4,51; P = 0,089); no izgleda da rezultati za UK i kontrolu nisu statistički značajni. U članku oni raspravljaju kako je to posljedica opsežne transmuralne upale u odnosu na slabije izraženu upalu lokaliziranu u sluznicama, te posljedično, povećane koncentracije cirkulirajućih citokina (interleukin 6) (45, 46) i pro-

teina akutne faze (CRP) (47). Kao razloge još navode učestale resekcije crijeva, dehidraciju i elektrolitni disbalans koji u rekurentnoj maniri akutno oštećuju bubrege i vode u kronično zatajivanje (48). I konačno, bubrežni kamenci su i do 5 puta češći u bolesnika sa CB-om nego u općoj populaciji, što se objašnjava kao manifestacija enterične hiperoksalurije (49).

MOGUĆNOSTI DIJALIZE I TRANSPLANTACIJE BUBREGA U BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Budući da su bubrežne manifestacije UBC-a rijetke, a kronično zatajivanje renalne funkcije s potrebom za dijalizom u tih pacijenata još i rjeđe, u literaturi na PubMed-u dostupni su jedino prikazi bolesnika. Sva 4 prikaza potječu iz Japana, gdje je Crohnova bolest u 3 slučaja dovela do KBB-a i nadomeštanja bubrežne funkcije hemodializom, a u jednom je slučaju KBB prethodila razvoju CB-a. U slučajevima koji su se inicijalno prezentirali sa Crohnovom bolesti liječenje je bilo započeto konvencionalnom terapijom, a zatim zbog težine kliničke slike zamijenjeno infliksimabom (50-52). U bolesnika s KBB-om i novonastalom Crohnovom bolesti odmah je započeto liječenje infliksimabom zbog bojazni od razvoja osteoporoze (kao komplikacije kortikosteroidne terapije) (53). U svim je slučajevima nastupila remisija akutne crijevne upale. Teže nuspojave nisu zabilježene. Farmakokinetika TNF α inhibitora u bolesnika na hemodializi nije poznata, no međutim, jedna je od spomenutih skupina istraživača izmjerila serumske koncentracije lijeka prije i nakon hemodialize, te ustanovila da su one ostale nepromijenjene (52). Iako su potrebne daljnje studije na većim uzorcima, ti su slučajevi pokazali da upotreba infliksimaba u bolesnika na hemodializi može biti sigurna i opravdana.

Nema literarnih podataka o uporabi peritonejske dijalize u bolesnika s upalnim bolestima crijeva, što je i očekivano s obzirom na visoki rizik infekcije u toj skupini bolesnika.

Većina transplantacija solidnih organa u bolesnika s UBC-om odnosi se na bolesnike s ulceroznim kolitisom. Primarni sklerozirajući kolangitis je standardnom medikamentnom terapijom neizlječiva ekstraintestinalna komplikacija UK-a i zato je jedina kurativna opcija transplantacija jetre (54). Samo su dvije retrospektivne studije analizirale ishode transplantacije bubrega u bolesnika s UBC-om. To su bile monocentrične studije s kohortama od 6 (5 CB, 1 UK) (55) i 12 (7 CB, 5 UK) (56) bolesnika. U prvoj kohorti (55) nije zabilježen niti jedan smrtni ishod, a samo je jedan presadak odbačen, dok je u drugoj kohorti (56)

umrlo troje bolesnika, a odbacivanje bubrega se statistički moglo povezati s tipom darovatelja (živući naspram moždano-mrtvog; omjer rizika = 1,27, 95 %CI 1,09–1,836, $P = 0,034$). Petogodišnje prezivljjenje bolesnika druge kohorte u usporedbi s kontrolama bilo je 80,8 %, naprema 96,8 % ($P = 0,001$). Na tragu toga, rizik od smrти bio je povećan kod bolesnika s funkcioniрајćim presatkom ako su imali UBC (omjer rizika = 1,441, 95 %CI 1,05–1,631, $P = 0,048$) i bili starije dobi (omjer rizika = 1,109,95 % CI 1,032–1,192, $P = 0,05$). Rizik za kasniju rehospitalizaciju (3 mjeseca nakon operacije) također je bio povišen u bolesnika s UBC-om (83,3 % > 49,1 %, $P = 0,032$), kao i rizik od hospitalizacije zbog infekcija (omjer rizika = 1,42, 95 % CI 1,19–1,96, $P = 0,037$). Autori studije slabije rezultate u usporedbi sa prvom kohortom objašnjavaju starijom dobi njihovih ispitanika, jer sve su smrti bile u pacijenata starijih od 65 godina. I status uhranjenosti bolesnika je od velike važnosti s obzirom na rezultate istraživanja koji pokazuju da je 65-75 % bolesnika sa Crohnovom bolesti i 18-62 % bolesnika s ulceroznim kolitisom zahvaćeno malnutricijom, čak i u fazama remisije (57, 58). Ispitanici iz druge kohorte imali su niži BMI od kontrola, te smanjenu koncentraciju albumina i hemoglobina, što su sve čimbenici koji oslikavaju uhranjenost bolesnika i otpornost na infekciju.

Opaženo je da je post-transplantacijski tijek povoljniji u bolesnika s UBC-om kojima je transplantiran bubreg u odnosu na one kojima je transplantirana jetra. Trećina bolesnika sa transplantiranim jetrom doživjet će egzacerbaciju bolesti, trećini će se zdravstveno stanje poboljšati, a trećina neće iskusiti značajnije promjene (54). Moguće objašnjenje je intenzivnija imunosupresija u primatelja bubrega koja uključuje mikofenolat-mofetil, prednizon i takrolimus u većine bolesnika. Budući da mikofenolat-mofetil može izazvati „UBC-slični“ kolitis (59) čini se kao kontroverzan izbor za tu skupinu bolesnika. Učinak MMF-a *ad hoc* indukcije remisije UBC-a je upitan; čini se da najbolje djeluje kod bolesnika rezistentnih na azatioprin, tj. kao druga linija imunosupresiva (60). Ipak, njegova uloga u UBC bolesnika kojima je transplantiran bubreg nije inducirati remisiju crijevne upale, nego spriječiti odbacivanje presatka. Imajući to na umu, ni bolesnici sa transplantiranim bubregom nisu u postoperativnom tijeku uvijek pošteđeni egzacerbacije primarne bolesti (61, 62). Posebnu zagonetku predstavlja *de novo* pojava upalnih bolesti crijeva koja je učestalija u jetrenih primatelja. Riley i sur. identificirali su 14 *de novo* slučajeva UBC-a u 6800 primatelja jetre i bubrega: 12 u primatelja jetre i 2 u primatelja bubrega. Izračunali su da je stopa incidencije za *de novo* UBC u primatelja solidnih organa u odnosu na opću populaciju 206 > 20 slučajeva na 100,000 godina/osoba (63).

ZAKLJUČAK

Etiologija bubrežnog oštećenja u bolesnika s upalnim bolestima crijeva je raznolika. Kao glavni rizični čimbenici navode se resekcije crijeva (broj i opsežnost), dehidracija, kronična proizvodnja proupatnih citokina, maldigestija i malapsorpcija. Uratni i oksalatni urinarni kameni najzastupljeniji su nusproekt takvih rizičnih čimbenika. Dok formiranje uratnih kamenaca sprječava alkalinizacija urina i povećanje njegovog volumena, oralna probiotička terapija bakterijom *Oxalobacter formigenes*, komenzalom koji je prirodni katabolizator oksalata u debelom crijevu, pokazala je značajan uspjeh u redukciji hiperoksalurije i kristalizaciji oksalatnih kamenaca. IgA nefropatijsa je najčešći patohistološki nalaz bubrega u tih bolesnika, a povezana je s gubitkom sluznične barijere, patološkom kolonizacijom bakterijama crijevne flore, otpuštanjem endotoksina u cirkulaciju i disregulacijom lokalnog imunološkog odgovora. Hipersekrecija IgA molekula neposredno dovodi do nakupljanja depozita u glomerulima. Primjena baminercepta, protutijela (LT β R-Ig) koje zaustavlja daljnju proliferaciju plazma stanica GALT-a (od engl. *Gut-Associated Lymphoid Tissue*), dokazano smanjuje količinu IgA depozita u glomerulima. Slična je i patofiziologija nastanka sekundarne amiloidoze bubrega, čija se progresija može zaustaviti primjenom infliksimaba. Uz to, postoje pozitivna iskustva s upotreboom infliksimaba kod bolesnika na hemodializi radi supresije intestinalnog upalnog procesa koji je u podlozi UBC-a. U svakom slučaju, nužna je brižljiva opservacija bubrežne funkcije bolesnika s UBC-om. Lijekovi za UBC, u prvom redu 5-aminosalicilati i ciklosporin mogu utjecati na bubrežnu funkciju. Neželjene nefrotoksичne reakcije 5-aminosalicilata po svojem su mehanizmu najvjerojatnije idiosinkrasijske. Poslijetransplantacijski rezultati, iako rijetki, neobično su ohrabrujući za bolesnike s UBC-om kojima je transplantiran bubreg, ali ne i za one kojima je transplantirana jetra. U potonjih je zabilježena veća učestalost komplikacija i češća pojave *de novo* post-transplantacijskog UBC-a. Vjerojatno je snažnija imunosupresivna terapija u primatelja bubrežnog najzaslužnijem čimbenik za bolje ishode liječenja u odnosu na primatelje jetre.

LITERATURA

- Ng SC, Shi HY, Hamidi N i sur. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet 2018; 390(10114): 2769-78.
- Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis. Dan Med J [Internet] 2014. [pristupljeno 2020 Oct 3].https://ugeskriftet.dk/files/scientific_article_files/2018-11/b4778.pdf
- Kaplan GG. The global burden of UBC: from 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12(12): 720-7.
- Tomić S, Jakić-Razumović J, Kuzmić-Prusac I, Glavina-Durdov M, Forempoher G. Bolesti probavnoga sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2018, 448-51.
- Kulaylat MN, Dayton MT. Ulcerative colitis and cancer. J Surg Oncol 2010; 101(8): 706-12.
- Kunovszki P, Milassin Á, Gimesi-Országh J i sur. Epidemiology, mortality and prevalence of colorectal cancer in ulcerative colitis patients between 2010-2016 in Hungary - a population-based study. PLoS One [Internet] 2020. [pristupljeno 2020 Oct 3]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0233238>
- Stipančić I. Kirurgija tankoga crijeva. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, ur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak, 2007, 473-7.
- Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. F1000Res [Internet] 2020;294. [pristupljeno 2020 Oct 3]. <https://f1000research.com/articles/9-294/v1>
- Koštuta D, Anić T. Kirurške bolesti kolona i rektuma. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, ur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak 2007, 508-12.
- Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2019; 13(4): 307-17.
- Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2011; 17(4): 1034-45.
- Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2006 ; 12(30): 4819-31.
- Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. Inflamm Bowel Dis 2007; 13(5): 629-38.
- Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. Kidney Int 2003; 63(1): 255-65.
- Cury DB, Moss AC, Schor N. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community. Int J Nephrol Renovasc Dis 2013; 6: 139-42.
- Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. J Crohns Colitis 2016; 10(2): 226-35.
- Sidhu H, Allison MJ, Chow JM, Clark A, Peck AB. Rapid reversal of hyperoxaluria in a rat model after probiotic administration of *Oxalobacter formigenes*. J Urol 2001; 166(4): 1487-91.
- Duncan SH, Richardson AJ, Kaul P i sur. *Oxalobacter formigenes* and its potential role in human health. Appl Environ Microbiol 2002; 68(8): 3841-7.

19. Ambruz JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(2): 265-70.
20. Conway B, Phelan PJ, Stewart GD. Nephrology and urology. U: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, ur. Davidson's Principles and Practice of Medicine. Edinburgh: Elsevier, 2018, 401-3.
21. Wang J, Anders RA, Wu Q i sur. Dysregulated LIGHT expression on T cells mediates intestinal inflammation and contributes to IgA nephropathy. *J Clin Invest* 2004; 113(6): 826-35.
22. Herrlinger KR, Noftz MK, Fellermann K, Schmidt K, Steinhoff J. Minimal renal dysfunction in inflammatory bowel disease is related to disease activity but not to 5-ASA use. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(3): 363-9.
23. Van Staa TP, Travis S, Leufkens HG, Logan RF. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology* 2004; 126(7): 1733-9.
24. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Stefanidis I, Potamianos SP. Drug-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *Nephron Clin Pract* 2011; 119(2): 89-94.
25. Corrigan G, Stevens PE. Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(1): 1-6.
26. Laharie D, Bourreille A, Branche J i sur: Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9857): 1909-15.
27. Stange EF, Modigliani R, Peña AS i sur. European trial of cyclosporine in Crohn's active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995; 109(3): 774-82.
28. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Lawson GM. Clinical response does not correlate with intestinal or blood cyclosporine concentrations in patients with Crohn's disease treated with high-dose oral cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(1): 37-43.
29. Bennett WM. Mechanisms of acute and Crohn's nephrotoxicity from immunosuppressive drugs. *Ren Fail* 1996; 18(3): 453-60.
30. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003; 23(5): 465-76.
31. Sandborn WJ. Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease: definitive answers and remaining questions. *Gastroenterology* 1995; 109(3): 1001-3.
32. Aardoom MA, Veereman G, de Ridder L. A Review on the Use of Anti-TNF in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20(10): 2529.
33. Cabeza J, Egea JP, Ramos F i sur. Infliximab in the treatment of amyloidosis secondary to Crohn's disease. *Nefrologia* 2012; 32(3): 385-8.
34. Boscá MM, Pérez-Baylach CM, Solis MA i sur. Secondary amyloidosis in Crohn's disease: treatment with tumour necrosis factor inhibitor. *Gut* 2006; 55(2): 294-5.
35. Iizuka M, Konno S, Horie Y i sur. Infliximab as a treatment for systemic amyloidosis associated with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55(5): 744-5.
36. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS i sur. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7): 1400-6.
37. Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(12): 2824-6.
38. Haake H, Köneke J, Amann K, vom Dahl J, Janssen U. Development of systemic lupus erythematosus with focal proliferative lupus nephritis during anti-TNF-alpha therapy for psoriatic arthritis. *Med Klin (Munich)* 2007; 102(10): 852-7.
39. den Broeder AA, Assmann KJ, van Riel PL, Wetzel JS. Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNFalpha in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 2003; 61(4): 137-41.
40. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11): 2383-90.
41. Ziolkowska M, Maslinski W. Laboratory changes on anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(3): 267-73.
42. Primas C, Novacek G, Schweiger K i sur. Renal insufficiency in UBC--prevalence and possible pathogenetic aspects. *J Crohns Colitis* 2013; 7(12): 630-4.
43. Lewis B, Mukewar S, Lopez R i sur. Frequency and risk factors of renal insufficiency in inflammatory bowel disease inpatients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(9): 1846-51.
44. Park S, Chun J, Han KD i sur. Increased end-stage renal disease risk in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study. *World J Gastroenterol* 2018; 24(42): 4798-808.
45. Cioffi M, Rosa AD, Serao R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6(1): 13-22.
46. Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Schölmerich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102(2): 514-9.
47. Savarymuttu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, Pepys MB. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27(7): 809-13.
48. Demir ME, Ercan Z, Karakas EY, Ulas T, Buyukhatipoglu H. Crohn's kidney disease: recurrent acute kidney failure in a patient with Crohn's disease. *N Am J Med Sci* 2014; 6(12): 648-9.
49. Nazzal L, Puri S, Goldfarb DS. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(3): 375-82.
50. Morita H. Infliximab treatment of a patient on hemodialysis with fistulating Crohn's disease: the Japanese experience. *Shinyaku To Rinsho* (in Japanese, abstract in English). *J New Rem Clin* 2007; 56: 675-80.

51. Kanai H, NogUKhi T, Koyanagi H i sur. Infliximab treatment in a hemodialysis patient with relapse of Crohn's disease after a 40-year interval. *Nihon Tohseki Igakukai Zashi* (in Japanese, abstract in English). *J Jpn Soc Dial Ther* 2009; 42: 905-11.
52. Kume K, Yamasaki M, Yoshikawa I i sur. Infliximab treatment in a patient with Crohn's disease on haemodialysis. *Colorectal Dis* 2011; 13: 341.
53. Chiba M, Tsuda S, Tsuji T i sur. Crohn's disease unsuccessfully treated with infliximab in a patient receiving hemodialysis: case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(7): 54.
54. Singh S, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(9): 1417-25.
55. Schnitzler F, Friedrich M, Stallhofer J i sur. Solid Organ Transplantation in Patients with Inflammatory Bowel Diseases (UBC): Analysis of Transplantation Outcome and UBC Activity in a Large Single Center Cohort. *PLoS One* [Internet] 2015. [pristupljeno 2020 Oct 24]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0135807>
56. Grupper A, Schwartz D, Baruch R i sur. Kidney transplantation in patients with inflammatory bowel diseases (UBC): analysis of transplantation outcome and UBC activity. *Transpl Int* 2019; 32(7): 730-8.
57. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso R i sur. Nutrition and UBC: malnutrition and/or Sarcopenia? A practical guide. *Gastroenterol Res Pract* [Internet] 2017. [pristupljeno 2020 Oct 24]. <https://www.hindawi.com/journals/grp/2017/8646495/>
58. Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Gasbarrini G. Metabolic features of inflammatory bowel disease in a remission phase of the disease activity. *J Intern Med* 1998; 243: 339-47.
59. Liapis G, Boletis J, Skalioti C i sur. Histological spectrum of mycophenolate mofetil-related colitis: association with apoptosis. *Histopathology* 2013; 63(5): 649-58.
60. Smith MR, Cooper SC. Mycophenolate mofetil therapy in the management of inflammatory bowel disease--a retrospective case series and review. *J Crohns Colitis* 2014; 8(8): 890-7.
61. Gheith O, Al-Otaibi T, Tawab KA i sur. Erythema nodosum in renal transplant recipients: multiple cases and review of literature. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 164-8.
62. Parameswaran S, Singh K, Nada R i sur. Ulcerative colitis after renal transplantation: a case report and review of literature. *Indian J Nephrol* 2011; 21: 120-2.
63. Riley TR, Schoen RE, Lee RG, Rakela J. A case series of transplant recipients who despite immunosuppression developed inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 279-82.

SUMMARY

RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

J. VRUS, N. BAŠIĆ JUKIĆ

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

The incidence of inflammatory bowel diseases (IBD) has rapidly increased over the last few years, as have increased their extraintestinal manifestations and systemic complications. Renal manifestations of IBD, although rare, can lead to chronic renal failure and the need for renal replacement therapy with either dialysis or renal transplantation. Renal manifestations are primarily renal calculi, which have a tendency of appearing up to five times more frequently in IBD patients than in the general population, but also parenchymal diseases as IgA nephropathy, tubulointerstitial nephritis and secondary amyloidosis. Due to nephrotoxicity of cyclosporine and possible development of acute tubulointerstitial nephritis as a consequence of mesalazine treatment, regular renal function monitoring is mandatory. New therapeutic options are being introduced for secondary and tertiary prevention of oxalate stones (probiotics featuring *Oxalobacter formigenes*) and glomerular IgA deposits (bamircept), with the intent of preserving renal homeostasis. Infliximab can prevent further renal deterioration in kidneys affected by amyloidosis. Furthermore, its use in patients on hemodialysis has been proven to be safe and necessary if rapid suppression of intestinal inflammation is required. Patients with IBD having undergone renal transplantation end to have better outcomes compared to liver transplant recipients. This is postulated to be the effect of more intensive immunosuppressive therapy in kidney recipients.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, renal complications, kidney transplantation, hemodialysis

IZNENADNA SRČANA SMRT SPORTAŠA

JOSIP STRČIĆ¹, JURAJ JUG², JASNA ČERKEZ HABEK^{1,3}

¹*Hrvatsko katoličko sveučilište, Odjel za sestrinstvo, Zagreb;* ²*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb;* ³*Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb, Hrvatska*

Iznenadna srčana smrt sportaša rijedak je, ali tragičan događaj koji negativno utječe na sportsku populaciju kao i širu zajednicu. Predviđeni broj iznenadnih srčanih smrти za vrijeme ili neposredno nakon sportske aktivnosti u Hrvatskoj iznosi između 6 do 8 smrти godišnje. Ovaj rad prikazuje najčešće uzroke iznenadne srčane smrти kao i načine njezine prevencije. U podlozi ovog događaja najčešće se krije „tiha“, nedijagnosticirana bolest srca kojoj tjelesna aktivnost djeluje kao okidač za nastanak malignih aritmija od kojih se najčešće viđaju ventrikulska fibrilacija (30 %) te monomorfna ventrikulska tahikardija (25 %). Kod sportaša mlađih od 35 godina najčešće se radi o genskoj bolesti srca kao što su hipertrofična kardiomiopatija (5-30 %) te aritmogena kardiomiopatija desne klijetke (5-25 %), dok je kod sportaša starijih od 35 godina to aterosklerotska koronarna bolest srca (70-80 %). Iznenadna srčana smrt rjeđe može nastati i kod strukturno normalnog srca u slučaju nastanka komocije srca ili postojanja poremećaja srčanih ionskih kanala. Danas postoje razvijene strategije prevencije ovog događaja koje imaju za cilj smanjiti incidenciju iznenadne srčane smrти kod sportaša. Prema američkim preporukama probir se sastoji od anamneze i kliničkog pregleda, dok europske preporuke u probir uključuju snimanje 12-kanalnog EKG-a vodeći se prema višegodišnjem talijanskom iskustvu gdje je korištenje EKG-a pokazalo visoku osjetljivost u prepoznavanju osoba s određenim kardiovaskularnim bolestima uz smanjenje incidencije ovog događaja za 90 %. Rana defibrilacija ključan je trenutak u sprječavanju iznenadne srčane smrти kod osoba sa srčanim zastojem što potvrđuje važnost opremanja sportskih terena i objekata automatskim vanjskim defibrilatorom kao i edukacije sportskih sudionika u provođenju osnovnih mjeru održavanja života.

Ključne riječi: iznenadna srčana smrt, kardiomiopatija, elektrokardiogram, probir sportaša, tjelesna aktivnost

Adresa za dopisivanje: Josip Strčić, univ. bacc med. techn.
Odjel za sestrinstvo
Hrvatsko katoličko sveučilište
10 000 Zagreb, Hrvatska
Ilica 242
E-pošta: josip.strcic@gmail.com

ORCID: Josip Strčić, orcid.org/0000-0002-2195-3199
Juraj Jug, orcid.org/0000-0002-3189-1518
Jasna Čerkez Habek, orcid.org/0000-0003-3177-3797

UVOD

Svjedoci smo sve učestalijih medijskih izvještaja o iznenadnoj i neočekivanoj srčanoj smrти unutar sportske populacije koju povezujemo s primjerom zdravog načina života. Međutim, na primjeru poznate izreke „svaka medalja ima dvije strane“ može se reći da i tjelesna aktivnost ima dvostruki učinak na ljudski organizam, osobito kada spominjemo njen utjecaj na kardiovaskularni (KV) sustav. Neosporna je činjenica da tjelesna aktivnost ima brojne dobrobiti za većinu populacije koja ju provodi time što smanjuje mnoge faktore KV rizika. Međutim, u osoba s bolestima srca

ona može dvostruko povećati rizik za nastanak iznenadnog srčanog zastoja i posljedično iznenadne srčane smrти (1).

Iznenadna srčana smrt (ISS) rijedak je, ali tragičan događaj koji ima negativni učinak na više razina društvene zajednice, počevši od obitelji iznenadna preminulog sportaša, pa sve do sportske i opće zajednice koja je na bilo koji način uključena u provođenje neke vrste tjelesne aktivnosti. U stručnoj literaturi preciznije se definira kao „neočekivani i nenajavljeni smrtni ishod nastao zbog prestanka cirkulacije srčane geneze, a koji se događa jedan sat od pojave simptoma u odsutnosti

drugih potencijalno smrtonosnih uzroka“. Nerijetko su žrtve ovog događaja mlade i naizgled zdrave osobe kod kojih se ISS javlja kao prvi simptom prethodno nedijagnosticirane bolesti srca (2-4). Najčešće aritmije koje dovode do iznenadne srčane smrти su ventrikulska fibrilacija (30 %), monomorfna ventrikulska tahikardija (25 %), polimorfna ventrikulska tahikardija (10 %), *Torsade de pointes* (10 %), bradikardija (10 %) te električna aktivnost bez pulsa (engl. PEA, *pulsesless electric activity*, 10 %) (5).

U istraživanjima raznih sportskih skupina pokazalo se da muška populacija crne rase i košarkaši imaju veću stopu incidencije i povećani rizik od ISS (6). Redovita tjelovježba povezana je s nizom pozitivnih učinaka na zdravlje kao što je smanjenje rizika od srčanog ili moždanog udara, nastanka metaboličkih promjena kao i nastanka tumora. „Paradoks sporta“ je u tome da, osim nespornih zdravstvenih dobrobiti fizičke aktivnosti, snažan napor može prolazno povećati rizik od akutnih srčanih događaja (2,7,8). Prema studiji koja je obuhvaćala sportaše i nesportaše mlađe od 35 godina, a koju su u razdoblju od 1979. do 1996. proveli Corrado i sur. (9) u talijanskoj regiji Veneto, dokazano je da je rizik od ISS dva do tri puta veći kod sportaša za razliku od nesportaša.

Zanimljiv je i podatak iz istraživanja Jayaramana i sur. (10) u kojem je samo 29 % ispitanika prije epizode ISS imalo barem jedan simptom bolesti. Također, ISS bila je potaknuta sportskim aktivnostima u 39 % ispitanika mlađih od 18 godina, 13 % mlađih od 25 godina te samo 7 % mlađih od 35 godina. Sportom izazvane aritmije češće je bilo moguće defibrilirati, dok je stopa preživljjenja bila 2,5 puta veća od ISS izazvanih drugim okolnostima.

Sportsko srce

Sportsko srce ili sindrom sportskog srca obuhvaća niz morfoloških, funkcionalnih i elektrofizioloških promjena na srcu kao fiziološki odgovor na provođenje redovite tjelesne aktivnosti visokog intenziteta pri čemu dolazi do povećane potražnje skeletnih mišića za dovoljnom količinom krvi bogatom kisikom i hranjivim tvarima. Takva promjena nastaje kod 50 % tjelesno aktivnih sportaša kontinuiranim provođenjem intenzivne tjelesne aktivnosti najmanje pet dana u tjednu, više od jedan sat/dan otprilike dvije godine (11). Sindrom sportskog srca očituje se pojavom benigne, fiziološke hipertrofije srčanog mišića (miokarda) i povećanjem srčanih šupljina te smanjenjem srčane frekvencije u mirovanju i povećanjem minutnog volumena srca. Frekvencija srca u mirovanju kod sportaša koji su razvili sindrom sportskog srca obično se kreće u intervalu od 40 do 60 otkučaja u minuti. Minutni volumen ne razlikuje se znatno kod trenirane

i netrenirane osobe s obzirom na to da se povećava proporcionalno s površinom srca kod netrenirane osobe ili povećanjem minutnog volumena kod trenirane osobe (11,12). Fiziološka hipertrofija je reverzibilna, tako da u sportaša u sezoni smanjenja natjecateljskih aktivnosti i intenziteta treninga može regredirati tijekom nekoliko mjeseci (13,14).

Učestalost iznenadne srčane smrти kod sportaša

Stopa visoke incidencije od 1:3.000 sportaša godišnje zabilježena je kod muških sportaša u košarkaškim klubovima *National Collegiate Athletic Association* u SAD, dok je u jednoj studiji srednjoškolskih sportaša u Minnesota procijenjena stopa niske incidencije od 1:917.000 sportaša godišnje (15).

Rezultati Linkove retrospektivne studije (16) pokazali su smanjenje učestalosti ISS kod sportaša koja je u početku iznosila 3,6/100.000 sportaša u razdoblju od 1979. do 1980. godine, dok je na kraju studije, u razdoblju od 2003. do 2004. g. iznosila 0,4/100.000 sportaša. U istom razdoblju među nesportskom populacijom nije bilo promjena u učestalosti ISS.

U razdoblju od 1984. do 2010. godine Duraković i sur. (17) proveli su istraživanje i zabilježili podatak o 69 iznenadnih i neočekivanih smrти kod muških, profesionalnih i rekreativnih sportaša za vrijeme fizičke aktivnosti u Hrvatskoj u dobi od 13 do 82 godine. Većina, 63,8 %, bili su odrasle osobe u dobi od 20 do 65 godina, dok je 21,7 % bilo u dobi od 65 i više godina te 14,5 % adolescenata. Iz podataka istih autora incidencija ISS svih dobnih skupina kod sportaša i rekreativaca u Hrvatskoj iznosila je 0,19/100.000 godišnje. Od toga u dobi od 15 do 40 godina 0,71/100.000, kod muškaraca u dobi od 15 do 64 godine 0,96/100.000, dok je kod starijih osoba (≥ 65 godina) incidencija iznosila 2,99/100.000. Prema dobivenim podatcima drugih autora predviđeni broj iznenadnih srčanih smrти za vrijeme ili neposredno nakon sportske aktivnosti u Hrvatskoj iznosi između 6 i 8 godišnje (7,12).

ETIOLOGIJA

Uzroci iznenadne srčane smrти (ISS) se mogu podjeliti na nasljedne (genetske/kongenitalne) ili stečene (18). Unutar te podjele postoji podjela prema patološkoj analizi srca „*post mortem*“ koje se može opisati kao strukturno normalno ili strukturno abnormalno srce (4,6). Svi uzroci u mlađih i starijih sportaša od 35 godina prikazani su u tablici 1 (19).

Tablica 1.

Prevalencija najčešćih kardioloških stanja i bolesti povezanih s iznenadnom srčanom smrću u sportaša mlađih i starijih od 35 godina (3)

| Mlađi od 35 godina % | |
|---|--------------|
| Hipertrofična kardiomiopatija | 5-30 |
| Aritmogena kardiomiopatija desne klijetke | 5-25 |
| Koronarna bolest srca | 5-20 |
| Anomalije koronarnih arterija | 2-20 |
| Miokarditis | 3-10 |
| Bolesti srčanih zalistaka (prolaps mitralnog zaliska, aortna stenoza, kongenitalne srčane bolesti) | 5-10 |
| Kanalopatije (Brugadin sindrom, sindrom dugog QT intervala, sindrom kratkog QT intervala, ...) | 3-5 |
| Dilatativna kardiomiopatija | 2-4 |
| Ostali uzroci (droge, commotio cordis, ...) | 3-20 |
| Stariji od 35 godina % | |
| Koronarna bolest srca (akutna ishemija miokarda, kronična ishemija miokarda, VT povezana s ožiljnim promjenama miokarda, remodelacija srca) | 70-80 |
| Dilatativna kardiomiopatija | 15-20 |
| Hipertrofična kardiomiopatija | 3-5 |
| Hipertenzivna bolest srca | 3-5 |
| Bolesti zalistaka (aortna stenoza, prolaps mitralnog zaliska) | 3-5 |
| Ostali uzroci | 5-10 |

U nekoliko studija provedenih u SAD, hipertrofična kardiomiopatija bila je glavni vodeći uzrok ISS kod mlađih sportaša (20). U studiji provedenoj u Italiji, nakon 20 godina sustavnog korištenja EKG-a u participacijskim pregledima mlađih sportaša, Corrado i sur. (9) analizirali su iznenadne smrti među mlađim sportašima i nesportašima (<35 godina). Prema tom istraživanju najčešći uzroci ISS u sportaša sa struktorno abnormalnim srcem su aritmogena kardiomiopatija desne klijetke, koronarna ateroskleroza i anomalije koronarnih arterija.

Iz usporedbe različitih studija Asifa i sur. (3) vidljivo je da pronađeni uzroci ISS kod sportaša značajno variraju u različitim dijelovima svijeta. Razlog može biti povezan s genetskim čimbenikom s obzirom da je aritmogena kardiomiopatija desne klijetke (ARVC) češća u Italiji nego drugdje. Međutim, Italija provodi probir zasnovan prema tridesetogodišnjem iskustvu koji u svom programu sadrži 12-kanalni EKG kao neinvazivnu dijagnostiku s visokom osjetljivošću za otkrivanje hipertrofične kardiomiopatije (2).

Retrospektivna studija provedena u Ujedinjenom Kraljevstvu u razdoblju od 1994. do 2014. godine obuhvaćala je 357 sportaša u dobi od 7 do 67 godina, u kojoj

je „post mortem“ bilo najčešće pronađeno strukturno normalno srce (42 %) bez drugih objašnjivih dokaza koji bi mogli biti uzrok smrti (21). Kao što je prije spomenuto, takvi neobjašnjivi slučajevi mogu biti kod aritmogenog srčanog poremećaja odnosno genetskog poremećaja ionskih kanala srca. U usporedbi s HCM ovakva stanja ne ostavljaju dokaze bolesti „post mortem“ (18).

Hipertrofična kardiomiopatija

Hipertrofična kardiomiopatija (HCM) najčešća je genetska autosomno dominantna strukturalna bolest srca s prevalencijom 1:200 do 1:500 osoba u općoj populaciji (22,23). Prva otkrivena mutacija bila je ona za teški lanac beta miozina (MYH7) (24). Potom je pronađeno nekoliko stotina različitih mutacija koje sudjeluju u stvaranju 8 proteina sarkomera miokarda. Spomenuta mutacija za MYH7 uz mutaciju za srčani miozin vežući protein C (MYPBC3) čini 50 % svih mutacija povezanih s HCM (25,26). Asimetrična hipertrofija bazalnog interventrikulskog septuma, a često i slobodnog zida lijeve klijetke, glavno je obilježje HCM u usporedbi s fiziološkom, simetričnom (koncentričnom) hipertrofijom poznatom pod fenomenom „sportsko srce“ koja nije uzrok ISS (6,7). Bolesnici s HCM mogu imati simptome kao što su vrtoglavica, sinkopa, palpitacije, dispneja i stenokardije osobito tijekom napora, a često prvi simptom ove bolesti može biti uzrokovani pojavom atrijske fibrilacije ili ventrikulskih malignih aritmija (20). Svi simptomi rezultat su jednog ili više patofizioloških zbivanja u HCM kao što su dijastolička disfunkcija, opstrukcija izgonskog trakta lijeve klijetke, učestalih aritmija ili hipoperfuzije miokarda (27). HCM u dječjoj dobi je obično asimptomatska bolest uz godišnji rizik od ISS nakon prve godine života oko 1 % (26).

Rana obrada obuhvaća detaljnu anamnezu s posebnim naglaskom na obiteljske bolesti (npr. iznenadna, rana i neobjašnjiva smrt nekog od članova obitelji), fizikalni pregled (sistolički šum koji se smanjuje u ležećem, a pojačava u stojećem položaju ili Valsalvinim manevrom), 12-kanalni EKG, ergometriju te ultrazvuk srca kao metodu konačnog postavljanja dijagnoze HCM. EKG nalaz abnormalan je u 75 – 95 % pacijenata s HCM, a karakterizira ga produljeno trajanje QRS kompleksa uz inverziju T vala u odvodima I, aVL, V5 i V6 (23). Preporuka Europskog kardiološkog društva je da se osobama s dijagnozom HCM zabrani sudjelovanje u natjecateljskim sportovima (7).

Aritmogena kardiomiopatija desne klijetke

Aritmogena kardiomiopatija desne klijetke (ARVC) još jedna je vrsta nasljedne kardiomiopatije karakterizirana masnom, a zatim fibromatoznom zamjenom miokarda i dilatacijom desne klijetke. Najviše mutacija gena pronađeno je za plakofilin 2 te dezmoslein 2, proteine odgovorne za funkciju dezmosoma (28). Takva promjena srčane strukture, u kojoj je poremećena međustanična signalizacija putem *gap junction* dezmosoma, može biti podloga za nastanak životno ugrožavajućih ventrikulskih aritmija (VT s oblikom kompletognog bloka lijeve grane) kod sportaša za vrijeme ili neposredno nakon sportske aktivnosti. Prevalencija ARVC-a iznosi oko 1:2000 do 1:5000 osoba u općoj populaciji, što je znatno niže u odnosu na HCM, a češća je u muškog nego u ženskog spola (3:1) (29).

Otkada se u zemljama Europe provodi probir koji obuhvaća 12-kanalni EKG koji ima nisku osjetljivost za ot-

krivanje ove bolesti, ARVC je postala vodeći uzrok ISS kod mladih sportaša u Italiji i Danskoj, odgovorna za oko 25 % slučajeva ISS (9). Iako je bolest često asimptomatska, ponekad se mogu pojaviti palpitacije, vrtoglavice i sinkopa, a nerijetko prvi znak bolesti može biti ISS. Natjecateljski sportovi povećavaju rizik od ISS pet puta kod adolescenata i mladih odraslih osoba s ARVC-om, a također su glavni vanjski čimbenik koji dovodi do progresije ARVC-a s povećanjem rizika nastanka ventrikulskih aritmija (9).

Dijagnoza ARVC-a postavlja se na temelju zadovoljena 2 velika kriterija, 1 veliki i 2 mala ili 4 mala kriterija *Task Force Criteria* za ARVC revidiranih 2010. godine u 6 glavnih kategorija prikazanih u tablici 2 (28). Europske i američke preporuke za sudjelovanje i diskvalifikaciju natjecateljskih sportaša s KV bolestima navode da se ograničenje osoba s ARVC-om od natjecateljskih sportova treba smatrati terapijskom mjerom koja ima cilj smanjiti rizik od ISS (30).

Tablica 2.
Kriteriji za utvrđivanje dijagnoze aritmogene kardiomiopatije desne klijetke

| Kategorija | Veliči kriterij | Mali kriterij |
|---|--|--|
| Globalna ili regionalna disfunkcija te strukturne nepravilnosti | Teška dilatacija i smanjenje ejekcijske frakcije DK. Postojanje aneurizmi DK. Segmentna dilatacija DK. | Blaga globalna dilatacija DK ili smanjena ejekcijska frakcija uz normalnu LK. Blaga segmentna dilatacija DK. Regionalna hipokinezija DK. |
| Karakteristike tkiva miokarda | Zamjena miocita fibroznim ili masnim tkivom utvrđena biopsijom | |
| Nepravilnosti u EKG-u | Epsilon valovi ili lokalizirana produljenja QRS kompleksa <110 ms u V1-V3 | Obrnuti T valovi u V2 i V3 u starijih od 12 godina u odsutnosti RBBB |
| Aritmije | VT oblika LBBB u holteru ili zabilježen tijekom aktivnosti Više od 1000 VES/24h u holteru | |
| Obiteljska anamneza | Pozitivna potvrđena biopsijom | Postojanje ISS prije 35. godine u obitelji |

Anomalije koronarnih arterija

Među prirođenim srčanim greškama, uzroka nagle srčane smrti u sportu, kao najčešći se izdvajaju anomalije koronarnih arterija (13). Prevalencija ove bolesti u općoj populaciji iznosi 5,64 %, a pojedini ju autori svrstavaju na treće mjesto prema uzroku učestalosti ISS kod mladih sportaša (7,20). Najčešće se radi o anomalnom podrijetlu lijeve glavne koronarne arterije iz desnog koronarnog sinusa Valsalve ili desne koronarne arterije iz lijevog koronarnog sinusa. Zbog opisane malformacije dolazi do smanjenog protoka krvi u koronarnim arterijama za vrijeme tjelesne aktivnosti što uzrokuje ishemiju miokarda, maligne aritmije te posljedično ISS (31).

U studiji Marona i sur. (19) koja je obuhvaćala 1049 sportaša umrlih od ISS, anomalije koronarnih arterija bile su uzrok ISS u 17 % sportaša. Vrlo često osobe s tom bolešću nemaju simptome i imaju normalan EKG nalaz. Međutim, na njih treba posumnjati kod

mladih sportaša koji se žale na bol u prsima, palpitacije i sinkope za vrijeme pojačanog tjelesnog napora (9).

Miomarditis

Danas se smatra da je miomarditis uzrok iznenadne smrti kod otprilike 3 – 10 % sportaša (19,20). Neovisno radi li se o akutnoj ili kroničnoj fazi bolesti, miomarditis može uzrokovati lezije na miokardu koje mogu biti ishodište malignih aritmija (9). Zbog toga je glavna preporuka sportašima s miomarditom suzdržavanje od sudjelovanja u sportovima tijekom trajanja infekcije te šest mjeseci nakon izlječenja uz prethodni kontrolni pregled kardiologa (7).

Poremećaji ionskih kanala srca

Poremećaji ionskih kanala srca ili kanalopatije skupina su genetskih poremećaja mladih sportaša sa struktorno normalnim srcem (9,18). Iako imaju nižu prevalenciju u odnosu na bolesti sa struktorno abnormalnim

srcem (npr. HCM, ARVC) treba ih na vrijeme uočiti, jer mogu biti uzrok nastanka ventrikulskih aritmija i ISS. Ostali poremećaji koji se ubrajaju u skupinu kanelopatija su sindrom Brugada i sindrom Wolf-Parkinson-White (WPW) čiji je patofiziološki mehanizam nastanka ISS isti kao i kod sindroma dugog QT intervala i katekolaminergične polimorfne VT (18).

Sindrom dugog QT intervala karakteriziran je abnormalnostima u depolarizaciji i/ili repolarizaciji ventrikula u EKG-u vidljivih kao produljenje QT intervala (u muškaraca > 440 ms te u žena > 460 ms) iz kojeg se može razviti polimorfna VT (*torsade de points*) koja vodi u VF i srčani zastoj (9,18). Iako je u većini slučajeva bolest asimptomatska, kod nekih osoba moguća je pojava sinkope. Dijagnoza se postavlja na temelju EKG zapisa u kojem je vidljiv produljeni QT interval koji nije posljedica nekog sekundarnog uzroka kao npr. lijekova koji produljuju QT interval (18).

Kod katekolaminergične polimorfne VT tjelesna aktivnost okidač je za nastanak polimorfne VT i srčanog zastopa. Bolest se ne može otkriti UZV-om ili na temelju običnog EKG-a snimljenog u mirovanju. Potrebno je učiniti ergometriju ili snimiti 24-satni holter EKG (18).

Komocija srca

Komocija srca nastaje kod prethodno zdravih pojedincima sa strukturno normalnim srcem i bez prethodno dijagnosticirane KV bolesti tupim nepenetrirajućim udarcem u prednju stranu prsnog koša za vrijeme repolarizacije ventrikula zbog čega dolazi do maligne aritmije (32). Sportovi u kojima najčešće dođe do ovog stanja su bejzbol, američki nogomet, hokej i *softball*, ali mogu nastati i u drugim sportovima zbog bilo koje izravne traume prsnog koša, neovisno radi li se o direktnom udarcu sportskog rekvizita (npr. lopta, štap i sl.) ili tjelesnom kontaktu dvaju igrača (28,29). Izgledi za uspješnu defibrilaciju smanjuju se za 10 % po minuti nakon nastanka VF (32).

Prolaps mitralnog zalistka

Većina fizički aktivnih osoba s prolapsom mitralnog zalistka, koje imaju blagu do umjerenu regurgitaciju, mogu sudjelovati u svim sportskim natjecanjima (7). Međutim na temelju talijanskih studija inverzija T-vala u inferiornim odvodima u 12-kanalnom EKG-u, teška mitralna regurgitacija, sistolička disfunkcija lijeve klijetke i pojava ISS u orbiteljskoj anamnezi ukazuju na povećani rizik od nastanka ISS. Prema preporuci American Heart Association (AHA) i American College of Cardiology (ACC) osobe s prisutnošću prethodno navedenih obilježja trebaju biti ograničene na natjecateljski sport niskog intenziteta (33).

Marfanov sindrom

Marfanov sindrom je autosomno dominantna nasljedna bolest vezivnog tkiva, prevalencije 1:3.000 do 1:5.000, koja uz anomalije oka, kože, pluća, koštanog i živčanog sustava uzrokuje i anomalije u KV sustavu. Takve anomalije mogu dovesti do disekcije ili rupture aorte s posljedičnim krvarenjem u aneurizmu, perikard ili slobodnu torakalnu šupljinu do kojih najčešće dolazi za vrijeme povećane tjelesne aktivnosti zbog povišenog arterijskog tlaka u prethodno dilatiranoj aorti (7).

Prema smjernicama Bethesda konferencije za sportske aktivnosti natjecateljskih sportaša s Marfanovim sindromom iz 2005. godine, sudjelovanje je dopušteno sportašima bez aortne dilatacije u niskim i umjerenim statickim i niskim dinamičkim natjecateljskim sportovima (34).

Ateroskleroza koronarnih arterija

Aterosklerotska koronarna bolest srca vodeći je uzrok ISS i akutnog infarkta miokarda kod sportaša starijih od 35 godina, a može se pojaviti i kod mladih sportaša kao posljedica genetske hiperlipidemije (34). Bolest je obilježena suženjem koronarne arterije zbog progresivnog zadebljanja intime odnosno nastanka aterosklerotskog plaka i uzrokom je više od 80 % ISS kod starijih sportaša (2,12).

Rizik od ISS kod sportaša s aterosklerozom koronarnih arterija povećava se za vrijeme vježbanja što ukazuje da je tjelesna aktivnost okidač za nastanak akutnog kardiološkog događaja (35). Tvrđnu potvrđuje komparativna patološka studija u kojoj je uspoređivana morfologija plaka kod muškaraca čija je smrt nastupila za vrijeme fizičkog napora (68 % rupturiranih plakova) i muškarca čija je smrt nastupila u mirovanju (23 % rupturiranih plakova) (8).

PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI U SPORTAŠA

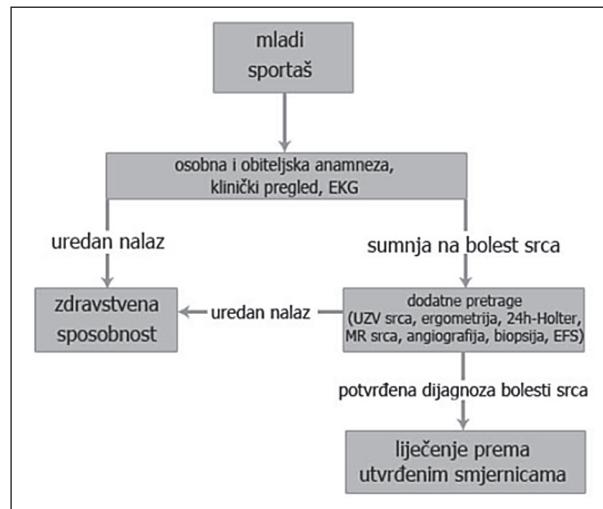
Primarna prevencija – zdravstveni pregledi sportaša

U nedavnoj meta-analizi strategije KV probira koja je obuhvaćala 47 137 sportaša iz cijelog svijeta utvrđena je niska osjetljivost u prepoznavanju određenih srčanih bolesti putem anamneze (20 %), a još manje kliničkim pregledom (9 %). Najveća osjetljivost za prepoznavanje KV bolesti dokazala se snimanjem 12-kanalnog EKG-a koja je iznosila 94 % (16,35).

Na temelju obavljenog preventivnog pregleda sportaša izdaje se Svjedodžba o zdravstvenoj sposobnosti u

kojoj sportaš može biti ocijenjen kao: sposoban, privremeno nesposoban ili nesposoban. Zdravstveni pregledi sportaša u Hrvatskoj regulirani su Zakonom o sportu kojim je propisana dužnost obavljanja preventivnih pregleda sportaša u razdoblju od šest mjeseci prije sudjelovanja u natjecateljskim sportovima (35).

Dvije vodeće kardiološke organizacije, *American Heart Association* i *European Society of Cardiology* zasebno su objavile smjernice za provođenje zdravstvenih pregleda sportaša prije sudjelovanja u sportovima (sl. 1) (2).



Sl. 1. Algoritam preventivnog pregleda sportaša prihvaćen od Hrvatskog kardiološkog društva (9)

Sekundarna prevencija

Mjere sekundarne prevencije temelje se na kardiopulmonalnoj reanimaciji i ranoj defibrilaciji (9). Rana defibrilacija moguća je kod osoba s dijagnosticiranom genetskom bolesti srca kojima je u terapijske svrhe prethodno ugrađen ugradbeni kardioverter defibrilator (engl. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD) (34). Ona također može biti učinjena automatskim vanjskim defibrilatorom (AVD) kada je on dostupan na mjestima gdje se provode sportske aktivnosti (5,9).

Sadašnje smjernice za sportaše s ICD-om proglašavaju sportaše s ICD-om nesposbnima za sudjelovanje u natjecateljskim sportovima osim za sportove niskog intenziteta, kao što su biljar, kuglanje, kriket, *curling*, golf i streljaštvo (36). Međutim, najnoviji podatci ukazuju na preveliku restriktivnost ovih smjernica, uz dokaze o niskoj stopi fatalnih događaja kod sportaša s poznatom bolesti srca, naročito sa sindromom *long QT* i katekolaminergičnom polimorfnom VT koji su nastavili biti aktivni u natjecateljskim sportovima. Prema podatcima iz 2017. godine, u natjecateljske sportove bilo je uključeno gotovo 400 sportaša s ICD-om kod kojih u razdoblju praćenja od 4 godine nije nastupila smrt (37).

ZAKLJUČAK

Iznenadna srčana smrt povezana s tjelesnom aktivnošću kod sportaša rijedak je događaj koji u podlozi ima najčešće nedijagnosticiranu bolest srca kojoj tjelesna aktivnost može biti okidač za nastanak malignih aritmija. Kod mladih sportaša to su kardiomiopatijske (HCM, ARVC) i poremećaji ionskih kanala srca. U starijih najčešći uzrok smrti je aterosklerotska bolest koronarnih arterija.

Upotrebom rutinskog EKG-a pri preparticipacijskim pregledima sportaša incidencija ISS se smanjila za 90 % što potvrđuje uspješnost primjene rutinskog EKG-a u identifikaciji sportaša oboljelih od HCM-a kao i drugih KV bolesti koja pokazuju odstupanja u EKG-u.

Rana defibrilacija ključan je trenutak u sprječavanju ISS kod sportaša sa srčanim zastojem. iako se njezina uspješnost svakom minutom smanjuje za 10 %. Ugradnja ICD-a preporučuje se sportašima s elektrofiziološkom bolesti srca i kardiomiopatijsom u kojih postoji rizik za nastanak malignih aritmija u trenutku provođenja tjelesne aktivnosti. Na razini sportske, ali i opće zajednice, potrebno je provesti edukaciju iz osnovnih mjeru održavanja života uz upotrebu AVD-a kako bi sudionici sportskih događaja, osobito članovi sportskog tima, znali prepoznati sportaša u srčanom zastaju i pristupiti mu pravovremeno i ispravno.

LITERATURA

- Wasfy MM, Hutter AM, Weiner RB. Sudden cardiac death in athletes. Methodist Debakey Cardiovasc J 2016; 12(2): 76-80. <https://doi.org/10.14797/mdcj-12-2-76>
- Schmied C, Borjesson M. Sudden cardiac death in athletes. J Intern Med 2014; 275: 93-103. <https://doi.org/10.1111/joim.12184>
- Asif IM, Yim ES, Hoffman JM, Froelicher V. Update: Causes and symptoms of sudden cardiac death in young athletes. Phys Sportsmed 2015; 43(1): 44-53. <https://doi.org/10.1080/00913847.2015.1001306>
- Veber D, Varljen N, Ivančev V. Prevention of sudden cardiac death in athletes – experiences in Croatia and foreign countries. Med Flim 2015; 51(2): 243-53.
- Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C i sur. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1374-1450.
- Sweeting J, Semsarian C. Sudden Cardiac Death in Athletes. Heart Lung Circ 2018; 27(9): 1072-7. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.03.026>
- Pintarić H. Iznenadna srčana smrt i druge kardiovaskularne komplikacije u sportu. U: Sportska kardiologija - Kardiologija sporta, tjelesne i radne aktivnosti. Zagreb: Medicinska naklada, Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2018, 91-105.

8. Chugh SS, Weiss JB. Sudden cardiac death in the older athlete. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(5): 493-502. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.064>
9. Corrado D, Zorzi A. Sudden cardiac death in young people and athletes. *Ital J Med* 2018; 12(2): 74-87. <https://doi.org/10.4081/itjm.2018.1027>
10. Jayaraman R, Reinier K, Nair S i sur. Risk Factors of Sudden Cardiac Death in the Young. *Circulation* 2017; 137(15): 1561-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031262>
11. Delić-Brkljačić D. Sportsko srce. U: Sportska kardiologija - Kardiologija sporta, tjelesne i radne aktivnosti. Zagreb: Medicinska naklada, Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2018. str. 79-89.
12. Nabrešnigg K, Janković S, Knjaz D. Iznenadna smrt tijekom i neposredno nakon sportske aktivnosti. *Hrvat Športsko-med Vjesn* 2009; 24: 3-19.
13. Šmacelj A i sur. Sportsko srce i srce u sportu. U: Sportska medicina. Zagreb: Medicinska naklada, Zdravstveno vjeleučilište Zagreb. 2019, 90-102.
14. Pećina M i sur. Sportska medicina. Zagreb: Medicinska naklada, Zdravstveno vjeleučilište Zagreb; 2019.
15. Roberts WO, Stovitz SD. Incidence of sudden cardiac death in Minnesota high school athletes 1993-2012 screened with a standardized pre-participation evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(14): 1298-301. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.080>
16. Link SM, Pelliccia A. Screening to prevent sudden cardiac death in athletes - UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer. 2019. [Downloaded 03.07.2019.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/screening-to-prevent-sudden-cardiac-death-in-athletes>
17. Durakovic Z, Durakovic MM, Skavic J. Sudden Cardiac Death Due to Physical Exercise in Croatia in a 27-Year Period. *Coll Antropol* 2011; 35(4): 1051-4.
18. Sweeting J, Semsarian C. Sudden Cardiac Death in Athletes: Still Much to Learn. *Cardiol Clin* 2016; 34(4): 531-41. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.06.003>
19. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes. *Circulation* 2009; 119(8): 1085-92. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.804617>
20. Israel CW. Mechanisms of sudden cardiac death. *Indian Heart J* 2014; 66(Suppl 1): S10-S17. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2014.01.005>
21. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL i sur. Etiology of Sudden Death in Sports Insights from a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(18): 2108-15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.062>
22. Cirino AL, Ho CY. Genetic testing for inherited heart disease. *Circulation* 2013; 128(1): 4-8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.002252>
23. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(12): 1249-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019>
24. Pare JA, Fraser RG, Pirozynski WJ, Shanks JA, Stubington D. Hereditary cardiovascular dysplasia. A form of familial cardiomyopathy. *Am J Med* 1961; 31: 37-62.
25. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 201-11.
26. Arghami A, Dearani JA, Said SM, O'Leary PW, Schaff HV. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Ann Cardiotorac Surg* 2017; 6(4): 376-85. doi: 10.21037/acs.2017.07.04.
27. Marian AJ, Braunwald E. Hyperthropic cardiomyopathy - Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017; 121: 749-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059>
28. Capulzini L, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Arrhythmia and Right Heart Disease : From Genetic Basis to Clinical Practice. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(VIII):963-83.
29. Chandra N, Bastiaenen R, Papadakis M, Sharma S. Sudden cardiac death in young athletes: Practical challenges and diagnostic dilemmas. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(10): 1027-40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1032>
30. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO i sur. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis. *Circulation* 2015; 132(22): 1-9. <https://doi.org/10.1161/cir.000000000000239>
31. Leikin SM, Pierce A, Nelson M. Sudden cardiac death in young athletes. *Disease a-Month* 2013; 59: 97-101. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2012.12.005>
32. Babić Z. Komocija srca. U: Sportska kardiologija - Kardiologija sporta, tjelesne i radne aktivnosti. Zagreb: Medicinska naklada, Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2018, str. 144-50.
33. Gati S, Malhotra A, Sharma S. Exercise recommendations in patients with valvular heart disease. *Heart* 2019; 105(2): 106-11. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313372>
34. Cheng A, Owens D. Marfan syndrome, inherited aortopathies and exercise: What is the right answer? *Br J Sport Med* 2016; 50: 100-4. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-306440rep>
35. Ivanuša M. Specifičnosti kardiološkog pregleda u sportskoj kardiologiji. U: Sportska kardiologija - Kardiologija sporta, tjelesne i radne aktivnosti. Zagreb: Medicinska naklada, Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2018., str. 64-78.
36. Ponamgi SP, DeSimone CV, Ackerman MJ. Athletes with Implantable Cardioverter Defibrillators. *Clin Sports Med* 2015; 34(3): 473-87. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2015.03.010>
37. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H i sur. Safety of Sports for Athletes With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circulation* 2017; 135(23): 2310-2. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.000447>

S U M M A R Y

SUDDEN CARDIAC DEATH IN ATHLETES

J. STRČIĆ¹, J. JUG², J. ČERKEZ HABEK^{1,3}

¹Catholic University of Croatia, Department of Nursing, Zagreb; ²University of Zagreb School of Medicine, Zagreb; ³University Hospital „Sveti Duh“, Zagreb, Croatia

Sudden cardiac death (SCD) in athletes is a rare but tragic event which have negative influence on sport population and overall community. The predicted number of sudden cardiac deaths during or immediately after sports activity in Croatia is between 6 and 8 deaths per year. This article presents most common causes of SCD as well as pathways to prevent it. In most cases „silent“ unrecognized heart disease was present and the physical activity can be a trigger for starting malignant arrhythmias of which the most common are ventricular fibrillation (30%) and monomorphic ventricular tachycardia (25%). In the group of athletes under the age of 35, the most frequent cause of SCD are hereditary heart disease such as hypertrophic cardiomyopathy (5-30%) and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (5-25%), while in athletes older than 35 years the most frequent cause of SCD is atherosclerotic coronary disease (70-80%). SCD can occur rarely in the athletes with structurally normal heart in the case of the commotion of the heart or with preexisting disorders of ion channels in heart. Today exist some prevention strategies which has main aim to decrease incidence of SCD in the athletes. The American recommendations for preparticipation screening included anamnesis and clinical examination and European recommendations additional included recording of 12 channel ECG. According to Italian experience using 12 channel ECG has a high sensitivity in the recognition of athletes with cardiovascular diseases with significantly decrease of SCD for 90%. Early defibrillation is crucial moment in prevention of SCD in the patients with cardiac arrest. This fact support the importance of equipping sports field and facilities with automatic external defibrillator (AED) and for education of sport participants in basic life support.

Key words: sudden cardiac death, cardiomyopathy, electrocardiogram, athletes screening, physical activity

TWO - VERSUS ONE-STAGE INFERIOR NERVE BLOCK – IS THERE A DIFFERENCE IN THE APPLICATION PAIN LEVELS? A PROSPECTIVE CLINICAL STUDY

BISTRA BLAGOVA, NIKOLAY YANEV

*N. I. Pirogov University Multiprofile Hospital for Active Treatment and Emergency Medicine,
Maxillofacial Surgery Division, Sofia, Bulgaria*

Intraoral local anesthesia is essential for dental care. However, it is often perceived by some patients as unpleasantly painful and in some cases as the only painful part of the treatment. The purpose of this prospective single blinded clinical study was to compare pain in one of the most commonly used conventional single-stage injections of traditional inferior alveolar nerve (IAN) block with a two-stage IAN block technique. *Subjects and methods:* Upon approval of the ethics research committee, a prospective parallel two-group single blinded comparative *in vivo* study was performed in which the Heft-Parker visual analog scale was used to assess pain by subjectively assessing the entire injection procedure. Data were statistically analyzed using the Statistical Package for Social Sciences v. 17.0 using independent sample Mann-Whitney U test. *Results:* A total of 102 adult subjects (mean age 4.15 ± 17.13 years) with uncomplicated medical history participated in the study. Statistical analysis confirmed that difference in the results on pain assessment between the two compared groups was not significant, i.e. there was no difference in pain perception between the conventional single-stage and modified two-stage IAN block injection technique. *Conclusion:* The two-stage injection did not reduce pain from needle insertion significantly in female and male patients regardless of age, as compared to the traditional IAN techniques. The results of the present study suggest that dental operator should be aware of pain and discomfort of injecting local anesthesia, along with the efficacy of various techniques.

Key words: inferior alveolar nerve (IAN) block; injection pain; local anesthesia

Address for correspondence: Bistra Blagova, DDS, DMD
Maxillofacial Surgery Division,
N. I. Pirogov University Multiprofile Hospital
for Active Treatment and Emergency Medicine
Sofia, Bulgaria
E-mail: dr_blagova@abv.bg

INTRODUCTION

Anxiety is an obstacle to regular dental visits (1). One of the reasons for the patient to worry about dental treatment is the fear of pain. Therefore, local anesthetics are considered to be the most widely used drugs in medicine and dentistry (2). They prevent nociception generated during surgical and dental procedures, and without them many medical and dental procedures simply could not be performed. Unfortunately, the most common form of pain control in dentistry, namely local anesthesia, can itself cause pain and anxiety. Injection of local anesthetics is often the only painful part of a dental procedure, and fear associated with local anesthesia has been reported as a factor in avoiding dental treatment (3). Various techniques have been

used to overcome injection discomfort (4,5). Previous studies examined different variables that may be involved in painful local anesthetic injections and tested the possible ways to minimize discomfort associated with the injection (2,6-17). Findings from all research suggest that when local anesthetics are included, dentists should consider not only the efficacy of antinociception, but also the perception of pain, pressure, and discomfort caused by the injection itself. In this chain of thought, new techniques of traditional nerve blocks were tested and their effectiveness and efficiency were carefully evaluated (5,9,10,18). Further research is also needed on the latest devices and techniques for local anesthesia, which can lead to lower pain and discomfort.

Kaufman *et al.* (19) investigated four forms of the most commonly used traditional intraoral techniques for injecting local anesthesia in a longitudinal uncontrolled study. The inferior alveolar injection is rated as the most painful and causes the highest rate of discomfort. Levine (20), and Walton and Torabinejad (21) suggest a two-stage injection as a way to reduce injection pain by anesthesia of the inferior alveolar nerve (IAN) block. This method involves initial placing anesthetic solution just below the surface of the mucosa. After waiting for a few minutes for regional numbness to occur, the injection is repeated and the remaining anesthetic solution is deposited at the target site. Fewer clinical trials looked at the two-stage injection technique the goal of which is to reduce injection pain (22). Thus, the aim of the present prospective single blinded study was to compare the pain caused by one of the most commonly used conventional one-stage IAN block injections with that experienced with two-stage IAN block technique.

SUBJECTS AND METHODS

A parallel *in vivo* single blinded comparative study was performed. It met the necessary medical research and ethics protocols fixed in the informed consent obtained from each of the participants. Two equal groups of 51 adult subjects participated in the study. In all cases, an IAN block injection was indicated. All adults in the study were blindly randomized to the technique. They were divided into two groups: group A (standard one-stage IAN block injection technique) and group B (modified two-stage IAN block injection technique) by simple randomization. Patients were in good general health, as determined by a written health history and an oral questionnaire. They did not take any medications that could change their perception of pain. All patients were asymptomatic and participated voluntarily in the study. Exclusion criteria were patients taking anti-inflammatory drugs; patients having abused drugs or alcohol; patients with a history of personality disorders; patients at medical risk with a status higher than ASA II. Patients who did not show subjective signs of anesthesia or needed a secondary or additional injection, patients who needed sedatives for dental treatment and patients who reported previous or continued severe pain were also excluded from the study as this may affect their response.

All blindly randomized patients received a conventional one-stage or two-stage IAN block injection using 1.7 mL of 4% articaine with 1:200,000 epinephrine (Septanest®, Septodont, France). A total of 102 injections of IAN block were administered with a 0.4x35 mm needle attached to a standard aspiration-type dental syringe. A new needle was used for each penetration into the

tissues using the two-stage technique. They were all performed by one operator (B. B.). No local anesthetic was used before inserting the needle (Fig. 1).

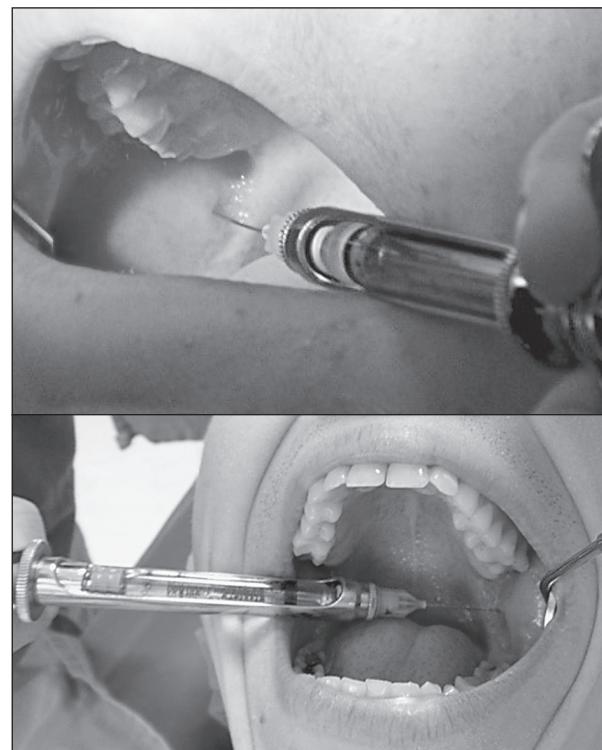


Fig. 1. Inferior alveolar nerve (IAN) block anesthesia technique.

The conventional IAN block was administered as follows: after initial penetration of the needle to a depth of 2-3 mm, the needle moved for about 10 seconds to the target site until the bone was gently touched. As the needle was advanced, 0.4 mL of the anesthetic solution was deposited. The remaining 1.3 mL of the solution was then deposited at the target site for a period of 1 minute (2).

The two-stage IAN block was administered as follows: after initial penetration of the needle to a depth of 2-3 mm, 0.4 mL of the anesthetic solution was deposited for a period of 1 minute and the needle was then withdrawn. During this phase, the needle did not pass to the target site. After a 5-minute pause, a new needle was inserted back into the mucosa at the same site and moved to the target site for about 10 seconds. No anesthetic solution was deposited during needle insertion. Once the target site was reached, 1.3 mL of the solution was deposited for a period of 1 minute (23).

Prior to starting the dental procedure, patients evaluated their subjective assessment of the entire injection procedure on a 170 mm paper Heft-Parker visual analog scale (VAS) questionnaire (24) (Fig. 2). The VAS was divided as follows: no pain corresponded

to 0 mm; mild pain was defined as greater than 0 mm and less than or equal to 54 mm. Mild pain included the descriptors of faint, weak and mild pain; moderate pain was defined as greater than 54 mm and less than 114 mm; severe pain was defined as equal to or greater than 114 mm. Severe pain included the descriptors of strong, intense and maximum possible.

The data obtained were analyzed statistically using the Statistical Package for Social Sciences v. 17.0. Comparisons between the two injection techniques for pain assessment were performed using independent samples Mann-Whitney U test. Comparisons were considered significant at $p < 0.05$ (confidence interval of difference, 95% CI).

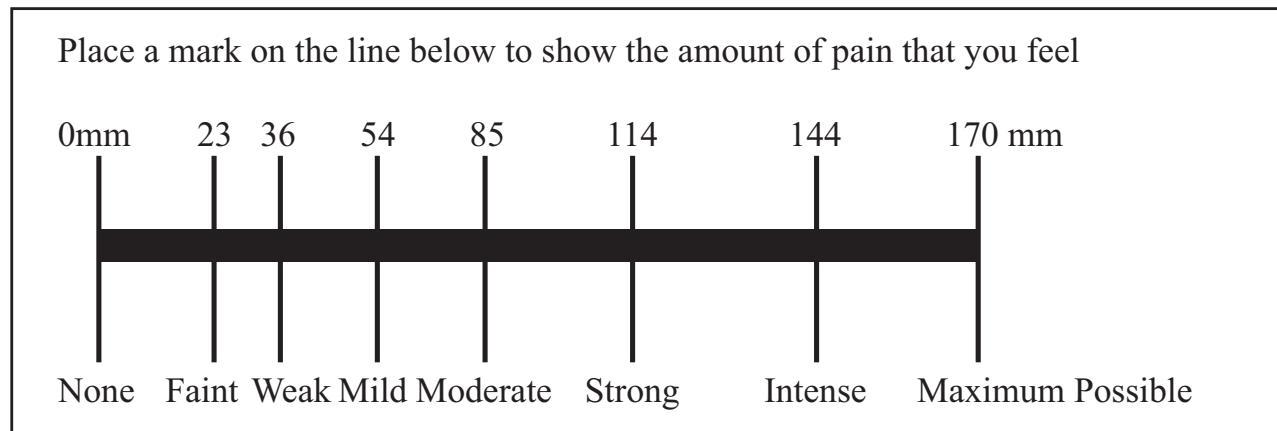


Fig. 2. Heft-Parker visual analog scale (VAS) – pain scale used for assessment of pain. Millimeter demarcations were not shown on patient VAS (24).

RESULTS

This prospective single blinded clinical study examined pain levels by inserting a needle into the modified two-stage IAN block injection compared to the traditional IAN anesthesia technique. The study included 38 males and 64 females with uncomplicated medical history, mean age 34.15 ± 17.13 years, ranging from 18 to 76 years (males, 37.61 ± 18.84 , range 19-76; females, 32.08 ± 15.83 , range 18-76) (Tables 1 and 2).

Table 1
Distribution of participants within the groups according to sex

| Sex | 1-stage technique | | | 2-stage technique | | |
|--------|-------------------|-------|------|-------------------|-------|------|
| | n | p | Sp | n | p | Sp |
| Male | 21 | 41.18 | 6.89 | 17 | 33.33 | 6.60 |
| Female | 30 | 58.82 | 6.89 | 34 | 66.67 | 6.60 |
| Total | 51 | 100 | --- | 51 | 100 | --- |

n – number; p – percentage [%]; Sp – sum of products of deviations [%].

Table 2
Distribution of male and female participants according to the technique applied and side of anesthesia

| Side | 1-stage technique | | | | | | 2-stage technique | | | | | |
|-------|-------------------|-------|-------|--------|-------|------|-------------------|-------|-------|--------|-------|------|
| | Male | | | Female | | | Male | | | Female | | |
| | n | p | Sp | n | p | Sp | n | p | (Sp) | (n) | (p) | (Sp) |
| Left | 10 | 47.62 | 10.90 | 15 | 50.00 | 9.13 | 7 | 41.18 | 11.94 | 14 | 41.18 | 8.44 |
| Right | 11 | 52.38 | 10.90 | 15 | 50.00 | 9.13 | 10 | 58.82 | 11.94 | 20 | 58.82 | 8.44 |
| Total | 21 | 100 | --- | 30 | 100 | --- | 17 | 100 | --- | 34 | 100 | --- |

n – number; p – percentage [%]; Sp – sum of products of deviations [%].

All volunteers ranked their perception of pain upon needle insertion through VAS pain scoring. All reported discomfort assessments when performing the two tested IAN block techniques are comprehensively

presented in Table 3. None of the patients complained of pain greater than ‘moderate’ with conventional technique and ‘severe’ (only one female) with the tested two-stage modification.

Table 3.
Distribution of participants within the groups according to sex and pain assessment

| Pain | 1-stage technique | | | | | | 2-stage technique | | | | | |
|-------------------------|-------------------|------------|-------|-----------|------------|------|-------------------|------------|-------|-----------|------------|------|
| | Male | | | Female | | | Male | | | Female | | |
| | n | p | Sp | n | p | Sp | n | p | Sp | n | p | Sp |
| None | 7 | 33.33 | 10.29 | 6 | 20.00 | 7.30 | 6 | 31.58 | 10.66 | 10 | 30.30 | 8.00 |
| Faint | 9 | 42.86 | 10.80 | 11 | 36.67 | 8.80 | 8 | 42.11 | 11.33 | 16 | 48.48 | 8.70 |
| Weak | 2 | 9.52 | 6.41 | 8 | 26.67 | 8.07 | 2 | 10.53 | 7.04 | 4 | 12.12 | 5.68 |
| Mild | 1 | 4.76 | 4.65 | 2 | 6.67 | 4.55 | 1 | 5.26 | 5.12 | 1 | 3.03 | 2.98 |
| Moderate | 2 | 9.52 | 6.41 | 3 | 10.00 | 5.48 | 0 | 10.53 | 7.04 | 2 | 6.06 | 4.15 |
| Strong | 0 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0.00 | 1 | 0.00 | 0.00 |
| Intensive | 0 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| Maximum possible | 0 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| Total | 21 | 100 | --- | 30 | 100 | --- | 17 | 100 | --- | 34 | 100 | --- |

n – number; p – percentage [%]; Sp – sum of products of deviations [%].

Before data analysis, the normality of distribution between the groups was statistically tested. The results

did not show difference between the groups according to age, sex and side of anesthesia (Table 4).

Table 4.
Normality of distribution testing between groups: normal distribution

| Technique | | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|-----------|---------|---------------------------------|----|-------|--------------|----|-------|
| | | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| Side | 1-stage | 0.344 | 51 | 0.000 | 0.637 | 51 | 0.000 |
| | 2-stage | 0.385 | 51 | 0.000 | 0.625 | 51 | 0.000 |
| Sex | 1-stage | 0.385 | 51 | 0.000 | 0.625 | 51 | 0.000 |
| | 2-stage | 0.425 | 51 | 0.000 | 0.595 | 51 | 0.000 |
| Age | 1-stage | 0.206 | 51 | 0.000 | 0.837 | 51 | 0.000 |
| | 2-stage | 0.281 | 51 | 0.000 | 0.715 | 51 | 0.000 |

^aLilliefors Significance Correction.

Comparison of all patients using one-sample χ^2 -test, following distribution by sex, age and side of administration did not yield statistical difference in the levels of discomfort ($p>0.05$) (Fig. 3).

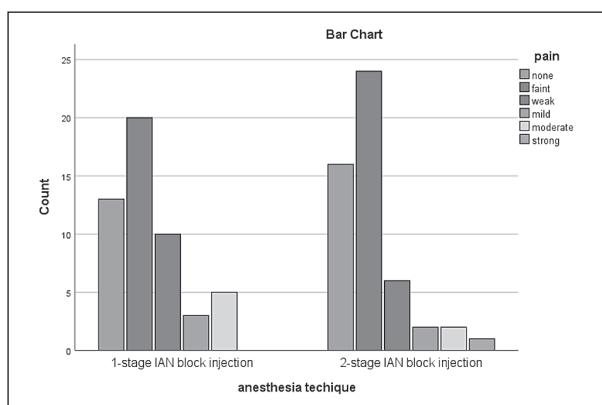


Fig. 3. *Distribution of participants within groups according to pain assessment.*

Using independent samples Mann-Whitney U test, it was statistically verified that difference in the pain assessment results between the two groups was not significant ($p>0.05$) (Fig. 4, Table 5). This confirmed the null hypothesis that there is no difference in pain perception between the conventional one-stage and modified two-stage IAN block injection technique.

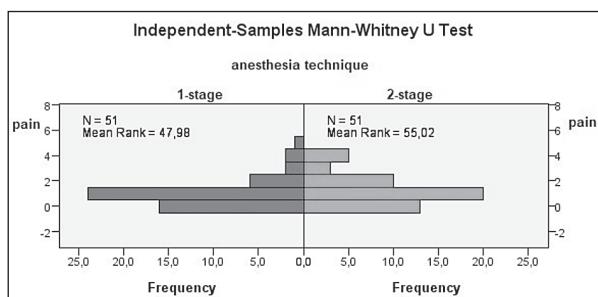


Fig. 4. *Illustration of the lack of significant difference in pain assessment in patients between the IAN block anesthesia techniques tested.*

Table 5.

Statistical testing of difference in pain perception by comparison of modified two-stage to conventional IAN block anesthesia technique

| Null hypothesis | Test | Sig. | Decision |
|--|---|-------|----------------------------|
| Distribution of 'pain' is the same in the two groups | Independent samples Mann-Whitney U test | 0.204 | Retain the null hypothesis |

Using one-sample χ^2 -test, there was no significant difference in pain level between the first and second injections in the two-stage IAN block anesthesia in group B participants ($p>0.05$) (Fig. 5). Sex, age, and side of administration were not statistically significant factors for pain assessment ($p>0.05$).

| | |
|--------------------------------|-----------|
| Total N | 102 |
| Mann-Whitney U | 1 121,000 |
| Wilcoxon W | 2 447,000 |
| Test Statistic | 1 121,000 |
| Standard Error | 141,159 |
| Standardized Test Statistic | -1,272 |
| Asymptotic Sig. (2-sided test) | ,204 |

Fig. 5. Distribution of participants within the two-stage IAN block anesthesia group according to pain assessment.

DISCUSSION

One of the most important aspects of any dental or oral surgical practice is to ensure that patients are free of pain during treatment. When pain is felt, the central nervous system detects and processes information based on tissue damage and/or somatic imminence (18). In general, type A and type C nerve fibers are involved during the dental injection process (25). The process of local anesthetic injection and nerve fiber activation includes needle penetration through mucosa and advancement to the target area (type A), anesthetic deposition (type A and type C), and removal of the needle (type A and type C) (18).

Insertion of the needle into the mucosa is the first step in the pain caused by the injection. A previous analysis of pain perception during this stage showed a 14% to 22% incidence of moderate to severe pain with standard injection protocols (26). Considered to be the more painful stage of anesthetic injection, solution deposition causes intense reactions due to tissue expansion, rich intraoral sensory innervation, and chemical complexion and pH of local anesthetic (18). Anesthesia pain analysis revealed an 18% to 56% incidence of moderate to severe pain during the anesthetic deposition stage (26). In addition, needle withdrawal may be associated with postoperative pain due to tissue damage or accelerated removal of the anesthetic delivery device (18). Postoperative pain is also associated with anesthetic pH, multiple injections, inadequate needle design, and poor injection technique (2,17-19).

Because the injection technique is part of the assessment of patient care, oral health professionals are advised to give the least painful injection possible (18). This led Levine to propose the 'one-two injections technique' (or two-stage injection) in 1968, using two stages of anesthesia deposition to reduce pain. The first deposition is shallow and the second is directed to the target area (20). More recently, Walton and Torabinejad (21) have suggested that the technique itself may reduce injection pain at any surgical dental appointment. The general idea of offering this method is to wait for the second injection at the same site to monitor the effect of the initial anesthesia, which should mask the second penetration.

Although anecdotal reports and opinions of dentists are behind the favorable view of the two-stage injection technique, the evidence basis for confirming the methodology is fragmented. Although many dentists prefer this technique, there is currently no professional consensus on the best practices for this technique. Clinical trials evaluating the success of the two-stage injection technique to reduce pain are limited. Recent reports suggest the two-stage injection technique as a solution to the unreliable effect of local anesthesia for IAN block injections (25,26). We believe that further research is needed to confirm the two-stage injection technique and to reach a professional consensus.

This article presents analysis of the two-stage anesthesia of IAN block injection and comparison with the classic single-stage block. Discomfort with intra-oral injections can be attributed, as suggested above, to needle penetration and solution deposition. The present study is limited to the assessment of needle penetration discomfort against the background of the same type of anesthetic solution used in each case. The results showed that needle penetration discomfort did

not vary statistically in both sexes within and between the two groups, regardless of age or side of administration (Table 5, Fig. 4). Other clinical trials have been reported to produce different perceptions of pain between males and females (28); however, the reason for difference in these studies is not entirely clear. Wahl *et al.* (29) report that females experienced more pain than males during dental injections, but this difference was not significant, as also found in our clinical trial. In addition, Nusstein *et al.* (26) found no difference in pain levels between males and females either when using a two-stage injection technique to insert an IAN block needle.

Martin *et al.* (30) report that in patients receiving several intraoral injections, the second injection was assessed as significantly less uncomfortable than the first administration. The data from the present study do not support such findings after comparing penetration of the first and second needles, thus not proving that the first injection of a pair of identical injections was more or less painful. We also could not confirm the findings reported by Kaufman *et al.* (19) that local infiltration is generally the least painful and uncomfortable procedure. These findings suggest that an alternative technique should be considered to minimize pain at the injection site in the oral cavity.

CONCLUSION

In conclusion, two-stage injection has not been shown statistically to reduce needle insertion pain in both males and females, regardless of age, as compared to conventional IAN block anesthesia. Unfortunately, the available research supporting the two-stage injection technique, as well as the best anesthetics and pain response, is limited. Scoring VAS for pain with comparisons of anesthetics is usually a secondary finding if evaluated. There also are too few studies and reviews to reach a professional consensus on the benefits, risks and best practices of the two-stage injection technique. In addition, no studies were found to evaluate all available anesthetics within a cohort. Thus, further research should consider ways to reduce pain during anesthetic solution deposition using nerve block techniques in the oral and maxillofacial areas. In daily routine, dentists, mainly surgeons, must take into account the variety of factors that are marked individually for each patient, especially those who are fearful or apprehensive of surgical procedures to improve their experience.

REFERENCES

1. Nuttall NM, Bradnock G, White D *et al.* Dental attendance in 1998 and implications for the future. *Br Dent J* 2001; 190: 177-82.
2. Malamed SF. The needle. In: *Handbook of Local Anesthesia*. 6th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2013, 92-100.
3. Milgrom P. Four dimensions of fear of dental injections. *J Am Dent Assoc* 1997; 128: 756-62.
4. Meechan JG. Effective topical anesthetic agents and techniques. *Dent Clin North Am* 2002; 46: 759-66.
5. Jacobs S, Haas DA, Meechan JG, May S. Injection pain: comparison of the three mandibular block techniques and modulation by nitrous oxide. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 869-76.
6. Dworkin SF. Psychological considerations for facilitating anesthesia and sedation in dentistry. In: Dionne RA, Laskin DM, eds. *Anesthesia and Sedation in the Dental Office*. New York, NY: Elsevier, 1986, 15-28.
7. Meechan JG, Howlett PC, Smith BD. Factors influencing the discomfort of intraoral needle penetration. *Anesth Prog* 2005; 52: 91-4.
8. Rood JP. The pressures created by inferior alveolar injections. *Br Dent J* 1978; 144: 280-2.
9. Carr MP, Horton JE. Pain perceived by needle sticks with/without injections using different gauge needles. *J Dent Res* 2001; 80: 128.
10. Farsakian LR, Weine FS. The significance of needle gauge in dental injections. *Compend Contin Educ Dent* 1991; 12: 262-8.
11. Mollen AJ, Ficara AJ, Provant DR. Needles – 25 gauge versus 27 gauge – can patients really tell? *Gen Dent* 1981; 29: 417-8.
12. Rout PG, Saksena A, Fisher SE. An investigation of the effect on 27-gauge needle tips following a single local anaesthetic injection. *Dent Update* 2003; 30: 370-4.
13. Pashley EL, Nelson R, Pashley DH. Pressure created by dental injections. *J Dent Res* 1981; 60: 1742-8.
14. Ram D, Peretz B. Reactions of children to maxillary infiltration and mandibular block injections. *Pediatr Dent* 2001; 23: 343-6.
15. Ram D, Peretz B. The assessment of pain sensation during local anesthesia using a computerized local anesthesia (Wand) and a conventional syringe. *J Dent Child* 2003; 70: 130-3.
16. Rogers KB, Allen FF, Markiewicz SW. The effect of warming local anesthetic solutions prior to injection. *Gen Dent* 1989; 37: 496-9.
17. Oikarinen VJ, Ylipaavalniemi P, Evers H. Pain and temperature sensations related to local anesthesia. *Int J Oral Surg* 1975; 4: 151-6.
18. Boynes SG. Evaluating the advances and use of hypodermic needles in dentistry. *Compendium* 2014; 35: 649-54.

19. Kaufman E, Epstein JB, Naveh E *et al.* A survey of pain, pressure and discomfort induced by commonly used oral local anesthesia injections. *Anesth Prog* 2005; 52: 122-7.
20. Levine AH. Preventing pain: the one-two injection. *TIC* 1968; 27: 6-9.
21. Walton RE, Torabinejad M. Principles and Practice of Endodontics. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2002, 102.
22. Nusstein J, Steinkruger G, Reader A *et al.* The effects of a 2-stage injection technique on inferior alveolar nerve block injection pain. *Anesth Prog* 2006; 53: 126-30.
23. Ashwin R, Karthik S. A modified two-stage technique of administering an inferior alveolar nerve block in children. *J Nepal Dent Assoc* 2013; 13: 139-41.
24. Heft MW, Parker SR. An experimental basis for revising the graphic rating scale for pain. *Pain* 1984; 19: 153-61.
25. Dionne RA, Phero J, Becker DG. Management of Pain and Anxiety in the Dental Office. Philadelphia: WB Saunders, 2002.
26. Nusstein JM, Beck M. Effectiveness of 20% benzocaine as a topical anesthetic for intraoral injections. *Anesth Prog* 2003; 50: 159-63.
27. Sandeep V, Kumar M, Jyostna P, Duggi V. Evaluation of 2-stage injection technique in children. *Anesth Prog* 2016; 63: 3-7.
28. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985; 23: 410-8.
29. Wahl MJ, Overton D, Howell J *et al.* Pain on injection of prilocaine plain vs lidocaine with epinephrine. A prospective double-blind study. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 1396-401.
30. Martin MD, Ramsey DS, Whitney C *et al.* Topical anesthesia: differentiating the pharmacological and psychological contributions to efficacy. *Anesth Prog* 1994; 41: 40-7.

S A Ž E T A K

USPOREDBA DVOSTUPANJSKOG I JEDNOSTUPANJSKOG BLOKA DONJEG ALVEOLARNOG ŽIVCA – POSTOJI LI PRI PRIMJENI RAZLIKA STUPNJEVA BOLI – PROSPEKTIVNA KLINIČKA STUDIJA

B. BLAGOVA, N. YANEV

Sveučilišna multiprofilna klinika za aktivno liječenje i hitnu medicinu N. I. Pirogov, Odjel maksilofacijalne kirurgije, Sofija, Bugarska

Intraoralna lokalna anestezija je vrlo važna u dentalnoj skribi. Međutim, često ju neki pacijenti smatraju jako bolnom i u pojedinim slučajevima jednim bolnim dijelom liječenja. *Cilj* ove prospektivne slijepje kliničke studije bio je usporediti bol kod primjene jedne od najčešće upotrebljavanih konvencionalnih jednostupanjskih injekcija kod tradicionalnog blokiranja donjeg alveolarnog živca (IAN) tehnikom dvostupanjskog blokiranja IAN. *Ispitanici i metode:* Nakon odobrenja etičkog istraživačkog odbora učinjena je prospektivna paralelna dvostruko slijepa studija in vivo u kojoj se za procjenu boli koristila Heft-Parkerova analogna vizualna ljestvica za subjektivnu prosudbu cijelog postupka injiciranja. Podatci su statistički analizirani uporabom Statističkog paketa za društvene znanosti v. 17 korištenjem nezavisnih uzoraka Mann-Whitneyeve U testa. *Rezultati:* U istraživanju su sudjelovala 102 odrasla ispitanika srednje dobi $34,15 \pm 17,13$ godina s anamnezom bez komplikacija. Statistički je potvrđeno da razlika procjene boli između dviju uspoređivanih skupina nije bila značajna ukazujući na to da nije bilo razlike u percepciji boli između jednostupanjske tehnike blokiranja injekcijom donjeg alveolarnog živca i modificirane dvostupanjske tehnike. *Zaključak:* Dvostupanjska tehnika injiciranja ne smanjuje bol značajno ni kod muškaraca ni kod žena bez obzira na dob u usporedbi s tradicionalnom jednostupanjskom tehnikom injiciranja donjeg alveolarnog živca. Rezultati ove studije ukazuju na to da dentalni kirurg mora biti svjestan kako i uz učinkovitost različitih tehnika pri davanju lokalne anestezije postoji bol i neugoda.

Ključne riječi: blokiranje donjeg alveolarnog živca, bol kod injiciranja, lokalna anestezija

RAZLIKE U STAVOVIMA O CIJEPLJENJU IZMEĐU ZDRAVSTVENIH RADNIKA I OPĆE POPULACIJE U REPUBLICI HRVATSKOJ

DINKO PUNTARIĆ¹, IVA ŠESTAN¹, MARKO ŠESTAN², INA STAŠEVIC³, DARKO ROPAC¹

¹Hrvatsko katoličko sveučilište, Odjel za sestrinstvo, Zagreb; ²Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka; ³Veleučilište u Bjelovaru, Preddiplomski studij sestrinstva, Bjelovar, Hrvatska

Cilj: Cilj ovoga istraživanja je utvrditi postoje li razlike u stavovima o programu obveznog cijepljenja između zdravstvenih radnika i opće populacije u Republici Hrvatskoj. **Metode:** Korišten je internetski upitnik, konstruiran za potrebe ovog istraživanja, na koji se odgovaralo putem društvenih mreža. Anketa je sadržavala 20 pitanja, a rezultati su obrađeni statističkim računalnim programom GraphPadPrism. **Rezultati:** Zdravstveni radnici imaju više povjerenja u sigurnost i učinkovitost cijepljenja, te pokazuju veće znanje u odnosu na ispitanike iz opće populacije. Također, opća populacija je sklonija vjerovati da je nastanak autizma povezan sa cijepljenjem te da cijepljenje uzrokuje slabljenje imunološkog sustava. Navedene razlike u mišljenju o cijepljenju nisu bile povezane sa socio-demografskim čimbenicima ni sa stupnjem obrazovanja. Nadalje, rezultati ovog istraživanja su utvrdili da bi ukidanje zakonski obveznog cijepljenja imalo negativne utjecaje na procijepljenost populacije, jer veliki udio ispitanika svoju djecu ne bi cijepio. **Zaključak:** Zdravstveni radnici imaju pozitivnije stavove o cijepljenju od opće populacije. Bolja edukacija roditelja o cijepljenju mogla bi pridonijeti višoj razini procijepljenosti populacije.

Ključne riječi: stavovi, cijepljenje, zdravstveni radnici, opća populacija

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

Cijepljenje se vrlo često opisuje kao jedno od najvećih javno zdravstvenih dostignuća 20. stoljeća, zajedno s fluoridiranjem vode za piće i jodiranjem kuhinjske soli (1). Usporedno s porastom upotrebe cjepiva rastao je interes javnosti o sigurnosti cjepiva (2). U većini zemalja zabrinutost je i dalje ograničena na mali dio stanovništva i u principu ne dovodi do značajnog smanjenja procijepljenosti populacije. Čak i osobe koje su cijepljene ponekad pokazuju zabrinutost zbog sigurnosti cjepiva (3). Roditelji, trudnice, imunokom-promitirani pojedinci, ali i druge skupine ljudi pokazuju strahove povezane s posljedicama cijepljenja (4), sigurnosti adjuvanata i drugih tvari korištenih prigodom proizvodnje cjepiva (5) ili pokazuju smanjeno razumijevanje o riziku bolesti protiv koje se cjepivo koristilo (6). Kao posljedica u svijetu su se ponovno pojavile epidemije određenih zaraznih bolesti (7). Gu-bitak povjerenja u cijepljenje je novi izazov za javno

zdravstvo (8). Osobe neodlučne u svezi sa cijepljenjem čine heterogenu skupinu ljudi koji imaju različita mišljenja o cjepivima: od osoba koje odbijaju cijepljenje u potpunosti, osoba koje odgađaju cijepljenje pa do osoba koje imaju sumnje u vezi s cijepljenjem, ali prihvataju cijepljenje (3).

Pokret protiv cijepljenja vrlo se aktualizirao nakon publikacije u časopisu The Lancet, u kojem je britanski liječnik Andrew Wakefield objavio korelaciju između cjepiva protiv rubeole, zaušnjaka i ospica s nastankom autizma (9). Kasnije studije opovrgnule su tu povezanost nakon čega je isti časopis povukao spomenuti članak iz 1998. godine (10,11).

Kao posljedica pokreta protiv cijepljenja došlo je do porasta broja necijepljenih osoba što utječe na stopu procijepljenosti populacije stvarajući osnovu za razvoj epidemija zaraznih bolesti od kojih su neke bile gotovo zaboravljene (12).

Dostupnost medicinskih informacija ima veliki utjecaj na zdravstvenu zaštitu te na odnos pacijent-lječnik. To je dovelo do toga da zdravstveni radnici zajedno s pacijentima odlučuju o njihovom liječenju. Iako zajedničko odlučivanje treba imati pozitivnih strana, širenje lažnih ili pogrešnih informacija koje se mogu naći na internetu može dovesti do negativnih posljedica, poput odbijanja cijepljenja. Kada se radi o cjepivima i cijepljenju lažne informacije su vrlo dostupne te potiču otpor prema cijepljenju (13). Protivnici cijepljenja se vrlo često koriste lažnim rezultatima, pogrešnim hipotezama te navodima kako oni nisu protivnici cijepljenja već da su za sigurno cijepljenje, a sa ciljem smanjenja uporabe cjepiva (14).

Sve veći broj istraživanja pokazuje da i sami zdravstveni radnici postaju neodlučni u vezi s cijepljenjem, bilo cijepljenja njih samih, njihove djece ili njihovih pacijenata. Većina studija usredotočena je na stavove zdravstvenih radnika prema cijepljenju za sezonsku gripu i pokazuje da neki nisu cijepljeni zbog nedostatka vremena (15,16), procjene da nisu u rizičnoj skupini (17) ili su skeptični s obzirom na sigurnost ili efikasnost cjepiva (18). Također, nedavno objavljena studija pokazuje da 16-43 % francuskih obiteljskih lječnika nije preporučilo određena cjepiva svojim pacijentima (19).

Osim zdravstvenih radnika koji su neodlučni u pogledu cijepljenja, u posljednjih nekoliko godina došlo je i do značajnog porasta broja lječnika koji su protivnici cijepljenja. Oni koriste svoj utjecaj kako bi proširili zabiljnost oko cijepljenja te kako bi smanjili cijepljenje pacijenata (20).

Do sada je premalo pažnje obraćano stavovima prema cijepljenju među zdravstvenim radnicima i pacijentima u Hrvatskoj. Stoga je cilj ovog rada istražiti stavove o cijepljenju među zdravstvenim radnicima i usporediti ih sa stavovima u općoj populaciji.

ISPITANICI I METODE

Za potrebe istraživanja korišten je vlastiti upitnik izrađen u *Google Forms* obrascu (Prilog) za potrebe ovog istraživanja, a sadržavao je 20 pitanja. Navedena metoda izabrana je ponajprije zbog jednostavnosti i praktičnosti, dok je ograničenje ovog instrumentarija u nedostatku njegove validiranosti. Ovakva metoda prikupljanja podataka ima nekoliko prednosti: vrijeme i mjesto provođenja ankete ovisi o samim ispitanicima, pruža veći osjećaj anonimnosti te smanjuje korištenje materijala (poput papira) i vremena (rezultate nije potrebno ni zapisivati ni snimati budući da se podatci automatski spremaju). Navedeni upitnik podijeljen je putem društvenih mreža (*Facebook* i *Twitter*).

PRILOG

1. Spada li vaše zanimanje u grupu zdravstvenih djelatnika?
 - Da
 - Ne
2. Stručna spremam?
 - Niža stručna spremam
 - Srednja stručna spremam
 - Viša stručna spremam
 - Visoka stručna spremam
3. Dob?
 - <20
 - 20 – 29
 - 30 – 39
 - 40 – 49
 - 50 – 59
 - 60 +
4. Spol?
 - Muško
 - Žensko
5. Bračni status?
 - Samac
 - U vezi
 - Oženjen/a
 - Izvanbračna zajednica
 - Rastavljen/a
6. Koliko djece imate ?
 - Nijedno
 - Jedno
 - Dvoje
 - Troje
 - Četiri i više
7. Smatrate li da cijepljenje djece treba biti obavezno ?
 - Da
 - Ne
 - Ne znam
8. Smatrate li da treba kazniti roditelje / skrbnike koji ne žele cijepiti svoje dijete?
 - Da
 - Ne
 - Ne znam
9. Da cijepljenje nije obavezno da li biste ipak cijepili svoje dijete
 - Da
 - Ne
 - Ne znam
 - Samo protiv određenih bolesti
 - Nisam siguran

Na slijedeća pitanja čete odgovoriti tako da odaberete broj koji jasno iskazuje Vaše mišljenje

| TVRDNJA | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|---|---|---|---|---|
| Cjepivo je učinkovito | | | | | |
| Cjepivo je sigurno | | | | | |
| Cjepivo je jedan od najboljih načina zdravstvene zaštite | | | | | |
| Cjepivo izaziva autizam | | | | | |
| Poslije cijepljenja se javlja privremeni pad imuniteta | | | | | |
| Cjepivo štiti i osobe koje se nisu cijepile iz određenih razloga (u slučaju kada je cijepljen određeni dio populacije) | | | | | |
| Korist cjepiva je veća od potencijalnih nuspojava | | | | | |
| Svi zdravstveni radnici moraju poticati stanovništvo na cijepljenje | | | | | |
| Cjepivo postoji samo kako bi farmaceutske tvrtke imale profit | | | | | |
| Roditelji/skrbnici su dovoljno educirani o učinkovitosti i nuspojavama cijepljenja | | | | | |
| Roditelji/skrbnici bi trebali donositi odluku o cijepljenju svoje djece | | | | | |

1 – U potpunosti se NE slažem; 2 – Uglavnom se NE slažem; 3 – Po-djednako se ne slažem i slažem; 4 – Uglavnom se slažem; 5 – U pot-punosti se slažem

Pitanja su strukturirana na način koji omogućava usporedbu stavova o cijepljenju između zdravstvenih radnika i opće populacije te utvrđivanje stavova o cijepljenju s obzirom na dob, stupanj obrazovanja, bračni status te utječe li roditeljstvo na odluke o cijepljenju. Obuhvaćeni su opći podaci koji uključuju dob, spol, stupanj obrazovanja, bračni status te broj djece, potom stavovi o obveznom cijepljenju, koristi i potencijalnim nuspojavama cijepljenja, te znanja o cjepivima i cijepljenju (pitanja su uključivala pet-stupanjsku Likertovu ljestvicu: od ocjene 1 što je značilo „uopće se ne slažem“, do ocjene 5 što je označavalo „u potpunosti se slažem“)

Ukupan broj ispitanika koji je riješio upitnik bio je 1471 osoba. Iako su u istraživanje bila uključena oba spola, veći dio ispitanika bio je ženskog spola. Premda se među ispitanicima željela postići podjednaka za-stupljenost zdravstvenih radnika i opće populacije to nije postignuto jer je veći dio ispitanika bio iz skupine zdravstvenih radnika.

Istraživanje je uključivalo kvalitativne i kvantitativne podatke. Kvalitativni podatci iskazivani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Kvanti-tativni podatci iskazani su modom, medijanom ili interkvartalnim rasponom. Razlike kvalitativnih podataka ispitivane su Fisherovim egzaktnim testom ili testom proporcija.

Budući da kvantitativni podatci nisu iskazivali nor-malnu distribuciju (utvrđeno Kolmogorov Smirnovim testom), razlike su između nezavisnih varijabli utvrđi-vane Mann-Whitneyevim U testom (dvije nezavisne vari-jable) ili Kruskal Wallisovim testom (kod tri ili više nezavisnih varijabli). Statistička značajnost je po-stavljena na razini $p \leq 0,05$, što je uobičajena vrijednost u medicinskim istraživanjima. Statistička analiza po-dataka ispitana je pomoću programa *GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego, Sjedinjene Ame-ričke Države)*.

REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 1471 ispitanika pri čemu je statistički značajno više bilo osoba ženskog spola (test proporcija; $p < 0,0001$), 1297 (88,2%). Budući da je cilj istraživanja bio utvrditi postoje li razlike u stavovi-ma o cijepljenju između zdravstvenih radnika i opće populacije, ispitanici su podijeljeni u navedene dvije kategorije. Značajno veći broj ispitanika, 1030 (70,1 %), pripadao je skupini zdravstvenih radnika, dok je opću populaciju činio 441 (29,9 %) (test proporcija; $p < 0,0001$). Najveći dio ispitanika imao je srednju stručnu spremu (42,9 %), bio u braku (61,1 %), te imao jedno ili više djece (69,7 %).

Stavovi o cijepljenju ispitani su u nekoliko tvrdnji pre-ma kojima su se ispitanici trebali izjasniti. Većina is-pitanika, 1036 (70,5 %) smatra da cijepljenje treba biti obvezno. Ne postoje statistički značajne razlike u mišljenju ispitanika trebaju li roditelji biti kažnjeni ako odbiju cijepiti svoje dijete (test proporcija; $p = 0,956$), međutim statistički značajno više zdravstvenih rad-nika (47,3 %) u odnosu na opću populaciju (25,2 %) smatra da se roditelje koji odbiju cijepljenje svoje dje-ce treba kazniti (Fisherov egzaktni test; $p = 0,0019$). Ta-koder, iz rezultata je vidljivo da bi statistički značajno veći udio zdravstvenih radnika nastavio cijepljenjem vlastite djece, čak i da cijepljenje nije propisano zakon-skim odredbama (Fisherov egzaktni test; $p = 0,0070$) (tablica 1).

Tablica 1.
Stavovi ispitanika o cijepljenju

| Stavovi | Broj (%) ispitanika | | | p |
|---|---------------------|------------------|-------------------|---------|
| | Zdravstvo | Opća populacija | Ukupno | |
| Smatra li da cijepljenje djece treba biti obavezno ? | | | | <0,0001 |
| Da | 812 (78,8) | 224 (50,8) | 1036 (70,5) | |
| Ne | 176 (17,1) | 188 (42,6) | 364 (24,7) | |
| Ne znam | 42 (4,1) | 29 (6,6) | 71 (4,8) | |
| Ukupno | 1030 (100) | 441 (100) | 1471(100) | |
| Smatra li da treba kazniti roditelje/skrbnike koji ne žele cijepiti svoje dijete ? | | | | 0,0019 |
| Da | 487 (47,3) | 111 (25,2) | 598 (40,6) | |
| Ne | 341 (33,1) | 258 (58,5) | 599 (40,7) | |
| Ne znam | 202 (19,6) | 72 (16,3) | 274 (18,7) | |
| Ukupno | 1030 (100) | 441 (100) | 1471 (100) | |
| Da cijepljenje nije obavezno da li biste ipak cijepili svoje dijete? | | | | 0,0070 |
| Da | 631 (61,3) | 181 (41,1) | 812 (55,2) | |
| Ne | 58 (5,6) | 96 (21,7) | 154 (10,5) | |
| Nisam siguran/a | 40 (3,8) | 47 (10,6) | 87 (5,9) | |
| Samo protiv određenih bolesti | 301 (29,3) | 117 (26,6) | 418 (28,4) | |
| Ukupno | 1030 (100) | 441 (100) | 1471 (100) | |

Znanje o cijepljenju uključivalo je različite tvrdnje o cijepljenju i cjeplivima na koje su ispitanici odgovarali pomoću pet-stupanjske Likertove ljestvice. Iz rezultata je vidljivo da zdravstveni radnici imaju veće povjerenje u učinkovitost i sigurnost cjepliva. Ispitanici iz opće populacije pokazuju veću zabrinutost o sigurnosti i učinkovitosti cjepliva, veću zabrinutost o koristi cjepliva te smatraju da je cijepljenje povezano s nastankom autizma i da cjepliva opterećuju imunološki sustav. Također, statistički značajno veći udio opće populacije smatra da cjepliva postoje samo radi financijskog profita farmaceutskih kompanija (Mann Whitneyev U test; $p<0,0001$). Međutim, svi se ispitanici slažu da roditelji nisu dovoljno educirani o učinkovitosti i sigurnosti cjepliva (tablica 2).

Istraživanjem se željelo procijeniti kako različiti socio-demografski čimbenici utječu na stavove o obveznom cijepljenju. Rezultati koji se odnose na sve ispitanike (Fisherov egzaktni test) pokazuju da spol, dob ispitanika, stupanj obrazovanja, bračni status te broj djece nisu imali statistički značajan utjecaj na stavove ispitanika o obveznom cijepljenju.

Tablica 2.
Tvrđnje o značenju cjepliva

| Tvrđnja | Mod (interkvartalni raspon) | | | p* |
|---|-----------------------------|-----------------|---------|----------|
| | Zdravstveni radnici | Opća populacija | Ukupno | |
| Cjepivo je učinkovito | 5 (4-5) | 4 (3-4) | 5 (3-5) | < 0,0001 |
| Cjepivo je sigurno | 4 (3-4) | 1 (1-4) | 4 (3-4) | < 0,0001 |
| Cjepivo je jedan od najboljih načina zdravstvene zaštite | 5 (3-5) | 1; 5 (2-4) | 5 (3-5) | < 0,0001 |
| Cjepivo izaziva autizam | 1 (1-3) | 3 (1-4) | 1 (1-3) | < 0,0001 |
| Poslije cijepljenja se javlja privremeni pad imuniteta | 3 (2-4) | 3 (3-5) | 3 (3-4) | < 0,0001 |
| Cjepivo štiti i osobe koje se nisu cijepile iz određenih razloga (u slučaju kada je cijepljeni određeni dio populacije) | 5 (3-5) | 1 (1-4) | 5 (2-5) | < 0,0001 |
| Korist cjepliva je veća od potencijalnih nuspojava | 5 (3-5) | 5 (2-5) | 5 (3-5) | < 0,0001 |
| Svi zdravstveni radnici moraju poticati stanovništvo na cijepljenje | 5 (3-5) | 1 (1-4) | 5 (2-5) | < 0,0001 |
| Cjepivo postoji samo kako bi farmaceutske tvrtke imale profit | 1 (1-3) | 3 (2-4) | 1 (1-3) | < 0,0001 |
| Roditelji/skrbnici su dovoljno educirani o učinkovitosti i nuspojavama cijepljenja | 1 (1-3) | 1 (1-3) | 1 (1-3) | 0,4515 |
| Roditelji/skrbnici bi trebali donositi odluku o cijepljenju svoje djece | 5 (2-4) | 5 (3-5) | 5 (2-5) | < 0,0001 |

*Mann Whitney U test

Budući da je postojala statistički značajna razlika u stavovima o cijepljenju između zdravstvenih radnika i opće populacije, željelo se istražiti je li razina obrazovanja povezana s navedenim stavovima. Rezultati ukazuju na činjenicu da razina obrazovanja nije imala statistički značajan utjecaj na stavove o cijepljenju ni u jednoj skupini ispitanika. Međutim zdravstveni radnici sa srednjom stručnom spremom pokazuju manje povjerenja u sigurnost i učinkovitost cjepliva, te smatraju da bi roditelji sami trebali odlučivati o cijepljenju vlastite djece (tablica 3).

Tablica 3.
Tvrđanje i spoznaje o značenju cjepiva prema razini obrazovanja ispitanika

| Ispitanici | Mod (dominatna vrijednost) ispitanika | | | | | | | |
|--|--|-----------|---------|---------|--------------------|------------|------------|---------|
| | Zdravstveni radnici | | | | Opća populacija | | | |
| Cjepivo je učinkovito | NSS | SSS | VŠS | VSS | NSS | SSS | VŠS | VSS |
| Cjepivo je učinkovito | 5 (4-5) | 5 (3.5-5) | 5 (4-5) | 5 (4-5) | 3, 4 (3-4) | 4 (2-4) | 4 (3-4) | 4 (3-4) |
| p* | VSS & SSS p=0,0018 | | | | p= 0,9019 | | | |
| Cjepivo je sigurno | 5 (3.5-5) | 4 (3-4) | 4 (3-4) | 4 (3-4) | 3 (3-4) | 3, 4 (3-4) | 3 (1-4) | 4 (2-4) |
| p* | p= 0,3934 | | | | p= 0,9905 | | | |
| Cjepivo je jedan od najboljih načina zdravstvene zaštite | 5 (3.5-5) | 5 (3-5) | 5 (4-5) | 5 (4-5) | 4 (3-4) | 5 (2-4) | 3, 4 (1-5) | 4 (2-4) |
| p* | p= 0,2855 | | | | p= 0,9801 | | | |
| Cjepivo izaziva autizam | 1 (1-4) | 1 (1-3) | 1 (1-3) | 1 (1-3) | 1, 3 (1-4) | 3 (2-4) | 1 (1-4) | 1 (1-4) |
| p* | p= 0,0596 | | | | p= 0,6578 | | | |
| Poslije cijepljenja se javlja privremeni pad imuniteta | 3 (2-3.5) | 3 (3-4) | 3 (2-4) | 3 (2-4) | 3 (1-3) | 5 (3-5) | 3 (3-5) | 3 (3-5) |
| p* | p=0,8477 | | | | p=0,3249 | | | |
| Cjepivo štiti i osobe koje se nisu cijepile iz određenih razloga (u slučaju kada je cijepljeno određeni dio populacije) | 5 (2-5) | 5 (2-5) | 5 (3-5) | 5 (4-5) | 3 (2-3) | 1 (1-4) | 1 (1-4) | 5 (2-5) |
| p* | VSS & SSS p<0,0001 VSS & VŠS p<0,0001 | | | | VSS & SSS p=0,0062 | | | |
| Korist cjepiva je veća od potencijalnih nuspojava | 5 (2-5) | 5 (3-5) | 5 (3-5) | 5 (4-5) | 3 (3-4) | 5 (2-4) | 5 (2-5) | 5 (2-5) |
| p* | p=0,1337 | | | | p=0,8213 | | | |
| Svi zdravstveni radnici moraju poticati stanovništvo na cijepljenje | 5 (2.5-5) | 5 (3-5) | 5 (3-5) | 5 (3-5) | 1 (1-4) | 1 (1-4) | 1 (1-4) | 1 (1-5) |
| p* | VSS & SSS p=0,0002 | | | | p=0,9147 | | | |
| Cjepivo postoji samo kako bi farmaceutske tvrtke imale profit | 1 (1-4) | 1 (1-3) | 1 (1-3) | 1 (1-3) | 1, 3 (1-3) | 5 (2-4) | 2 (2-4) | 1 (2-4) |
| p* | p=0,6236 | | | | p=0,5789 | | | |
| Roditelji/skrbnici su dovoljno educirani o učinkovitosti i nuspojavama cijepljenja | 1 (1-1) | 1 (1-3) | 1 (1-3) | 1 (1-3) | 3 (2-4) | 1 (1-3) | 1 (1-3) | 1 (1-3) |
| p* | p=0,0766 | | | | p=0,0538 | | | |
| Roditelji/skrbnici bi trebali donositi odluku o cijepljenju svoje djece | 5 (1.5-5) | 5 (2-5) | 3 (2-4) | 1 (1-4) | 5 (4-5) | 5 (3-5) | 5 (2-5) | 5 (2-5) |
| p* | SSS & VŠS p=0,0087 VSS & SSS p=0,0130 | | | | p=0,4221 | | | |

*KruskalWallisov test s višestrukom međusobnom usporedbom

Konačno, istraženo je kakvi su stavovi ispitanika prema cijepljenju djece u slučaju ukidanja programa obveznog cijepljenja (tablici 4).

Tablica 4.
Stavovi o cijepljenju djece u slučaju ukidanja programa obveznog cijepljenja

| Stavovi | Zdravstveni radnici (%) | Opća populacija (%) | Ukupno (%) |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------|------------|
| DA | 61,3 | 41,1 | 55,2 |
| NE | 5,6 | 21,7 | 10,5 |
| Ne znam | 3,8 | 10,6 | 5,9 |
| Samo prema određenim bolestima | 29,3 | 26,6 | 28,4 |

Iz rezultata je vidljivo da bi većina ispitanika, 812 (55,2 %), nastavilo s programom cijepljenja. Međutim, ovi rezultati također ukazuju da 659 (44,8 %) ispitanika iskazuje sumnje u program obveznog cijepljenja, pri čemu čak 63 % navodi da bi svoju djecu cijepili protiv samo određenih bolesti. S obzirom na navedeno ovi rezultati ukazuju da bi se ukidanjem obveznog programa cijepljenja značajno smanjila razina zaštićenosti populacije protiv određenih zaraznih bolesti.

RASPRAVA

Unatoč svim naporima javnog zdravstva u posljednjih je nekoliko godina uočeno smanjenje procijepljennosti populacije. Zbog navedenog istraženo je kako različiti socio-demografski čimbenici utječu na stavove i znanja o cjepivima/cijepljenju s posebnim naglaskom na razlike u znanju i stavovima između zdravstvenih radnika i opće populacije.

Očekivano, veće znanje i pozitivnije stavove o cijepljenju pokazali su zdravstveni radnici, što je u skladu s rezultatima prijašnjih istraživanja (21). Iako postoje brojna istraživanja koja su opovrgnula povezanost cijepljenja s nastankom autizma (22), mnogi roditelji i dalje smatraju da cijepljenje može biti povezano s nastankom autizma (23). Slični rezultati dobiveni su i u ovom istraživanju budući da 55,6 % ispitanika opće populacije i dalje smatra postojanje uzročno posljedične veze između cijepljenja i nastanka autizma. Također, ispitanici opće populacije smatraju da postoje i bolji načini zaštite pučanstva od zaraznih bolesti, te da cijepljenje postoji samo kako bi farmaceutske tvrtke ostvarivale finansijsku dobit.

Unatoč tome što se u literaturi mogu pronaći podaci da različiti socio-demografski čimbenici, poput dobi, spola i broja djece, utječu na stavove o cijepljenju (24), u ovom istraživanju to nije utvrđeno. Iz rezultata se može vidjeti da ispitanici starije životne dobi imaju pozitivnije stavove o cijepljenju u odnosu na mlađe ispitanike.

Budući da su rezultati istraživanja pokazali da zdravstveni radnici imaju pozitivnije stavove prema cijepljenju u odnosu na opću populaciju istraženo je imao li stupanj obrazovanja u općoj populaciji utjecaj na stavove o cijepljenju. Iako postoje studije koje pokazuju da je veći stupanj obrazovanja roditelja koji nemaju medicinsku naobrazbu povezan s većom vjerojatnošću da će djeca biti cijepljena (25), u ovom istraživanju to nije utvrđeno. Zbog ograničenja same studije nije bilo moguće utvrditi razloge zbog kojih ispitanici opće populacije pokazuju negativnije stavove prema cijepljenju. U literaturi se navodi da razlozi zbog kojih roditelji pokazuju neodlučnost ili odgađaju i odbijaju cijepljenje nastaju kao rezultat različitih čimbenika poput nedostatne informiranosti, osobnih iskustava i straha od nuspojava cijepljenja (26). Također, studije pokazuju da se roditelji vrlo često informiraju o cijepljenju putem internetskih portala, društvenih mreža te foruma (27). Međutim, roditelji koji nemaju medicinsko obrazovanje vrlo teško mogu razumnati točnost i istinitost informacija prisutnih na različitim internetskim portalima (13).

Uočene su i neke druge razlike između ispitanika iz opće populacije i zdravstvenih radnika. Zdravstveni

radnici bi u većoj mjeri nastavili cijepljenjem svoje djece, čak i ako cijepljenje ne bi bilo zakonski obvezno. Također, veći udio zdravstvenih radnika smatra da bi odbijanje cijepljenja trebalo biti kažnjivo. Međutim, zabrinjavajući je podatak da 22 % zdravstvenih radnika smatra da cijepljenje ne bi smjelo biti zakonski obvezujuće. Iako nije poznat točan postotak zdravstvenih radnika koji iskazuju sumnju u opravdanost cijepljenja, pojedine studije pokazuju da bi njihovo oklijevanje moglo biti povezano sa smanjenim poticanjem cijepljenja protiv određenih zaraznih bolesti (28). Budući da se zdravstveni radnici smatraju najpouzdanijim izvorima informacija u svezi s cijepljenjem (29), bilo bi zanimljivo istražiti kako otpor prema cijepljenju zdravstvenih radnika utječe na odluke pacijenata.

Zanimljivo je i da se ispitanici opće populacije te ispitanici s medicinskom naobrazbom slažu da roditelji nisu dovoljno informirani o učinkovitosti i sigurnosti cijepliva. To je vrlo bitno, budući da postoje studije koje pokazuju da se roditelji vrlo često informiraju o cijepljenju iz neprovjerenih izvora informacija dostupnih na internetu, koji onda utječu na njihove odluke o cijepljenju (27). Zbog navedenog, potrebno je povećati edukaciju stanovništva o sigurnosti i učinkovitosti cijepljenja temeljenu na znanstveno utvrđenim činjenicama.

Pokret protiv cijepljenja ugrozio je javno zdravstvo i ciljeve za eliminaciju bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem (30). Zagovornici obveznog cijepljenja promoviraju pravo djece na najbolju moguću zdravstvenu zaštitu, pravo društva da budu zaštićeni od zaraznih bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem te pravo imunokompromitiranih pojedinaca da budu zaštićeni populacijskim imunitetom (31).

Zagovornici volonterskog cijepljenja potiču pravo roditelja da odgajaju svoju djecu u skladu s vlastitim uvjerenjima, budući da se zakonski propisanim cijepljenjem narušava njihova autonomija i integritet (26). Kao posljedica toga u svijetu i u Hrvatskoj su izbile epidemije zaraznih bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem (7). Različita istraživanja upućuju da se roditelji uglavnom slažu s obveznim programom cijepljenja svoje djece (32). Međutim, u ovom je istraživanju utvrđeno da bi samo 55 % ispitanika nastavilo cijepljenjem djece čak i da nije zakonski propisano. Iz navedenog se može zaključiti da bi ukidanje odluke o obveznom cijepljenju moglo ozbiljno narušiti zaštitu pučanstva na području RH protiv bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem i dovesti do ponovnog izbijanja određenih zaraznih bolesti.

Nužno je navesti neka ograničenja u ovom istraživanju. Korišten je vlastiti test konstruiran za ovo istraživanje te nije određena njegova validnost. Nije se uspjelo prikupiti uzorke ispitanika različitih kategorija

(zdravstveni radnici/opća populacija) u podjednakom broju tako da je udio zdravstvenih radnika bio 70,1 %. Među ispitanicima je čak 88,2 % ženskog spola, s još većim udjelom među zdravstvenim radnicima. Nije postignuta ujednačenost obrazovne strukture između dviju temeljnih skupina ispitanika. U ostalim socio-demografskim obilježjima postignuta je ujednačenost.

Bez obzira na spomenuta ograničenja dobiveni rezultati mogu doprinijeti dalnjem istraživanju i rješavanju fenomena nepovjerenja u cijepljenje. Prije svega to se odnosi na edukaciju populacije prikladnim javno-zdravstvenim programima o koristi cijepljenja. Dodatne informacije o značenju cijepljenja očito su nužne na svim razinama medicinske edukacije. Struka i društvo trebali bi zauzeti jasne stavove u odnosu na one koji izbjegavaju cijepiti svoju djecu i time snižavaju razinu populacijskog imuniteta.

ZAKLJUČAK

Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da zdravstveni radnici pokazuju veće znanje te imaju pozitivnije stavove o cijepljenju u odnosu na opću populaciju, što je posve očekivano s obzirom na njihovu temeljnju edukaciju.

Premda se tijekom medicinskog obrazovanja na svim razinama kod nas ukazuje na prednosti i dobrobit cijepljenja protiv određenih zaraznih bolesti, te rezultata na njihovom suzbijanju što je postignuto visokom stopom procijepljenosti, dio zdravstvenih radnika izražava sumnju u sigurnost i učinkovitost cjepiva, a osobito je to izraženo među onima sa srednjom stručnom spremom.

Prema dobivenim rezultatima, za razliku od nekih drugih istraživanja, razlike u stavovima o cijepljenju između zdravstvenih radnika i opće populacije nisu povezane s različitim socio-demografskim obilježjima te stupnjem obrazovanja. Među ispitanicima ne postoje jasno definirani stavovi bi li roditelje koji odbiju cijepiti svoju djecu trebalo kazniti ili ne, premda je među zdravstvenim radnicima znatan udio onih koji tu mjeru podržavaju.

Većina ispitanika smatra da roditelji nisu dovoljno educirani o cijepljenju što pridonosi mogućem negativnom utjecaju antivakcinalnog pokreta na njihove odluke.

U slučaju ukidanja programa obveznog cijepljenja većina ispitanika bi nastavila cijepljenjem djece, a eventualno ukidanje negativno bi utjecalo na razinu zaštite društva od određenih bolesti.

LITERATURA

1. CDC. Ten great public health achievements. 2015. Dostupno na URL adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6019a5.htm>. Datum pristupa informaciji: 26. lipnja 2020.
2. Larson HJ, Cooper LZ, Eskola J, Katz SL, Ratzan S. Addressing the vaccine confidence gap. Lancet 2011; 378(9790): 526-35.
3. Dube E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. Hum Vaccin Immunother 2013; 9(8): 1763-73.
4. Papagiannis D, Rachiotis G, Symvoulakis EK i sur. Vaccination against human papilloma virus among 865 female students from the health professions in central Greece: a questionnaire-based cross-sectional study. J Multidiscip Health 2013; 6: 435-9.
5. Brandt C, Rabenau HF, Bornmann S, Gottschalk R, Wicker S. The impact of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic on attitudes of health care workers toward seasonal influenza vaccination 2010/11. Euro Surveill 2011; 16(17): pii = 19854.
6. Maltezou HC, Maragos A, Katerelos P i sur. Influenza vaccination acceptance among health-care workers: a nationwide survey. Vaccine 2008; 26(11): 1408-10.
7. Majumder MS, Cohn EL, Mekaru SR, Huston JE, Brownstein JS. Substandard vaccination compliance and the 2015 measles outbreak. JAMA Pediatr 2015; 169(5): 494-5.
8. Opel DJ, Mangione-Smith R, Taylor JA i sur. Development of a survey to identify vaccine-hesitant parents: the parent attitudes about childhood vaccines survey. Hum Vaccin 2011; 7(4): 419-25.
9. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A i sur. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998; 351(9103): 637-41.
10. DeStefano F, Chen RT. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: No epidemiological evidence for a causal association. J Pediatr 2000; 136(1): 125-6.
11. Retraction-Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 2010; 375(9713): 445.
12. Tomljenovic M, Lakic M, Vilibic-Cavlek T i sur. Measles outbreak in Dubrovnik-Neretva County, Croatia, May to June 2018. Eur Commun Dis Bull Euro Surveill 2020; 25(7).
13. Opel DJ, Mangione-Smith R, Taylor JA i sur. Development of a survey to identify vaccine-hesitant parents: the parent attitudes about childhood vaccines survey. Hum Vaccin 2011; 7(4): 419-25.
14. Keelan J, Pavri-Garcia V, Tomlinson G, Wilson K. YouTube as a source of information on immunization: a content analysis. JAMA 2007; 298(21): 2482-4.
15. Davies P, Chapman S, Leask J. Antivaccination activists on the world wide web. Arch Dis Child 2002; 87(1): 22-5.
16. Kortum P, Edwards C, Richards-Kortum R. The impact of inaccurate Internet health information in a secondary school learning environment. J Med Internet Res 2008; 10(2): e17.

17. Betsch C, Renkewitz F, Betsch T, Ulshofer C. The influence of vaccine-critical websites on perceiving vaccination risks. *J Health Psychol* 2010; 15(3): 446-55.
18. Kata A. Anti-vaccine activists, Web 2.0, and the postmodern paradigm-an overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement. *Vaccine* 2012; 30(25): 3778-89.
19. Barriere J, Vanjak D, Kriegel I, Otto J i sur. Acceptance of the 2009 A(H1N1) influenza vaccine among hospital workers in two French cancer centers. *Vaccine* 2010; 28(43): 7030-4.
20. Verger P, Fressard L, Collange F i sur. Vaccine Hesitancy Among General Practitioners and Its Determinants During Controversies: A National Cross-sectional Survey in France. *E BioMedicine* 2015; 2(8) :891-7.
21. Herzog R, Alvarez-Pasquin MJ, Diaz C i sur. Are health care workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC Public Health* 2013; 13: 154.
22. Peltola H, Patja A, Leinikki P i sur. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998; 351(9112): 1327-8.
23. Taylor B, Miller E, Farrington CP i sur. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999; 353(9169): 2026-9.
24. Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, Singer DC, Davis MM. Parental vaccine safety concerns in 2009. *Pediatrics* 2010; 125(4): 654-9.
25. Mora T, Trapero-Bertran M. The influence of education on the access to childhood immunization: the case of Spain. *BMC Public Health* 2018; 18(1): 893.
26. McKee C, Bohannon K. Exploring the Reasons Behind Parental Refusal of Vaccines. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016; 21(2): 104-9.
27. Jones AM, Omer SB, Bednarczyk RA i sur. Parents' source of vaccine information and impact on vaccine attitudes, beliefs, and non medical exemptions. *Adv Prev Med* 2012; 2012: 932741.
28. Karafillakis E, Dinca I, Apfel F i sur. Vaccine hesitancy among health care workers in Europe: A qualitative study. *Vaccine* 2016; 34(41): 5013-20.
29. Dybsand LL, Hall KJ, Carson PJ. Immunization attitudes, opinions, and knowledge of health care professional students at two Midwestern universities in the United States. *BMC Med Educ* 2019; 19(1): 242.
30. Lane S, MacDonald NE, Marti M, Dumolard L. Vaccine hesitancy around the globe: Analysis of three years of WHO/UNICEF Joint Reporting Form data-2015-2017. *Vaccine* 2018; 36(26): 3861-7.
31. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin Infect Dis* 2011; 52(7): 911-6.
32. Bradley P. Should childhood immunisation become compulsory? *J Med Ethics* 1999; 25(4): 330-4.

SUMMARY

DIFFERENCES IN ATTITUDES ON VACCINATION BETWEEN HEALTHCARE WORKERS AND GENERAL POPULATION IN THE REPUBLIC OF CROATIA

D. PUNTARIĆ¹, I. ŠESTAN¹, M. ŠESTAN², I. STAŠEVIĆ³, D. ROPAC¹

¹*Catholic University of Croatia, Department of Nursing, Zagreb;* ²*University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka;* ³*University of Applied Sciences, Study of Nursing, Bjelovar, Croatia*

Aim: The aim of this research was to investigate whether there are differences in attitudes about the compulsory vaccination program between healthcare workers and general population in the Republic of Croatia. **Methods:** An internet questionnaire constructed for the purposes of this research was used and answered via social networks. The questionnaire contained 20 questions and the results were processed by Graph Pad Prism statistical software. **Results:** Study results showed healthcare professionals to have more confidence in and better knowledge about vaccination safety and efficacy compared to respondents from the general population. Also, the latter were more likely to believe that the onset of autism is associated with vaccination and that vaccination causes weakening of the immune system. These differences in the opinion on vaccination were not related to socio-demographic factors or level of education. Furthermore, the results of this study found that abolition of legally mandatory vaccination would have negative effects on vaccination of the population, as a large proportion of respondents would not vaccinate their children. **Conclusion:** Healthcare workers have more positive attitudes about vaccination than the general population. Better education of parents about vaccination could contribute to a higher level of vaccination of the population.

Key words: attitudes, vaccination, healthcare workers, general population

PROCJENA KOGNITIVNOG STATUSA BOLESNIKA S BUBREŽNIM PRESATKOM U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU OSIJEK

MIRJANA KRAMARIĆ¹, ROBERT LOVRIĆ²

¹Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za nefrologiju, Osijek, Hrvatska; ²Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, ³Zavod za sestrinstvo „Prof. dr. sc. Radivoje Radić“, Osijek, Hrvatska

Cilj istraživanja: Cilj ovog presječnog istraživanja je ispitati kognitivni status bolesnika s bubrežnim presatkom. **Metode:** U istraživanju je sudjelovalo 100 bolesnika s bubrežnim presatkom na Zavodu za nefrologiju KBC-a Osijek, od čega 55 (55 %) muškaraca i 45 (45%) žena. Medijan dobi bio je 65,5 (IQR 58–73) godina. Primijenjena je validirana Montrealska ljestvica kognitivnih sposobnosti (MoCA test). Podatci su dodatno prikupljeni iz medicinske dokumentacije ispitanika. Rabljen je statistički program SPSS (inačica 24.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD). **Rezultati:** Kognitivni poremećaj imalo je 62 (62 %) ispitanika bolesnika s bubrežnim presatkom. Ispitanici s kognitivnim poremećajima bili su značajno stariji ($P=0,001$) u odnosu na bolesnike bez kognitivnih poremećaja. Ispitanici bez kognitivnih poremećaja imali su značajno višu razinu obrazovanja ($P<0,001$) i značajno višu koncentraciju hemoglobina u serumu ($P=0,05$) od ispitanika s kognitivnim poremećajima. Nije bilo značajne razlike u pojavnosti kognitivnih poremećaja u ispitanika s obzirom na spol ($P=0,71$) i osnovnu bubrežnu bolest ($P=0,08$). Ispitanici s kognitivnim poremećajima imali su značajno niže vizuospacialne sposobnosti ($P<0,001$), značajno slabiju pažnju ($P<0,001$) i slabije jezične sposobnosti ($P=0,001$), značajno slabije apstraktno mišljenje ($P=0,004$) i odgodeno prisjećanje ($P<0,001$) kao i značajno niži ukupan broj MoCA testa ($P<0,001$) u odnosu na ispitanike bez kognitivnih poremećaja. **Zaključak:** Na prevalenciju kognitivnih poremećaja u bolesnika s bubrežnim presatkom značajno je utjecala starija životna dob. Kognitivna se oštećenja moraju pravovremeno prepoznati i tretirati jer su značajan čimbenik disfunkcionalnosti bolesnika. S obzirom na značajnu pojavnost kognitivnih poremećaja u bolesnika s bubrežnim presatkom zdravstveni timovi imaju složenu zadaću razumjeti bolesnike, skrbiti o njima, podržati ih i pružiti pomoći u njihovim nastojanjima za kvalitetnijim životom.

Ključne riječi: spoznaja, poremećaj kognicije, MoCA test, transplantacija bubrega

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Robert Lovrić
Zavod za sestrinstvo „Prof. dr. sc. Radivoje Radić“
Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo
Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku
Crkvena 21
31 000 Osijek, Hrvatska
E-pošta: rlovric@fdmz.hr

UVOD

Transplantacija (TX) bubrega najbolja je metoda liječenja bolesnika u terminalnom stadiju kronične bubrežne bolesti (KBB). Transplantacija bubrega podrazumijeva uzimanje organa jedne osobe i presaćivanje u drugu osobu u svrhu njezina spašavanja ili produljenja života (1). Ako između osoba postoji genska nepodudarnost, dolazi do odbacivanja organa. Transplantacija organa od žive ili umrle osobe danas je standardan medicinski postupak zahvaljujući sve bržem razvoju i napretku medicine (1). Svi su bolesnici mogući kandi-

dati za transplantaciju ako ne postoje kontraindikacije (2). Broj se transplantacija i darovatelja organa sve više povećava, a transplantacijski programi postaju sve suvremeniji i uspješniji. Darovatelj bubrega može biti u dalnjem ili bližem srodstvu s primateljem, ili kao živi darovatelj (brat, sestra, stric, tetak) ili kadaver (umrli darovatelj). Značajan broj organa umrlih osoba lošije je kvalitete i nose određeni rizik, kao i kraći opstanak transplantiranoga bubrega (3). Pri odabiru odgovarajućeg kandidata logično je uzeti u obzir samo bolesnike s razumnom dugoročnom zdravstvenom prognozom. Međutim, određivanje tko su ti kandidati može

biti prilično složeno te može postojati inherentna pristranost da se isključe stariji bolesnici zbog pretpostavljenih loših ishoda (4,5).

Mogućnost TX bubrega za starije bolesnike u završnom stadiju bubrežne bolesti često uključuje razmatranje složenijih pitanja uključujući kognitivna oštećenja i općenito smanjen funkcionalni status, što otežava odabir odgovarajućeg kandidata (6). S obzirom na globalni fenomen povećanja broja starije populacije u porastu je i broj bolesnika koji zahtijevaju jednu od metoda nadomjesnog bubrežnog liječenja. U skladu s navedenim modificirali su se i kriteriji za TX bubrega kao i nastanak kognitivnih oštećenja (7). Kognitivna se oštećenja javljaju u 50–87 % bolesnika na dijalizi i značajno utječu na kvalitetu njihova života, stopu zapošljavanja, troškove liječenja, morbiditet i mortalitet (8,9). Bolesnici s bubrežnim presatkom kao i na kroničnom programu hemodialize (nadalje HD) imaju nekoliko čimbenika rizika za kognitivna oštećenja poput komorbiditeta, depresije i smanjene fizičke aktivnosti (10). Kognitivno oštećenje u bolesnika s bubrežnim presatkom povezano je s povećanom stopom smrtnosti (11). Pojedina istraživanja upućuju na kognitivna oštećenja, posebno u domenama verbalnog učenja, pamćenja i izvršnih funkcija u bolesnika s bubrežnim presatkom u odnosu na zdravu osobu (12). Poznavanje prevalencije kognitivnoga oštećenja važan je inicijalni korak u osmišljavanju budućih studija kako bi se procijenio klinički utjecaj kognitivnih oštećenja. Nekoliko mogućih mehanizama može objasniti kognitivni poremećaj (KP). Unatoč poboljšanju bubrežne funkcije nakon TX bubrega može doći do produženih izlaganja komorbidnim medicinskim stanjima uključujući metaboličke i vaskularne promjene povezane s bolesti bubrega (13). Promjena imunomodulacija i neurotoksičnost lijekova mogu također doprinijeti KP-u. Dok je u bolesnika na HD ozbiljnost KP-a u korelaciji s težinom poremećaja bubrega, kod bolesnika s bubrežnim presatkom nema povezanosti između glomerularne filtracije i KP-a (13,14). Dakle, etiologija KP-a u bolesnika na HD-u i bolesnika s bubrežnim presatkom ne može se pripisati nižoj razini glomerularne filtracije (15). Bolesnici na HD-u izloženi su metaboličkim i hemodinamskim promjenama koje mogu doprinijeti pojavi KP-a. Kognitivno oštećenje može imati duboke učinke na ishod TX bubrega. Stoga su neophodne redovite kontrole, uzimanje lijekova, pridržavanje uputa i suradnja sa zdravstvenim djelatnicima (16,17). Iako blaga kognitivna smetnja ne mora nužno utjecati na kvalitetu svakodnevnih životnih aktivnosti, identificiranje bolesnika s KP-om vrlo je važno jer često prethodi demenciji (18).

Pojavnost KP-a u bolesnika s bubrežnim presatkom još je uvijek značajna, pa čak i u mlađih bolesnika (18). Stoga, rezultati ovog istraživanja mogli bi dopri-

nijeti općem globalnom znanju o kognitivnom statusu bolesnika s bubrežnim presatkom i pomoći u osmišljavanju strategija usmjerenih kvalitetnjem funkciranju i životu bolesnika s kognitivnim nedostacima. Dosadašnje relevantne studije opisuju kognitivne sposobnosti bolesnika s bubrežnim presatkom temeljeći se uglavnom na opisima razlika između ograničenog broja pojedinačnih varijabli i obilježja ispitanika. Stoga, ova studija sveobuhvatnijim opisima različitih varijabli i parametara značajno doprinosi dosadašnjim saznanjima o istraživanoj temi. Primjerice, rezultati ove studije osiguravaju nove podatke o relativno slabo istraženom fenomenu povezanosti KP-a i koncentracije kreatinina u serumu u bolesnika s bubrežnim presatkom. Također, naši rezultati detektiraju važnost metode ranog otkrivanja KP-a u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Dakle, rutinsko testiranje kognitivnih sposobnosti primjenom MoCA testa superiorna je metoda za rano prepoznavanje i blagih oblika KP-a u bolesnika s bubrežnim presatkom. Navedeno značajno pridonosi ranoj identifikaciji bolesnika i uspostavi pravovremenih metoda pomoći bolesnicima s KP. Naposlijetu, dosadašnje relevantne studije rijetko opisuju specifičnosti i prednosti primjene MoCA testa u bolesnika s bubrežnim presatkom, što ova studija opisuje.

CILJ RADA

Osnovni je cilj istraživanja bio ispitati kognitivni status bolesnika s bubrežnim presatkom. U tu se svrhu dodatno ispitivalo postoje li razlike u kognitivnim sposobnostima ispitanika s obzirom na demografska obilježja, pojedine elemente MoCA testa, osnovnu bubrežnu bolest, duljinu liječenja nadomjesnom bubrežnom funkcijom te koncentraciju hemoglobina i kreatinina u serumu.

METODE RADA

Ustroj istraživanja

Istraživanje je provedeno presječno, prospективnom metodom prikupljanja podataka (20). Podatci su prikupljeni primjenom anonimnog validiranog upitnika. Ispitanici su dobровoljno ispunjavali upitnik. Ostali podatci o ispitanicima (nadomještanje bubrežne funkcije, broj TX bubrega, podatci o anemiji i kreatinatu) prikupljeni su iz medicinske dokumentacije ispitanika.

Ispitanici

Prigodni uzorak činilo je 100 ispitanika bolesnika s bubrežnim presatkom, koji su tijekom veljače i ožujka 2019. godine pregledani u Ambulanti za kontrolni pregled Zavoda za nefrologiju Kliničkoga bolničkog centra Osijek (nadale KBCO).

Instrument

Kognitivni status bolesnika s bubrežnim presatkom procijenjen je primjenom Montrealske ljestvice kognitivnih sposobnosti (MoCA test). MoCA test je validirani instrument i najčešće korišten za otkrivanje blagih kognitivnih oštećenja (19). Upitnik je sastavljen iz dvaju dijelova.

U prvom su dijelu pitanja o općim obilježjima ispitanika: ime i prezime, spol, datum rođenja i broj godina školovanja (ako ispitanik ima ≤12 godina školovanja, dodaje se 1 bod) (19).

Drugi dio upitnika obuhvaća 7 kognitivnih domena/područja:

- 1) područje *vizuospacijalnih sposobnosti* (maksimalno 5 bodova);
- 2) područje *imenovanja* (maksimalno 3 boda) i područje *pamćenja* (nije bodovano);
- 3) područje *pažnje* (maksimalno 6 bodova);
- 4) područje *jezika* (maksimalno 3 boda);
- 5) područje *apstraktnog mišljenja* (maksimalno 2 boda);
- 6) područje *odgođenog prisjećanja* (maksimalno 5 bodova);
- 7) područje *orientacije* (maksimalno 6 bodova) (19).

Maksimalan je broj bodova u upitniku bio 30, a 26 i više bodova smatralo se normalnim vrijednostima. MoCA upitnik osmišljen je 1996. godine u Kanadi. Autor upitnika je dr. Ziadom Nasreddine (McGill University, Kanada) (19). Instrument je slobodan za korištenje poglavito u istraživačke i edukativne svrhe, bez potrebnih dodatnih dopuštenja autora. Dopuštenje za primjenu imaju zaklade, sveučilišta, ordinacije, bolnice i zdravstveni djelatnici. Preveden je na 36 jezika i koristi se u više od 100 zemalja svijeta. Vrlo je učinkovit za procjenu spoznajnih stanja i kognitivnih funkcija u starijoj populaciji (19). Osmišljen je kao probirni test za otkrivanje blagih kognitivnih oštećenja (20). Vrijednost Cronbach alpha koeficijenta (0,97) ukazuje na visoku razinu pouzdanosti MoCA instrumenta.

Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su absolutnim i relativnim frekvencijama. Brojčani su podatci predstavljeni medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za ispitivanje razlike kategorijskih varijabli primijenjen je χ^2 test. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Za razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina, kada raspodjele nisu bile normalne, rabio se neparametrijski Mann-Whitneyev U test. Sve su P vrijednosti dvostrane. Za ocjenu značajnosti dobivenih rezultata odabrana je razina značajnosti $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka rabila se programska podrška SPSS (inačica 24.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) (21).

Etička načela

Za istraživanje je dobivena suglasnost Povjerenstva za etička i staleška pitanja medicinskih sestara i tehničara Kliničkog bolničkog centra Osijek (broj:R1-2228-2/2019). Svi su ispitanici dobrovoljno pristali sudjelovati u istraživanju. Ispitanici su dobili pisani Obavijest za ispitanike i Izjavu i dokument o pristanku i suglasnosti ispitanika za sudjelovanje u istraživanju što su potvrdili potpisom. Ispitanicima je tijekom i nakon istraživanja osigurana anonimnost.

REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 100 ispitanika, od kojih je 55 (55 %) muškaraca i 45 (45 %) žena. Srednja je vrijednost (medijan) dobi ispitanika bio 65,5 godina (tablica 1.).

Tablica 1.
Opća obilježja ispitanika (N=100)

| Osobitosti | Medijan (interkvartilni raspon) |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| Dob (godine) | 65,5 (58 – 73) |
| Broj godina školovanja | 12 (11 – 12) |
| Dob pri prvoj hemodijalizi (godine) | 49 (37 – 55) |
| Trajanje hemodijalize (godine) | 3 (1 – 4,75) |
| Hemoglobin u serumu (g/L) | 129 (112 – 145) |
| Kreatinin u serumu (μ mol/L) | 130 (104 – 184) |

U tablici 2. prikazana je raspodjela ispitanika s obzirom na dijagnosticirane bolesti.

Tablica 2.
Raspodjela ispitanika s obzirom na dijagnosticirane bolesti (N=100)

| Osobitost | Broj (%) |
|--------------------------|--------------------------------------|
| Osnovna bubrežna bolest | bolesti glomerula 50 (50) |
| | policistična bubrežna bolest 18 (18) |
| | dijabetes melitus 14 (14) |
| | bolesti krvožilnog sustava 10 (10) |
| | intersticijalne bolesti 7 (7) |
| | karcinom bubrega 1 (1) |
| Dijagnosticirana anemija | da 9 (9) |
| | ne 91 (91) |

S obzirom na rezultate MoCA testa, 62 (62 %) ispitanika imalo je kognitivni poremećaj (tablica 3.). Nema značajne razlike u kognitivnim sposobnostima ispitanika s obzirom na spol (tablica 4.).

Tablica 3.

Rezultati odgovora ispitanika na upitnik MoCA (N=100)

| Sposobnosti | Medijan (interkvartilni raspon) | Min. – max. | Maksimalan broj bodova |
|----------------------|---------------------------------|----------------|------------------------|
| Vizuospacijalne | 3,5 (2 - 4) | 0 - 5 | 5 |
| Imenovanje | 3 (3 - 3) | 1 - 3 | 3 |
| Pažnja | 6 (5 - 6) | 2 - 6 | 6 |
| Jezik | 3 (2 - 3) | 0 - 5 | 3 |
| Apstraktno mišljenje | 2 (2 - 2) | 0 - 2 | 2 |
| Odgodeno prisjećanje | 2 (1 - 3) | 0 - 6 | 5 |
| Orijentacija | 6 (6 - 6) | 1 - 6 | 6 |
| Ukupno | 25 (22 - 26) | 17 - 30 | 30 |

Tablica 4.

Razlike u kognitivnim sposobnostima s obzirom na spol ispitanika (N=100)

| Sposobnosti | Medijan (interkvartilni raspon) | | P* |
|----------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------|
| | Muško (n = 55) | Žensko (n = 45) | |
| Vizuospacijalne | 4 (2 - 4) | 4 (3 - 4) | 0,80 |
| Imenovanje | 3 (3 - 3) | 3 (3 - 3) | 0,91 |
| Pažnja | 6 (5 - 6) | 6 (5 - 6) | 0,75 |
| Jezik | 3 (2 - 3) | 3 (3 - 3) | 0,71 |
| Apstraktno mišljenje | 2 (2 - 2) | 2 (2 - 2) | 0,99 |
| Odgodeno prisjećanje | 2 (1 - 3) | 2 (1 - 3) | 0,57 |
| Orijentacija | 6 (6 - 6) | 6 (5 - 6) | 0,08 |
| Ukupno | 25 (22 - 26) | 25 (21,5 - 28) | 0,79 |

*Mann-Whitneyjev test

Ispitanici s KP-om u odnosu na ispitanike bez KP-a imali su značajno niže vizuospacijalne sposobnosti (Mann-Whitneyjev U test, $P < 0,001$), slabiju pažnju (Mann-Whitneyjev U test, $P < 0,001$), niže jezične sposobnosti (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,001$), slabije apstraktno mišljenje (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,004$), slabije odgodeno prisjećanje (Mann-Whitneyjev U test, $P < 0,001$) te niži ukupan zbroj MoCA testa (Mann-Whitneyjev U test, $P < 0,001$) (tablica 5).

Tablica 5.

Razlike u kognitivnim sposobnostima s obzirom na (ne) postojanje kognitivnog poremećaja (N=100)

| Sposobnosti | Medijan (interkvartilni raspon) | | P* |
|----------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | Kognitivni poremećaj (n = 62) | Bez kognitivnog poremećaja (n = 38) | |
| Vizuospacijalne | 2 (1 - 4) | 4 (4 - 5) | < 0,001 |
| Imenovanje | 3 (3 - 3) | 3 (3 - 3) | 0,09 |
| Pažnja | 5 (5 - 6) | 6 (6 - 6) | < 0,001 |
| Jezik | 2 (2 - 3) | 3 (2 - 3) | 0,001 |
| Apstraktno mišljenje | 2 (1 - 2) | 2 (2 - 2) | 0,004 |
| Odgodeno prisjećanje | 1 (0 - 2) | 3 (2 - 4) | < 0,001 |
| Orijentacija | 6 (6 - 6) | 6 (6 - 6) | 0,20 |
| Ukupno | 23 (21 - 25) | 28 (26 - 29) | < 0,001 |

*Mann - Whitneyjev test

Nema značajne razlike u pojavnosti KP-a s obzirom na spol, vrstu dijalize, osnovnu bubrežnu bolest i anemiju (tablica 6). Ispitanici s KP-om odnosu na ispitanike bez KP-a značajno su stariji (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,001$), imaju značajno manje godina školovanja (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,001$) i značajno nižu koncentraciju hemoglobina u serumu (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,05$) (tablica 7).

Tablica 6.

Razlike u pojavnosti kognitivnog poremećaja s obzirom na spol i osnovnu bolest (N=100)

| Obilježje (broj ispitanika) | Broj (%) ispitanika | | P* |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|------|
| | Kognitivni poremećaj (n = 62) | Bez kognitivnog poremećaja (n = 38) | |
| Spol | | | |
| Muški (n = 55) | 35 (56) | 20 (53) | 0,71 |
| Ženski (n = 45) | 27 (44) | 18 (47) | |
| Osnovna bubrežna bolesti | | | |
| Dijabetes (n = 14) | 10 (16) | 4 (10) | 0,08 |
| Bolesti srčanožilnog sustava (n = 10) | 7 (11) | 3 (8) | |
| Bolesti glomerula (n = 50) | 34 (55) | 16 (42) | |
| Intersticijalne bolesti (n = 7) | 5 (8) | 2 (5) | |
| Policistična bubrežna bolest (n = 18) | 6 (10) | 12 (32) | |
| Karcinom bubrega (n = 1) | 0 (0) | 1 (3) | |

*χ² test

Tablica 7.

Razlike u dobi i razini obrazovanja, trajanju HD, koncentraciji hemoglobina i kreatinina u serumu s obzirom na pojavnost kognitivnog poremećaja (N=100)

| Obilježje | Medijan (interkvartilni raspon) | | P* |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | Kognitivni poremećaj (n = 62) | Bez kognitivnog poremećaja (n = 38) | |
| Dob ispitanika (godine) | 61 (52 - 70) | 56,5 (43 - 62) | 0,001 |
| Broj godina školovanja | 12 (8 - 12) | 12 (12 - 15) | < 0,001 |
| Trajanje HD (godine) | 3 (2 - 5) | 2 (1 - 4) | 0,19 |
| Hemoglobin u serumu (g/l) | 124,5 (110 - 146) | 139 (117 - 148,5) | 0,05 |
| Kreatinin u serumu ($\mu\text{mol/l}$) | 136 (105 - 189) | 123,5 (101 - 161) | 0,20 |

*Mann -Whitneyev test

RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja upućuju na značajnu pojavnost (62 %) KP-a u bolesnika s bubrežnim presatkom. Ovi su rezultati u skladu s istraživanjem provedenim u SAD-u u kojem je starija životna dob u 67 % ispitanika s bubrežnim presatkom bila najznačajniji prediktor razvoja KP-a, demencije i Alzheimerove bolesti (22). Za bolesnike s demencijom rizik od gubitka presatka bio je 43,1 %, a rizik od smrtnosti čak 55,7 % (22). Navedeno upućuje kako stariji bolesnici s bubrežnim presatkom imaju visok rizik za razvoj demencije i Alzheimerove bolesti, što značajno utječe na održivost bubrežnog presatka (23). U ovom je istraživanju medijan dobi ispitanika iznosio 65,5 godina što dodatno objašnjava značajnu pojavnost KP-a. U današnje je vrijeme pojavnost KP-a u porastu u skladu sa socijalnim i demografskim promjenama i globalnim fenomenom starenja populacije. U ovom je istraživanju 14 ispitanika imalo dijabetes, a od njih je deset imalo KP, što je dobar poticaj za buduća istraživanja.

Istraživanje provedeno 2013. godine u Brazilu opisuje kako je 90,8 % ispitanika starijih ljudi bilo na HD-u, od kojih je 31,4 % bilo u dobi od ≥ 65 godina (24). Vrijeme liječenja primjenom HD-e bilo je između dvije i 25 godina (24). U sličnom istraživanju provedenom u Novom Zelandu, na 109 ispitanika, srednja je dob ispitanika bila 71 godinu od čega je 109 bilo lijećeno primjenom HD-e, a 60 peritonejskom dijalizom. Od ukupnog broja ispitanika 70 % je dijализirano duže od jedne godine u trenutku provođenja istraživanja, 34 % između jedne i tri godine, a 37 % bilo je na HD-i dulje od tri godine (24). Navedeno upućuje kako je sve zastupljenija populacija bolesnika koji počinju liječenje HD-om u starijoj dobi (25). Kod starijih osoba treba uzeti u obzir sve čimbenike rizika povezane s HD-om

kao i prisutnost bolesti i specifičnih obilježja starenja kao što su višestruke komorbidnosti, povećano korištenje zdravstvenih usluga i visoka stopa hospitalizacije (26). U ovom su istraživanju ispitanici s KP-om imali značajno više godina pri prvoj HD. Kako je prethodno spomenuto, populacija je sve starija i bolesnija kada kognitivne funkcije slabe i povećava se potreba za nadomjesnim bubrežnim liječenjem. Kognitivne bi se funkcije trebale u bolesnika na kroničnom programu HD-u često testirati, kako bi se što ranije uočila kognitivna oštećenja i imao uvid u KP. U ovom istraživanju nije bilo značajne povezanosti trajanja liječenja HD-om i pojavnosti KP-a. Navedeno se može tumačiti činjenicom da ispitanici nisu vremenski dugo liječeni tom vrstom nadomjesnog bubrežnog liječenja i nisu stigli razviti određene posljedice HD-a, koje bi inače utjecale na kognitivne funkcije.

U ovom je istraživanju anemija utvrđena u samo 9 % ispitanika. To možemo objasniti kvalitetnom zdravstvenom skrbi, uredovnim kontrolama, pridržavanjem dobivenih uputa te dobrom suradnjom, titranjem eritropoetina i edukacijom bolesnika. Nije bilo značajne razlike u pojavnosti anemije s obzirom na KP, ali su bolesnici bez KP-a imali značajno višu koncentraciju hemoglobina u serumu što se može tumačiti kako niža koncentracija hemoglobina uzrokuje smanjen dotok kisika u mozak, a to dodatno utječe na KP. Primjerice, rezultati jednog četverogodišnjeg istraživanja koje je uključivalo 226 bolesnika s bubrežnim presatkom pokazali su kako su niža razina hemoglobina i dijagnosticirana anemija nakon TX bubrega bili značajno povezani s višom stopom smrtnosti, padom glomerularne filtracije te smanjenom funkcijom bubrežnog presatka (27,28).

Rezultati studije koju su proveli Tiffin i suradnici 2014. godine upućuju kako su bolesnici liječeni kroničnim programom HD imali lošije rezultate MoCA testa u odnosu na bolesnike koji nisu liječeni navedenim programom (29). Istaknuti su deficiti bili u području izvršnih funkcija, jezične sposobnosti i kratkoročnom pamćenju. U navedenoj studiji ispitanicima su najzajhtjevniji zadaci bili ponavljanje rečenica, fluentnost, odgođeno pamćenje i apstraktno mišljenje (29). Također, nije bilo značajne razlike između ispitanika u područjima imenovanja, pažnje, vizuospatialnih sposobnosti, oduzimanju, te vremenskoj i prostornoj orientiranosti (29). S obzirom na pojedina područja MoCA testa, između ispitanika s KP-om i bez KP-a u ovom su istraživanju utvrđene značajne razlike u pet područja, osim u područjima *imenovanja* i *orientacije*. Slične rezultate navode i druga istraživanja (30). Razlog mogu biti jednostavnost zadataka u navedenim područjima što su ispitanici i potvrdili tijekom ispunjavanja testa. Ispitanici s KP-om imali su značajno lošije rezultate u području vizuospatialnih/

izvršnih sposobnosti jer se od njih očekivalo samostalno crtanje i samostalniji ručni rad. Zbog tremora ruku pojedinih ispitanika ti su zadaci za njih bili zahtjevnići. Kada je u pitanju područje pažnje, nedostajalo im je koncentracije, a u području jezične sposobnosti, kada su ispitanici u određenom razdoblju morali navesti što više riječi, pojavile su se poteškoće. Ovakve rezultate potvrđuje i druga studija (31). Rezultati za područje apstraktnoga mišljenja u ovom istraživanju mogu se tumačiti nedostatkom logičkog odnosno induktivnog razmišljanja u ispitanika koje je inače potrebno za apstraktno rezoniranje. Također, i za element odgođenog prisjećanja pamćenje je ključna stavka. S obzirom na to da je pojavnost KP-a u ovom istraživanju značajna, rezultati su na neki način očekivani.

Kurella u svojem istraživanju iz 2005. godine opisuje povezanost kognitivnog oštećenja i funkcije bubrega s vrijednostima kreatinina u serumu bolesnika liječenih primjenom HD-a (15). U navedenom je istraživanju povišena koncentracija serumskog kreatinina bila povezana s visokim rizikom za razvoj KP u 37 % ispitanika (15). U ovom istraživanju nije bilo značajne razlike u koncentraciji serumskog kreatinina s obzirom na prisutnost KP-a. Međutim, studija Daveya i sur. provedena 2013. godine opisuje korelaciju niže razine kognitivnih sposobnosti s pogoršanjem funkcije bubrega, odnosno smanjenom brzinom glomerularne filtracije (14). To se može objasniti činjenicom da su ispitanici bolesnici s bubrežnim presatkom, a TX bubrega jedna je od najboljih metoda bubrežnog nadomjesnog liječenja. Dodatno, navedeno doprinosi i dobro regulirana glomerularna filtracija, a time i uredna bubrežna funkcija. Povezanost KP-a i koncentracije kreatinina u serumu u bolesnika s bubrežnim presatkom još uvijek je slabo istražen fenomen (32).

Činjenica je kako postoji povezanost normalnog starenja s promjenama kognitivnih funkcija koje nisu patološke, odnosno nisu nužno indikativne za KP. Naime, ponekad je ograničena kognitivna funkcija povezana s povećanim rizikom od demencije (33). Suptilne kognitivne promjene, koje se mogu otkriti i prije nego se utvrde blaga kognitivna oštećenja, mogu predvidjeti buduću demenciju (33). Pojedine intervencije poput poticanja mentalnih aktivnosti odraslih ljudi mogu značajno reducirati i izbjegći rizik od KP-a. Poticanje mentalnih radnji može biti učinkovit način održavanja dobre kognitivne funkcije. Kognitivni trening uključuje niz standardiziranih zadataka namijenjenih vježbanju mozga na različite načine. Starijim se osobama preporučuje čitati, rješavati križaljke, upisati tečaj jezika te izraziti svoju kreativnost uz cjeloživotno obrazovanje. Programi kognitivnog treninga često se isporučuju računalno ili putem mobilne tehnologije što omogućuje njihovo rješavanje iz vlastitoga doma. Sve se češće nude i u komercijalnim paketima koji se

oglašavaju široj populaciji. No, ključno je pitanje je li kompjuterizirani način kognitivnog treninga učinkovit za osobe srednje ili starije životne dobi (34). Može se zaključiti kako je to individualna kategorija svakog pojedinca, ovisna o razini motivacije i interesa. Također, nameće se pitanje koliko obrazovanje utječe na kognitivne funkcije ljudi. Tako studija iz 2014. godine, provedena u Maroku na 108 dijaliziranih bolesnika, metodom multivarijatne analize indicira na značajnu povezanost niske razine obrazovanja i anemije sa pojavnosti KP-a (35). Autori također konstatiraju kako je obrazovanje jedan od zaštitnih čimbenika KP-a (35). U ovom su istraživanju ispitanici s više godina obrazovanja bili značajno više bez KP-a, što upućuje na moguću povezanost procesa učenja i pojavnosti KP-a. Različite mentalne aktivnosti utječu na strukturu mozga i razvoj neuronskih veza te tako poboljšavaju kognitivnu funkciju (34). Također, treba napomenuti kako su ispitanici bez KP-a imali i višu koncentraciju hemoglobina u serumu koji inače poboljšava oksigenaciju tkiva i pozitivno utječe na kognitivne funkcije. Kako bi se shvatila važnost i pojavnost KP-a, potrebno je spoznati značajan utjecaj KP-a na svakodnevne aktivnosti bolesnika, njihovu socijalnu prilagodbu i činjenicu da KP mogu biti i prediktor smrtnosti (36). TX bubrega ima mnogo prednosti u usporedbi s drugim oblicima nadomjesnog bubrežnog liječenja, no ima i ograničenja. Trajanje liječenja dijalizom, starija životna dob, terapija lijekovima i druge popratne bolesti mogu utjecati na kognitivne funkcije bolesnika. Zdravstveni profesionalci moraju uzeti u obzir sve navedene čimbenike i pružati bolesnicima individualnu potporu u dugotrajnom procesu njihove zdravstvene skrbi. Stoga, kako bi ishod zdravstvene skrbi bio bolji, kognitivna se oštećenja moraju pravovremeno prepoznati i tretirati jer su važan čimbenik disfunkcionalnosti bolesnika. S obzirom na značajnu pojavnost KP-a u bolesnika s bubrežnim presatkom zdravstveni profesionalci imaju složenu zadaću razumjeti bolesnike, skrbiti o njima, podržati ih i pružiti pomoć u njihovim nastojanjima za kvalitetnijim životom.

ZAKLJUČCI

Rezultati istraživanja upućuju na visok stupanj pojavnosti oslabljenih kognitivnih sposobnosti u bolesnika s bubrežnim presatkom, bez značajne razlike s obzirom na spol i osnovnu bubrežnu bolest.

Kognitivne poremećaje imalo je 62 % ispitanika. Ispitanici s KP-a su značajno starije dobi od ispitanika bez KP-a, imaju značajno manje godina školovanja, niže vizuospacialne i jezične sposobnosti, slabije apstraktno mišljenje i odgođeno prisjećanje, niži ukupni broj MoCA testa te značajno nižu koncentraciju hemoglobina u serumu.

L I T E R A T U R A

1. Bašić-Jukić N, Kaštelan Ž. i sur. Transplantacija bubrega. Zagreb: Medicinska naklada, 2016.
2. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vučelić B. Interna medicina. 3. izd. Zagreb: Naklada Ljevak d.o.o., 2003.
3. Morris PJ, Knechtle SJ. Kidney transplantation: principles and practice. 6 izd. Philadelphia: Saunders, 2008; 33-63.
4. Mihaly S, Bakos P, Marton J. Present situation of transplant coordinators in Europe. Organs, tissues and cells 2009; 12: 29-34.
5. Lonning K, Midtvedt K, Bernklev T i sur. Changes in health-related quality of life in older candidates waiting for kidney transplantation. Nephrology 2018; 23(10): 948-56.
6. Concepcion BP, Forbes RC, Schaefer HM. Older candidates for kidney transplantation: Who to refer and what to expect? World J Transplant 2016; 6(4): 650-57.
7. Knoll GA. Kidney transplantation in the older adult. Am J Kidney Dis 2013; 61(5): 790-7.
8. Pederson KP, Foley S. Cognitive impairment in peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 2011; 57(4): 612-20.
9. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. Neurology 2006; 67(2): 216-23.
10. Ham EC, Kooman JP, Schools AM. Similarities in skeletal muscle strength and exercise capacity between renal transplant and hemodialysis patients. Am J Transplant 2005; 5(8): 1957-65.
11. Sharma A, Yabes J, Mawed Al. Impact of cognitive function change on mortality in renal transplant and end-stage renal disease patients. Am J Nephrol 2016; 44(6): 462-72.
12. Gelb S, Shapiro RJ, Hill A, Thornton WL. Cognitive outcome following kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 2008; 23(3): 1032-38.
13. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in kidney disease. J Am Geriatr Soc 2004; 52(11): 1863-69.
14. Davey A, Elias MF, Robbins MA, Seliger SL, Dore GA. Decline in renal functioning is associated with longitudinal decline in global cognitive functioning, abstract reasoning and verbal memory. Nephrol Dial Transplant 2013; 28(7): 1810-19.
15. Kurella M, Chertow GM, Fried LF i sur. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging and body composition study. J Am Soc Nephrol 2005; 16(7): 2127-33.
16. Jindal RM, Joseph JT, Morris MC, Santella RN, Baines LS. Noncompliance after kidney transplantation: a systematic review. Transplant Proc 2003; 35(8): 2868-72.
17. Garcia MF, Bravin AM, Garcia PD. Behavioral measures to reduce nonadherence in renal transplant recipients: a prospective randomized controlled trial. Int Urol Nephrol 2015; 47(11): 1899-1905.
18. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG. Prevalence of cognitive impairment with or without dementia in the United States. Ann Intern Med 2008; 148(6): 427-34.
19. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V. The Montreal cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005; 53(4): 695-99.
20. Ciesielska N, Sokolowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people age over 60? Meta-analysis. Psychiatr Pol 2016; 50(5): 1039-52.
21. Bilić Zulle L, Đogaš Z, Grčević D i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2013.
22. McAdams-De Marco M, Bae S, Chu N i sur. Dementia and Alzheimer's Disease among Older Kidney Transplant Recipients. J Am Soc Nephrol 2017; (28): 1575-83.
23. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. N Engl J Med 2010; (362): 329-44.
24. Debone MC, Pedruncci EDSN, Candido MDCP, Marques S, Kusumota L. Nursing diagnosis in older adults with chronic kidney disease on hemodialysis. Rev Bras Enferm 2017; 70(4): 800-5.
25. Orlandi FS, Gesualdo GD. Assessment of the frailty level of elderly people with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. Acta Paul Enferm 2014; 27(1): 29-34.
26. Sorenson EP, Sarnak MJ, Tighiouart H. The kidney disease quality of life cognitive Function subscale and cognitive performance in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2012; 60(3): 417-26.
27. Gafer-Gvili A, Ayalon-Dangur I, Cooper L i sur. Posttransplantation anemia in kidney transplant recipients: A retrospective cohort study. Medicine.2017; 96(32): 7735-43.
28. Gafer-Gvili A, Gafer U. Posttransplantation Anemia in Kidney Transplant Recipients. Acta Haematol 2019; 142(1): 37-43.
29. Tiffin-Richards FE, Costal A. S, Holschbach B i sur. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - A Sensitive Screening Instrument for Detecting Cognitive Impairment in Chronic Hemodialysis Patients. Plos One 2014; 10: 1-9.
30. Perez-Saez MJ, Arcos E, Comas J, Crespo M, Lloveras J, Pascual J; Catalan Renal Registry Committee. Survival Benefit From Kidney Transplantation Using Kidneys From Deceased Donors Aged \geq 75 Years: A Time – Dependent Analysis. Am J Transplant 2016; 16(9): 2724-33.
31. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson PJ. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. Kidney Int 2002; 62: 311-18.
32. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461-70.

33. Chu NM, Gross AL, Shaffer AA i sur. Frailty and Changes in Cognitive Function after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(2): 336-45.
34. Gates NJ, Rutjes AW, DiNisio M i sur. Computerised cognitive training for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in midlife. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2019; 13: 3.
35. Fadilia W, Adlounia A, Louhab N, Allaha Habib M, Kissanib N, Laouada I. Prevalence and risk factors of cognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Aging Ment Health* 2014; 18(2): 207-11.
36. Griva K, Stygall J, Hankins M, Davenport A, Harrison M. Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 693-703.

S U M M A R Y

ASSESSMENT OF COGNITIVE FUNCTIONS IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS AT OSIJEK UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE

M. KRAMARIĆ¹, R. LOVRIĆ²

¹*Department of Nephrology, Osijek University Hospital Centre, Osijek;* ²*Prof. Radivoje Radić Nursing Institute, Faculty of Dental Medicine and Health, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Osijek, Croatia*

Aim: The aim was to investigate cognitive status of kidney transplant patients. **Methods:** This cross-sectional study included 100 kidney transplant patients treated at Department of Nephrology, Osijek University Hospital Centre, 55 (55%) men and 45 (45%) women, median age 65.5 (IQR 58-73). The validated Montreal Cognitive Assessment scoring (MoCA test) was applied to evaluate cognitive status in kidney transplant patients. Data were additionally collected from the patient medical records. The SPSS v. 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical software was used. **Results:** Cognitive impairment was prevalent in as many as 62 (62%) kidney transplant patients. The patients with cognitive impairment were much older ($p=0.001$) compared to patients without cognitive impairment. The patients without cognitive impairment had completed significantly higher levels of education ($p<0.001$) and had a significantly higher serum hemoglobin concentration ($p=0.05$) than patients with cognitive impairment. There was no significant difference in the incidence of cognitive impairment according to gender ($p=0.71$) and renal disease ($p=0.08$). The patients with cognitive impairment had significantly lower visuospatial abilities ($p<0.001$), significantly lower attention span ($p<0.001$) and poorer language abilities ($p=0.001$), significantly poorer abstract thinking ($p=0.004$) and delayed recall ($p<0.001$), and a significantly lower total MoCA test score ($p<0.001$) compared to patients without cognitive impairment. **Conclusion:** Age is a significant factor in the prevalence of cognitive impairment in kidney transplant patients, i.e. the occurrence of cognitive impairment increases significantly with increase in patient age. Early recognition and detection of specific symptoms that indicate the risk of cognitive problems should be emphasized as important issues in nursing practice because these symptoms can cause further complications. Accordingly, the significance and seriousness of cognitive impairment should be kept in mind, along with the consequences it may cause.

Key words: cognition, cognition disorder, MoCA test, kidney transplant patients

POVEZANOST DJEČJIH ONKOLOŠKIH BOLESTI SA PSIHOSESIJALNIM FUNKCIONIRANJEM OBITELJI

MONIKA BIJUKLIĆ¹, KATARINA DODIG ĆURKOVIĆ^{1,2,3}

¹Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Osijek; ²Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek; ³Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za dječju i adolescentnu psihijatriju, Osijek, Hrvatska

Uvod: Kronične bolesti, poput tumora u dječjoj dobi, ne utječu samo na cijelokupan život djeteta/pacijenta, već imaju značajan negativan utjecaj na cijelokupno funkcioniranje obitelji. Pri dijagnosticiranju tumora cijeli je obiteljski sustav funkcioniranja suočen s novim stresorima i novim zahtjevima. To uključuje brojne izazove u društvenim odnosima, dnevnoj rutini, zaposlenju i finansijskom pitanju. Obiteljska sposobnost da se nosi s raznim stresorima i nesigurnosti povezane s dijagnozom djeteta utječu na kvalitetu života djeteta. Cilj ovoga istraživanja jest ispitati utjecaj dječijih onkoloških bolesti na psihosocijalno funkcioniranje obitelji s obzirom na dob, spol i bračni status ispitanika. **Metode:** Ispitanici su roditelji djece, jedan ili oba ako su oba prisutna, oboljele od onkoloških bolesti, te se liječe u Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek i Zavodu za hematologiju i onkologiju "Dr. Mladen Ćepulić" Klinike za dječje bolesti u Zagrebu. Podatci su prikupljeni anonimnim samoučenskim upitnikom "PedsQL-2.0-Family Impact Module" u kojem su ispitanici zaokruživali odgovore koji se na njih odnose u protekla četiri tjedna. Anketni upitnik sastojao se od ukupno 8 varijabli, odnosno 36 pitanja/tvrđnji. Statistička značajnost određena je s $p<0,05$. **Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 39 ispitanika. Analiza rezultata anketnog upitnika pokazala je kako su razine značajnosti za postavljene varijable iznosile redom: fizičko zdravlje ($p=0,864$), emocionalno zdravlje ($p=0,354$), društvene aktivnosti ($p=0,490$), mentalni zamor ($p=0,882$), komunikacija ($p=0,382$), briga ($p=0,149$), svakodnevne aktivnosti ($p=0,207$) te odnosi u obitelji ($p=0,422$). **Raspisava:** Rezultati provedenog istraživanja pokazali su kako ne postoji statistički značajna razlika u psihosocijalnom funkcioniranju roditelja oboljele djece tijekom proteklih četiri tjedana u aspektima fizičkog zdravlja i aktivnosti, emocionalnog zdravlja, društvenih aktivnosti, mentalnog zamora, komunikacije te briga. Utvrđeno je kako nemaju značajnijih poteškoća u navedenim područjima te njihovo funkcioniranje u svakom pojedinom aspektu nije značajno narušeno. Također, nije pronađen ni statistički značajan podatak koji bi upućivao na poteškoće u psihosocijalnom funkcioniranju cijele obitelji tijekom proteklih četiri tjedana. **Zaključak:** Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata možemo zaključiti kako dječja onkološka bolest ne utječe značajno na psihosocijalno funkcioniranje obitelji koje su sudjelovale u istraživanju.

Ključne riječi: obitelj, onkološka bolest, psihosocijalno funkcioniranje

Adresa za dopisivanje: Monika Bijuklić, mag. med. techn.
Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku
Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo
Crkvena 21
31 000 Osijek, Hrvatska
E-pošta: bijuklicmonika@gmail.com

UVOD

Maligne bolesti dječje dobi, s incidencijom koja iznosi oko 140 na milijun djece godišnje, čine približno 1 % svih novodijagnosticiranih maligniteta (1). Kronične bolesti, poput tumora u dječjoj dobi, ne utječu samo na cijelokupan život djeteta/pacijenta, već imaju značajan negativan utjecaj na cijelokupno funkcioniranje obitelji. Pri dijagnosticiranju tumora cijeli obiteljski

sustav funkcioniranja suočen je s novim stresorima i novim zahtjevima. Obiteljska sposobnost da se nosi s raznim stresorima i nesigurnosti povezane s dijagnozom djeteta utječu na kvalitetu života djeteta. Najveći porast incidencije malignih tumora s obzirom na dob primjetan je tijekom ranog djetinjstva i adolescencije. Zbog procesa rasta, razvoja i stanične diferencijacije primjetna je povećana incidencija onkoloških bolesti tijekom prvih 12 mjeseci života (2). Kao najčešće vrste

u svijetu navode se leukemije, limfomi, tumori mozga i tumori kostiju (3). Prema podatcima Registra za rak u Republici Hrvatskoj od zločudnih bolesti posljednjih je desetak godina prosječno oboljevalo 112, a umiralo 21 dijete u dobi od 0 do 14 godina, te oboljevalo 167, a umrlo 35 djece u dobi od 0 do 19 godina (4).

Obitelj je kolijevka čovjeka i čovječanstva (5). Struktura obitelji je nevidljivi skup funkcionalnih zahtjeva koji uvjetuje načine interakcije među članovima obitelji (6). Osnovni i najvažniji zadatak obitelji je da potpomogne zdrav razvoj svih njezinih članova (7). Tijekom procesa liječenja roditelji djece oboljele od onkološke bolesti suočavaju se s mnoštvom stresora. Od njih se zahtijeva da organiziraju liječničke preglede, pravovremeno hrane dijete i primjenjuju terapiju. Nalaze se u novonastaloj situaciji te su u stanju šoka i osjećaju se nemoćno. Ispoljavaju osjećaje krivnje, ljutnje, tuge i tjeskobe. Suočavaju se s pitanjem neizvjesnosti i preživljavanja te su često izloženi događajima koji izazivaju psihološki stres poput promatranja djeteta koje je u boli. Također, to uključuje brojne druge izazove u društvenim odnosima, dnevnoj rutini, zaposlenju i financijskom pitanju. Roditeljska sposobnost suočavanja s dječjom onkološkom bolešću može uvelike ovisiti i o potpornoj skrbi koju dobivaju od zdravstvenih djelatnika, članova obitelji, prijatelja, vjerskih vođa i dostupnih emocionalnih, socijalnih i zdravstvenih potpornih izvora. Dob, spol, osobnost, kultura, religija, razina obrazovanja, socioekonomski status i dostupnost informacija uvelike utječu na sposobnost roditeljskog razumijevanja i suočavanja s onkološkom bolešću djeteta. Mehanizmi suočavanja koje rabe roditelji uključuju poricanje, izbjegavanje i povlačenje. Isto tako, imati dijete koje je oboljelo od onkološke bolesti može uzrokovati obiteljski nesklad, nestabilnost u zapošljavanju, nestabilnost braka roditelja te tjelesne i psihološke zdravstvene probleme poput posttraumatskog stresnog poremećaja. Razina samoeffikasnosti roditelja, povjerenje u sposobnost da se nosi s bolešću djeteta te osjećaj korisnosti u djetetovoj skrbi može utjecati na neposredno i dugoročno psihosocijalno blagostanje.

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovoga istraživanja jest ispitati utjecaj dječjih onkoloških bolesti na psihosocijalno funkcioniranje obitelji. Specifični podciljevi usmjereni su na sljedeće:

1. Ispitati utjecaj dječje onkološke bolesti na fizičko zdravlje i aktivnosti roditelja s obzirom na njihovu dobu, spol i bračni status;

2. Ispitati utjecaj dječje onkološke bolesti na emocijano zdravlje roditelja s obzirom na njihovu dobu, spol i bračni status;
3. Ispitati utjecaj dječje onkološke bolesti na društvene aktivnosti roditelja s obzirom na njihovu dobu, spol i bračni status;
4. Ispitati utjecaj dječje onkološke bolesti na mentalni zamor roditelja s obzirom na njihovu dobu, spol i bračni status;
5. Ispitati utjecaj dječje onkološke bolesti na komunikaciju roditelja s drugim osobama s obzirom na njihovu dobu, spol i bračni status;
6. Ispitati utjecaj dječje onkološke bolesti na stvaranje dodatnih briga roditelja s obzirom na njihovu dobu, spol i bračni status;
7. Ispitati utjecaj dječje onkološke bolesti na svakodnevne aktivnosti cijele obitelji;
8. Ispitati utjecaj dječje onkološke bolesti na odnose u obitelji.

METODE

Ispitanici su roditelji djece, jedan ili oba, ako su prisutni, oboljele od onkoloških bolesti, a koja se liječe u Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek i Zavodu za hematologiju i onkologiju "Dr. Mladen Ćepulić" Klinike za dječje bolesti u Zagrebu. U Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek anketirani su ispitanici koji su došli na kontrolni pregled s oboljelim djetetom tijekom srpnja, dok su ispitanici u Zavodu za hematologiju i onkologiju "Dr. Mladen Ćepulic" Klinike za dječje bolesti Zagreb bili roditelji koji su s oboljelim djetetom dolazili u dnevnu bolnicu tijekom studenoga.

Pri prikupljanju podataka rabio se standardizirani anketni upitnik dobiven na hrvatskom jeziku pod nazivom "PedSQL-2.0-Family Impact Module" autora JW Varnija. Za korištenje anketnim upitnikom dobivena je dozvola autora, kao i dozvola organizacije "Map Research Trust" koja je trenutni vlasnik anketnog upitnika. Upitnik se sastoji od ukupno 36 stavki podijeljenih na osam posebnih područja istraživanja. Prvih šest područja odnose se na funkcioniranje roditelja, odnosno na to koliko je roditelj koji ispunjava anketu imao problema zbog zdravlja svoga djeteta unatrag četiri tjedna u područjima: 1. fizičkog zdravlja i aktivnosti (6 stavki), 2. emocionalnog zdravlja (5 stavki), 3. društvenih aktivnosti (4 stavke), 4. mentalnog zamora (5 stavki), 5. komunikacije (3 stavke) i 6. briga (5 stavki). Sljedeća dva područja odnose se na funkcionira-

nje cijele obitelji, odnosno na to koliko je cijela obitelj imala problema u pojedinim područjima unatrag četiri tjedna. Navedena su područja: 7. svakodnevne aktivnosti (3 stavke) i 8. odnosi u obitelji (5 stavki). Ispitanici su odgovarali pomoću Likertove ljestvice 0-4, gdje je 0 označavala nepostojanje problema, a 4 ozbiljan problem. Primijenjen je i anketni upitnik s demografskim podatcima (dob, spol, bračno stanje, broj članova obitelji, razina obrazovanja, radni odnos, broj djece, broj oboljele djece, skrbništvo nad djetetom, naziv bolesti od koje dijete boluje, dob oboljelog djeteta, koliko dugo boluje, naziv ustanove/bolnice u kojoj se dijete liječi). Svi ispitanici dobili su obavijest o istraživanju te su svojim potpisom izrazili suglasnost sudjelovanja.

Kategorijski su podatci predstavljeni apsolutnom frekvencijom i postotcima. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirane su Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina, koje su odstupale od normalne raspodjele, analizirane su Studentovim t-testom. Razlike između više od dviju skupina ispitane su pomoću jednosmjernog ANOVA testa. Razina statističke značajnosti određena je s $p<0,05$. Podatci su statistički obrađeni računalnim programom SPSS (inačica 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) (8).

REZULTATI

Deskriptivni podatci uzorka ukazuju kako je u istraživanju sudjelovalo ukupno 39 (100,0 %) ispitanika, od kojih je 14 (35,9 %) ženskog te 25 (64,1 %) muškog spola. Prema dobi ispitanika, najmlađa osoba imala je 24 godine, dok je najstariji ispitanik imao 64 godine. Aritmetička sredina dobi iznosila je 44,77. Najveći broj ispitanika je u braku - 36 (92,3 %). Prema stupnju obrazovanja najviše ispitanika ima završenu srednju stručnu spremu, 21 (64,5 %), dok je najmanje ispitanika sa završenom višom stručnom spremom - 6 (15,4 %). U radnom odnosu je 74,4 % ispitanika. Najviše ispitanika 17 (43,6 %) ima dvoje djece, dok samo dvoje ispitanika (5,1 %) ima više od četvero djece. Prema broju oboljele djece, 38 (97,4 %) ispitanika ima jedno oboljelo dijete, a samo jedan ispitanik (2,6 %) ima dvoje djece oboljele od onkološke bolesti. Demografski podatak roditeljskog statusa pokazao je kako je 37 (94,9 %) ispitanika biološki roditelj, a dvoje (5,1 %) su zakonski skrbnici oboljelom djetetu/djeci. Prema dobi oboljelog djeteta izraženoj u mjesecima, najmlađe dijete imalo je 7 mjeseci, dok je najstarije dijete imalo

240 mjeseci (20 godina), a aritmetička sredina iznosila je 99,31 mjeseci. Prema navedenim podatcima i Kolmogorov-Smirnovljevom testu varijabla dobi djeteta normalno je distribuirana, $p>0,05$. Najmanja duljina trajanja bolesti djeteta izražena u mjesecima iznosila je 1 mjesec, dok je najduže vrijeme bolesti iznosilo 240 mjeseci s aritmetičkom sredinom od 20,18 mjeseci (1,6 godina) te prema Kolmogorov-Smirnovljevom testu navedena varijabla nije normalno distribuirana ($p<0,01$). Najveći broj oboljele djece, 34 (87,2 %), liječi se u Zavodu za hematologiju i onkologiju "Dr. Mladen Čepulić" Klinike za dječje bolesti Zagreb, a 5 (12,8 %) djece liječeno je u Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek. Najčešće onkološke bolesti od koje su djeca bolovala su sarkomi 17 (37,5 %) i gliomi 7 (17,5 %).

Deskriptivni podatci varijable fizičko zdravlje i aktivnost roditelja s obzirom na spol i bračni status pokazuju kako statistička značajnost varijable prema spolu nije pronađena (Studentov t-test, $p=0,834$, $p=0,844$), kao ni prema bračnom statusu (Studentov t-test, $p=0,168$, $p=0,131$). Također, podatci varijable emocionalno zdravlje roditelja s obzirom na spol i bračni status pokazuju kako nije pronađena statistička značajnost prema spolu (Studentov t-test, $p=0,474$, $p=0,509$), kao ni prema bračnom statusu (Studentov t-test, $p=0,561$, $p=0,785$). Podatci varijable društvene aktivnosti roditelja s obzirom na spol i bračni status pokazuju kako statistička značajnost varijable prema spolu nije pronađena (Studentov t-test, $p=0,375$, $p=0,417$), ni prema bračnom statusu (Studentov t-test, $p=0,732$, $p=0,834$). Deskriptivni podatci varijable mentalni zamor roditelja s obzirom na spol i bračni status pokazuju kako nije pronađena statistička značajnost prema spolu (Studentov t-test, $p=0,622$, $p=0,624$), također ni prema bračnom statusu (Studentov t-test, $p=0,277$, $p=0,417$). Nije pronađena ni statistička značajnost varijable komunikacija roditelja s drugim osobama s obzirom na spol (Studentov t-test, $p=0,360$, $p=0,396$) i bračni status (Studentov t-test, $p=0,979$, $p=0,988$). Varijabla stvaranje dodatnih briga roditelja s obzirom na spol i bračni status također nema statističku značajnost, prema spolu (Studentov t-test, $p=0,616$, $p=0,622$), kao ni prema bračnom statusu (Studentov t-test, $p=0,142$, $p=0,262$) (tablica 1).

Tablica 1.
Deskriptivni podatci odstupanja i razine značajnosti varijabli

| Varijabla | P* | | | |
|---|---|---|--|--|
| | Pretpostavka odstupanja s obzirom na spol | Pretpostavka neodstupanja s obzirom na spol | Pretpostavka odstupanja s obzirom na bračni status | Pretpostavka neodstupanja s obzirom na bračni status |
| Fizičko zdravlje i aktivnost roditelja | 0,834 | 0,844 | 0,168 | 0,131 |
| Emocionalno zdravlje roditelja | 0,474 | 0,509 | 0,561 | 0,785 |
| Društvene aktivnosti roditelja | 0,375 | 0,417 | 0,732 | 0,834 |
| Mentalni zamor roditelja | 0,622 | 0,624 | 0,277 | 0,417 |
| Komunikacija roditelja s drugim osobama | 0,360 | 0,396 | 0,979 | 0,988 |
| Stvaranje dodatnih briga roditeljima | 0,616 | 0,622 | 0,142 | 0,262 |

*Studentov t-test

Rezultati regresijske analize varijabli prema dobi prikazani su u tablici 2. Možemo uočiti kako rezultat regresijske analize pokazuje da ne postoji statistički značajna povezanost između dobi i fizičkog zdravlja i aktivnosti roditelja (ANOVA, $p=0,828$), zatim dobi i emocionalnog zdravlja roditelja (ANOVA, $p=0,304$). Također, ne postoji statistički značajna povezanost između dobi i društvene aktivnosti roditelja (ANOVA, $p=0,100$), ni između dobi i mentalnog zamora roditelja (ANOVA, $p=0,224$). Nadalje, rezultat regresijske analize pokazuje da ne postoji statistički značajna povezanost između dobi i komunikacije roditelja s drugim osobama (ANOVA, $p=0,558$) kao ni između dobi i stvaranja dodatnih briga roditeljima (ANOVA, $p=0,940$).

Tablica 2.
Regresijska analiza statistički značajne povezanosti između dobi i varijabli

| Varijabla | | p* |
|---|---|-------|
| Fizičko zdravlje i aktivnost roditelja | Zavisna varijabla: Fizičko zdravlje i aktivnost | 0,828 |
| | Pretpostavka: godine | |
| Emocionalno zdravlje roditelja | Zavisna varijabla: emocionalno zdravlje | 0,304 |
| | Pretpostavka: godine | |
| Društvene aktivnosti roditelja | Zavisna varijabla: društvene aktivnosti | 0,100 |
| | Pretpostavka: godine | |
| Mentalni zamor roditelja | Zavisna varijabla: mentalni zamor | 0,224 |
| | Pretpostavka: godine | |
| Komunikacija roditelja s drugim osobama | Zavisna varijabla: komunikacija | 0,558 |
| | Pretpostavka: godine | |
| Stvaranje dodatnih briga roditeljima | Zavisna varijabla: dodatne brige | 0,940 |
| | Pretpostavka: godine | |

*ANOVA

Rezultat varijable "svakodnevne aktivnosti cijele obitelji" unazad četiri tjedna pokazao je kako je najviše odgovora na prvo pitanje, postoje li problemi s dodatnim vremenom i naporom potrebnim za obiteljske aktivnosti, dobio odgovor 2 na Likertovoj ljestvici, odnosno 22 (56,4 %) ispitanika odgovorilo je kako ponkad ima problema. Drugo pitanje odnosilo se na poteškoće u obavljanju kućanskih poslova te je navedeno pitanje također dobilo najviše odgovora *ponekad*, odnosno najveći broj ispitanika 18 (46,2 %) zaokružio je broj 2 prema Likertovoj ljestvici. Isto tako, najviše ispitanika - 17 (43,6 %) kao odgovor na treće pitanje, postoje li poteškoće u obavljanju kućanskih poslova zbog umora, zaokružilo je broj 2 prema Likertovoj ljestvici, odnosno dalo je odgovor *ponekad* (tablica 3). Rezultat varijable postojanja problema u odnosima u obitelji unazad četiri tjedna pokazao je kako ne postoji statistički značajna vrijednost, $p=0,422$. Najviše ispitanika - 12 (30,8 %), je na prvo pitanje o tome postoji li problem s nedostatkom komunikacije u obitelji odgovorilo *ponekad*. Na drugo pitanje o sukobima u obitelji, 14 (35,9 %) ispitanika je također odgovorilo *ponekad*. Isti broj ispitanika - 14 (35,9 %) je na pitanje o donošenju zajedničkih odluka kao obitelj dalo isti odgovor, *ponekad*. Četvrto pitanje, postoje li poteškoće u zajedničkom rješavanju obiteljskih problema, do njelo je najviše - 15 (38,5 %) odgovora 1 na Likertovoj ljestvici koje označava *skoro nikad*. Na pitanje postoje li problemi sa stresom ili napetošću u obitelji, najviše ispitanika odgovorilo je odgovorom 2, koji prema Likertovoj ljestvici označava *ponekad*, 16 (41 %) (tablica 4).

Tablica 3.
Frekvencija odgovora varijable povezanost dječe onkološke bolesti sa svakodnevnim aktivnostima cijele obitelji.

| Pitanje | Broj (%) ispitanika | | | | | Ukupno |
|---|---------------------|--------------|------------|------------|--------------|-----------|
| | Nikada | Skoro nikada | Ponekad | Često | Skoro uvijek | |
| Imate li poteškoća s dodatnim vremenom i naporom potrebnim za obavljanje svakodnevnih aktivnosti? | 3 (7,7%) | 4 (10,3%) | 22 (56,4%) | 7 (17,9%) | 3 (7,7%) | 39 (100%) |
| Imate li poteškoća s pronaalaženjem vremena za obavljanje svakodnevnih aktivnosti? | 4 (10,3%) | 7 (17,9%) | 18 (46,2%) | 9 (23,1%) | 1 (2,6%) | 39 (100%) |
| Imate li poteškoća s obavljanjem kućanskih poslova zbog prevelikog umora? | 4 (10,3%) | 6 (15,4%) | 17 (43,6%) | 10 (25,6%) | 2 (5,1%) | 39 (100%) |

Tablica 4.
Frekvencija odgovora varijable povezanosti dječe onkološke bolesti s odnosima u obitelji.

| Pitanje | Broj (%) ispitanika | | | | | Ukupno |
|---|---------------------|--------------|------------|------------|--------------|-----------|
| | Nikada | Skoro nikada | Ponekad | Često | Skoro uvijek | |
| Imate li problema s nedostatkom komunikacije među članovima obitelji? | 9 (23,1%) | 8 (20,5%) | 12 (30,8%) | 10 (25,6%) | 0 (0,0%) | 39 (100%) |
| Imate li problema sa sukobima među članovima obitelji? | 8 (20,5%) | 13 (33,3%) | 14 (35,9%) | 4 (10,3%) | 0 (0,0%) | 39 (100%) |
| Imate li poteškoća u donošenju zajedničkih odluka kao obitelj? | 9 (23,1%) | 13 (33,3%) | 14 (35,9%) | 2 (5,1%) | 1 (2,6%) | 39 (100%) |
| Imate li poteškoća u zajedničkom rješavanju obiteljskih problema? | 7 (17,9%) | 15 (38,5%) | 13 (33,3%) | 3 (7,7%) | 1 (2,6%) | 39 (100%) |
| Imate li problema sa stresom ili napetošću među članovima obitelji? | 5 (12,8%) | 5 (12,8%) | 16 (41,0%) | 11 (28,2%) | 2 (5,1%) | 39 (100%) |

Tablica 5. prikazuje ukupnu statističku vrijednost svake pojedine varijable. Ukupan rezultat varijable fizičko zdravlje i aktivnost roditelja pokazuje kako nije pronađena statistički značajna vrijednost, $p=0,864$, kao ni varijabli: emocionalno zdravlje roditelja, $p=0,354$; društvene aktivnosti roditelja, $p=0,490$; mentalni zamor roditelja, $p=0,882$; komunikacija roditelja s drugim osobama, $p=0,382$ te stvaranje dodatnih briga roditeljima, $p=0,149$. Također nema statistički značajne vrijednosti varijable svakodnevne aktivnosti cijele obitelji unazad četiri tjedna, $p=0,207$, i varijable postojanje problema u obitelji unazad četiri tjedna, $p=0,422$.

Tablica 5.
Vrijednosti ukupnog rezultata anketnog upitnika s obzirom na varijable.

| | Kolmogorov-Smirnov Z | p* |
|------------------------|----------------------|-------|
| Fizičko zdravlje | 0,600 | 0,864 |
| Emocionalno zdravlje | 0,929 | 0,354 |
| Društvene aktivnosti | 0,834 | 0,490 |
| Mentalni zamor | 0,586 | 0,882 |
| Komunikacija | 0,908 | 0,382 |
| Briga | 1,139 | 0,149 |
| Svakodnevne aktivnosti | 1,065 | 0,207 |
| Odnos u obitelji | 0,879 | 0,422 |

RASPRAVA

Prvi cilj istraživanja bio je ispitati postoji li razlika u fizičkom zdravlju i aktivnostima s obzirom na spol, dob i bračni status roditelja unatrag četiri tjedna. Pri ispitivanju razlike korišten je Studentov t-test. Analizom rezultata utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u fizičkom zdravlju i aktivnostima roditelja s obzirom na spol ($p>0,05$) i bračno stanje ($p>0,05$). Također, provedena je bivarijatna regresijska analiza kako bi se provjerilo može li dob predvidjeti fizičko zdravlje i aktivnosti roditelja. Rezultat regresijske analize pokazuje da ne postoji statistički značajna povezanost između dobi i fizičkog zdravlja i aktivnosti roditelja. Prema rezultatima istraživanja provedenog u Kini, u kojem su ispitanici bili roditelji djece oboljele od astme i srčanih bolesti te su u procesu liječenja, dokazano je kako nema statističke značajnosti u području fizičkog zdravlja i aktivnosti. Razina značajnosti bila je postavljena na $p<0,70$ te je na ukupnom uzorku od 136 ispitanika koji su bili roditelji djece oboljele od astme u području fizičkog zdravlja i aktivnosti dobiven rezultat $p=0,88$. Na uzorku od 280 ispitanika koji su bili roditelji djece oboljele od kardiovaskularnih bolesti dobiven je rezultat $p=0,89$ (9).

Drugi cilj istraživanja bio je ispitati postoji li razlika u problemima s emocionalnim zdravljem roditelja s obzirom na njihovu dob, spol i bračni status unatrag četiri tjedna. Pri ispitivanju razlike korišten je Studentov t-test. Analizom rezultata utvrđeno je da ne postoji

statistički značajna razlika u emocionalnom zdravlju roditelja s obzirom na spol ($p>0,05$) i bračno stanje ($p>0,05$). Također, provedena je bivariatna regresijska analiza kako bi se provjerilo može li dob predvidjeti emocionalno zdravlje roditelja. Rezultat regresijske analize pokazuje da ne postoji statistički značajna povezanost između dobi i emocionalnog zdravlja roditelja. Istraživanje Scarpelli i sur. potvrdilo je statističku značajnost u ukupnom rezultatu varijable emocionalnog funkcioniranja ($p=0,62$), čime je utvrđeno kako roditelji djece oboljele od malignih bolesti imaju probleme u navedenom području (10).

Treći cilj odnosi se na istraživanje razlike u društvenim aktivnostima roditelja unatrag četiri tjedna s obzirom na spol i bračno stanje roditelja. Pri analizi rezultata rabljen je Studentov t-test te je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u društvenim aktivnostima roditelja s obzirom na spol ($p>0,05$) i bračno stanje ($p>0,05$). Također, provedena je bivariatna regresijska analiza kako bi se provjerilo može li dob predvidjeti društvene aktivnosti roditelja. Rezultat regresijske analize pokazuje da ne postoji statistički značajna povezanost između dobi i društvenih aktivnosti roditelja. Slično istraživanje bilo je provedeno na roditeljima djece s kroničnom boljom. Istraživanjem je dokazano kako postoji statistička značajnost u ukupnom rezultatu varijable, $p=0,89$ za majke i $p=0,85$ za očeve, u području društvenih aktivnosti s postavljenom Cronbach alfa vrijednošću za roditelje od $p<0,90$ (11).

Četvrti cilj odnosi se na ispitivanje postojanja problema s mentalnim zamorom roditelja s obzirom na dob, spol i bračni status unatrag četiri tjedna. Proveden je Studentov t-test kako bi se utvrđilo postoji li razlika. Analizom rezultata utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u mentalnom zamoru roditelja s obzirom na spol ($p>0,05$) i bračno stanje ($p>0,05$). Provedena je bivariatna regresijska analiza kako bi se provjerilo može li dob predvidjeti mentalni zamor roditelja. Rezultat regresijske analize pokazuje da ne postoji statistički značajna povezanost između dobi i mentalnog zamora roditelja. Također, slično istraživanje provedeno na roditeljima djece oboljele od srčanih bolesti utvrđilo je kako u ukupnom rezultatu varijable mentalni zamor ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,91$) (12).

Prema petom cilju proveden je t-test kako bi se utvrđilo postoji li razlika u komunikaciji roditelja s obzirom na spol i bračni status roditelja unatrag četiri tjedna. Analizom rezultata utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u komunikaciji roditelja s obzirom na spol ($p>0,05$) i bračno stanje ($p>0,05$). Provedena je bivariatna regresijska analiza kako bi se provjerilo može li dob predvidjeti komunikaciju roditelja. Rezultat regresijske analize pokazuje da ne postoji

statistički značajna povezanost između dobi i komunikacije roditelja. Slično istraživanje provedeno je na majkama djece oboljele od cerebralne paralize. Istraživanjem je dokazano kako u području komunikacije nema statističke značajnosti, ukupan rezultat iznosio je $p=0,819$, s tim da je razina statističke značajnosti određena s $p<0,05$ (13).

Prema šestom cilju, proveden je t-test kako bi se utvrđilo postoji li razlika u brizi roditelja s obzirom na spol i bračno stanje ($p>0,05$). Provedena je bivariatna regresijska analiza kako bi se provjerilo može li dob predvidjeti brigu roditelja. Rezultat regresijske analize pokazuje da ne postoji statistički značajna povezanost između dobi i brige roditelja. Prema istraživanju provedenom na roditeljima djece oboljele od bolesti srpastih stanica, također je utvrđeno kako ne postoji statistički značajna razlika u varijabli brige, $p=0,040$ (14).

Sedmi cilj odnosi se na utvrđivanje koliko je problema sa svakodnevnim aktivnostima unatrag četiri tjedna imala cijela obitelj. Utvrđeno je kako varijabla nije statistički značajna. U istraživanju Panepinta, Hoffmanna i Pajevskog također je utvrđeno kako ne postoji statistički značajna razlika u obavljanju svakodnevnih aktivnosti cijele obitelji zbog zdravlja djeteta unatrag četiri tjedna - p vrijednost je iznosila 0,431, razina značajnosti bila je postavljena $p>0,05$. Isto tako, u navedenom istraživanju najviše ispitanih odgovorio je *ponekad* na postavljena pitanja u varijabli (14).

Pri istraživanju postojanja problema u odnosima u obitelji unatrag četiri tjedna utvrđeno je kako ne postoji statistički značajna razlika. Uspoređujući s istraživanjem Panepinta i sur. najviše odgovora na pitanja ove varijable bilo je 1 *nikada*, te statistička značajnost također nije pronađena ($p=0,869$) (14). Također, istraživanje provedeno na 44 njegovatelja djece oboljele od različitih invaliditeta dokazalo je kako ukupan rezultat upitnika nije statistički značajan. Cronbach alfa varirala je u pojedinim varijablama od 0,73 do 0,895, s tim da je razina značajnosti bila postavljena na $p<0,70$ (15).

ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata možemo zaključiti kako dječja onkološka bolest ne utječe značajno na psihosocijalno funkcioniranje obitelji unazad četiri tjedna. Nadalje, prema zadanim ciljevima možemo zaključiti sljedeće:

- roditelji oboljele djece nemaju značajnih poteškoća u području fizičkog zdravlja i aktivnosti s obzirom na njihov spol i bračni status, te dob ne može predvidjeti fizičko zdravlje i aktivnosti roditelja
 - dječja onkološka bolest ne utječe značajno na emocionalno zdravlje roditelja s obzirom na spol i bračni status, kao što nema ni značajne povezane sti između dobi i emocionalnog zdravlja roditelja
 - dječja onkološka bolest ne utječe značajno na društvene aktivnosti roditelja s obzirom na spol i bračni status, te nema povezane sti između dobi i društvenih aktivnosti roditelja
 - dječja onkološka bolest ne utječe značajno niti na mentalni zamor roditelja s obzirom na spol i bračni status, te nema povezane sti između dobi i mentalnog zamora roditelja
 - onkološka bolest ne utječe značajno na komunikaciju roditelja s drugim osobama s obzirom na spol i bračni status, te nema povezane sti između dobi i komunikacije roditelja s drugim osobama
 - značajniji utjecaj dječje onkološke bolesti nije utvrđen ni u području stvaranja dodatnih briga roditeljima s obzirom na spol i bračni status, te nema povezane sti između dobi i dodatnih briga roditelja
 - nema statistički značajne razlike u području obavljanja svakodnevnih aktivnosti cijele obitelji unazad četiri tjedna
 - nema statistički značajne razlike u području međusobnih odnosa cijele obitelji unazad četiri tjedna.
- Možemo zaključiti kako se obitelji u ovakvim slučajevima nalaze u nepoznatoj novonastaloj situaciji te se svaka od njih na sebi specifičan način suočava s poteškoćama koje ta situacija donosi. Komunikacija i međusobna podrška članova obitelji može uvelike doprinijeti ovakvim rezultatima, kao i savjetovanje sa zdravstvenim djelatnicima bez čijih bi uputa i podrške sam tijek liječenja bio znatno otežan, kako za obitelj, tako i za oboljelo dijete.

LITERATURA

1. Janić D. Učestalost i ishod liječenja malignih bolesti djece i adolescenata. *Pediatr Croat* 2018; (Supl. 1): 4-9.
2. Butković, D. Učestalost i osobitosti boli djece sa solidnim malignim tumorima (disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, 2011, str. 9.
3. Medline Plus (Internet). Parlikar U. How childhood cancers differ from adult cancers. Dostupno na URL adresi: <https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000845.htm>. Datum pristupa: 22.10.2018.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (internet). Maligne bolesti u djece u Republici Hrvatskoj. Dostupno na URL adresi: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/maligne-bolesti-u-djece-u-republici-hrvatskoj/>. Datum pristupa: 22.10.2018.
5. Janković J. Pristupanje obitelji - sustavni pristup. 2. izd. Zagreb: Alineja, 2004.
6. Minuchin S. Families and family therapy. 2. izd. New York: Routledge, 2012.
7. Lisica ID, Gržeta RI. Obitelj i kronična bolest. *Medicina Fluminensis* 2010; 46(3): 300-8.
8. SPSS (kompjuterski program). Verzija 20.0. Chicago, Illinois, SAD. SPSS Inc., 2011.
9. Chen R, Hao Y, Feng L, Zhang Y, Huang Z. The Chinese version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Family Impact Module: cross-cultural adaptation and psychometric evaluation. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 16.
10. Scarpelli AC, Paiva SM, Pordeus IA i sur. The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) family impact module: reliability and validity of Brazilian version. *Health Qual Life Outcomes BMC* 2008; 6: 35.
11. Jastrowski Mano KE, Anderson Khan K, Ladwig RJ, Weisman SJ. The Impact of Pediatric Chronic Pain on Parents' Health-Related Quality of Life and Family Functioning: Reliability and Validity of the PedsQL 4.0 Family Impact Module. *J Pediatr Psychol* 2011; 36(5): 517-27.
12. Varni JW, Sherman SA, Burwinkle TM, Dickinson PE, Dixon P. The PedsQL Family Impact Module. Preliminary reliability and validity. *Health Qual Life Outcomes. BMC* 2004; 2: 55.
13. Glinac A, Matović L, Delalić A, Mešalić L. Quality of life in mothers of children with cerebral palsy. *Acta Clin Croat* 2017; 56: 299-307.
14. Panepinto AJ, Hoffmann GR, Pajewski MN. A psychometric evaluation of the PedsQL Family Impact Module in parents of children with sickle cell disease. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 32.
15. Rahman AA, Mohamad N, Imran MK i sur. A Preliminary Study on the Reliability of the Malay Version of PedsQL Family Impact Module among Caregivers of Children with Disabilities in Kelantan, Malaysia. *Malays J Med Sci* 2011; 18: 63-8.

S U M M A R Y

IMPACT OF PEDIATRIC ONCOLOGICAL DISEASES WITH PSYCHOSOCIAL FUNCTIONING OF THE FAMILY

M. BIJUKLIĆ¹, K. DODIG ĆURKOVIĆ^{1,2,3}

¹*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health Care, Osijek;* ²*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek;* ³*Osijek University Hospital Centre, Department of Children and Adolescent Psychiatry, Osijek, Croatia*

Introduction: Chronic diseases such as childhood tumors not only affect the overall life of the child/patient, but also have a significant negative impact on the overall functioning of the family. During diagnostic procedures, the entire family system is dealing with new stressors and new requirements. This includes challenges in the areas such as social relationships, daily routine, employment, and financial issues. The family's ability to cope with various stressors and uncertainties affects the quality of life of the child. **Objective:** The aim of this research was to examine correlation of children's oncologic diseases with psychosocial functioning of the family with regard to age, gender and marital status of the participants. **Methods:** The participants were parents of the children (one or both, if both were present) suffering from oncologic diseases and treated at two pediatric departments. Data were collected via anonymous questionnaire in which participants marked responses related to the past four weeks. The survey questionnaire consisted of 8 variables covered by 36 questions/statements. The level of statistical significance was set at $p<0.05$. **Results:** A total of 39 parents participated in the study. Analysis of the results obtained by the PedsQL-2.0-Family Impact Module questionnaire showed the following levels of significance for the set of variables: physical health ($p=0.864$), emotional health ($p=0.354$), social activities ($p=0.490$), mental fatigue ($p=0.882$), communication ($p=0.382$), care ($p=0.149$), daily activities ($p=0.207$), and family relationships ($p=0.422$). **Discussion:** Study results revealed that there was no statistically significant difference in psychosocial functioning of the parents of children during the past four weeks in terms of physical health and activity, emotional health, social activities, mental fatigue, communication and care. It was found that they did not have significant difficulties in the mentioned areas and their functioning was not impaired significantly in any aspect. There were no statistically significant data that would suggest difficulties in psychosocial functioning of the whole family over the past four weeks either. **Conclusion:** Based on the study results, it is concluded that the child's oncologic disease has no significant impact on psychosocial functioning of the family.

Key words: family, oncologic disease, psychosocial functioning

SELF-CONFIDENCE OF FINAL-YEAR DENTAL STUDENTS IN MANAGING PATIENTS ON ANTITHROMBOTIC THERAPY

VIŠNJA ŠLJIVAC¹, ANTEA CIKOJEVIĆ¹, STJEPAN ŠPALJ^{2,3}, LEA VULETIĆ⁴

¹Dental student, University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb, Croatia; ²Department of Orthodontics, University of Rijeka, Faculty of Dental Medicine, Rijeka, Croatia; ³Department of Dental Medicine, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health, Osijek, Croatia; ⁴University of Zagreb, School of Dental Medicine, Department of Physiology, Zagreb, Croatia

Objectives: The aim of the study was to assess whether Croatian final-year dental students experience discomfort in relation to treating patients who use oral antithrombotic drugs and if it would influence their decision to provide care independently after graduation. **Methods:** Students from three universities were invited to participate by filling in an online questionnaire regarding, among other, experience in managing patients on antithrombotic therapy, self-assessed knowledge of antithrombotic drugs, and readiness to provide care to these patients independently. **Results:** All respondents had been in contact with patients taking antithrombotics. Despite lower self-assessed knowledge of latest drugs among antiplatelet agents and novel oral anticoagulants, students expressed high degree of willingness to provide care independently without fear or in spite of it. Thereby all students considered consultations with patient physician important in all or in some cases. Lower level of stress was associated with better knowledge of medical indications for antithrombotic therapy, greater self-confidence in performing specified dental procedures, and with better knowledge of other factors that can be related to the risk of prolonged bleeding after dental procedure. **Conclusion:** The participants of this study mostly feel confident to manage patients on antithrombotic therapy whether it provokes anxiety or not.

Key words: dental students, oral anticoagulants, platelet aggregation inhibitors

Address for correspondence: Lea Vuletić, DMD, PhD
 Department of Physiology
 School of Dental Medicine
 University of Zagreb
 Šalata 3
 10 000 Zagreb, Croatia
 Phone: +385 1 4590243
 E-mail: vuletic@sfzg.hr

INTRODUCTION

Use of oral antithrombotic drugs for the treatment and prevention of thromboembolism may be causally linked to more extensive bleeding following invasive dental procedures. Bleeding risk would be dependent upon the characteristics of the antithrombotic drug(s) used by the patient, individual characteristics of the patient (comorbidities and/or use of other drugs/supplements that interfere with hemostasis), and the nature of dental procedure.

There is general agreement that antiplatelet therapy, as well as warfarin therapy in patients who have a stable INR should not be discontinued or altered in most pa-

tients prior to performing routine dental procedures not associated with high bleeding risk (1-4). Recommendations regarding perioperative management of patients on non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) are not compliant (5) or clearly established (6), so the practices are expected to be variable. Similar to findings from other countries (7,8), the expenditure of NOACs has greatly increased in the past few years in Croatia. Data from the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia show a substantial increase in their use since 2017, particularly of rivaroxaban and apixaban. According to the guidelines designed by an expert working group of Croatian emergency specialists, discontinuation of therapy with NOACs is not indicated for dental procedures carry-

ing minimal bleeding risk but the intervention should be planned for the time when the blood concentration of the specific drug is lowest (9).

Research investigating how patients on antithrombotic therapy are being managed in general dental practice in Croatia has not been conducted so far. Scientific reports from other countries suggest that both inappropriate and inconsistent management occurs in practice. Examples include preference of stopping antithrombotic therapy before performing dental procedure (10-15), relying on invalid or outdated INR values for therapeutic decisions (15), not giving sufficient consideration to the potentially relevant drug-drug interaction (15), hesitation in following existing guidelines (12), overestimating the risk of bleeding related to specified dental procedures (13,16), and unnecessary referral of patients to a specialist/hospital even for simple procedures not associated with high bleeding risk (such as simple tooth extraction) (17,18).

AIM

The aim of the study was to assess if Croatian final-year dental students experience discomfort in relation to patients on antithrombotic therapy and how this influences their decision to provide care for these patients independently once they start practising dentistry after graduation.

PARTICIPANTS AND METHODS

Target population were dental students finishing their integrated undergraduate and graduate six-year dental medicine program in the academic year 2018/2019 at three Croatian universities in Zagreb, Split and Rijeka. Students were invited to participate in the study by filling out an anonymous questionnaire that was created using Google Forms and sent to students individually by e-mail (Zagreb, Split), with explanation of the purpose of the study. Social networks were also used to invite students to take part in the survey (students from Rijeka could have been reached only by sharing invitation to participate on social networks). Total number of students we aimed to reach was about 160 (88 in Zagreb, 43 in Split, and about 30 in Rijeka). Student responses were collected from mid June till mid July 2019.

The questionnaire used in this study was not formulated in a way to assess student knowledge but rather their preparedness to manage this specific group of patients when they start practising dentistry after graduation. In the first part of the questionnaire, gen-

eral information (male/female, age, university, year of enrolment in dental school, most common grade during the study) was collected. The second part consisted of mostly single-answer multiple choice questions, as follows:

Q1 self-confidence in performing specified dental procedures independently

Q2 experience in managing patients on antithrombotic drugs during the study

Q3 if yes, which group of antithrombotics

Q4 if yes, in which dental specialties

Q5 experience in managing patients on antithrombotic drugs during the obligatory 500 hours of practice in their senior year

Q6 self-assessment of one's knowledge of antiplatelet agents

Q7 self-assessment of one's knowledge of vitamin K antagonists (warfarin)

Q8 self-assessment of one's knowledge of NOACs

Q9 the way of questioning about the use of antithrombotics during history taking

Q10 self-assessment of one's knowledge about medical indications for temporary or lifelong antithrombotic therapy

Q11 opinion about the importance of being acquainted with the indication for the patient's antithrombotic therapy

Q12 self-assessment of one's knowledge of other factors (comorbidities, concomitant medications) that can be related to the risk of prolonged bleeding following dental procedure

Q13 opinion about the importance and need for consultations with the physician of the patient using antithrombotic therapy prior to performing invasive dental procedure

Q14 self-assessment of one's general approach when dealing with a patient on antiplatelet therapy

Q15 self-assessment of one's general approach when dealing with a patient on warfarin therapy

Q16 self-assessment of one's general approach when dealing with a patient on NOAC therapy

Answers offered to the last three questions were the same, as follows:

1. I do not fear working with this group of patients, I will conduct dental procedures needed whenever I judge that I can perform them safely, and only exceptionally, in difficult cases, refer the patient to another dentist/specialist to provide treatment;
2. I am feeling anxious and stressed when working with this group of patients due to the possible complications, nevertheless, I will conduct dental procedures needed whenever I judge that I can perform them safely, and only exceptionally, in difficult cases, refer the patient to another dentist/specialist to provide treatment;
3. Working with this group of patients makes me too anxious and stressed, so I will rather refer my patient to another dentist/specialist to provide treatment than risk complications; and
4. None of the above.

At the end of the questionnaire, students were invited to give comments or remarks regarding our questions, their answers, or anything else they considered important to mention about the topic of the survey. Three students provided short comments.

The questionnaire and methodology of the study were reviewed and approved by the Ethics Committee of the School of Dental Medicine, University of Zagreb.

Statistical analysis

The answers to questions Q14-16 were used as the starting point for data analysis and interpretation. Answers to previous questions were assessed as possible predictors of student fear/behavior regarding patients on antithrombotics. For this purpose, Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test and Spearman's correlation were used. Several students chose answer 4 to questions Q14-16 without explaining their choice. Answers from these respondents were not included in correlation analyses. Effect size was calculated using the formula $r=Z/\sqrt{N}$. The following criteria were applied to interpret the results: $r=0.1-0.3$ = small, $0.3-0.5$ = medium, and >0.5 = large effect size. Commercial statistical software IBM SPSS 22 was used for data analysis (IBM SPSS, Vermont, USA) with the significance preset at $\alpha<0.05$ for two-sided test.

RESULTS

We received 77 filled out questionnaires (36 from Zagreb, 28 from Split, and 13 from Rijeka). Sixty-five (84.4%) respondents were female students. Participants were aged 24-30 (median 24, interquartile range 24-25) years.

All students responded that they had encountered patients on antithrombotic therapy during their study. Only two students answered that this happened only once, and all others that it happened multiple times. When asked about the group(s) of antithrombotics those patients were taking, 87% of students reported antiplatelet drugs, 93.5% warfarin, and 40.3% NOACs. When asked to declare at which department(s), 27.3% of all students marked prosthodontics, 39% periodontology, 41.6% oral medicine, 41.6% endodontics and restorative dentistry, and 100% oral surgery. The majority of students (70.1%) also reported meeting patients on antithrombotics during the obligatory 500 hours of practice in their senior year.

Women expressed a higher degree of discomfort related to working with patients using antithrombotics than men but the difference was significant only for antiplatelet therapy ($p=0.009$, $r=0.295$). Students from Rijeka expressed higher self-confidence when working with these patients than students from Zagreb and Split. The difference was significant for patients on NOACs ($p=0.013$, $r=0.351$).

Spearman's correlation did not reveal association between Q14-16 and student age, duration of the study (calculated from the year of enrolment in dental school), and most common grade during the study.

Descriptive statistics of self-confidence in performing specified procedures independently is shown in Table 1. The last three columns in Table 1 show results of Spearman's correlation assessing the relation between Q14-16 and Q1.

Table 1

Descriptive statistics on self-confidence in performing specified procedures independently (Q1) for the whole sample (N=77), and relationship between student fear and anxiety related to working with patients on antithrombotic therapy (Q14-16) and self-confidence in performing specified dental procedures independently (Q1) (last three columns, N stated in the table)

| Q | | Min | Max | Mean | SD | Q14 (N=76) | Q15 (N=75) | Q16 (N=71) |
|----|---|-----|-----|------|------|---------------|---------------|---------------|
| 1A | Taking medical history | 3 | 5 | 4.66 | 0.50 | -0.161 | 0.024 | 0.008 |
| 1B | Ultrasonic scaling and teeth polishing | 4 | 5 | 4.91 | 0.29 | -0.336 | -0.249 | -0.218 |
| 1C | Root scaling and planing | 1 | 5 | 3.39 | 1.24 | -0.384 | -0.271 | -0.335 |
| 1D | Dental caries removal on posterior teeth and restoration of lost tissue | 2 | 5 | 4.27 | 0.70 | -0.431 | -0.416 | -0.387 |
| 1E | Endodontic therapy on posterior teeth | 1 | 5 | 3.64 | 0.96 | -0.392 | -0.307 | -0.262 |
| 1F | Providing mandibular anesthesia | 1 | 5 | 3.71 | 1.07 | -0.317 | -0.330 | -0.258 |
| 1G | Planning prosthetic therapy and implementation of the plan | 1 | 5 | 2.70 | 1.10 | -0.307 | -0.189 | -0.376 |
| 1H | Shaping of the abutment teeth | 1 | 5 | 2.35 | 1.09 | -0.411 | -0.182 | -0.377 |
| 1I | Simple (uncomplicated) extraction of anterior teeth | 3 | 5 | 4.51 | 0.56 | -0.390 | -0.368 | -0.255 |
| 1J | Simple (uncomplicated) extraction of posterior teeth | 2 | 5 | 4.16 | 0.76 | -0.384 | -0.408 | -0.363 |
| 1K | Placing stitches after tooth extraction | 1 | 5 | 3.43 | 1.10 | -0.365 | -0.418 | -0.457 |

Q = question; SD = standard deviation; 1-5 = self-confidence rated from insufficient (1) to excellent (5); Min = minimum; Max = maximum; N = sample size; correlations in bold type are significant at p<0.05

Results of Spearman's correlation assessing the relation between answers to Q9, Q10, Q12 and Q13 and answers to Q14-16 are shown in Table 2.

Table 2

Relationship between student fear and anxiety related to working with patients on antithrombotic therapy (Q14-16) and the way of taking history regarding antithrombotics (Q9), knowledge of medical indications for antithrombotic therapy (Q10), knowledge of other factors related to the risk of prolonged bleeding (Q12) and opinion about the importance of consultations with the physician of patient on antithrombotic therapy prior to performing invasive dental procedure (Q13)

| Q | | 14 (N=76) | 15 (N=75) | 16 (N=71) |
|----|---|---------------|---------------|---------------|
| 9 | The way of taking history regarding antithrombotics (more or less detailed and direct) | -0.280 | -0.254 | -0.245 |
| 10 | Knowledge of medical indications for antithrombotic therapy | -0.292 | -0.133 | -0.168 |
| 12 | Knowledge of other medical factors related to the risk of prolonged or more intense bleeding | -0.305 | -0.290 | -0.269 |
| 13 | Opinion about the importance of consultations with the physician of the patient on antithrombotic therapy prior to performing invasive dental procedure | 0.018 | 0.030 | 0.089 |

Q = question; N = sample size; correlations in bold type are significant at p<0.05

Concerning student rating their own knowledge, 1.3% of students rated their knowledge of medical indications for antithrombotic therapy as excellent, 33.8% as very good, 36.4% as good, 23.4% as sufficient, and 5.2% as insufficient. Thereby, 63.6% of students absolutely agreed that it was important for the doctor of dental medicine to be acquainted with the indication for the patient antithrombotic therapy, 31.2% agreed, 2.6% disagreed, and 2.6% could not judge this.

With regard to Q13, 81.8% of students agreed on the need to consult the patient physician prior to performing invasive dental procedure but considered that seeking guidance was not necessary for every patient and that this should be decided individually, from case to case. Furthermore, 16.9% of students would consult the physician whenever treating a patient taking anti-thrombotics.

Ratings for self-assessed knowledge of specific anti-thrombotics are presented in Table 3.

Table 3

Descriptive statistics of student self-assessment of their knowledge of specific antithrombotics used in the prevention of thromboembolism, N=77

| Q | | Minimum | Maximum | Mean | SD |
|----|----------------------|---------|---------|------|------|
| 6A | acetylsalicylic acid | 2 | 5 | 3.56 | 1.01 |
| 6B | clopidogrel | 1 | 5 | 2.12 | 1.16 |
| 6C | prasugrel | 1 | 4 | 1.35 | 0.76 |
| 6D | ticagrelor | 1 | 4 | 1.32 | 0.77 |
| 7 | warfarin | 1 | 5 | 3.40 | 1.15 |
| 8A | dabigatran | 1 | 5 | 2.44 | 1.29 |
| 8B | rivaroxaban | 1 | 5 | 2.19 | 1.30 |
| 8C | apixaban | 1 | 5 | 1.95 | 1.22 |
| 8D | edoxaban | 1 | 5 | 1.57 | 0.97 |

Q = question; SD = standard deviation; 1-5 = knowledge self-assessment from insufficient (1) to excellent (5)

Spearman's correlation was used to assess association between answers to Q6-8 and Q14-16. The results showed that better knowledge of warfarin was correlated to a lower degree of fear and anxiety related to all groups of antithrombotic drugs ($\rho=-0.370$, -0.293 and -0.304 for Q14, 15 and 16, respectively; $p<0.05$). The same relation was found for the most familiar antiplatelet drug, acetylsalicylic acid ($\rho=-0.410$, -0.267 and -0.305 for Q14, Q15 and Q16, respectively; $p<0.05$), for acetylsalicylic acid + clopidogrel ($\rho=-0.384$, -0.273 and -0.305 for Q14, Q15 and Q16, respectively; $p<0.05$), and for the most familiar NOAC, dabigatran ($\rho=-0.352$, -0.263 and -0.379 for Q14, Q15 and Q16, respectively, $p<0.05$). Associations between answers to Q14 and Q16 and the reported knowledge of specific type of antiplatelet drug or a NOAC and their combinations are shown in Table 4 in more detail.

Additionally, answers to Q1A were correlated with answers to Q10, Q11 and Q12. Significant association was only determined between higher self-confidence in history taking and better rating of one's knowledge of other factors related to the risk of bleeding ($\rho=0.308$, $p<0.05$, $N=77$).

Table 4

Relationship between student fear and anxiety related to working with patients on antiplatelet therapy (Q14) and self-assessed knowledge of antiplatelet drugs (Q6) and relationship between student fear and anxiety related to working with patients on NOAC (Q16) and self-assessed knowledge of these drugs (Q8)

| Q | | 14 (N=76) | 16 (N=71) |
|----------|----------------------|---------------|---------------|
| 6A | acetylsalicylic acid | -0.410 | |
| 6B | clopidogrel | -0.253 | |
| 6C | prasugrel | -0.128 | |
| 6D | ticagrelor | -0.056 | |
| 6A+B+C+D | | -0.320 | |
| 6A+B | | -0.384 | |
| 6C+D | | -0.113 | |
| 8A | dabigatran | | -0.379 |
| 8B | rivaroxaban | | -0.417 |
| 8C | apixaban | | -0.277 |
| 8D | edoxaban | | -0.210 |
| 8A+B+C+D | | -0.397 | |
| 8A+B | | -0.414 | |
| 8C+D | | | -0.282 |

Q = question; N = sample size; correlations in bold type are significant at $p<0.05$

DISCUSSION

The findings of this survey suggest that final-year dental students who participated in the study mostly feel prepared to provide care independently to outpatients treated with antithrombotic drugs, whether it provokes anxiety or not.

All participants had encountered patients on antithrombotic therapy in the clinics, particularly at departments of oral surgery. No data are available regarding the share of anticoagulated outpatients in our oral surgery departments and the nature (complexity) of surgical interventions performed. It could be expected that oral surgeons would allow dental students to perform uncomplicated procedures. The opportunity to provide treatment to patients who use antithrombotic drugs in a safe learning environment could be expected to increase undergraduate student self-confidence and awareness that they may perform the procedures safely. Our finding that greater self-confidence in performing procedures that are routinely conducted at departments of oral surgery (e.g., providing mandibular anesthesia and simple extractions) was significantly correlated with a lower level of fear related to work-

ing with patients on antithrombotic therapy may be viewed as confirmatory for this assumption. In addition, lower stress level was also correlated with greater self-confidence in performing dental procedures that are not associated with significant bleeding risk. This finding could be interpreted in a way that the higher the students rate their overall skills, the more prepared they feel to treat patients independently, including more complex ones. The results of Al-Dajani's study are supportive of such interpretation (19).

As expected, a more detailed and direct history regarding antithrombotics, as well as better knowledge of other factors that can be related to the risk of prolonged bleeding following dental procedure were significantly correlated with a lower level of stress and anxiety for all groups of antithrombotics. Knowledge of medical indications for temporary or lifelong anti-thrombotic therapy was negatively correlated with the level of stress and anxiety only for antiplatelet drugs. However, 28.6% of the participants did not rate their knowledge of medical indications for antithrombotic therapy higher than sufficient, even though 94.8% absolutely agreed (63.6%) or agreed (31.2%) that it was important for the doctor of dental medicine to be acquainted with the indication for the patient antithrombotic treatment. The latter is in accordance with the report by Gill and Scully (20) who assessed attitudes and awareness of final-year predoctoral dental and medical students towards medical problems in dentistry. They report that 100% (N=70) of surveyed dental students graded medical problems in dentistry as very important (67%) or reasonably important (33%). None of their students graded the importance as little or very little. The study did not specify any of the medical conditions but assessed student knowledge, training in this topic, and perceived importance of medical problems in dentistry in general. In contrast, two of our students did not agree when explicitly asked if the doctor of dental medicine should know the reason behind the patient's use of antithrombotic drug(s). Two other students declared themselves as unable to judge. In other words, this information was considered either unimportant or the students did not know how it related to them as dental practitioners. Even though the number of these students was small, it can be considered significant as all dental students reaching the end of their undergraduate dental education should be aware that certain medical conditions for which antithrombotics are prescribed necessitate greater caution and alterations in the provision of dental treatment (21).

Students self-rated their knowledge highest for acetylsalicylic acid and warfarin, and lowest for the latest drugs among antiplatelet agents and NOACs. Despite this, our respondents expressed a high degree of will-

ingness to provide care to patients taking antithrombotics without fear or in spite of it. One of the possible explanations could be revealed in a free comment given by one of the participants. The student suggested that the questions 6-8 should have been referring only to a specific group of drugs (i.e. antiplatelets, vitamin K antagonists, NOACs). The student explained that she was not well acquainted with each of the available antithrombotic drugs but was knowledgeable of the general characteristics of the group in which particular drugs 'act alike'. Therefore, it is possible that the students rated their knowledge of the whole group based on their familiarity with the most representative drug from the group. Results of the correlation analysis assessing association between answers to Q6-8 and fear related to working with patients on antithrombotic therapy are suggestive of this possibility.

Opinion about the importance and need for consultations with the patient physician prior to performing invasive dental procedure was not correlated with the level of anxiety. This could be considered as an unexpected finding as the possibility to make decisions in consultation with another physician and/or to follow given recommendations could be expected to relieve stress. However, 81.8% of the students chose to seek guidance from the patient physician after thorough independent assessment of each patient. Therefore, by retaining a higher level of responsibility to themselves, students may have also retained the stress related to the independent decision making. This result could suggest that dental students are aware of the need to be well educated in this field and that they perceive themselves as partners in the consultations with colleagues that serve to determine optimal patient management. Their education should build this attitude along with providing the necessary knowledge as it has been shown that some inappropriate decisions regarding management of dental patients who use antithrombotic drugs, such as discontinuation of antiplatelet or oral anticoagulation therapy, may be made in consultation with the patient physician or a specialist (15).

In this survey, we did not ask the students to rate their familiarity with the guidelines and best available evidence related to periprocedural management of dental patients taking antithrombotics. Their preparedness to work with this group of patients could be suggestive of their acquaintance with them (or at least awareness of them), particularly for traditional anticoagulants and antiplatelet agents for which they rated their knowledge highest. However, two of the respondents commented on this very aspect of the topic suggesting that it would be beneficial for the students to receive clear and uniform guidelines regarding management of anticoagulated patients during and at the end of their formal undergraduate education.

Limitations of the study

The results of this study do not necessarily reflect how the students are going to behave once they start practising dentistry. For at least some of them, their current declarations reflecting a relatively high self-confidence could be altered by factors such as place of employment and working conditions (equipment, staff, distance from the hospital/emergency service, and the like). In addition, confidence level is a subjective indicator and does not necessarily translate into a true ability or skill, which should be assessed independently (19).

We aimed to include all final-year dental students from three Croatian universities to gain a representative insight into their attitudes but the total response rate was only about 48%. Unfortunately, at the time this study was conducted, it was impossible to reach the participants personally and offer printed questionnaires, which would expectedly ensure a higher response rate.

The response rate lower than desired is also the reason why comparisons among students from Zagreb, Split and Rijeka are difficult to interpret. For example, statistical analysis revealed that the students from Rijeka expressed a lower degree of stress and anxiety related to working with patients on NOACs in comparison to students from Zagreb and Split. This finding could suggest that students from Rijeka received better education regarding this group of drugs. However, an insight into differences among dental schools in the educational modalities covering this topic, as well as a response rate higher than achieved should be available for such conclusions.

This survey did not assess student acquaintance with evidence-based protocols for the periprocedural management of patients on antithrombotic therapy nor did we ask them to specify the guidelines they would follow in their independent patient assessment. These answers would provide more useful data for our analysis but questions on this matter would make the survey longer, which could possibly contribute to even lower response rate.

CONCLUSIONS

The results of this survey suggest that Croatian final-year dental students who participated in the survey mostly feel prepared to manage patients on antithrombotic therapy on their own after graduation, whether it provokes anxiety or not. Management of dental patients who use antithrombotic drugs is an important part of general dental education as the expenditure of oral anticoagulants, especially non-vitamin K oral anticoagulants, is increasing. Up-to-date

recommendations on the preferred clinical approaches in patient management, particularly for the latest oral antithrombotic drugs, would be well received by students. Student professional journals, if available, could be a convenient way of disseminating clinically relevant current knowledge among dental students. Joint courses for medical and dental students both at the undergraduate level and as part of continuous professional education on the overlapping medical issues could highlight the benefits of their close(r) cooperation for improved patient care.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the students who participated in this survey for their contribution. We express our sincere gratitude to Mrs. Tatjana Tadić and Mrs. Marija Škrbiljula from HALMED, Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia, for their kind response to our requests and for providing data regarding annual expenditure of oral anticoagulants in Croatia. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or nonprofit sectors. The authors have no conflicts of interest.

R E F E R E N C E S

1. Jiménez Y, Poveda R, Gavaldá C, Margaix M, Sarrión G. An update on the management of anticoagulated patients programmed for dental extractions and surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: E176-9.
2. Godier A, Fontana P, Motte S *et al.* Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures: proposals from the French Working Group on perioperative hemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Hemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anesthesia and Intensive Care (SFAR). *Arch Cardiovasc Dis* 2018; 111: 210-23.
3. Weltman NJ, Al-Attar Y, Cheung J *et al.* Management of dental extractions in patients taking warfarin as anticoagulant treatment: a systematic review. *J Can Dent Assoc* 2015; 81: f20.
4. Dézsi CA, Dézsi BB, Dézsi AD. Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: a review of the latest evidence. *Eur J Gen Pract* 2017; 23: 196-201.
5. Radoï L, Hajage D, Giboin C *et al.* Perioperative management of oral anticoagulated patients undergoing an oral, implant, or periodontal procedure: a survey of practices of members of two dental scientific societies, the PRADICO study. *Clin Oral Invest* 2019; 23: 4311-23.
6. Fortier K, Shroff D, Reebye UN. Review: An overview and analysis of novel oral anticoagulants and their dental implications. *Gerodontontology* 2018; 35: 78-86.

7. Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S *et al.* Patterns of initiation of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation – quality and cost implications. *Am J Med* 2014; 127: 1075-82.
8. Morgan A, Joshy G, Schaffer A *et al.* Rapid and substantial increases in anticoagulant use and expenditure in Australia following the introduction of new types of oral anticoagulants. *PLoS One* 2018; 13: e0208824.
9. Gornik I, Prkačin I, Neseck Adam V *et al.* [Algorithms for periprocedural management and management of bleeding in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants]. *Lijec Vjesn* 2017; 139: 67-71. (in Croatian)
10. Murphy J, Twohig E, McWilliams SR. Dentists' approach to patients on anti-platelet agents and warfarin: a survey of practice. *J Ir Dent Assoc* 2010; 56: 28-31.
11. Can MM, Biteker M, Babur G, Ozveren O, Serebruany VL. Knowledge, attitude and perception of antiplatelet therapy among dentists in Central Eastern Turkey. *World J Cardiol* 2012; 4: 226-30.
12. Shah AH, Khalil HS, Alshahrani FA *et al.* Knowledge of medical and dental practitioners towards dental management of patients on anticoagulant and/or antiplatelet therapy. *Saudi J Dent Res* 2015; 6: 91-7.
13. Chinnaswami R, Bagadia R K, Mohan A, Kandaswamy E, Chandrasekaran D. Dentists' knowledge, attitude and practice in treating patients taking oral antithrombotic medications – a survey. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: ZC88-91.
14. Holzinger F, Dahlendorf L, Heintze C. 'Parallel universes'? The interface between GPs and dentists in primary care: a qualitative study. *Fam Pract* 2016; 33: 557-61.
15. Ringel R, Maas R. Dental procedures in patients treated with antiplatelet or oral anticoagulation therapy – an anonymous survey. *Gerodontology* 2016; 33: 447-52.
16. Dewan K, Vithlani V, Patel N, Warren K. A study to assess management of patients on warfarin by general dental practitioners (GDPs) in the West Midlands. *Dent Update* 2012; 39: 578-80, 583-4, 586-7.
17. Kaplovitch E, Dounaevskaia V. Treatment in the dental practice of the patient receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc* 2019; 150: 602-8.
18. Salam S, Yusuf H, Milosevic A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45: 463-6.
19. Al-Dajani M. Dental students' perceptions of undergraduate clinical training in oral and maxillofacial surgery in an integrated curriculum in Saudi Arabia. *J Educ Eval Health Prof*.2015; 12: 45.
20. Gill Y, Scully C. Attitudes and awareness of final-year predoctoral dental and medical students to medical problems in dentistry. *J Dent Edu* 2006; 70: 991-5.
21. Malamed SF. Knowing your patients. *J Am Dent Assoc* 2010; 141: 3S-7S.

S A Ž E T A K

SPREMNOST STUDENATA ZAVRŠNE GODINE STUDIJA DENTALNE MEDICINE NA PRUŽANJE SKRBI PACIJENTIMA NA ANTITROMBOTSKOJ TERAPIJI

V. ŠLJIVAC¹, A. CIKOJEVIĆ¹, S. ŠPALJ^{2,3}, L. VULETIĆ⁴

¹Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, studentica dentalne medicine, Zagreb, Hrvatska; ²Sveučilište u Rijeci, Fakultet dentalne medicine, Katedra za ortodonciju, Rijeka, Hrvatska; ³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Katedra za dentalnu medicinu, Osijek, Hrvatska;

⁴Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Katedra za fiziologiju, Zagreb, Hrvatska

Cilj: Pružanje stomatološke skrbi pacijentima koji uzimaju lijekove iz skupine antitrombotika može biti izvor dodatnog stresa za liječnike, osobito mlade koji su netom završili studij i započeli samostalnim radom. Cilj ovoga istraživanja bio je ispitati izaziva li rad s ovom skupinom pacijenata nelagodu kod studenata završne godine integriranoga preddiplomskog i diplomskog studija dentalne medicine i njegov utjecaj na njihovu spremnost za samostalno obavljanje potrebnih stomatoloških zahvata. **Metode:** Studenti s triju hrvatskih sveučilišta bili su pozvani da ispune online upitnik o, među ostalim, dosadašnjim iskustvima sa zbrinjavanjem pacijenata na antitrombotskoj terapiji, da procijene svoje znanje o antitromboticima, te da procijene svoju spremnost na samostalno pružanje stomatološke skrbi ovoj skupini pacijenata. **Rezultati:** Svi sudionici istraživanja susreli su se s pacijentima na antitrombotskoj terapiji tijekom studija. Iako su svoje znanje o novijim antitromboticima procijenili slabim, ipak su izrazili spremnost za samostalno pružanje stomatološke skrbi pacijentima koji koriste antitrombotike bez obzira na s time povezan stres. Niži stupanj stresa bio je povezan s boljim poznavanjem indikacija za propisivanje antitrombotske terapije, većim samopouzdanjem pri izvođenju stomatoloških zahvata, te s boljim poznavanjem drugih čimbenika koji mogu povećati rizik za pojačano i/ili produljeno krvarenje nakon zahvata. Svi studenti smatraju savjetovanje s pacijentovim liječnikom važnim za osiguranje optimalne skrbi. **Zaključak:** Studenti koji su sudjelovali u istraživanju uglavnom izražavaju spremnost za samostalno pružanje stomatološke skrbi pacijentima na antitrombotskoj terapiji bez obzira na s time povezanu razinu stresa.

Ključne riječi: studenti dentalne medicine, oralni antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita

THE USE OF PROTHROMBIN-COMPLEX WITH FIBRINOGEN CONCENTRATE FOR ROTEM®-GUIDED MANAGEMENT OF SEVERE COAGULOPATHY ASSOCIATED WITH MINOR PLACENTAL ABRUPTION

ŽIGA PODLIPNIK¹, NEJC UMEK², GORAZD KAVŠEK³, IVA BLAJIĆ¹, TATJANA STOPAR PINTARIČ^{1,2}

¹*University Medical Centre Ljubljana, Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Ljubljana, Slovenia;*

²*University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Institute of Anatomy, Ljubljana, Slovenia;*

³*University Medical Centre Ljubljana, Department of Perinatology, Division of Obstetrics and Gynecology, Ljubljana, Slovenia*

Placental abruption can cause significant hemorrhage and coagulopathy that can progress rapidly due to consumption and depletion of clotting factors. Rapid detection and treatment of hypofibrinogenemia is essential in the evolving clinical and hematologic milieu. The use of ROTEM® allows a dynamic monitoring of coagulopathy. So far, only fibrinogen concentrate has been described for prompt management of severe coagulopathy associated with placental abruption. We report a case of a 40-year-old multipara with minor placental abruption complicated by severe coagulopathy, where a combination of prothrombin complex and fibrinogen concentrate was used for prompt treatment. Potential benefits and drawbacks of prothrombin complex concentrate therapy, as well as diagnostic and therapeutic considerations of ROTEM® - guided test are discussed.

Key words: coagulopathy, placental abruption, prothrombin complex concentrate, fibrinogen concentrate, obstetric hemorrhage

Address for correspondence: Associate Prof. Tatjana Stopar Pintarič, MD, PhD
 Department of Anesthesiology and Intensive Therapy
 University Medical Centre Ljubljana
 Zaloška cesta 7
 1000 Ljubljana, Slovenia
 E-mail: tatjanas38@gmail.com

INTRODUCTION

Placental abruption complicates approximately 1% of births and can be associated with significant perinatal morbidity and mortality. Hemorrhage occurs at the decidua-placental interface causing placental separation and release of tissue thromboplastin into the circulation. A large abruption, in particular, may cause widespread activation of clotting cascade and rapid consumption of clotting factors (1). Rotational thromboelastometry (ROTEM®, TEM International GmbH, Munich, Germany) analysis has become an increasingly recognized modality for early detection, dynamic monitoring and prompt correction of clotting abnormalities associated with major placental abruption (2). Prompt correction of hypofibrinogenemia with fibrinogen concentrate

has already been demonstrated in the context of placental abruption. When guided by the ROTEM® tests, it led to reduced requirements for blood components and lower risk of circulatory overload, both of which are particularly relevant for the obstetric population (3). Prothrombin complex concentrate (PCC) is a concentrate of either three (II, IX, X) or four (II, VII, IX, X) clotting factors. In the obstetric population, its use has mostly been restricted to cases where there is either congenital or acquired deficiency of specific coagulation factors (4). In massive obstetric hemorrhage, PCC has been used with no ROTEM® guidance (5). We present a hitherto undescribed case of ROTEM®-guided PCC usage for prompt management of severe coagulopathy associated with minor placental abruption.

CASE REPORT

A healthy 41-year-old, 75 kg, gravida 4, with 3 previous spontaneous vaginal deliveries, was admitted to the labor ward at 38 weeks of gestation due to vaginal bleeding. Ultrasound examination revealed a minor placental abruption. Her blood pressure was 115/75 mmHg, heart rate 85 beats per minute and oxygen saturation in room air 97%. She had 18-gauge intravenous access secured and laboratory blood workup performed revealing hemoglobin of 115 g L⁻¹ and platelet count of 16x10⁹ L⁻¹. Since the fetal heart rate was reassuring, vaginal delivery was undertaken after artificial membrane rupture and stimulation with oxytocin. The labor was precipitous with delivery of a male infant with APGAR score 9/9/3 hours later. After completion of the labor third stage (t=0 min), uterine atony was diagnosed, and the anesthetic team was called into the delivery room. As per institutional practice, general anesthesia was induced with 2 mg of midazolam and 50 mg of ketamine for manual exploration of the uterus due to suspected retained placenta. Subsequently, a second IV access was established followed by consecutive administration of oxytocin in drip infusion, methylergonovine maleate (Methergine) and 15 methyl F2 alpha prostaglandin (Prostin 15M) intramuscularly. At the same time, abnormal vaginal bleeding was apparent with no clots formed on the drapes. This raised suspicion of consumptive coagulopathy associated with placental abruption, prompting the activation of the local hemorrhage protocol starting with intravenous administration of tranexamic acid 2 g, fibrinogen concentrate 2 g, Haemocompletan, CSL Behring, PA, USA) while requesting 4 units of fresh frozen plasma (FFP), 4 units of packed red blood cells (RBC)

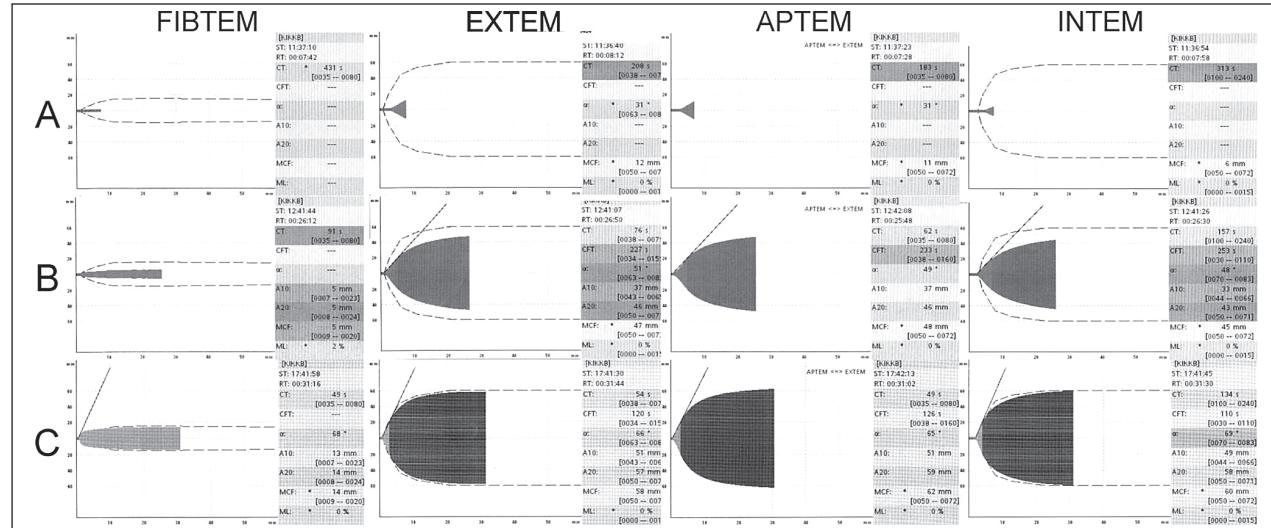


Fig.1. ROTEM® tests results: initial ROTEM® test demonstrating fibrinolysis associated with placental abruption (A); second ROTEM® test after 8 g of fibrinogen and 1000 IU of prothrombin complex concentrate (PCC) were administered resulting in FIBTEM A5 increase and EXTEM CT reduction (B); normalization of ROTEM® test after 2 additional grams of fibrinogen, 4 units of fresh frozen plasma (FFP) and 2 units of platelets (C). CT, clotting time; CFT, clot formation time; α, alpha angle; A10, amplitude at 10 min after CT; A20 amplitude at 20 min after CT; MCF, maximum clot firmness (maximal amplitude); ML, maximum lysis

and 2 pools of platelets. Simultaneously, the ROTEM® guided tests were ordered from the central laboratory. At an estimated ongoing blood loss of approximately 1000 mL, 1500 mL of crystalloids and colloids, and 2 units of RBC were administered to the patient.

Twenty minutes after requesting the ROTEM® test (t=45 min), the working diagnosis was confirmed by the FIBTEM trace of flat line and EXTEM clotting time (CT) of 208 seconds (Figure 1A). Fibrinogen concentrate 6g and PCC (Octaplex®, Octapharma, Austria) 1000 IU were immediately administered and second ROTEM® ordered, followed by infusion of another 2 units of RBC. The results of second ROTEM® obtained 20 min later (t=90min) showed improved but still abnormal coagulation with FIBTEM (A10) of 5 mm, EXTEM (CT) of 76 seconds and EXTEM (A5) of 20 mm (Figure 1B); so, fibrinogen concentrate 2 g was given, in addition to 3 units of FFP and 2 pools of platelets. To maintain uterine tone, 400 µg of misoprostol was given rectally, after which vaginal bleeding stopped. The parturient was hemodynamically stable throughout the procedure. The estimated blood loss was 2300 mL. The parturient stayed in the delivery unit for another three hours for close observation after which she was transferred to the high-dependency maternity unit. Last ROTEM® (t=6 h) showed complete normalization of hemostasis with FIBTEM (A10) of 13 mm, EXTEM CT of 54 seconds and EXTEM (A10) of 58 mm (Figure 1C). Her hemoglobin was 94 g L⁻¹ and platelets 116x10⁹ L⁻¹. Four days later, the parturient was discharged from the hospital with no complications recorded as a result of hemorrhage or hemostatic therapy thereafter.

DISCUSSION

The present case describes prompt and effective management of severe coagulopathy associated with placental abruption with a combination of prothrombin complex and fibrinogen concentrates under ROTEM® guidance, demonstrating the possible and safe application of PCC in obstetrics.

Our report reaffirms the findings reported by McNamara *et al.*, that coagulopathy associated with placental abruption progresses rapidly resulting in very low FIBTEM A5, EXTEM A5 and prolonged EXTEM CT with high dosages of fibrinogen concentrate and platelet transfusion needed to compensate for clotting factor consumption (2). In our patient, the total amount of fibrinogen concentrate injected was 10g, i. e. 2g after suspicion of coagulopathy and 8 g after obtaining ROTEM®-guided tests. Guided by the latest recommendations on managing postpartum hemorrhage (PPH) and the initial FIBTEM trace of flat line, we injected 6 g of fibrinogen concentrate in order to raise plasma fibrinogen level above 2 g L⁻¹(6). The fact that second FIBTEM A5 reached only 5 mm (plasma fibrinogen approximately 1 g L⁻¹) most likely indicated ongoing fibrinolysis, having required additional 2 g of fibrinogen concentrate, which together with 1 L of FFP (plasma fibrinogen approximately 2 g L⁻¹) resulted in final FIBTEM A5 of 13 mm (plasma fibrinogen approximately 2.5g L⁻¹). This approach of cyclic ROTEM® assessment, treatment and reassessments allowed a more appropriate fibrinogen concentrate dosing, particularly in a patient with consumptive coagulopathy where the prediction of the amount needed on the basis of a single clotting assessment is very difficult due to rapidly changing coagulation profile (7). Nevertheless, hemostatic changes in placental abruption differ from those obtained in women who bleed due to uterine atony or surgical or obstetric trauma causes at similar levels of estimated blood loss. Placental abruption and placenta accrete are usually associated with the lowest fibrinogen levels at 'presentation' (median 0.7g/L and 1.5 g/L, respectively), while obstetric trauma is associated with the highest fibrinogen (median 2.7 g/L). This indicates that coagulopathy of massive obstetric hemorrhage differs significantly depending on its cause, and thus more targeted transfusion strategies are needed depending on the etiology (8).

When the EXTEM CT is more than 100 seconds, FFP is indicated to replace clotting factors other than fibrinogen (2). Nevertheless, the use of PCC enabled faster correction of hemostasis while allowing the obstetric team to focus on resolving persistent uterine atony (7). The benefits of PCC administration extend well beyond bleeding control. PCC does not require cross-matching and was rapidly administered with minimal risk of infection, transfusion-related circula-

tory overload, or acute lung injury. Also, with a small administration volume, PCC allowed maintaining hemodynamic status in our patient with smaller amount of blood products, decreasing the risk of volume overload and significant dilution of plasma constituents particularly favorable for a parturient (9).

Prothrombin complex concentrate used in our case was a concentrate of four clotting factors containing factors II, VII, IX, X and a low dose of coagulation inhibitors such as protein C, protein S, antithrombin and heparin. This, however, does not eliminate the risk of thromboembolic complications because in PCC the level of key inhibitor antithrombin is much lower than the levels of coagulation factors (10), suggesting caution particularly in obstetric patients with a history of thrombosis or inherited or acquired thrombophilia. The reports on PCC usage in massive obstetric hemorrhage are scarce because significant derangements in the ROTEM®-EXTEM parameters are rare or a late feature of massive blood loss. At present, EXTEM CT represents the best means of assessing whether the restoration of thrombin generation is needed and should only be interpreted after clot firmness has been reinstated (FIBTEM A5>10 mm), since a decreased quality of the fibrin-based clot due to low fibrinogen level can be a common cause of prolonged CT (10). As a result, further research on the potential of EXTEM CT normalization after the clot firmness has been reinstated is needed in order to prevent unnecessary FFP/PCC administration. For such treatment approach, a bedside ROTEM® is required.

In our patient, platelet transfusion was given with an EXTEM A10 of 37 mm (second ROTEM® test), which is in line with the trauma algorithm where an EXTEM A10 cut off value of 40 mm has been selected. The PPH algorithm is in fact very similar to the trauma algorithm but takes into account the shift in fibrinogen and FIBTEM reference ranges during pregnancy and the different FIBTEM A5 cut-off and target values determined for this setting (11).

In conclusion, this case report demonstrates the safe use of PCC in major obstetric hemorrhage. Nevertheless, uncertainty regarding PCC usage in obstetrics still exists and it is primarily related to its increased thrombogenicity. Larger studies on PPC efficacy and safety in managing severe obstetric coagulopathy are therefore warranted.

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by the University Medical Centre Ljubljana Tertiary Funding 2020 and Slovenian Research Agency, Grant No. P3-0043.

R E F E R E N C E S

1. Hall DR. Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulopathy. *Semin Perinatol* 2009; 33(3): 189-95.
2. McNamara H, Kenyon C, Smith R, Mallaiah S, Barclay P. Four years' experience of a ROTEM®-guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2019; 74(8): 984-91.
3. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015; 70(2): 166-75.
4. Shobeiri SA, West EC, Kahn MJ, Nolan TE. Postpartum acquired hemophilia (Factor VIII inhibitors): a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(12): 729-37.
5. Glynn JC, Plaat F. Prothrombin complex for massive obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2007; 62(2): 202-3.
6. Mavrides E, Allard S, Chandrarajan E et al. Prevention and management of postpartum haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2017;124(5):e106-49.
7. Shah A, Collis RE. Managing obstetric haemorrhage: is it time for a more personalised approach? *Anaesthesia* 2019; 74(8): 961-4.
8. Green L, Knight M, Seeney F et al. The haematological features and transfusion management of women who required massive transfusion for major obstetric haemorrhage in the UK: a population based study. *Br J Haematol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 19];172(4):616-24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.13864>
9. Rodgers GM. Prothrombin complex concentrates in emergency bleeding disorders. *Am J Hematol* 2012; 87(9): 898-902.
10. Grottke O, Levy JH. Prothrombin complex concentrates in trauma and perioperative bleeding. *Anesthesiology* 2015; 122(4): 923-31.
11. Huissoon C, Carrabin N, Benchaib M et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 2009; 101(4): 755-61.

S A Ž E T A K

UPOTREBA KONCENTRATA PROTROMBINSKOG KOMPLEKSA I KONCENTRATA FIBRINOGENA
NA OSNOVI REZULTATA TESTA ROTEM® U LIJEĆENJU TEŠKE KOAGULOPATIJE ZBOG MANJE
ABRUPCIJE POSTELJICE

Ž. PODLIPNIK¹, N. UMEK², G. KAVŠEK³, I. BLAŽIĆ¹, T. STOPAR PINTARIČ^{1,2}

¹Univerzitetski klinički centar Ljubljana, Klinički odjel za anesteziju i intenzivnu terapiju, Ljubljana, Slovenija;

²Sveučilište u Ljubljani, Medicinski fakultet, Anatomijski institut, Ljubljana, Slovenija; ³Univerzitetski klinički centar Ljubljana, Klinika za ginekologiju, Klinički odjel za perinatologiju, Ljubljana, Slovenija

Abrupcija posteljice može uzrokovati veći gubitak krvi i potrošnu koagulopatiju koja vodi do smanjenja ili nedostatka faktora koagulacije. Brzo otkrivanje nedostatka fibrinogena i ciljano usmjerena hemostatska terapija neophodni su za učinkovitu hemostazu kod abrupcije placente. Korištenje ROTEM® omogućuje dinamičko praćenje koagulopatije. Do sada je u literaturi opisano liječenje teške koagulopatije zbog abrupcije posteljice samo koncentratom fibrinogena. Prikazujemo višerotkinju u dobi od 40 godina kod koje je došlo do abrupcije posteljice s teškom koagulopatijom, gdje je za ciljano liječenje korištena kombinacija protrombinskog kompleksa i koncentrata fibrinogena. U članku raspravljamo o potencijalnim prednostima i nedostatcima terapije koncentratom protrombinskog kompleksa, kao i o dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima ROTEM®-a.

Ključne riječi: koagulopatija, abrupcija posteljice, kombinacija protrombinskog kompleksa, koncentrat fibrinogena, krvarenje u opstetriciji

SPONTANEOUS RECANALIZED CORONARY THROMBUS AS AN UNEXPECTED FINDING ON CORONARY ANGIOGRAPHY

MILENKO ČANKOVIĆ^{1,2}, VANJA DRLJEVIĆ TODIĆ¹, TEODORA PANTIĆ¹, MILA KOVAČEVIĆ^{1,2}, VLADIMIR IVANOVIĆ^{1,2}, MILOVAN PETROVIĆ^{1,2}

¹Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Department of Cardiology, Sremska Kamenica, Serbia; ²University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia

Introduction: Spontaneous recanalized coronary thrombi (SRCT) are a rare condition characterized by multiple channels divided by thin septa, communicating with each other, proximally and distally, with the normal coronary lumen. High-resolution intracoronary imaging techniques such as intravascular ultrasound or optical coherence tomography (OCT) enable routine study of the coronary artery lumen and wall. **Case report:** A 73-year-old male presented to the intensive care unit due to the loss of consciousness and transient extreme bradycardia recorded on electrocardiogram. Coronary angiogram revealed contrast defect on the right coronary artery (RCA). For better assessment of the angiographic finding, OCT was performed and confirmed a honeycomb-like structure starting from medial RCA and propagating up to the distal part. As a result of the data acquired, the diagnosis of SRCT in the RCA was established. It was decided not to treat the RCA with stent implantation, and it was proceeded with optimal medicament therapy and pacemaker implantation. At three-month follow up, the patient reported no subjective symptoms and SPECT showed no signs of ischemia. **Conclusion:** While there are no appropriate recommendations for the treatment of SRCT yet, decision on treatment is based on imaging techniques findings and physician's experience. Adequate follow up of these patients can provide important data needed for future guiding of the SRCT treatment.

Key words: honeycomb-like structure, thrombus recanalization, interventional cardiology, intravascular imaging, optical coherence tomography, coronary artery disease

Address for correspondence: Vanja Drljević Todić, MD
 Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina
 Dr Goldman Way 4
 21204 Sremska Mitrovica
 Vojvodina, Serbia
 E-mail: vanja.drljevic@mf.uns.ac.rs

SRCT - Spontaneous recanalized coronary thrombi; HLS - honeycomb-like structure; IVUS - intravascular ultrasound; OCT - optical coherence tomography; RCA - right coronary artery; LCA - left coronary artery; SPECT - Single photon emission computed tomography

INTRODUCTION

Spontaneous recanalized coronary thrombi (SRCT) are a rare condition. It was for the first time observed on histopathology findings in an autopsy series, and characterized by multiple channels divided by thin septa, communicating with each other, proximally and distally, with the normal coronary lumen (1). SRCT can often be misdiagnosed with spontaneous artery dissection, plaque rupture, calcium, etc. The *in vivo* appearance of SRCT was first described by Terashim

et al. in 2002 using intravascular ultrasound (2). Several terms have been proposed for this structural abnormality, including 'honeycomb-like structure' (HLS), 'lotus root-like appearance' or 'Swiss cheese pattern' (3). High-resolution intracoronary imaging techniques such as intravascular ultrasound (IVUS) or optical coherence tomography (OCT) enable routine study of the coronary artery lumen and wall. Because of its higher resolutions, OCT remains the imaging technique of choice for diagnosing SRCT and can help decide among different treatment modalities (4).

We present a case of a 73-year-old male with SRCT treated with optimal medicament therapy.

CASE REPORT

A 73-year-old male presented to the intensive care unit due to the loss of consciousness and transient extreme bradycardia recorded on electrocardiogram (ECG). Previous medical history of the patient included paroxysmal atrial fibrillation, essential thrombo-cytopenia and hypertension. In addition, the patient reported regular usage of the prescribed therapy. The patient reported chest discomfort, dizziness, and an episode of loss of consciousness, about 4 hours before admission. Cranial computed tomography (CT) scan was performed at admission and showed no acute cerebral ischemia or hemorrhage.

On examination, the patient was alert and orientated, normotensive (BP 120/80 mmHg), heart rate 80/min, cardiopulmonary status stable. ECG showed sinus rhythm, normal heart rate, and no signs of ischemia. Blood examinations at admission showed increased platelet count (563×10^9). Red blood cells, white blood cells, biochemical examinations including cardiac enzymes were within the reference values. Echocardiogram showed normal sized left ventricle, with no contractility impairment and valvular disease. Further diagnostic workup included coronary angiography where left coronary artery (LCA) was without significant lesions. On the right coronary artery (RCA), contrast defect was detected, starting from medial part of the artery and propagating to the distal segment, almost to the crux, with TIMI 3 flow (Figure 1A). For better assessment of the angiographic finding, OCT was performed. OCT pullback recorded a honeycomb-like structure in the length of 70 mm, starting from medial RCA and propagating up to the distal part (Figure 1B, 1C, 1D, Figure 2B). Proximal part of the RCA was without significant lesions; however, some fibro-calcified plaques were found (Figure 1A). Better understanding of the HLS was achieved by using 3D reconstruction on the OCT (Figure 2A). As a result of the data acquired, the diagnosis of SRCT in the RCA was established. It was decided not to treat the RCA with stent implantation but to proceed with optimal medicament therapy and pacemaker implantation. At three-month follow up, single photon emission computed tomography (SPECT) showed no signs of ischemia. The patient reported no subjective symptoms, including chest pain and discomfort, dizziness, or loss of consciousness.

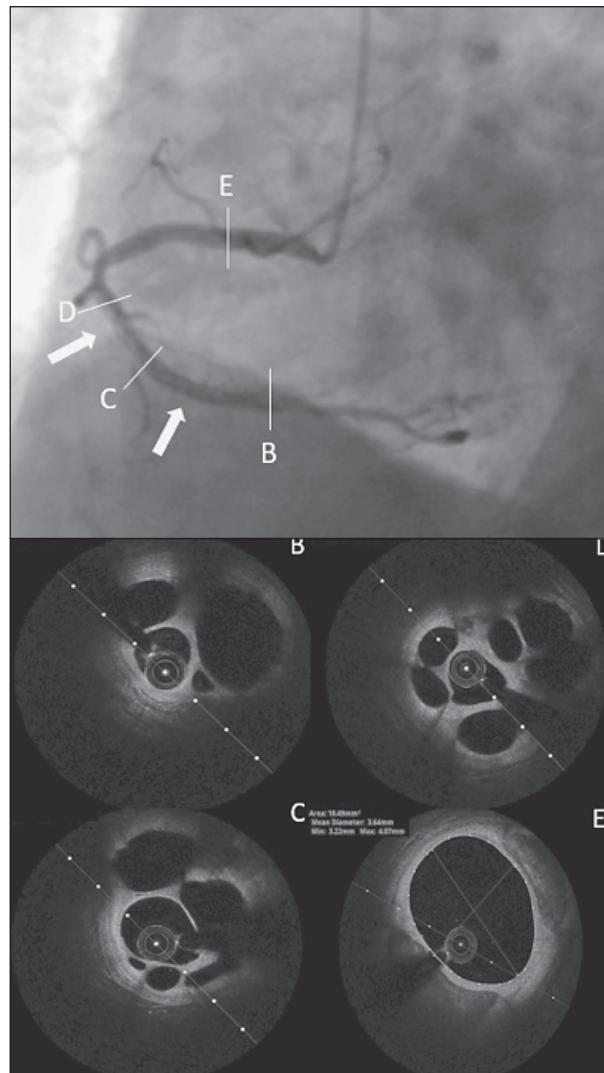


Fig. 1. Arrows pointing to the haziness in RCA (A); honeycomb-like structure in different segments of RCA (B, C, D); proximal part of RCA, minimum lumen area 10.41 mm^2 , fibro-calcified plaques are detected (E).

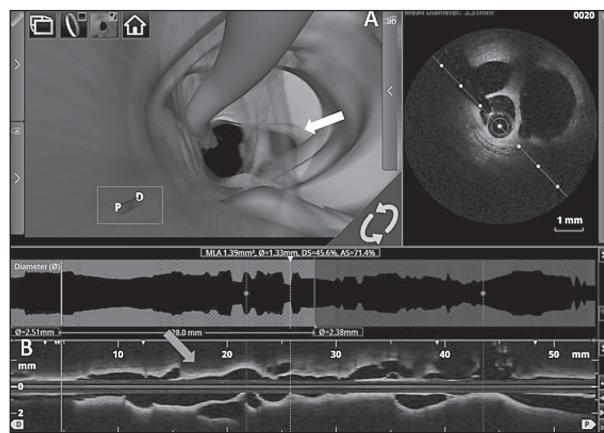


Fig. 2. 3D reconstruction, fly through mode on optical coherence tomography: white arrow pointing to the septa (A); red arrow pointing to the longitudinal section of the right coronary artery, honeycomb-like structure is detected through entire pullback (B).

DISCUSSION

Although recanalization of coronary thrombi is a well-described pathology in the literature, it is rarely recognized in clinical routine. Because of angiographic haziness and filling defects, which are common but nonspecific findings, it is speculated that a recanalized thrombus is often misdiagnosed, comparing to other pathologic conditions, such as fresh thrombosis caused by plaque rupture/erosion, spontaneous dissection, aneurysm, or heavy calcification (5).

Many characteristics of the HLS remain unknown. The etiology of HLS is not completely understood. Recanalization of an *in situ* thrombus has been considered by many researchers to be the pathogenesis of HLS. Moreover, recanalization of an embolic thrombus and coronary vasculitis, such as that seen in Kawasaki disease, has also been proposed as a potential mechanism of HLS (3,6).

There are several case reports on HLS (or the lotus root-like appearance) observed in the coronary artery of patients with Kawasaki disease, antiphospholipid syndrome, embolic stroke, atrial fibrillation, and acute coronary syndrome. However, its structural mechanisms and response to the interventional therapy remain unknown (7).

Advances in the high-resolution imaging modalities such as IVUS and OCT have provided new insights into evolving thrombotic lesions. As the angiographic haziness does not always indicate a fresh thrombus, intravascular imaging is necessary to differentiate the causative mechanisms *in vivo* and may provide information, thus allowing an appropriate treatment approach specific to the underlying etiology (5).

To date, no large cohort study or clinical trial of the HLS has been reported. Moreover, no treatment guideline or consensus for the HLS has been proposed. As a result, the management of HLS is mainly determined by the treating physicians and depends on the presence of ischemia. Stress tests, nuclear myocardial imaging, and fractional flow reserve are helpful to assess ischemia in patients with HLS. According to the literature, most cases of HLS are functionally significant and require intervention (3).

In our case, we report on SRCT. OCT easily revealed the HLS, but unfortunately, it could not confirm its true etiology. We hypothesized that the origin of thrombus was from an embolic event, which could have occurred during atrial fibrillation paroxysm, rather than from a plaque rupture or erosion. Furthermore, the patient did not have symptoms of angina and acute coronary syndrome was excluded. Also,

the flow through the RCA was not compromised with the HLS. As a result, it was decided not to treat the patient with stent implantation, but with the optimal medicament treatment and pacemaker implantation. At three-month follow up, the patient reported no subjective symptoms and SPECT showed no signs of ischemia.

In conclusion, while there are still no appropriate recommendations for the treatment of SRCT, the treatment decision is based on the findings of imaging techniques and physician's experience. Adequate follow up of these patients can provide important data needed for future guiding of the SRCT treatment.

REFERENCES

1. Spinu M, Homorodean C, Ober MC *et al*. Optical coherence tomography for *in vivo* identification, characterization and optimal treatment of spontaneous recanalization of coronary thrombus. *In Vivo* 2020; 34: 745-56.
2. Terashima M, Awano K, Honda Y *et al*. Images in cardiovascular medicine. "Arteries within the artery" after Kawasaki disease: a lotus root appearance by intravascular ultrasound. *Circulation* 2002; 106: 887.
3. Lin M, Su Z, Li J, Nie R, Wang J. Honeycomb-like structure in the right coronary artery treated with a drug-eluting stent: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2018; 46: 2008-13.
4. Souteyrand G, Valladier M, Amabile N *et al*. Diagnosis and management of spontaneously recanalized coronary thrombus guided by optical coherence tomography – lessons from the French "Lotus Root" Registry. *Circ J* 2018; 82: 783-90.
5. Kang SJ, Nakano M, Virmani R *et al*. OCT findings in patients with recanalization of organized thrombi in coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 725-32.
6. Suzuki S, Sotomi Y, Nakatani S *et al*. Histopathologic insights into the honeycomb-like structure in the coronary artery: *in vivo* multimodality imaging assessment with directional coronary atherectomy. *JACC Cardiovascular Interv* 2018; 11: e157-e9.
7. Haraki T, Uemura R, Masuda S, Kobayashi N, Lee T. A honeycomb-like structure in the left anterior descending coronary artery treated using a scoring device and drug-eluting stent implantation: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 80.

S A Ž E T A K

SPONTANA REKANALIZACIJA TROMBA: NEOČEKIVANI NALAZ NA KORONARNOJ ANGIOGRAFIJI

M. ČANKOVIĆ^{1,2}, V. DRLJEVIĆ TODIĆ¹, T. PANTIĆ¹, M. KOVAČEVIĆ^{1,2}, V. IVANOVIC^{1,2}, M. PETROVIĆ^{1,2}

¹Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Klinika za kardiologiju, Sremska Kamenica, Srbija; ²Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

Uvod: Spontana rekanalizacija koronarnih tromba (SRKT) rijetko je stanje i karakteriziraju ga višestruki kanali podijeljeni tankim pregradama, koji međusobno komuniciraju, proksimalno i distalno, s normalnim lumenom koronarne krvne žile. Intrakoronarne slikovne tehnike visoke rezolucije poput intravaskularnog ultrazvuka ili optičke koherentne tomografije (OCT) omogućavaju rutinsko proučavanje lumena i zida koronarne arterije. **Prikaz bolesnika:** 73-godišnji muškarac primljen je u jedinicu intenzivne njegе zbog gubitka svijesti i prolazne ekstremne bradikardije registririrane na elektrokardiogramu. Koronarni angiogram otkrio je kontrastni defekt na desnoj koronarnoj arteriji (RCA). Radi bolje procjene angiografskog nalaza provedena je OCT i potvrđena struktura nalik na sače, počevši od medijalnog segmenta RCA i šireći se do distalnog dijela. Kao rezultat prikupljenih podataka postavljena je dijagnoza SRKT u RCA. Odlučeno je da se RCA ne liječi implantacijom stenta, nego se nastavilo s optimalnom terapijom lijekovima i implantacijom elektrostimulatora srca. Nakon tri mjeseca praćenja bolesnik nije prijavio nikakve subjektivne simptome, a SPECT nije pokazivao znakove ishemije. **Zaključak:** lako još uvijek ne postoje odgovarajuće preporuke za liječenje SRKT-a, odluka o liječenju temelji se na nalazima slikovnih tehnika i iskustvu liječnika. Odgovarajuće praćenje ovih bolesnika može pružiti važne podatke potrebne za buduće smjernice u liječenju SRKT-a.

Ključne riječi: struktura nalik na sače, rekanalizacija tromba, interventna kardiologija, intravaskularne slikovne pretrage, optička koherentna tomografija, bolest koronarnih arterija

SPONTANEOUS CORONARY ARTERY DISSECTION AS THE CAUSE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

DRAŽEN BEDEKOVIĆ, IVICA BOŠNJAK

Osijek University Hospital Centre, Division of Cardiology, Osijek, Croatia

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is a form of acute coronary syndrome. Better diagnostic tools and increased operator awareness have led to increase in the number of SCAD diagnosis. We present a case of a 62-year-old female diagnosed with acute inferior ST elevated myocardial infarction with spontaneous right coronary artery dissection in background, complicated by iatrogenic artery perforation. Owing to prompt coated stent deployment and successful sealing of the vessel rupture and additional stent implantation to cover dissection, the patient was stable and fully recovered.

Key words: coronary artery disease, acute myocardial infarction, spontaneous coronary artery dissection

Address for correspondence: Dražen Bedeković, MD,
Osijek University Hospital Centre
Division of Cardiology
J. Huttlera 4
31 000 Osijek, Croatia
E-mail: drbedekovic@yahoo.com

INTRODUCTION

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is a non-iatrogenic, non-atherosclerotic intimal tear leading to false lumen and/or intramural hematoma formation compressing the true arterial lumen and compromising blood flow causing acute coronary syndrome (ACS) (1). In early studies, the incidence of SCAD was underestimated to account for 0.2%-1.1% of ACS patients, but wider use of coronary angiography in ACS and introduction of novel vascular imaging techniques such as intravascular ultrasound and optical coherence tomography has led to increase in the number of SCAD diagnosis (2-6). Recent studies report on the incidence of SCAD in ACS to be 22%-31% (6-10). SCAD predominantly affects female gender, usually below the age of 60, and with few or no traditional atherosclerotic risk factors (1,6-10). Many questions about SCAD causes and pathogenesis still remain unanswered. Various studies and early case reports associated SCAD with migraine headache, emotional or physical stress, pregnancy, arteriopathies, system inflammatory diseases, and connective tissue diseases (6-16). Pregnancy-associated SCAD is the most common cause of myocardial infarction in

the last trimester of pregnancy and early postpartum period (17). Although the reasons of this are not fully understood, alterations in arterial wall structure, possibly by the influence of estrogen and progesterone changes during pregnancy, may predispose vessel wall weakening via their receptors present in coronary arteries, leading to dissection or rupture (17). Several studies have also reported pregnancy-associated SCAD to have poorer prognosis than pregnancy unassociated SCAD, with more proximal artery dissections and larger infarcted area, lower left ventricle ejection fraction and higher complication rate (17). Current consensus considers that a combination of genetic and hormonal factors, arteriopathies, chronic inflammation, as well as physical or emotional stress exposure, increases the probability of SCAD development (1,6,12,18,19). Differentiating ACS caused by atherosclerotic plaque complications and SCAD is becoming important because of differences in treatment strategy. Stable SCAD is recommended to be treated conservatively, whereas unstable SCAD should undergo percutaneous coronary intervention (2,20). Our SCAD case presented with acute inferior ST elevated myocardial infarction (STEMI) and a complication of iatrogenic right coronary artery perforation.

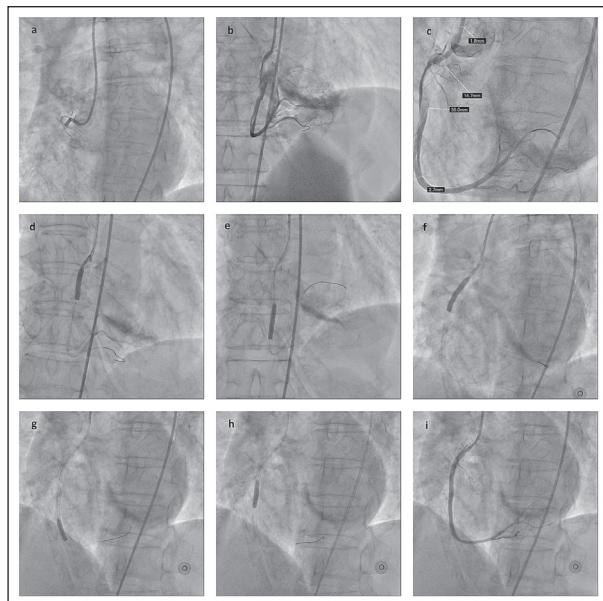


Fig. 1. Emergency coronary angiography

(a) acute occlusion of proximal right coronary artery; (b) wire passage showing dissection of the vessel and perforation of proximal right coronary artery; (c) measurement of vessel dimension; (d) placement of graft stent at the site of vascular perforation; (e) placement of drug eluting stent in the middle segment of the vessel; (f) placement of drug eluting stent in the ostium of the vessel; (g) placement of the drug eluting stent in the distal part of the vessel; (h) dilatation of the entire segment with non-compliant balloon; (i) final result.

CASE REPORT

A 62-year-old female presented to the emergency department for acute chest pain lasting for four to five hours. Electrocardiogram demonstrated acute STEMI of the inferior left ventricular wall. She was immediately admitted to catheterization laboratory. Blood pressure was 110/75 mm Hg, auscultatory heart sounds were normal and lungs were clear (Kilip stage I). The patient received acetylsalicylic acid 300 mg and ticagrelor 180 mg at the emergency department.

She was generally in good health, without prior history of cardiovascular diseases. Her family history was also negative for cardiovascular diseases, but the patient stated that her family had experienced a tragedy a couple of months before. Seventeen years before, she was investigated for inflammatory bowel disease without definitive confirmation of diagnosis. Those symptoms ceased without recurrence. Two years before, she was diagnosed with hypothyroidism caused by chronic lymphocytic thyroiditis and had been treated with thyroid hormone substitution. Eight days before admission, she had undergone laparoscopic cholecystectomy without complications.

Emergency coronary angiography was done with the following findings: left main coronary artery, left descending and circumflex arteries were without occlusions or significant stenosis; right coronary artery was occluded at proximal segment. After securing good guide catheter support, we crossed occlusion with floppy wire without significant resistance and obtained an angiogram that showed artery dissection beginning from the ostium and penetrating proximal and middle artery portions with contrast extravasation in the proximal segment area. The inserted wire was initially located in posterolateral artery; we moved it deep in the posterior descending artery securing good wire support, and placed a PK Papirus 3.5/20 mm covered stent in the proximal artery segment, successfully sealing the vessel rupture. Further angiograms taken from multiple projections showed no contrast extravasation. In the continuation of the procedure, we implanted two additional stents in the middle and one in the ostial artery segments with final TIMI 3 flow. Bedside echocardiography done in catheterization laboratory revealed no significant pericardial fluid accumulation.

After the procedure, the patient was transferred to coronary unit; she was hemodynamically stable without chest pain recurrence. Echocardiography showed lower ejection fraction (EF) 37% with inferior and posterior left ventricular wall hypokinesia, first degree diastolic dysfunction and mild mitral regurgitation. Further investigations did not reveal the existence of cardiovascular risk factors; total cholesterol, LDL, triglycerides, blood sugar and blood pressure were all normal, and the patient was a nonsmoker. At the hospital, the patient was treated with acetylsalicylic acid and ticagrelor, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, and beta blocker.

The patient was discharged from the hospital with a recommendation of cardiac rehabilitation. After rehabilitation, heart systolic function was significantly improved with EF 55%, only mild inferior wall hypokinesia remained.

DISCUSSION

This case represents a somewhat unexpected angiographic finding for SCAD, initially pointing to atherosclerotic coronary disease as the cause of ACS. The patient's age also contributed to this conclusion. After passing the wire into the coronary artery, the true nature of ACS background was revealed. Unfortunately, the wire was inserted in the false vessel lumen causing perforation. Contrast pressure also contributed to perforation. Quick wire placing in the correct lumen and sealing the vessel perforation with covered stent was

lifesaving. Additional stents were also placed to cover dissection. Although available studies and guidelines recommend conservative therapeutic strategy for hemodynamically stable SCAD patients, in this case the conservative strategy was not suitable due to vessel perforation and possible cardiac tamponade (1,20,21). Angiographic SCAD presentation varies from the most common (52%-67%) log diffuse smooth stenosis bordered by normal segments (type 2A), or extends to distal tip of the artery (type 2B), double lumen appearance in 20% (type 1), and rare types 3 and 4, focal tubular stenosis and distal artery occlusion, respectively (6,7,12,22,23). Rare type 4 dissection and the patient's age initially led us to consider atherosclerotic plaque rupture rather than SCAD as the cause of ACS. On the other hand, the absence of classic cardiovascular risk factors pointed to SCAD, but at the time of the patient's admission to catheterization laboratory, only the patient's medical history and blood pressure were available, without cardiovascular risk factors identified. Blood tests had not been finished yet and risk estimation was incomplete. Some studies suggest association of SCAD and coronary vessel tortuosity, but we did not find significant vessel tortuosity in this case (12,24). According to two published studies by Saw *et al.*, which included 168 and 750 SCAD patients, respectively, physical and emotional stress is identified as an important precipitant (12,25). In our opinion, emotional stress due to the recent family tragedy, as well as stress from recent surgery could be considered as precipitant factors in this case. No other risk factors previously described in various studies or case reports could be applied to our case.

Early autopsy studies have reported two underlying pathologic mechanisms for SCAD, i.e. intimal tear with false lumen formation and intramural hematoma with distal blood flow obstruction (26,27). The role of thrombus in SCAD pathogenesis is unclear. One study in 11 patients has reported the presence of minor thrombi in all patients by using OCT image technique, while many other studies did not find any thrombi present in coronary arteries (12,28).

Fibromuscular dysplasia represents disorganization and destruction of connective tissue affecting arterial wall and presenting with dissection, aneurysms, beading or tortuosity (29,30). It usually affects renal arteries, but can affect any arterial bed. The US FMD registry reports that out of 921 patients enrolled, 2.1% had SCAD (31). Although some centers recommend FMD screening for SCAD patients, general recommendation for routine screening needs further evaluation (1). At present, it is unlikely that screening will change the course of treatment (1). Left ventricular function is usually preserved in ACS caused by SCAD. Saw *et al.* found reduced EF below 50% in only 17.3% of patients

(12). Our patient had significantly reduced EF, which recovered after cardiac rehabilitation and administration of ACE inhibitor and beta blocker. Personalized cardiac rehabilitation is recommended after ACS caused by SCAD, similar to the atherosclerotic cause (17,32). The patient's cardiovascular risk was estimated to be at an intermediate level. Total cholesterol and LDL were within the normal range for risk level, 2.6 mmol/L and 2.01 mmol/L, respectively. Statin therapy was not initiated according to the guidelines and recommendations for SCAD (17,32). Because of stent implantation, dual antiplatelet therapy was introduced and aimed to continue for one year at least in the absence of complications.

In conclusion, although the number of diagnosed SCAD in ACS is increasing owing to better diagnostic tools and wider usage of coronary angiography, as well as increased awareness of SCAD possibility, interventional cardiologists should be vigilant for atypical and rare clinical angiographic SCAD presentation. In case of hemodynamic instability or iatrogenic complications, prompt application of appropriate therapeutic procedure is mandatory.

REFERENCES

1. Franke KB, Wong DTL, Baumann A *et al.* Current state-of-play in spontaneous coronary artery dissection. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019; 9: 281-98.
2. Tweet MS, Gulati R, Aase LA *et al.* Spontaneous coronary artery dissection: a disease-specific, social networking community-initiated study. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 845-50.
3. Vanzetto G, Berger-Coz E, Barone-Rochette G *et al.* Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 250-4.
4. Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen IB *et al.* Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 710-7.
5. Hering D, Piper C, Hohmann C *et al.* Prospective study of the incidence, pathogenesis and therapy of spontaneous, by coronary angiography diagnosed coronary artery dissection. *Z Kardiol* 1998; 87: 961-70.
6. Rashid HN, Wong DT, Wijesekera H *et al.* Incidence and characterisation of spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute coronary syndrome – a single-centre Australian experience. *Int J Cardiol* 2016; 202: 336-8.
7. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S *et al.* Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: a report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. *Int J Cardiol* 2016; 207: 341-8.

8. Saw J, Aymong E, Mancini GB *et al.* Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol* 2014; 30: 814-9.
9. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN *et al.* Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014; 129: 1695-702.
10. Tweet MS, Gulati R, Hayes SN. Spontaneous coronary artery dissection. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 60.
11. McGrath-Cadell L, McKenzie P, Emmanuel S *et al.* Outcomes of patients with spontaneous coronary artery dissection. *Open Heart* 2016; 3: 491.
12. Saw J, Aymong E, Sedlak T *et al.* Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 645-55.
13. Lie JT, Berg KK. Isolated fibromuscular dysplasia of the coronary arteries with spontaneous dissection and myocardial infarction. *Hum Pathol* 1987; 18: 654-6.
14. Sharma AK, Farb A, Maniar P *et al.* Spontaneous coronary artery dissection in a patient with systemic lupus erythematosus. *Hawaii Med J* 2003; 62: 248-53.
15. Hampole CV, Philip F, Shafiq A *et al.* Spontaneous coronary artery dissection in Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1883-4.
16. Aldoboni AH, Hamza EA, Majdi K *et al.* Spontaneous dissection of coronary artery treated by primary stenting as the first presentation of systemic lupus erythematosus. *J Invasive Cardiol* 2002; 14: 694-6.
17. Hayes SN, Kim ESH, Saw J *et al.* Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Association. *Circulation* 2018; 137: 523-57.
18. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR *et al.* Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012; 126: 579-88.
19. Saw J, Ricci D, Starovoytov A *et al.* Spontaneous coronary artery dissection: prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 44-52.
20. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ *et al.* Spontaneous coronary artery dissection: revascularization *versus* conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 777-86.
21. Alfonso F, Paulo M, Lennie V *et al.* Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a “conservative” therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 1062-70.
22. Rogowski S, Maeder MT, Weilenmann D *et al.* Spontaneous coronary artery dissection: angiographic follow-up and long-term clinical outcome in a predominantly medically treated population. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: 59-68.
23. Al-Hussaini A, Adlam D. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2017; 103: 1043-51.
24. Eleid MF, Gudde RR, Tweet MS *et al.* Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 656-62.
25. Saw J, Starovoytov A, Humphries K *et al.* Canadian Spontaneous Coronary Artery Dissection Cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J* 2019; 40: 1188-97.
26. Mathieu D, Larde D, Vasile N. Primary dissecting aneurysms of the coronary arteries: case report and literature review. *Cardiovasc Interv Radiol* 1984; 7: 71-4.
27. Claudon DG, Claudon DB, Edwards JE. Primary dissecting aneurysm of coronary artery. A cause of acute myocardial ischemia. *Circulation* 1972; 45: 259-66.
28. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N *et al.* Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1073-9.
29. Stanley JC, Gewertz BL, Bove EL *et al.* Arterial fibrodysplasia. Histopathologic character and current etiologic concepts. *Arch Surg* 1975; 110: 561-6.
30. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM *et al.* Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 1048-78.
31. Kadian-Dodov D, Gornik HL, Gu X *et al.* Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 176-85.
32. Adlam D, Alfonso F, Maas A *et al.* European Society of Cardiology, Acute Cardiovascular Care Association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018; 39: 3353-68.

S A Ž E T A K

SPONTANA DISEKCIJA KORONARNE ARTERIJE KAO UZROK AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

D. BEDEKOVIĆ, I. BOŠNJAK

Klinički bolnički centar Osijek, Odjel za kardiologiju, Osijek, Hrvatska

Spontana disekcija koronarne arterije je oblik akutnog koronarnog sindroma. Bolji dijagnostički alati i povećana svijest operatora doveli su do povećanja broja dijagnosticiranja spontanih disekcija koronarnih arterija. Prikazujemo slučaj 62-godišnje žene s dijagnozom akutnog inferiornog infarkta miokarda s ST elevacijom uzrokovanog spontanom disekcijom desne koronarne arterije i komplikiranog jatrogenom perforacijom arterije. Zahvaljujući brzom postavljanju obloženog stenta i uspješnom zatvaranju puknuća žile te dodatnoj ugradnji stenta radi pokrivanja disekcije bolesnica se uspješno oporavila.

Ključne riječi: akutni koronarni sindrom, akutni infarkt miokarda, spontana disekcija koronarnih arterija

NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE COVID-19: PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE

VANJA BAŠIĆ KES^{1,2}, VIŠNJA SUPANC¹, ZLATKO TRKANJEC¹, TOMISLAV BREITENFELD¹, IRIS ZAVOREO¹, PETAR KES^{1,2}

¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska;

²Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska

Infekcija novim teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirusom 2 (SARS-CoV-2) dovodi do ranije nepoznate kliničke slike koja je poznata kao COVID-19 (Corona Virus Disease-2019) i prvi je put opisana u kineskoj regiji Hubei. Pandemija SARS-CoV-2 ima implikacije na sva područja medicine. Izravno i neizravno utječe na skrb o neurološkim bolesnicima. Infekcija SARS-CoV-2 može biti povezana s povećanom učestalošću neuroloških manifestacija kao što su encefalopatija i encefalomijelitis, ishemski moždani udar i intracerebralna krvarenja, anosmia i neuromuskularne bolesti. Hrvatsko društvo za neuroimunologiju i neurogenetiku, te Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) izradilo je smjernice za dijagnostiku i lijeчењe neuroloških manifestacija COVID-19, temeljeno na najnovijim spoznajama o patofiziologiji, kliničkom očitovanju neuroloških komplikacija, dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima, te ih uskladilo sa smjernicama drugih, pretežno europskih neuroloških društava.

Ključne riječi: COVID-19; SARS-CoV-2; središnji živčani sustav; moždani udar; encefalitis; Guillain-Barreov sindrom; anosmia; neuromuskularne bolesti

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.

Klinika za neurologiju
Odjel za neuroimunologiju i neurogenetiku
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradnska 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E pošta: kesvanja@gmail.com

UVOD

U prosincu 2019. god. pojavila se nova virusna bolest dišnih putova na području Wuhana u Narodnoj Republici Kini (1). Utvrđeno je da se radi o infekciji novim koronavirusom (teški akutni respiratori sindrom koronavirus 2; *severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2*, SARS-CoV-2), a bolest do tada nepoznate kliničke slike nazvana je COVID-19 (*Corona Virus Disease-19*). Simptomi bolesti vrlo su promjenljivi, a tipična obilježja bolesti obično uključuju vrućicu, kašalj, proljev, oslabljeni osjet mirisa i okusa. Težina bolesti varira od blagih (poput obične prehlade) do teških oblika koji se očituju upalom pluća, akutnim respiratori distres sindromom, zatajivanjem srca, akutnim oštećenjem bubrega i smrću. Nova virusna infekcija se vrlo brzo proširila u gotovo sve zemlje svijeta i Svjetska zdravstvena organizacija proglašila

je 11. ožujka 2020. god. pandemiju (2). U proteklih 10 mjeseci od proglašenja pandemije u svijetu je COVID-19 registriran u 96.643.566 osoba, od čega su umrla 2.066.003 bolesnika. Istovremeno u Republici Hrvatskoj COVID-19 dijagnosticiran je u 226.550 osoba, a umrlo je 4.711 bolesnika (3). Zbog nedostatka primjerenoj lijeka i vakcine u većini država došlo je do preopterećenja primarnih i sekundarnih zdravstvenih sustava. Mjere poput ograničenog kretanja, održavanje socijalnog razmaka, nošenje zaštitnih maski i održavanje osobne higijene imaju dobar, ali ograničen učinak na širenje infekcije.

Usporedno s brzim porastom broja bolesnika s COVID-19 postalo je jasno da SARS-CoV-2 može dovesti do oštećenja svih organskih sustava. Utvrđeno je da se COVID-19 u nekim bolesnika može očitovati neurološkim simptomima središnjeg i perifernog živčanog

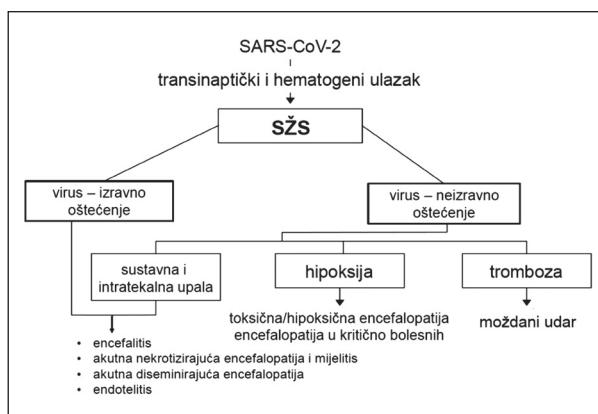
sustava (4-8). S virusom SARS-CoV-2 povezani su virusi koji uzrokuju kliničku sliku SARS-a (teški akutni respiratori sindrom) i MERS-a (bliskoistočni respiratori sindrom), a za koje postoje dokazi da imaju neurotropni učinak. Na temelju dosadašnjih saznanja i iskustava s epidemijama SARS-CoV-1 i SARS-MERS može se očekivati niska incidencija bolesti središnjeg i perifernog živčanog sustava. Međutim, kako se u slučaju SARS-CoV-2 radi o pandemiji kojoj za sada ne vidimo završetak i relativno mali postotak bolesnika s neurološkim komplikacijama znači veliki apsolutni broj oboljelih.

Nakon višemjesečnog praćenja velikog broja bolesnika COVID-19, uočena je povećana pojavnost neuroloških bolesti poput encefalopatije, encefalomijelitisa, moždanog udara, oštećenja njuha i neuromuskularnih bolesti (4,9-12) (tablica 1), što se može pripisati izravnom i neizravnom učinku SARS-CoV-2 (sl. 1).

Tablica 1.

*Neurološki simptomi i poremećaji u bolesnika s COVID-19.
 Neurološki bolesnici s visokim čimbenikom rizika u slučaju obolijevanja od COVID-19*

| Neurološki simptomi |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Glavobolja • Mentalna tupost • Vrtoglavica • Bol u mišićima • Djelomični gubitak osjeta mirisa • Potpuni gubitak osjeta mirisa • Djelomični gubitak osjeta okusa • Potpuni gubitak osjeta okusa |
| Neurološki poremećaji |
| <ul style="list-style-type: none"> • Febrilni grčevi (napadaji) • Encefalitis • Encefalopatija • Akutna hemoraška nekrotizirajuća encefalopatija • Meningitis • Promijenjeno stanje svijesti • Tromboza venskog sinusa • Moždani udar (ishemijski, hemoraški) • Moždano krvarenje |
| Pacijenti s ranije dijagnosticiranim neurološkim bolestima u kojih može doći, u slučaju da obole od COVID-19, do teških komplikacija |
| <ul style="list-style-type: none"> • Alzheimerova bolest • Parkinsonova bolest • Bolest motornog neurona • Poremećaji središnjeg živčanog sustava s nepokretnosti ili slabijom pokretljivosti • Neuromuskularni poremećaji sa smanjenom pokretljivosti i oštećenom funkcijom disanja • Autoimune bolesti <ul style="list-style-type: none"> - Multipla skleroza - Miastenija gravis - Guillain-Barreov sindrom - Konične disimune neuropatije - Poremećaji iz spektra optičkog neuromijelitisa |



Sl. 1. Patofiziologija neuroloških oštećenja bolesnika s COVID-19

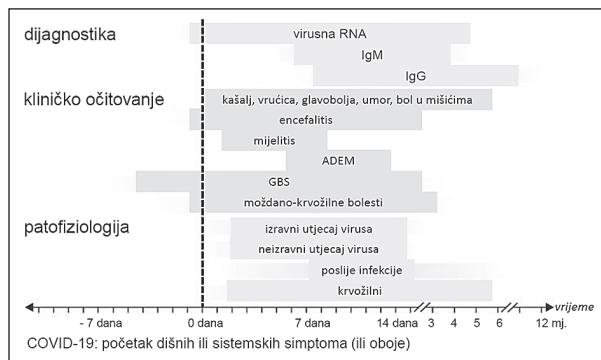
Mjere sprječavanja širenja virusne infekcije utemeljene na ograničenju kretanja ljudi i preopterećenje zdravstvenog sustava ograničili su dostupnost specijaliziranim ambulantama osobama s kroničnim neurološkim bolestima. Među kroničnim neurološkim bolesnicima (npr. multipla skleroza, kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija i dr.) značajni je udio onih koji su na terapiji lijekovima koji imaju utjecaj na imunsni sustav što može značiti da je potrebno promijeniti dozu lijeka, zamijeniti ga ili ukinuti (12,13).

Razvidno je da je pandemija uzrokovanja SARS-CoV-2 višestruki izazov u neurološkoj kliničkoj praksi uključujući prepoznavanje i liječenje novih neuroloških komplikacija i supostojeće kronične neurološke bolesti u bolesnika s COVID-19. S obzirom na globalnu dimenziju pandemije i visoku prenosivost SARS-CoV-2 trenutno nije moguće provesti odgovarajuća istraživanja i donijeti zaključke zasnovane na dokazima. U takvim okolnostima ključno je pozorno pratiti ozbiljne bolesnike s COVID-19, što uključuje njihovo kliničko stanje, laboratorijsku i slikovnu neurološku procjenu kako bi se utvrdilo u kojoj mjeri infekcija potiče oštećenje centralnog i/ili perifernog živčanog sustava. Dokazi koji su još u nastajanju upućuju da SARS-CoV-2 može u zaraženih osoba osim akutnih neuroloških komplikacija pokrenuti dugoročne mehanizme koji će dovesti do značajnog povećanja učestalosti neuroloških i neurodegenerativnih poremećaja.

Imajući u vidu tu prepostavku, a u želji da olakša prepoznavanje i liječenje neurološkog očitovanja COVID-19, Hrvatsko društvo za neuroimunologiju i neurogenetiku, te Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora izradiло je smjernice za dijagnostiku i liječenje neuroloških manifestacija COVID-19 temeljeno na najnovijim spoznajama o patofiziologiji, kliničkim komplikacijama, dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima, te ih uskladilo sa smjernicama drugih, pretežno europskih neuroloških društava (9,13-19).

NEUROLOŠKE KLINIČKE ZNAČAJKE COVID-19

Usporedno s napredovanjem pandemije COVID-19 povećava se i broj izvješća o neurološkom očitovanju bolesti (do danas prijavljeno više tisuća bolesnika). Neurološko očitovanje bolesti može biti posljedica izravnog i neizravnog učinka SARS-CoV-2 na živčani sustav kao euroloških komplikacija sistemskog učinka COVID-19, kao i imunološki posredovane bolesti. Nadalje, opisani su bolesnici u kojih je nakon preboljene infekcije sa SARS-CoV-2 došlo do razvoja imunološki posredovane neurološke bolesti (npr. Guillain-Barreovog sindroma /GBS/ ili akutnog diseminiranog encefalomijelitisa /ADEM/) (sl. 2). SARS-CoV-2 može ući u živčani sustav kroz krvno-moždanu barijeru (KMB), zaraženim leukocitima ili retrogradnim transportom duž kraljinskih ili perifernih živaca (20). Urođeni imunosni odgovor na virusnu infekciju i posljedična upala mogu oštetiti živčano tkivo kao što se to događa kod sindroma akutne encefalopatije koja je uzrokovana gripom (21). Patološki adaptivni imunosni odgovori uključuju oštećenja uzrokovana citotoksičnim T stanicama i protutijelima usmjerenim na tkivo domaćina u središnjem ili perifernom živčanom sustavu (22,23). Potonje može biti uzrokovano molekulskom mimikrijom između patogena i epitopa domaćina, ili oštećenje tkiva može rezultirati neuspjehom tolerancije na vlastite antigene. Infekcija sa SARS-CoV-2 može uzrokovati oštećenje krvnih žila izravnom infekcijom ili imunološki posredovanim vaskulitisom (24). Nadalje, virus može aktivirati endotel krvnih žila s posljedičnom upalom koja je povezana s neprimjerenom prekomjernom aktivnošću limfocita i makrofaga i trombotičkom mikroangiotipom (20).



U skupini od 214 bolesnika s COVID-19 koji su bolnički liječeni u Wuhanu 36,4 % imalo je neurološke komplikacije (glavobolja, gubitak osjeta mirisa i oku-

sa, vrtoglavicu, grčenje, promijenjenu svijest, nedostatak koordinacije pokreta i moždani udar)(4).

U opservacijskim istraživanjima utvrđeno je da neurološke simptome SŽS-a ima 31 % do 69 % bolesnika s teškim oblikom COVID-19 nasuprot 21 % u bolesnika s lakšim oblikom bolesti (težina bolesti utvrđena je prema statusu dišnih putova)(4,25). Najčešći neurološki simptomi u bolnički liječenih osoba bili su vrtoglavica (17 %), glavobolja (13 %), poremećena razina svijesti (8 %), akutni moždani udar (3 %), ataksija (<1,0 %) i grčenje (<1,0 %)(4).

U jednom nacionalnom registru kojim je obuhvaćeno 125 bolesnika s COVID-19, koji su razvili simptome neurološke ili psihiatrijske bolesti, 57 (74 %) pacijenata imalo je ishemijski moždani udar, u 9 (12 %) utvrđeno je krvarenje u mozgu, a jedan je pacijent imao vaskulitis SŽS-a (26). Preostalih 39 (31 %) bolesnika imalo je poremećeni mentalni status (u 7 bolesnika dijagnosticiran je encefalitis, a u 9 nespecificirana encefalopatija). U preostalih 23 bolesnika postavljene su psihiatrijske dijagnoze, a radilo se o novo utvrđenoj psihozi, neurokognitivnom sindromu i poremećaju ponašanja. Među bolesnicima s mentalnim poremećajima 18 (49 %) bilo je mlađe od 60 god., a u istoj dobroj skupini bilo je i 13 (18 %) bolesnika s moždanim udarom (26).

U Španjolskoj, gdje je približno 257.000 pacijenata imalo COVID-19, u registar ALBACOVID-19 uvršteni su podaci o 841 bolesniku s neurološkim simptomima. U samo 14 (2 %) bolesnika dijagnosticiran je ishemijski ili hemoraški moždani udar, a po jedan bolesnik imali su optički neuritis, encefalitis i encefalopatiju (27).

Retrospektivno multicentrično istraživanje iz Francuske pokazalo je da su najčešće dijagnoze potvrđene slikovnim pretragama u 64 bolesnika s COVID-19 bile moždani udar, meningitis i encefalitis (28). Encefalitis je bio češći u mlađih bolesnika, a najčešći simptomi u bolesnika bili su glavobolja, zbuđenost, razdražljivost i poremećaj svijesti (28).

U seriji prikaza 43 bolesnika s COVID-19 iz Velike Britanije utvrđeno je 5 najčešćih neuroloških bolesti od kojih 3 specifično zahvaćaju mozarak: encefalopatije, upalni sindromi SŽS-a uključujući encefalitis, ADEM, mijelitis i ishemijski moždani udar (29).

Na temelju brojnih izvještaja o teškim bolesnicima s COVID-19 koji se liječe u jedinicama za intenzivno liječenje (JIL) brojni su oni koji imaju nespecifične ili specifične neurološke poremećaje koji su posljedica izravnog učinka SARS-CoV-2 na središnji i/ili periferični živčani sustav, kao i neizravnog utjecaja sistemske upale, sepsa, citokinske oluje, hipoksije i hipertrombotičkog stanja (9,30,31).

AKUTNA ENCEFALOPATIJA I AKUTNI ENCEFALOMIJELITIS

Encefalopatija je nejasno definirano neurološko oštećenje, a uglavnom uključuje reverzibilnu difuznu disfunkciju mozga koja nije posljedica oštećenja njegove građe ili izravna posljedica infekcije. Patofiziološki mehanizmi koje može pokrenuti SARS-CoV-2 uključuju tešku sustavnu infekciju, sepsu, citokinsku oluju i akutno oštećenje bubrega (AOB) (32,33).

Akutni encefalitis može biti posljedica izravne virusne infekcije moždanog tkiva. Virus može izravno oštetiti moždane stanice tijekom ciklusa replikacije ili citotoksičnim imunosnim odgovorom organizma domaćina. Često su istovremeno zahvaćene i moždane ovojnici zbog čega je prikladniji naziv meningoencefalitis. Do danas je opisano samo nekoliko bolesnika s meningoencefalitism koji je nastao tijekom COVID-19 (34,35). Pri tome nije razvidno je li se u tih bolesnika radilo o izravnoj infekciji SŽS sa SARS-CoV-2 (kao što je to prethodno opisano u bolesnika sa SARS-CoV-1) ili je bio u pitanju autoimuni odgovor nakon infekcije (34). Pojava neuroloških simptoma koji ukazuju u prilog meningoencefalitisa nekoliko dana nakon često blagog oblika COVID-19, može se povezati s izravnom virusnom infekcijom.

Tijek bolesti

Bolesnici s encefalopatijom u okviru COVID-19 očituju se primarno poremećajem ponašanja, letargijom i zurenjem, dakle znakovima koji se pojavljuju u većine encefalopatija te stoga u prvom kontaktu s bolesnikom s neurološkom simptomatologijom treba imati na umu i mogućnost da se zapravo može raditi o bolesnicima sa COVID-19, te poduzeti sve mјere opreza. Trenutno nema dovoljno dokaza da je oluja citokina mehanizam koji uzrokuje oštećenje SŽS-a. Moguće je i da je nagli razvoj zatajenja disanja zapravo rezultat invazije SŽS-a (ponajprije moždanog debla) SARS-CoV-2 putem olfaktornog živca. Do sada su opisana dva bolesnika s akutnom hemoragijskom nekrotizirajućom encefalopatijom kao rezultat oluje citokina u tijeku infekcije SARS-CoV-2, koja dovodi do oštećenja hematoencefalne barijere (36).

Bolesnici s COVID-19 i simptomima koji upućuju na encefalitis očituju se smetnjama mirisa i okusa u ranom stadiju bolesti (10–70 %), glavoboljom (13 %), vrtoglavicom (17 %), halucinacijama, zbuњenošću i uzinemirenošću (posebno u kritično bolesnih), smanjenom budnosti (8-15 %), neuralgijom (2 %), epileptičnim napadima (1 %) i ataksijom (1 %) (37). U većine bolesnika nije učinjena analiza likvora zbog čega nije moguće potvrditi postojanje akutnog virusnog encefalitisa.

Dijagnoza

Biološki biljezi prisutni u bolesnika s teškim COVID-19 uključuju povećanu razinu interleukina (IL-2, IL-6, IL-7, tumorski faktor nekroze-alfa /TNF-alfa/) i glikoproteina koji potiče koštanu srž da proizvodi granulocite i matične stanice (GSSF), dok je pomoću kompjutorizirane tomografije (*computed tomography, CT*) i magnetske rezonancije (MR) moguće otkriti edem i promjene u građi mozga, te područja nekroze i krvarenja. Lumbalnom punkcijom mogu se utvrditi normalni ili izrazito povećani broj limfocita i znakovi koji upućuju na oštećenje krvno-moždane barijere, ali je pomoću lančane reakcije polimeraze (PCR) teško dokazati prisutnost SARS-CoV-2 u likvoru (15). Uvjek je potrebno učiniti test na druge neurotropne virusse kako bi se isključio autoimuni encefalitis. Analiza likvora služi i za isključenje meningoencefalitisa i pronalaženje biljega nekroze koji su posljedica hipoksije. Elektroencefalografija (EEG) služi za praćenje difuzne disfunkcije mozga i otkrivanje subkliničkih epileptičkih napada ili epileptičnog statusa, dok su trofazni valovi mogući znak uremijske ili jetrene encefalopatije (15).

Liječenje

Simptomatska se terapija daje za kontrolu homeostaze elektrolita, acido-bazne ravnoteže, tjelesne tekućine i temperature. Lijekovima treba suzbiti epileptičke napade i psihičke poremećaje, a bolesnike s teškim oblikom COVID-19 treba liječiti u JIL-u (posebno ako su neophodni intubacija i mehanička ventilacija, liječenje povиšenog intrakranijskog tlaka, profilaksa tromboze i/ili nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom (obično se radi o kontinuiranom nadomještanju bubrežne funkcije; KNBF zbog AOB-a, s izvantjelesnom membranskom oksigenacijom /IMO/ ili bez IMO).

KLJUČNE PORUKE

- U bolesnika s COVID-19, a posebno u onih s težim oblikom bolesti, česte su encefalopatije
- Simptomi i klinički tijek bolesti su različiti
- Mogući patofiziološki mehanizmi encefalopatije su: teška sistemska upala, sepsa, citokinska oluja, hipoksija i AOB
- Biološki biljezi prisutni u bolesnika s teškim COVID-19 uključuju povećanu razinu interleukina (IL-2, IL-6, IL-7, TNF-alfa) i GSSF-a
- Za sada ne postoji specifična terapija encefalitisa
- Na meningoencefalitis treba posumnjati u slučaju novonastalih simptoma SŽS-a, a posebno ako se radi o poremećaju svijesti, naglom gubitku kognitivnih funkcija i epileptičkim napadajima. Dijagnostička obrada uključuje neuroradiološke metode (MR), EEG, analizu cerebrospinalnog likvora. U težim oblicima bolesti primjenjuju se kortikosteroidi u visokim dozama (metilprednizolon 1g/dan 3-5 dana).

AKUTNI MOŽDANI UDAR

U bolesnika s COVID-19 zabilježena je povećana učestalost moždano-krvožilnih bolesti poput ishemijskog moždanog udara i moždanog krvarenja. U jednom od prvih opservacijskih istraživanja Li i sur. (37) su izvjestili o 13 (6 %) od 221 bolesnika s COVID-19 koji su tijekom bolesti razvili ishemijski moždani udar (5 %), moždano krvarenje (<1 %) i trombozu moždanog venskog sinusa (<1 %). Lodigiani i sur. (38) su dijagnosticirali moždani udar u 2 % od 388 bolesnika s COVID-19, dok su Benussi i sur. (11) izvjestili o 43 (77 %) od 56 bolesnika s potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2 u neurološkom JIL-u, koji su imali moždani udar (većina bolesnika imala je ishemijski moždani udar, a ostali prolaznu moždanu ishemiju i moždano krvarenje). U jednom izvještaju iz Nizozemske 3 (2 %) od 184 bolesnika s COVID-19 imali su ishemijski moždani udar (39). Većina bolesnika s COVID-19 koji su dobili moždani udar imala je teži oblik bolesti, bila je starija od 60 godina, a mnogi su imali poznate čimbenike rizika za bolesti krvnih žila (hipertenzija, šećerna bolest i hiperlipidemija). Bolesnici koji su ranije preboljeli moždani udar imaju 2,5 puta veći rizik od teškog oblika COVID-19 i veću smrtnost (40). U jednom izvještaju iz SAD-a opisana je skupina bolesnika mlađih od 50 godina s moždanim udarom zbog tromboze velikih moždanih krvnih žila koji su liječeni mehaničkom trombektomijom (većina tih bolesnika nije imala ozbiljne respiratorne simptome) (40). U posljednje vrijeme sve je više izvještaja o mlađim bolesnicima s COVID-19 i moždanim udarom (38,41,42).

U jednom retrospektivnom istraživanju utvrđeno je da bolesnici s COVID-19 imaju veći rizik od nastanka akutnog ishemijskog moždanog udara od bolesnika s influencom (43). Daljnja analiza pokazala je stopu od 0,9 % moždanih udara u bolnički liječenih osoba zaraženih SARS-CoV-2. Međutim, simptomi moždanog udara bili su početni razlog prijma u samo 0,4 % bolesnika (15). Ukupno gledajući, čini se da su stope moždanog udara u ovim serijama bolesnika u rasponu koji nije neobičan za pacijente s teškim infektivnim bolestima. Rezultati citiranih istraživanja ne ukazuju nedvojbeno na uzročno-posljedično povećani rizik od moždanog udara u bolesnika zaraženih SARS-CoV-2. Međutim, takva je povezanost zamisliva s obzirom na brojne čimbenike rizika za nastanak tromboze tijekom COVID-19 kao što su aktivacija koagulacijskog sustava, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) i izravnog utjecaja SARS-CoV-2 na endotel krvnih žila (20). Također je zabilježena pojava moždanog krvarenja u bolesnika s COVID-19 (39), ali ovdje su podatci još nedostatni i ne omogućavaju pouzdanu procjenu učestalosti.

Tijek bolesti

Moždano-krvožilni simptomi počinju 10 (raspon 0-33) dana nakon početka respiratornih simptoma (sl. 2.), ali opisani su i bolesnici u kojih je moždani udar prethodio bolesti dišnih putova (4) ili ju nisu ni imali (41). U nekih bolesnika utvrđena je povezanost moždanog udara s trombom u aorti (44), dubokom veniskom trombozom i plućnom embolijom (42).

Dijagnoza

U slučaju kliničkih simptoma moždanog udara potrebno je učiniti neurološku konzultaciju i odgovarajuće dijagnostičko snimanje KT-om ili MR-om (u tu je svrhu poželjno odvojiti KT odnosno MR uređaj isključivo za dijagnostiku bolesnika sa odnosno suspektnom infekcijom SARS-CoV-2 kako bi se smanjila mogućnost širenja bolesti). Sve te bolesnike trebalo bi prioritetno testirati na SARS-CoV-2. Pacijenti s COVID-19, a osobito oni s pridruženim kroničnim bolestima, rizična su skupina za nastanak moždano-krvožilnih komplikacija.

Liječenje

Ako je indicirano, u bolesnika s COVID-19 i moždanim udarom treba hitno provesti sve terapijske mjere uključujući liječenje intravenskom trombolizom ili mehaničkom trombektomijom. Liječenje treba provesti pod zaštitnim mjerama, što se posebno odnosi na postupak trombektomije u izvođenju koje obično sudjeluju interventni radiolog, anesteziolog, neurolog i medicinske sestre. Potreban je posebni oprez zbog bliskog kontakta s bolesnikom i rizika od širenja virusa aerosolom. Prije samog zahvata preporuka više neuroloških nacionalnih društava je da se prema svakom bolesniku odnosi kao prema potencijalno inficiranoj osobi sa SARS-CoV-2, što podrazumijeva trenutno testiranje na virus, endotrahealnu anesteziju (da se izbjegne potreba moguće hitne intubacije tijekom terapijskog zahvata), video-laringoskopsku intubaciju, svodenje potrebnih sudionika postupka na neophodni minimum i nošenje zaštitne odjeće (kako bi se zaštitili liječnici, medicinske sestre i bolesnik) (14-18).

Kako bi se smanjio rizik infekcije medicinskog sestrinskog osoblja preporučuje se ograničeno kretanje osoblja (npr. formiranje stalnog COVID tima za moždani udar). Higijenski standardi trebali bi uključivati korištenje odgovarajuće zaštitne odjeće. Uvijek kada je to moguće bolesnici s COVID-19 trebaju nositi masku i treba ih se izolirati kako bi se sprječio prijenos infekcije na druge bolesnike. Zbrinjavanje bolesnika s infekcijom SARS-CoV-2 moždano-krvožilnom bolesti mora biti usklađeno na interdisciplinarnoj osnovi (45). Korištenje telemedicine može u uvjetima bolnič-

kog zbrinjavanja pacijenata, a posebno onih u JIL-u, smanjiti izloženost osoblja infekciji i uporabu zaštitne opreme, uz istovremeni 24-satni nadzor nad bolesnicima (46).

Pandemija COVID-19 imala je veliki utjecaj na zbrinjavanje bolesnika s akutnim moždanim udarom pri čemu su važnu ulogu imala dva čimbenika: 1. na mnogim mjestima prostori (što se posebno odnosi na JIL-ove) za bolničko zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom prenamijenjeni su za liječenje bolesnika s COVID-19 i 2. bitno se smanjio broj bolesnika s moždanim udarom koji su liječeni u bolnicama. Observacijsko istraživanje iz Kine kojim je obuhvaćeno 280 bolnica (od kojih je oko 50 % namijenjeno liječenju bolesnika s COVID-19) pokazalo je da se u veljači 2020. god. u usporedbi s istim mjesecom 2019. god. broj bolesnika koji su primljeni na liječenje zbog moždanog udara smanjio za oko 40 %, a broj iv. tromboliza i mehaničkih trombektomija bio je manji za oko 25 % (47). U retrospektivnom istraživanju koje je obuhvatilo bolesnike s moždanim udarom koji se liječeni u 3 neurološka JIL-a u regiji Alsac (prva regija u Francuskoj u kojoj je izbila epidemija COVID-19) usporedbom prijema bolesnika na bolničko liječenje u ožujku 2019. i 2020. god. utvrđen je bitno manji broj revaskulacijskih zahvata u drugom promatranom razdoblju (-40,9 % iv. tromboliza i -27,6 % mehaničkih trombektomija) (48). Nije bilo bitne razlike u ukupnom broju hospitaliziranih bolesnika (-0,6 %), ali je u drugom promatranom razdoblju značajno manji broj bolesnika zbog kasnijeg prijma u bolnicu zadovoljavao uvjete za revaskulacijski zahvat. Do sličnih rezultata došli su Baracchini i sur. (49) uspoređujući bolnički prijam i revaskularizacijske postupke u pokrajini Veneto (Italija) u veljači 2019. i 2020. god. Vrijeme od pojave simptoma moždano-krvоžilne bolesti do prijma u bolnicu i mogućnosti da se izvede revaskulacijski postupak bilo je u veljači 2020. god. bitno duže što je značajno utjecalo na mogućnost izvođenja iv. trombolize (-26 %) i/ili mehaničke trombektomije (-30 %) (49). Glavni uzroci kasnog prijma u bolnicu bolesnika s moždano-krvоžilnim bolestima (posebno akutnim moždanim udarom) i propuštanje mogućnosti revaskulacijskog zahvata su: 1. Bolesnici s početno blagim simptomima obično kasne s javljanjem liječniku; 2. Propisane epidemiološke mjere za COVID-19 koje nalažu osobnu zaštitu i zaštitu medicinskog i pratećeg osoblja u svim stadijima zbrinjavanja bolesnika (trijaža, transport i prijam u bolnicu) mogu bitno produžiti vrijeme od nastanka akutnog moždanog udara do mogućnosti izvođenja revaskulazacijskog zahvata.

Pandemija COVID-19 i povezane mjere zaštite stanovništva općenito, a posebno u bolnicama, ne smiju dovesti do lošije skrbi za pacijente s moždanim udarom. Moždani udar i dalje ostaje bolest s često dramatičnim

posljedicama i jedan je od glavnih uzroka trajnog invaliditeta ili smrti. Iako zdravstveni sustav mora biti usmjerjen na skrb o pacijentima s COVID-19, on također mora i dalje osiguravati optimalnu organizaciju zbrinjavanja bolesnika s moždanim udarom. Bolnice moraju poduzeti odgovarajuće organizacijske mjere kako bi osigurale pružanje primjerene skrbi bolesnicima s moždano-krvоžilnim bolestima pod posebnim uvjetima pandemije COVID-19 uz potrebne zaštitne i higijenske mjere.

KLJUČNE PORUKE

- Pri liječenju bolesnika s COVID-19 važno je otkriti moguće moždano-krvоžilne komplikacije, odmah započeti potrebne dijagnostičke postupke i ovisno o njihovom ishodu započeti liječenje bolesnika
- Ishemijski moždani udar i rjeđe, moždano krvarenje javljaju se u bolesnika s COVID-19 i obično su povezani s težim oblicima bolesti
- Potvrđena ili pretpostavljena infekcija SARS-CoV-2 u bolesnika s akutnim moždanim udarom ne smije dovesti do drugačijeg liječenja od ostalih bolesnika s moždanim udarom. Potrebno je omogućiti provođenje iste hitne dijagnostike i liječenja (uključujući, ako su zadovoljeni uvjeti) i revaskulacijske postupke, kao i svim ostalim bolesnicima s moždanim udarom pod uvjetom poštivanja propisanih epidemioloških i higijenskih mjera.
- U cijelom svijetu tijekom pandemije s COVID-19 došlo je do smanjenja broja bolesnika hospitaliziranih zbog moždanog udara, ali ne i ukupnog broja bolesnika s moždano-krvоžilnim bolestima. Zbog otežavajućih okolnosti koje su posljedica pandemije, epidemioloških i higijenskih mjera potrebni su dodatni naporci svih medicinskih radnika koji sudjeluju u liječenju bolesnika s moždano-krvоžilnim bolestima da zadrže najbolju moguću kvalitetu skrbi
- U zdravstvenom sustavu potrebno je provesti odgovarajuće organizacijske mjere koje uključuju liječnike primarne zdravstvene zaštite, trijažu, transport i bolnički prijam bolesnika s neurološkim simptomima koji upućuju na moždani udar, kako bi osiguralo pravovremeno pružanje primjerene skrbi pod posebnim uvjetima pandemije COVID-19 uz potrebne zaštitne i higijenske mjere.

POREMEĆAJI KEMOSENZORNOG SUSTAVA – GUBITAK OSJETA MIRISA I OKUSA

Mao i sur. (4) prvi su opisali neurološke simptome u bolesnika s COVID-19, a među njima je djelomični ili potpuni gubitak njuha i okusa. Kao i neki drugi virusi (npr. adenovirusi, rinovirusi i dr.) SARS-CoV-2 može prodrijeti u SŽS čovjeka nakon što prijeđe dodirnu točku sluznice i olfaktornog živčanog sustava ili putem sistemskе cirkulacije kroz krvno-moždanu barijeru, te se veže s ACE2 receptorima na endotelu krvnih žila. Posljedično, novi koronavirus prodire u određena neuroanatomska područja uzrokujući akutnu bolest (npr. encefalitis) ili se zadržava u stanicama SŽS-a uzrokujući dugotrajne neurološke smetnje u genetski ili drugačije predisponiranih osoba (9). Podatci o prisutnosti SARS-CoV-2 u moždanim stanicama ljudi su za sada ograničeni na nekoliko serija autopsija bolesnika s COVID-19 koji jesu ili nisu imali neurološke simptome, a samo je u dijelu umrlih nađen SARS-CoV-2 u moždanim stanicama (50-53).

Smatra se da u infekciji SARS-CoV-2, za razliku od drugih respiratornih virusnih infekcija, poremećaj mirisa nije povezan sa simptomima rinitisa, već se radi o izravnom štetnom učinku virusa na stanice u mozgu odgovorne za osjet njuha i okusa. Osjeti mirisa i okusa su usko povezani i djeluju zajedno. Okusni populaci jezika prepoznaju okus, a živci u nosu prepoznaju miris. Oba osjeta prenose mozgu koji kombinira podatke da prepozna i ocjeni arome. Dok se neki okusi (kao što je slano, gorko, slatko i kiselo) mogu otkriti bez osjeta mirisa, komplikirane arume zahtijevaju da ih prepozna i osjet mirisa i osjet okusa. U bolesnika s COVID-19, a posebno onih mlađih i naročito žena s blažim oblikom bolesti, poremećaji osjeta mirisa i okusa mogu biti prvi simptom bolesti. Gubitak osjeta mirisa može biti potpun (anosmija) ili djelomičan (hiposmija), a tijekom bolesti (obično u stadiju oporavka) može doći do promijenjenog osjeta mirisa (parosmija). U nekim bolesnika istovremeno je smanjen (hipogeuzija), izgubljen (ageuzija) ili promijenjen (disgeuzija) osjet okusa.

Svaki novonastali iznenadni poremećaj ili gubitak osjeta njuha bez nazalne opstrukcije (sa subjektivnim dojmom poremećaja osjeta okusa ili bez njega) koji se pojavi tijekom pandemije treba biti neposredni povod za: 1. hitni telefonski kontakt s obiteljskim liječnikom, 2. testiranje na SARS-CoV-2, 3. samoizolaciju/karantenu, 4. uporabu osobne zaštitne opreme u kontaktu s moguće inficiranim osobama.

Tijek bolesti

Ishod poremećaja mirisa i okusa u bolesnika s COVID-19 uglavnom je povoljan. U većine bolesnika dolazi do bitnog oporavka nakon 2 do 3 tjedna (u do 20 % pacijenata mogu ostati minimalna oštećenja). Prognoza je općenito bolja od one koja vrijedi za bolesnike s poremećajem osjeta njuha druge etiologije. Ako ni nakon 4 tjedna ne dođe do oporavka gubitka/poremećaja njuha, potrebno je bolesnika testirati na SARS-CoV-2 (nalaz treba biti negativan), a nakon toga treba temeljito ispitati bolesti (zbog isključivanja drugih možebitnih uzročnika), učiniti neurološki pregled, testirati osjete njuha i okusa, te na indikaciju napraviti laboratorijske i slikovne pretrage.

Dijagnoza

Tijekom pandemije s COVID-19 pokazalo se da iznenadni gubitak osjeta mirisa u bolesnika bez nazalne opstrukcije ima 97 % dijagnostičku specifičnost i 65 % osjetljivost (54). Samo-dijagnosticiranje poremećaja osjeta njuha i okusa je u ograničenoj mjeri sukladno s objektivnim nalazima. Međutim, ako je potrebno (npr. iz epidemioloških razloga i u situacijama kada se ne može provesti testiranje na SARS-CoV-2), moguće

je učiniti samo-testiranje bolesnika u okviru kućne karantene s mirisima u domaćinstvu (55).

Pomoću neuro-slikovnih metoda (CT i MR) u nekim bolesnika opisani su edem sluznice, sekrecija u njušnom kanalu i promjene u orbito-frontalnoj moždanoj kori (14). Za sada nije moguće ocijeniti značenje tih nalaza.

Liječenje

Ako poremećaj njuha i okusa potraje dulje vrijeme, preporuča se pokušati rehabilitirati bolesnika strukturiranim „njušnim treningom“, a u tu se svrhu obično rabe miris ruže, limuna i eukaliptusa (56,57).

| KLJUČNE PORUKE |
|---|
| • Infekcija sa SARS-CoV-2 može dovesti do kemosenzornih poremećaja, s djelomičnim ili potpunim gubitkom njuha, a u nekim bolesnika i osjeta okusa |
| • Iznenadni poremećaj njuha tijekom COVID-19 pandemije, uz primjereno prohodnost nosa, s velikom vjerojatnosti upućuje na infekciju sa SARS-CoV-2 |
| • Poremećaji mirisa i okusa mogu prethoditi ostalim simptomima bolesti i stoga su epidemiološki važni |
| • Čini se da je poremećaj njuha u COVID-19 uglavnom privremen, ali je teško procijeniti hoće li i kada nastupiti potpuni oporavak |
| • Ako se osjet njuha ne vrati u normalu u razdoblju od 4 tjedna, potrebno je napraviti iscrpnu neurološku obradu. |

(AUTOIMUNE) UPALNE BOLESTI GUILLAIN-BARRÉOV SINDROM

Od početka pandemije u medicinskoj literaturi opisano je nekoliko bolesnika u kojih je tijekom infekcije sa SARS-CoV-2 došlo do razvoja Guillain-Barréova sindroma (GBS; akutni upalni demijelinizirajući polineuritis, AIDP)(36,58-66) i Miller-Fischerova sindroma (MFS) (67,68). Kao i kod drugih virusnih bolesti može se pretpostaviti da su GBS i MFS posljedica infekcije sa SARS-CoV-2, iako se čini da je razmak između početnih simptoma COVID-19 i pojave GBS-a (5 do 10 dana) vrlo kratak (sl. 2.). Međutim, opisani su i bolesnici u kojih su se simptomi GBS-a javili nekoliko tjedana nakon infekcije sa SARS-CoV-2. Zbog rizika od dodatnih srčano-krvožilnih komplikacija i zatajivanja disanja neophodno je brzo postaviti dijagnozu GBS-a, bolesnika smjestiti u JIL i započeti liječenjem.

Tijek bolesti

U bolesnika s GBS-om simptomi nastaju od poremećaja osjeta do teških oblika tetrapareze. Opisani su i bolesnici s MFS-om u kojih su bili zahvaćeni kranijalni živci s obostranom paralizom facijalnog živca, jednostranom ili obostranom oftalmoplegijom, kao i akutnom vestibularnom disfunkcijom (67-69). Tijek

bolesti može biti silovit i u kratkom vremenu očitovati se zatajivanjem disanja kada je potrebna mehanička ventilacija. Do sada nije dokazana povezanost između težine COVID-19 i pojave ili tijeka GBS-a odnosno MFS-a. U nekim je slučajevima dijagnoza infekcije COVID-19 postavljena retrospektivno.

Dijagnoza

Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju kliničke neurološke slike koja ponekad može biti izrazitija od simptoma COVID-19. Zbog toga se u doba pandemije preporuča u svih bolesnika s kliničkom slikom GBS-a provesti testiranje na COVID-19 (14).

U likvoru se obično može otkriti citoalbuminska disocijacijacija s povećanim sadržajem proteina i normalnim ili blago povećanim brojem stanica ($0\text{-}10 \text{ stanica}/\mu\text{L}$). Sinteza intratekalnog imunoglobulina i oligoklonskih traka nije tipičan nalaz. U slučaju da su zahvaćeni kranijalni živci, potrebno je učiniti testiranje na gangliozidna protutijela (14).

Liječenje

Terapija se ne razlikuje od uobičajenog obrasca liječenja bolesnika s GBS-om.. Danas se prednost daje primjeni iv. imunoglobulina (0,4 mg/kg/tjelesne težine) (70), ali je terapijska izmjena plazme jednako učinkovita metoda (71,72). Ne preporuča se primjena kortikosteroida (14).

| KLJUČNE PORUKE |
|--|
| • Guillain-Barréov sindrom je ozbiljna komplikacija COVID-19 i može se pojaviti u roku od nekoliko dana nakon pojave prvi respiratornih simptoma |
| • Klinički se može očitovati blažim oblicima poput utrnulosti ili slabosti udova, ali je mogući i progresivni oblik bolesti s tetraparezom, zahvaćanjem kranijalnih živaca i ozbiljnim smetnjama |
| • Elektroneurografski obično dominira demijelinizacijski obrazac oštećenja, iako postoje izvješća o aksonalnim oštećenjima živaca |
| • Potrebno je učiniti dijagnostiku likvora kako bi se isključila infektivna etiologija, a u većini slučajeva prisutna je citoalbuminska disocijacijacija |
| • Preporučuje se učiniti serološko ispitivanje na gangliozidna protutijela |
| • Terapiju, koja se sastoji od davanja intravenskih imunoglobulina ili terapijske izmjene plazme treba primijeniti prije razvoja teškog oblika bolesti. |

AKUTNI DISEMINIRANI ENCEFALOMIJELITIS

Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) se javlja kao rijetka komplikacija nakon infekcije ili cijepljenja, a obično ga karakterizira monofazni tijek bolesti. Do danas je opisano samo nekoliko bolesnika u kojih je došlo do ADEM-a kao komplikacije COVID-19 (73-75).

Tijek bolesti

Bolesnici su obično bili srednje do starije dobi, a klinički simptomi ADEM-a bili su vrlo različiti. Ozbiljni simptomi javljaju se u obliku žarišnih neuroloških oštećenja (teška pareza, optički neuritis) i subakutna encefalopatija.

Dijagnoza

Lumbalnom punkcijom obično se nalazi pleocitoza od $<100 \text{ stanica}/\mu\text{L}$, a moguće je i blagi poremećaj KMB-a. Potrebno je učiniti testiranje na protutijela na akvaporin-4 i mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOG). Rijetko se nalaze oligoklonalne trake u likvoru.

Nalaz MR-a je karakterističan, a uključuje tipične, velike lezije u lednoj moždini i bazalnim ganglijima, od kojih se neke imbibiraju kontrastom. Važno je isključiti ili potvrditi akutni hemoragijski leukoencefalitis (73).

Liječenje

U terapiji se preporučuje iv. primjena visokih doza metilprednizolona (1-2 g/dan) tijekom 3 do 5 dana. Naknadno postupno smanjivanje doze lijeka uzimanjem na usta, nije neophodno. U bolesnika u kojih nakon primjene metilprednizolona ne dođe do oporavka, indicirano je davanje iv. imunoglobulina (0,4 g/kg tjelesne težine)(70) ili terapijska izmjena plazme (72).

| KLJUČNE PORUKE |
|--|
| • Novonastali multifokalni neurološki simptomi u bolesnika s COVID-19 upućuju na mogućnost pojave ADEM-a. Novi multifokalni neurološki simptomi ukazuju na akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM), tako da treba započeti brzu dijagnostiku koja uključuje MRI i analizu likvora |
| • Za brzo utvrđivanje dijagnoze potrebni su analiza likvora i MR (primjena kontrastnog sredstva ključna je za otkrivanje upalnih oštećenja) |
| • Normalni nalaz likvora ne isključuje dijagnozu ADEM-a |
| • U terapiji se preporuča iv. primjena metilprednizolona u dozi od 1 do 2 g/dan u ciklus od 3 do 5 dana. Ako ne dođe do poboljšanja, u nastavku liječenja treba primijeniti iv. imunoglobuline (0,4 g/kg tjelesne težine) ili terapijsku izmjenu plazme. |

NEUROMUSKULARNE BOLESTI I PERIFERNI ŽIVČANI SUSTAV

Najčešći oblik oštećenja poprečnoprugastih mišića u bolesnika s COVID-19 je mijelitis (40 %-70 %) s posljedičnim povećanjem razine kreatin kinaze (*creatine kinase*, CK) u krvi i umorom (4,76). U 30 % bolesnika povećanje razine CK utvrđeno je u početnom stadiju bolesti (nakon 1 do 2 dana). Opisan je relativno mali broj bolesnika s rabdomiolizom (77,78) i jedan bolesnik s miozitisom (79). Restivo i sur. (80) prikazali su

3 bolesnika bez prethodne neurološke ili autoimune bolesti u kojih je nakon infekcije sa SARS-CoV-2 dijagnosticirana miastenija gravis (MG). S druge strane poznato je da su bolesnici s neuromuskularnim poremećajima, a posebno oni s autoimunom miastenijom gravis u slučaju oboljevanja od COVID-19 izloženi su većem riziku od lošeg ishoda bolesti nego inače zdrave osobe (što može biti posljedica imunoterapije, ali i moguće respiratorne i bulbarne mišićne slabosti) (81,82).

Tijek bolesti

Teški bolesnici s COVID-19 liječeni u JIL-u uz pomoć respiratora mogu razviti „slabost stečenu u JIL-u“, sindrom u kojem se isprepliću polineuropatija kritične bolesti i miopatija kritične bolesti (83,84). Incidencija ovog sindroma povećava se s težinom bolesti i trajanjem intenzivnog liječenja, a povezana je i s pratećim komplikacijama (sepsa, hiperglikemija, višestruko zatajivanje organa), primjenom nekih lijekova (antibiotici, kortikosteroidi, relaksansi mišića, sedativi) i parenteralnom prehranom. Ovu kliničku sliku karakteriziraju slabost i atrofija mišića (uključujući dišne mišiće) poremećaj osjeta (14).

Dijagnoza

Sve dijagnostičke pretrage [anamneza, fizikalni pregled, laboratorijske analize krvi, urina i u nekim bolesnika likvora, elektromiografiju (EMG), elektroneurografiju (ENG), testiranje plućnih funkcija, pretraga ultrazvukom (npr. mišića) i biopsija mišića] u ambulantnih i bolnički liječenih pacijenata potrebno je provesti u skladu sa zaštitnim i higijenskim mjerama. U kritično bolesnih, kada je to moguće, pretrage treba napraviti uz bolesničku postelju.

Liječenje

U terapiji upalnih/autoimunih bolesti koje su povezane s mišićima, živčano-mišićnim spojem i perifernim živcima treba slijediti važeće smjernice uključujući terapijske mjere kao što su plazmafereza i imunoglobuli. Pri odabiru lijekova, a posebno imunomodulatorne terapije (npr. ekulizumab), treba voditi računa o omjeru koristi i moguće štete. To vrijedi i za simptomatsko liječenje (npr. piridostigmin i 3,4-diaminopiridin/am-piridin). Primjenu rituksimaba ili započinjanje dugotrajne imunosupresivne terapije na usta treba odgoditi ovisno o kliničkom stanju bolesnika (14, 85). Bolesnike s neuromuskularnim bolestima treba cijepiti protiv gripe i pneumokoka prema obrascu koji vrijedi za zdrave osobe iste dobi (14).

| KLJUČNE PREPORUKE |
|---|
| • Najčešći znakovi oštećenja poprečno-prugastih mišića u osoba s COVID-19 su mialgija, umor i povišena razina CK. Ta tri znaka prisutna su u do 70 % bolesnika |
| • Teški bolesnici s COVID-19 liječeni u JIL-u uz pomoć respiratora mogu razviti „slabost stečenu u JIL-u“, sindrom u kojem se isprepliću polineuropatija kritične bolesti i miopatija kritične bolesti |
| • Bolesnici s neuromuskularnim poremećajima, a posebno oni s autoimunom miastenijom gravis, u slučaju oboljevanja od COVID-19 izloženi su većem riziku od lošeg ishoda bolesti nego inače zdrave osobe. |

EPILEPTIČNI NAPADAJI I EPILEPSIJA U ODRASLIH

Novonastali epileptični napadaji koji se javljaju tijekom COVID-19 posljedica su izravnog ili posrednog (hipoksija, VZO, poremećaj u ravnoteži acidobazne ravnoteže i/ili elektrolita) oštećenja SŽS-a sa SARS-CoV-2. Najčešća oštećenja su meningoencefalitis, moždani udar ili moždano krvarenje (obično kao posljedica antikoagulacijske terapije koju bolesnici sa SARS-CoV-2 uzrokovanim akutnim oštećenjem bubrega dobivaju tijekom kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije (KNBF) obično u kombinaciji s izvantjesnom membranskom oksigenacijom (*extracorporeal membrane oxygenation, ECMO*).

Tijek bolesti

Akutni simptomatski epileptični napadaji se definiraju kao napadi koji se pojave unutar 7 dana od akutnog oštećenja mozga, a iznimka je meningoencefalitis kod kojeg to razdoblje može biti dulje. Epileptični napadaji su rijetki (4), a mogu se očitovati subklinički, klinički ili u nizu tri ili više epileptičnih napada tijekom 30 minuta, bez uspostavljanja svjesnog stanja između napada (*status epilepticus*) (86,87).

U bolesnika s od ranije poznatom epilepsijom, a koji su se razboljeli od COVID-19, mogu se očekivati češći napadaji (88). Zbog toga im je važno osigurati redovnu opskrbu antiepileptičkim lijekovima i ambulantnu neurološku skrb.

Dijagnoza

U slučaju nejasnog poremećaja svijesti ili epileptičnog napada potrebno je učiniti EEG. Pri izvođenju pretrage u bolesnika sa sumnjom na COVID-19 ne smije se raditi hiperventilacija kako bi se sprječila kapljčna infekcija medicinskog osoblja i sprječio destabilizirajući učinak na bolesnika. EEG s monitoriranjem ili bez monitoriranja rabi se za kontrolu učinkovitosti antiepileptičke terapije što je osobito korisno u slučaju nekonvulzivnog statusa. Nadalje, EEG je koristan za otkrivanje epileptogenih lezija i znakova povišenog in-

trakranijalnog tlaka (npr. kod encefalitisa, cerebralnog krvarenja ili akutnog ishemijskog moždanog udara).

Laboratorijske analize krvi, osim za opće testiranje bolesnika s COVID-19, rabe se za utvrđivanje serum-ske koncentracije antiepileptika u slučaju da se radi o bolesnicima s ranije poznatom epilepsijom, kao i za isključivanje drugih uzroka akutnih simptomskih napada kao što su poremećaj elektrolita i acidobazne ravnoteže ili akutna opijenost. Ako se epileptični napadi javi kao posljedica infekcije sa SARS-CoV-2, potrebno je napraviti pretragu likvora da bi se potvrdio ili isključio meningoencefalitis (15-18).

Neuroslikovne pretrage (CT i MR) služe za pronalaženje epileptogenih žarišta i procesa u mozgu (encefalitis, akutni ishemijski moždani udar i moždano krvarenje)(15,17,18).

Liječenje

Za liječenje bolesnika s akutnim simptomskim napadima i epileptičkim statusom rabe se, u skladu s postojećim preporukama, antiepileptički lijekovi (87,88). U epileptičkom statusu obično se prvo daju benzodiazepini. U slučaju pojedinačnih napadaja nakon kojih sledi potpuni oporavak obično je dovoljno nastaviti liječenje brzo i široko djelujućim antiepileptičkim lijekom (89). Pri izboru antiepileptika u bolesnika s COVID-19 treba voditi računa o mogućim nuspojavama kao posljedici međusobne reakcije s drugim lijekovima.

KLJUČNE PREPORUKE

- Ako se pojave epileptični napadaji ili status u bolesnika u bolesnika s COVID-19, treba razjasniti radi li se o prvom epileptičnom napadaju ili o aktivirajućem ranije poznate epilepsije
- U slučaju nejasnih poremećaja svijesti treba pomoći EEG-a otkriti i lokalizirati aktivnosti tipične za epilepsiju, te potvrditi ili isključiti nekonvulzivne epileptične napadaje.
- Liječenje epileptičnih napadaja ili epileptičkog statusa treba provoditi sukladno odgovarajućim smjernicama
- Pri odabiru lijeka treba uzeti u obzir kontraindikacije i interakcije antiepileptika s lijekovima koji se rabe u liječenju COVID-19
- U bolesnika s od ranije poznatim febrilnim konvulzijama u slučaju vrućice treba primijeniti nesteroidni protuupalni lijek.

UPUTE ZA LIJEĆENJE NEUROLOŠKIH BOLESNIKA IMUNOTERAPIJOM TIJEKOM PANDEMIJE S COVID-19

Na temelju relativno malog broja neuroloških bolesnika liječenih imunoterapijom, koji su oboljeli od COVID-19, vrlo je teško prosuditi je li liječenje tom vrstom lijekova povezano s većim rizikom infekcije s SARS-CoV-2 i/ili lošijim ishodom bolesti (90-92).

Posebno je zanimljiva skupina bolesnika s relapsno-remitirajućim oblikom multiple skleroze (MS) za koji je odobreno više lijekova koji modificiraju tijek bolesti, a mogu se davati kontinuirano kao terapija održavanja [interferoni beta, glatiramer acetat, teriflunomid, dimetilfumarat, natalizumab, modulatori S1P receptora (fingolimod) te okrelizumab] ili u svrhu imunorestrukcije (alemtuzumab i kladribin). Općenito se može smatrati kako su osim beta-interferona i glatiramer acetata svi ostali lijekovi koji modificiraju tijek bolesti u različitim stupnjevima povezani s rizikom od infekcije. Upravo ovaj povećani rizik od infekcija kod osoba s MS-om postao je vrlo aktualan zbog pandemije COVID-19. Međutim, epidemiološki izvještaji iz različitih zemalja za sada upućuju na nisku incidenciju infekcija COVID-19 (93,94). Potrebno je naglasiti kako trenutno ne znamo jesu li osobe s MS-om izložene povećanom riziku da dobiju COVID-19 ili da razviju teški oblik COVID-19 bolesti (92).

Za većinu ostalih bolesnika s neuroimunološkim bolestima koji primaju imunoterapiju također vrijedi neizvjesnost povećava li imunoterapija rizik od zaraze sa SARS-CoV-2 i/ili rizik od teškog oblika bolesti i/ili smrti nakon infekcije. Nacionalna i međunarodna neurološka društva razvila su smjernice, ali na nekoliko područja ne postoji konsenzus.

Ono oko čega postoji suglasnost jest da se tijekom pandemije COVID-19, početak, nastavak i optimizacija liječenja neuroimunološke bolesti koja zahtijeva imunoterapiju koja modificira bolest, treba temeljiti na značajkama osnovne bolesti, karakteristikama bolesnika i mišljenju liječnika. Općenito, odgađanje liječenja može imati za posljedicu lošu dugoročnu prognozu i trajni invaliditet (posebno kada se radi o vrlo aktivnim neuroimunološkim bolestima s nepopravljivim posljedicama). Na neka pitanja o primjeni imunoterapija koje modificiraju bolesti u kontekstu pandemije COVID-19 trenutno nije moguće odgovoriti na temelju spoznaja zasnovanih na dokazima ili čak na temelju konsenzusa, dok u vezi s nekim drugim pitanjima postoji visoka suglasnost (tablica 2). Prikupljanje podataka u registrima svih pacijenata s neuroimunološkom bolesti i infekcijom SARS-CoV-2 trebalo bi biti važan izvor za dobivanje bitnih informacija o ishodu bolesti i možebitnim promjenama u terapiji (13). Uz to, većina dostupnih informacija na ovom području odnosi se na MS, gdje su mnoga pitanja ostala bez odgovora i/ili o njima postoji ograničeni konsenzus (16,95,96) u odnosu na druga područja neuroimunologije (97). Ta se pitanja uglavnom odnose na nedoumice imaju li osobe s neuroimunološkim bolestima povećan rizik od teškog oblika COVID-19, koje pridružene bolesti mogu tome doprinijeti, kao i koje vrste lijekova treba ukinuti (ako je to moguće) u neuroimunoloških bolesnika s potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2 (13,16).

Dok ne saznamo odgovore na ova pitanja, neuroimunoška praksa tijekom pandemije COVID-19 temeljiti će se na razumijevanju svojstava lijeka, poznavanju neuroimunoške i možebitnih popratnih bolesti i karakteristikama bolesnika.

Na tablici 2 prikazane su najčešće neurološke bolesti u kojima se koristi imunoterapija, kao i preporuke za njihovu primjenu u vrijeme COVID-19 pandemije.

Tablica 2.

Pregled najčešće primjenjivanih imunoterapija za neurološke bolesti i odgovarajuće preporuke za njihovu primjenu u vrijeme pandemije COVID-19

| KLJUČNE PREPORUKE |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">Rizik koji pandemija COVID-19 predstavlja za neurološke bolesnike koji primaju imunoterapiju nije još potpuno razvidanPojedinci, nacionalna i međunarodna neurološka društva razvila su smjernice za liječenje neuroloških bolesnika imunoterapijom, koja su uglavnom sukladna, osim na nekoliko područja u kojima ne postoji konsenzusPrikupljanje podataka u registrima svih pacijenata s neuroimunoškom bolešću i infekcijom SARS-CoV-2 trebao bi biti važan izvor za dobivanje bitnih informacija o ishodu bolesti i možebitnim promjenama u terapijiDok ne saznamo odgovore na otvorena pitanja, liječenje neuroimunoških bolesnika u uvjetima COVID-19 pandemije zahtijeva primjenu prvog principa imunoterapije uzimajući u obzir čimbenike povezane s bolestima, pacijentima, liječnicima, okolišem i COVID-19U načelu preporuča se nastavak imunoterapije. Pri procjeni rizika kod svakog bolesnika treba uzeti u obzir pojedinačne čimbenike rizika kao što su dob, popratne bolesti i regionalna prevalencija COVID-19. Individualno treba procijeniti potrebu za promjenom terapije i/ili mogućnost produženja intervala između pojedinačnih doza lijekaOpćenito, kortikosteroidi, iv. primjena imunoglobulina i terapijska izmjena plazme za liječenje akutnih neuroimunoških bolesti mogu se primijeniti s malim rizikom u COVID-19 pandemijiU slučaju akutne infekcije SARS-CoV-2, odluku o produženju ili ukidanju imunoterapije treba temeljiti na prosudbi težine COVID-19, aktivnosti osnovne neurološke bolesti i prethodnom tijeku liječenja. |

LITERATURA

- Huang C, Wang Y, Li X i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497-506.
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet] [citirano 19. siječanj 2021.]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediablebriefing-on-covid-19--11-march-2020>.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Koronavirus HR. [Internet] [citirano 20. siječanj 2021].<https://www.koronavirus.hr/>
- Mao L, Jin H, Wang M i sur. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020;77(6): 683-90.
- Zirra A, Constatinescu CS. Neurological aspects of the COVID-19 pandemic. Eur Neurol Rev 2020; 15(1): 13-7.
- Vonck K, Garrez I, Herdt VD i sur. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. Eur J Neurol 2020; 27: 1578-87.
- Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. Neurology 2020; 94: 809-10.
- Moro E, Priori A, Beghi E i sur. The international EAN survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. Eur J Neurol 2020; 27(9): 1727-37.
- Bodro M, Compta Y, Sanchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021; 8: e923.
- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T i sur. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. JAMA Neurol 2020; 77(8): 1018-27.
- Benussi A, Pilotto A, Premi E i sur. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. Neurology 2020; 95(7):e910-20.
- Xiong W, Mu J, Guo J i sur. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. Neurology 2020; 95: e1479-e87.
- Kursukewitz C, Reddel SW, Bar-Or A, Wiendl H. Neurological immunotherapy in the era of COVID-19: looking for consensus in the literature. Nat Rev Neurol 2020; 16: 493-505.
- Hartung HP, Aktas O. COVID-19 and management of neuroimmunological disorders. Nat Rev Neurol 2020; 16: 347-8.
- Berlit P, Bösel J, Berlit GG i sur. Neurological manifestations of COVID-19: guideline of the German society of neurology. Neurol Res Pract 2020; 2:51.
- von Oertzen TJ, Macerollo A, Leone MA i sur. EAN consensus statement for management of patients with neurological diseases during the COVID-19 pandemic. Eu J Neurol 2020; 0: 1-8.
- The ABN Executive in association with subspecialist Advisory groups. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. [Internet] [citirano 2021 January 18]. https://www.neural.org.uk/resource_library/association-of-british-neurologists-guidance-on-covid-19/
- FACT SHEET COVID-19 disease (SARS-CoV-2 virus) Sciensano 24 DECEMBER 2020, VERSION 7: 1-58. [Internet] [citirano 2021 January 18]. https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf
- International MG/COVID-19 Working Group, Jacoba S, Muppidib S, Guidonc A i sur. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. J Neurol Sci 2020; 412: 116083.
- Yuki K, Fujiogi M, Kotusogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clin Immunol 2020; 215: 108427.

21. Goenka A, Michael BD, Ledger E i sur. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 775-84.
22. Yshii L, Gebauer C, Bernard-Valnet R, Liblau R. Neurons and T cells: Understanding this interaction for inflammatory neurological diseases. *Eur J Immunol* 2015; 45(10): 2712-20.
23. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388: 717-27.
24. Benjamin LA, Allain TJ, Mzinganjira H i sur. The role of human immunodeficiency virus-associated vasculopathy in the etiology of stroke. *J Infect Dis* 2017; 216: 545-53.
25. Helms J, Kremer S, Merdji H i sur. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382: 2268-70.
26. Varatharai A, Thomas N, Ellul MA i sur. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. 2020; 7(10): 875-82.
27. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto i, Fernandez-Diaz E i sur. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19; the ALBACOVID registry. *Neurology* 2020; 95: e1060-70.
28. Kremer S, Anheim FLM, Merdji H i sur. Neurologic and neuroimaging findings in COVID-19 patients: A retrospective multicenter study. *Neurology* 2020; 95: e1868-82.
29. Paterson RW, Brown RL, Benjamin I i sur. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020; 143: 3104-20.
30. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT i sur. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology* 2020; 297: E232-5.
31. Cannac O, Martinez-Almoyna L, Hraiech S. Critical illness-associated cerebral microbleeds in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Neurology* 2020; 95: 498-9.
32. Husedžinović I, Šribar A. Akutno oštećenje bubrega u sepsi. U: Kes P i sur. *Akutno oštećenje bubrega*. Zagreb: Medicinska naklada, 225-37.
33. Baršić B. Akutno oštećenje bubrega u bolesnika s infektivnim bolestima. U: Kes P i sur. *Akutno oštećenje bubrega*. Zagreb: Medicinska naklada, 2019, 238-46.
- 34.
35. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in downtown Los Angeles. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 33.
36. Chaumont H, Etienne P, Roze E i sur. Acute meningoencephalitis in a patient with COVID-19. *Rev Neurol (Paris)* 2010; 176(6): 519-21.
37. Delamarre L, Gollion C, Grouzet G i sur. COVID-19-associated acute necrotising encephalopathy successfully treated with steroids and polyclonal immunoglobulin with unusual IgG targeting the cerebral fibre network. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(9): 104-6.
38. Li Y, Li M, Wang M i sur. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020; 5(3): 279-84.
39. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L I sur. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 19: 9-14.
40. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM i sur. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191(6): 145-7.
41. Yhagi S, Ishida K, Torres J i sur. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke* 2020; 51: 2002-11.
42. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S i sur. Clinical characteristics of five young patients presenting with large-vessel stroke. *N Engl J Med* 2020; 382(20):e60.
43. Ellul MA, Benjamin L, Singh B i sur. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; 19(9): 767-83.
44. Zhang Y, Xiao M, Zhang S i sur. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382(17): e38.
45. Lushina N, Kuo JS, Shaikh HA. Pulmonary, cerebral and renal thromboembolic disease associated with COVID-19 infection. *Radiology* 2020; 296(3): e181-3.
46. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke* 2020; 15(4): 385-9.
47. Russi CS, Heaton HA, Demeerschalk BM. Emergency medicine telehealth for COVID-19: minimize front-line provider exposure and conserve personal protective equipment. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 2065-8.
48. Zhao J, Hang L, Kung D i sur. Impact of the COVID-19 epidemic on stroke care and potential solutions. *Stroke* 2020; 51(7): 1996-2001.
49. Pop R, Quenardelle V, Hasiu A i sur. Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke pathways – Insights from the Alsace region in France. *Eur J Neurol* 2020; 27(9): 1783-7.
50. Baracchini C, Pieroni A, Viaro F i sur. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci* 2020; 41: 1003-5.
51. van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: A shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol* 2015; 235(2): 277-87.
52. Puelles V, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT i sur. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383: 590-2.
53. Schaller T, Hirschbuhel K, Burkhardt K i sur. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA* 2020; 323: 2518-20.
54. Moriguchi T, Harii N, Goto J i sur. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 55-8.

55. Zhao H, Shen D, Zhou H i sur. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020; 19: 383-4.
56. Haehner A, Draf J, Drager S i sur. Predictive value of sudden olfactory loss in the diagnosis of COVID-19. *ORL J Otorhinolaygol Relat Spec* 2020; 82(4): 175-80.
57. Whitcroft KL, Hummel T. Clinical diagnosis and current management strategies for olfactory dysfunction: A review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 145(9): 846-53.
58. Reden J, Mueller A, Mueller C i sur. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132(3): 265-9.
59. Alberti P, Beretta S, Piatti, M i sur. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(4): e741.
60. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S i sur. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382(26): 2574-6.
61. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B i sur. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176: 516-8.
62. Abdelnous L, Elther Abdalla M, Babiker S. COVID-19 infection presenting as motor peripheral neuropathy. *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 1119-20.
63. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM i sur. Guillain-Barre syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J Neurol* 2020; 267(7): 1877-9.
64. Virani A, Rabold E, Hanson T i sur. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *ID Cases* 2020; 20: e00771.
65. Galan AV, delSez Saucedo P, Postigo FP, Paniagua EB. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Neurology* 2020; 35(4): 268-9.
66. Marta-Enguita J, Rubio-Baines I, Gaston-Zubimendi I. Fatal Guillain-Barre syndrome after infection with SARS-CoV-2. *Neurology* 2020; 35(4): 265-7.
67. Coen M, Jeanson G, Culebras Almeida LA i sur. Guillain-Barre syndrome as a complication of SARS-CoV-2 infection. *Brain Behav Immun* 2020; 87(7): 111-2.
68. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S i sur. Miller Fischer syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020; 95(5): e601-5.
69. Dinkin M, Gao V, Kahan J i sur. COVID-19 presenting with ophtalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurologia* 2020; 95(5): 221-3.
70. Escalada Pellitero S, Garriga Ferrer Bergua L. Report of a patient with neurological symptoms as the sole manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Neurology* 2020; 35(4): 271-2.
71. Bašić Kes V, Kes P, Zavoreo I i sur. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic diseases. *Acta Clin Croat* 2012; 51: 673-83.
72. Kes P, Bašić Kes V. Plasmapheresis in neurologic disorders. *Acta Clin Croat* 2000; 39: 237-45.
73. Kes P, Bašić Kes V, Bašić-Jukić N, Demarin V. Therapeutic plasma exchange in the neurologic intensive care setting recommendation for clinical practice. *Acta Med Croat* 2012; 51: 137-53.
74. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA i sur. Neuropathology of COVID-19: A spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol* 2020; 140(1): 1-6.
75. Zanin I, Saraceno G, Panciani PP i sur. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 2020; 162(7): 1491-4.
76. Zhang T, Rodricks MB, Hirsch E. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *Neurocrit Care* 2020; <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01119-7>
77. Zhou F, Yu T, Du R i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1055-62.
78. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(7): 1618-20.
79. Suwanongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Cureus* 2020; 12(4): e7561.
80. Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O i sur. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* 2020; 0: 1-2.
81. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med* 2020; 173(12): 1027-8.
82. Muppudi S, Guptill JT, Jacob S i sur. COVID-19 associated risk and effects in myasthenia gravis (CARE-MG). *Lancet Neurol* 2020; 19(12): 970-1.
83. Feras E, Tayyar R, Pathak K, Damiano C. Myasthenia gravis crisis triggered by COVID-19. *Chest J* 2020; 158(4) Suppl: 734A
84. Pati S, Goodfellow JA, Lyadurai S, Hilton-Jones D. Approach to critical illness polyneuropathy and myopathy. *Postgrad Med J* 2008; 84(993): 354-60.
85. Van Gassel RJ, Baggerman MR, Vande Poll MCG. Metabolic aspects of the muscle wasting during critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2020; 23(2): 95-101.
86. Sole G, Salort-Campana E, Pereon Y i sur. Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French REAR Health Care for Neuromuscular Diseases Network. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176(6): 507-15.
87. Chen N, Zhou M, Dung X i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
88. Vollono C, Rollo E, Ramozzi M i sur. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19. A case report. *Seizure* 2020; 78: 109-12.

89. Lai SL, Hsu MT, Chen SS. The impact of SARS on epilepsy. The experience of drug withdrawal in epileptic patients. *Seizure* 2005; 14(8): 557-61.
90. Radna skupina Hrvatske lige protiv epilepsije, Hrvatskog neurološkog društva, Hrvatske udruge za epilepsiju, Hrvatskog društva za EEG i kliničku neurofiziologiju HLZ-a, Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju, Referentnog centra Ministarstva zdravstva za preoperativnu obradu bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom i Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju i konvulzivne bolesti razvojne dobi. Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije. [Internet] [citirano 30. siječanj 2021.]. https://neuro-hr.org/Content/Documents/_smjernice-za-farmakolo%C5%A1ko-lije%C4%8Denje-epilepsije.pdf
91. Foerch C, Friedauer L, Bauer B i sur. Severe COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Mult Scler Rel Disord* 2020; 42: 102-80.
92. Ghajarzadeh M, Mirmosayeb O, Barzegar M i sur. Favorable outcome after COVID-19 infection in a multiple sclerosis patient initiated on ocrelizumab during the pandemic. *Mult Scler Rel Disord* 2020; 43: 102-22.
93. Habek M. Liječenje multiple skleroze za vrijeme COVID-19 pandemije. *Medicus* 2020; 29(2 COVID-19): 225-32.
94. Sormani M i Italian study group on C-iims. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2020; 19(6): 481-2.
95. Fan M, Qui W, Bu B i sur. Risk of COVID-19 infection in MS and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(5): e787.
96. Bašić Kes V, Zavoreo I, Trkanjec Z i sur. Osuvremenjene smjernice za farmakološko liječenje oboljelih od multiple skleroze Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za neuroimmunologiju i neurogenetiku. *Acta Med Croat* 2018; 72(3): 431-45.
97. Bašić Kes V i sur. Multipla sklerozna. Zagreb: Medicinska naklada, 2020, 1-346.
98. Bašić Kes V i sur. Neuroimmunologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015, 1-442.

SUMMARY

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF COVID-19: RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT

Recommendations of the Croatian Society for Neuroimmunology and Neurogenetics, and the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association

V. BAŠIĆ KES^{1,2}, V. SUPANC¹, Z. TRKANJEC¹, T. BREITENFELD¹, I. ZAVOREO¹, P. KES²

¹University Hospital Centre Sestre milosrdnice, Department of Neurology, Zagreb, Croatia;

²Academy of Medical Sciences of Croatia, Zagreb, Croatia

Infection with the new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) leads to a previously unknown clinical picture, known as COVID-19 (COrona Virus Disease-2019) and was first described in the Hubei region of China. The SARS-CoV-2 pandemic has implications for all areas of medicine. It directly and indirectly affects the care of neurological diseases. SARS-CoV-2 infection may be associated with an increased incidence of neurological manifestations such as encephalopathy and encephalomyelitis, ischemic stroke and intracerebral hemorrhage, anosmia and neuromuscular diseases. Croatian Society for Neuroimmunology and Neurogenetics, and Croatian Society for Neurovascular Disorders of Croatian Medical Association (CMA) has developed guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19 neurological manifestations, based on the latest knowledge on the pathophysiology, clinical complications, diagnostic and therapeutic options, and harmonized them with the guidelines of other, predominantly European neurological societies.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, central nervous system, stroke, encephalitis, Guillain-Barre syndrome; anosmia; neuromuscular disease

PREDMETNO KAZALO

- A**neurizma poplitealne arterije I-131
 Angiografija koronarna – spontani rekanalizirani koronarni tromb kao neočekivani nalaz (na engl.) 375
 Antikoagulantna terapija – krvarenje kao glavni uzrok hitrosti (na engl.) I-5
 Antikoagulacijsko liječenje – hemoragijski urušaj kao posljedica rupture slabinskog mišića I-115
 Antitrombotska terapija – spremnost studenata završne godine studija dentalne medicine za pružanje skrbi pacijentima na antibiotskoj terapiji (na engl.) 361
 Aorto-ljevo ventrikulski tunel – dijagnoza u fetalnoj i liječenje u ranoj neonatalnoj dobi kao predviđen uspješnog ishoda bolesti 175
 Aspergiloza paranasalnih sinusa u bolesnika s transplantiranim bubregom 99
- B**iomarkeri serumski pretvorbe kolagena I i III kod srčane greške – potreba ponovne procjene (na engl.) 145
 Blok donjeg alveolarnog živca – usporedba dvostupanjskog i jednostupanjskog – postoji li pri primjeni razlika stupnjeva boli? (na engl.) 329
 Bol – liječenje u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega 41
 Bol – liječenje u bolesnika s prijelomom kuka u izvanbolničkoj hitnoj medicinskoj službi I-81
 Bolesti pluća i intravenska primjena drobljenog metadona I-139
 Bubrežna funkcija u bolesnika s upalnim bolestima crijeva 311
- C**jepljenje – razlike u stavovima između zdravstvenih radnika i opće populacije u RH 337
 COVID-19: naša prva terapijska iskustva 129
 COVID-19 – neki epidemiološki pokazatelji u pandemiji u Republici Hrvatskoj tijekom 2020. godine 299
 COVID-19 – neurološke manifestacije: preporuke za dijagnostiku i liječenje 385
- D**isekcija spontana koronarne arterije kao uzrok akutnog infarkta miokarda (na engl) 379
Edukacija medicinskih sestara i medicinskih tehničara u djelatnosti hitne medicine I-101
Fitoterapija u ginekologiji – kratki povijesni osvrt 65
- G**angrena plinska retroperitoneja I-127
 Gastroenterologija – dijagnostičko značenje metoda nuklearne medicine 237
 Geroprofilaksa u hrvatskim domovima za starije osobe – pokazatelji kvalitete (na engl.) 307
- H**emoragijski urušaj kao posljedica ruptura slabinskog mišića u bolesnika na antikoagulacijskom liječenju I-115
 Heparin niske molekularne mase – spontana ruptura jetre povezana s primjenom (na engl.) I-111
 Hitna medicina – edukacija medicinskih sestara i medicinskih tehničara I-101
 Hitna medicinska služba – analiza akutnih komplikacija šećerne bolesti u razdoblju od 2010. do 2018. godine I-51
 Hitna medicinska služba – važnost mapiranja procesa – analiza na primjeru slučaja u Hrvatskoj I-73
 Hitna medicinska služba izvanbolnička – liječenje boli u bolesnika s prijelomom kuka I-81
 Hitna medicinska služba izvanbolnička – upotreba metoksiflurana – iskustva IHMS Ljubljana i IHMS Krško I-57
 Hitna medicina izvanbolnička – nijemi akutni infarkti miokarda kod bolesnika sa šećernom bolesti (na engl.) I-15
 Hitna medicinska pomoć – mogućnosti na motociklima I-63
 Hitna medicinska služba helikopterska – zbrinjavanje krotično bolesnih s otoka Raba I-97
 Hitna medicinska služba izvanbolnička – spolne razlike u učestalosti i kliničkoj prezentaciji akutnog infarkta miokarda 279
 Hitna služba u KB Dubrava – smjernice za obradu traumatskog ozljeda glave u odrasloj populaciji (na engl.) I-33
 Hitni bolnički prijam objedinjeni KBC-a Rijeka – neinvazivna ventilacija bolesnika 91
 Hitni bolnički prijam objedinjeni – utjecaj temperature, vlažnosti i tlaka zraka na učestalost bolesnika s akutnim koronarnim sindromom I-9
 Hitni bolnički prijam objedinjeni – učestalost prijma djece uzrokovana prometnim nezgodama I-67
 Hitni bolnički prijam objedinjeni Opće bolnice Pula – zastupljenost 4. i 5. trijažne kategorije prema Australsko-azijskoj trijažnoj ljestvici I-87
 Hitni prijam i bolnice – zalihe antidota: koji, koliko, zašto i kada I-27

- I**Indeks tjelesne mase i spol – utjecaj na distribuciju ventilacije izmjerenu električnom impedancijskom tomografijom tijekom spontanog disanja u ležećem položaju 3
- Infarkt miokarda akutni nijemi kod bolesnika sa šećernom bolesti u izvanbolničkoj hitnoj medicini (na engl.) I-15
- Infarkt miokarda akutni u izvanbolničkoj hitnoj medicinskoj službi – spolne razlike u učestalosti i kliničkoj prezentaciji 279
- Infarkt miokarda akutni – spontana disekcija koronarne arterije kao uzrok (na engl.) 379
- Infarkt miokarda uzrokovani traumom u 30-godišnjeg muškarca I-119
- Infekcija mokraćnih putova uzrokovana netifoidnom salmonelom uz negativan nalaz koprokulture - netifoidna salmonela: iznimno rijedak, ali moguć uzrok infekcije mokraćnih putova u bolesnika s transplantiranim bubregom (na engl.) 135
- Intervju motivacijski – primjena u zdravstvenoj skrbi 69
- J**Jod u mokraći - koncentracija: predskazatelj porođajne težine ili biološki biljež za procjenu jednog statusa samo u zdravih trudnica? (na engl.) 211
- John Cunningham virus – nefropatija u primatelja transplantata bubrega (na engl.) 245
- K**Kaspaza 3 – vrijednost u razlikovanju onkocitoma od kromofobnog karcinoma bubrega (na engl.) 11
- Kineziološka analiza funkcionalne povezanosti temporomandibularnog zgloba i atlanto-okcipitalnog spoja – dijagnostika i mogućnosti liječenja (na engl.) 35
- Kladribin – liječenje multiple skleroze – retrospektivna jednogodišnja analiza u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu 155
- Koagulacija – liječenje poremećaja u neurokirurškim bolesnika 57
- Koagulacija – perioperacijski poremećaji 79
- Kolagen I i III – serumski biomarkeri pretvorbe kod srčane greške – potreba ponovne procjene (na engl.) 145
- Kognitivni status bolesnika s bubrežnim presatkom – procjena u Kliničkom bolničkom centru Osijek 345
- Koronarni tromb spontani rekanalizirani – neочекivani nalaz na koronarnoj angiografiji (na engl.) 375
- Koronavirus – stjerani do zida: organizacija zdravstvene skrbi tijekom pandemije 2020. - model Opće bolnice Zabok i Bolnice hrvatskih veterana (na engl.) 257
- Koronarni sindrom akutni – utjecaj temperature, vlažnosti i tlaka zraka na učestalost bolesnika zaprimljenih u objedinjeni hitni bolnički prijam I-9
- Kriza hipertenzivna – zbrinjavanje bolesnika u izvanbolničkim uvjetima (na engl.) I-41
- Kronična bolest bubrega – liječenje boli u bolesnika 57
- Krvarenje kao glavni uzrok hitrosti u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji (na engl.) I-5
- Kuhinjska sol – prediktivne jednadžbe u procjeni dnevног unosa 271
- Kvaliteta života samoprocijenjena korisnika koji primaju 2. i 3. stupanj socijalnih usluga u decentraliziranim domovima za starije u gradu Zagrebu (na engl.) 115
- L**Laktacidoza teška – otrovanje metforminom I-123
- M**Makroamilazemija – upotreba precipitacije polietilen glikol za potvrdu 293
- Makularna degeneracija senilna – promjena inhibitora vaskularnog endotelnog faktora rasta u liječenju vlažnog oblika: meta-analiza i pregled literature 229
- Medicina komplementarna i alternativna – poznавanje učenika srednje medicinske škole 25
- Menadžment rizika u procesu kliničke zdravstvene njegе (na engl.) 285
- Metadon drobljeni – intravenska primjena i bolesti pluća I-139
- Metoksifluran – upotreba u izvanbolničkoj hitnoj medicinskoj službi – iskustva IHMS Ljubljana i IHMS Krško I-57
- Migrena – profilaksa – pregled literature 83
- Mb Alzheimer – kako pomoći osobama (prevod s engleskog) – prikaz knjige 203
- Morbus Alzheimer – pričice o osobama – prikaz knjige 201
- Multipla skleroza – liječenje lijekom kladribin – retrospektivna jednogodišnja analiza u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu 155
- Multipla skleroza – liječenje lijekom okrelizumab – retrospektivna 1,5-godišnja analiza u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu 265

- N**eropatija povezana s virusom John Cunningham u primatelja transplantata bubrega (na engl.) 245
- Neurooftalmologija – važnost optičke koherentne tomografije makule 1325
- Nezgode prometne – učestalost prijma djece u objedinjenom hitnom bolničkom prijmu I-67
- Nikotin – povezanost pušačkih navika roditelja s prisutnošću u tijelu djeteta 17
- Nuklearna medicina – dijagnostičko značenje metoda u gastroenterologiji 237
- O**krelizumab – liječenje multiple skleroze – retrospektivna 1,5-godišnja analiza u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu 265
- Onkološke bolesti dječje – povezanost sa psihosocijalnim funkcioniranjem obitelji 353
- Optička koherentna tomografija makule – važnost u neurooftalmologiji 125
- Otrovanje metforminom s razvojem teške laktacidoze I-123
- Otrovanje ugljikovim monoksidom – prepoznavanje i pravodobno liječenje I-21
- Ozljede glave traumatske u odrasloj populaciji u hitnoj službi u KB Dubrava – smjernice (na engl.) I-33
- Ozljede kraniocerebralne i maksilofacialne liječene u Zakladnoj bolnici Rebro u Zagrebu i tijekom 1942. – 1945. godine 197
- P**andemija COVID-19 u Republici Hrvatskoj tijekom 2020. godine – neki epidemiološki pokazatelji 299
- Patronažna služba – trudnoća – neiskorištene prilike za prevenciju i intervenciju (na engl.) 169
- Pismo Uredniku – osvrt na članak „Aspergiloza paranasalnih sinusa u bolesnika s transplantiranim bubregom N. Bašić-Jukić i sur.“ 205
- Plastični bronhitis – je li riječ o sindromnoj bolesti? 249
- Polietilen glikol – upotreba precipitacije za potvrdu makroamilazemije 293
- Presadak bubrežni- procjena kognitivnog statusa bolesnika u Kliničkom bolničkom centru Osijek 345
- Pušačke navike roditelja – povezanost s prisutnošću nikotina u tijelu djeteta 17
- Pušenje – prevalencija u Hrvatskoj – Kako riješiti problem? (na engl.) 189
- R**eanimacije kardiopulmonalne – analiza: Kako poboljšati ishod? I-45
- Rijetke bolesti – pojavnost u primatelja bubrega u Crnoj Gori (na engl.) 103
- ROTEM®-test - upotreba koncentrata protrombinskog kompleksa i koncentrata fibrinogena na osnovi rezultata u liječenju teške koagulopatije zbog manje abrupcije posteljice (na engl.) 371
- Ruptura jetre spontana povezana s primjenom heparina niske molekularne mase (na engl.) I-111
- S**ARS-CoV-2 – dob i infekcija virusom (na engl.) 129
- Smjernice za obradu traumatskih ozljeda glave u odrasloj populaciji u hitnoj službi u KB Dubrava (na engl.) I-33
- Spol i indeks tjelesne mase – utjecaj na distribuciju ventilacije izmjerenu električnom impedancijskom tomografijom tijekom spontanog disanja u ležećem položaju 3
- Sportaši beskontaktni – stanje zubi (na engl.) 223
- Sportaši – iznenadna srčana smrt 321
- Studij dentalne medicine – spremnost studenata završne godine za pružanje skrbi bolesnicima na antitrombotskoj terapiji (na engl.) 361
- Šećerna bolest- nijemi akutni infarkt miokarda kod bolesnika u izvanbolničkoj hitnoj medicini (engl.) I-15
- Šećerna bolest – analiza akutnih komplikacija u hitnoj medicinskoj službi u razdoblju od 2010. do 2018. godine I-51
- Šok hemoragijski uzrokovani radijacijskim proktitisom – terapijski pristup I-135
- T**akayasu arteritis progresivnog tijeka s multiplim kirurškim intervencijama u djevojke (na engl.) 169
- Tomografija električna impedancijska tijekom spontanog disanja u ležećem položaju – utjecaj spola i indeksa tjelesne mase na distribuciju ventilacije 3
- Tomografija optička koherentna makule – važnost u neurooftalmologiji 125
- Trijažna ljestvica Australsko-azijska zastupljenost 4. i 5. trijažne kategorije u Objedinjenom hitnom bolničkom prijmu OB Pula I-87
- Trijažni sustav u KB Dubrava – učinkovitost – retrospektivno istraživanje I91
- Trudnoća – neiskorištene prilike za prevenciju i intervenciju u patronažnoj službi (na engl.) 161
- V**askularni endotelni faktor rasta – promjena inhibitora u liječenju vlažnog oblika senilne makularne degeneracije: meta-analiza i pregled literature 229

Ventilacija neinvazivna utopljenika u Objedinjenom hitnom bolničkom prijmu KBC-a Rijeka 91

Ventilacija – utjecaj spola i indeksa tjelesne mase na distribuciju izmjerenu električnom impedancijskom tomografijom tijekom spontanog disanja u ležećem položaju 3

Zdravstvena njega klinička – menadžment rizika u procesu (na engl.) 285

Zdravstvena skrb – organizacija tijekom pandemije koronavirusa 2020. – model Opće bolnice Zabok i Bolnice hrvatskih veterana (na engl.) 257

Zdravstvena skrb – primjena motivacijskog intervjuja 69

AUTORSKO KAZALO

- A**Almahariq F. I-33
Aljoškin I. 223
Avramovska M. 211
- B**Babić Ž. I-15
Banadinović M. I-73
Banić M. 245
Bardak B. I-15, 279
Baršić Gračanin T. I-33
Bartoniček D. 249
Bašić-Jukić N. 185, 208, 245, 311
Bašić Kes V. 155, 265, 399
Bedeković D. 379
Belina D. 249
Bijuklić N. 353
Bilajac L. 271
Birkić N. 129
Bjelčević M. I-57
Blagova B. 329
Blajić I. 371
Boban L. 257
Bolšedvorskaja N. 223
Bošan-Kilibarda I-21
Bošnjak I. 379
Breitenfeld T. 385
- C**Cerovski B. 125
Chudy D. I-33
Cikojević A. 361
Cvitkušić Lukenda K. I-15
- Č**Čaljkušić-Mance T. 125
Čanađija M. I-63
Čanković N. 375
Čepelak I. 135
Čerkez Habek J. 321
- Ć**Ćorić M. 245
- D**Daneva Markova A. 211
Dedović Dž. 285
Dimitrov G. 211
Dodig S. 135
Dodig Ćurković K. 353
Drljević Todić V. 375
Dzikova E. 211
- Dž**Džakula A. I-73
- E**Eminović E. 285
- F**Franić Z. I-15
Furić-Čunko V. 245
- G**Gazinski V.223
Glavić J. I-15, 279
Gornik I. I-27
Grabovac V. I-33
Grba-Bujević M. I-15
Grbac-Ivanković S. 237
Grbić N. 155, 265
Grizelj Kalčić D. 175
- H**Habek D. 197
Hadzi-Lega M. 211
Hamzić J. I-27
Hrabak Paar M. 169, 175
Hustić I. 155, 265
- I**Ivanišević K. I-67
Ivanović V. 375
Izetbegović S. 285
- J**Jelušić M. 169
Jerončić Tomić I. 161
Jug J. I-3, 321
Jukić T. 229
Juraga D. 271
Jurašić M. J. 155, 265
Jurić I. I-51, I-81,185, 245
- K**Karanfilski B. 211
Karuc E. 129
Kavšek G. 371
Kazankova E. 223
Keranović A. I-73
Kereš T. I-33
Kes P. 385
Klarica Gembić T. 237
Kolarić B. 115, 307
Kostov K. 145
Kovačević M. 375
Kozina S. 161
Kramarić M. 345
- L**Kurinčić J. I-57
Lerga M. I-9
Lovrić R. 345
- Lj**Ljubičić S. 257
- M**Mach Z. 115
Mačinković D. I-9
Mair R. 169
Malčić I. 169, 175, 249
Mandić K. 229
Mandić N. I-27
Marasović Šušnjara I. 189
Marić K. 169
Marinović Glavić N. 271
Marušić J. 285
Mesarić J. 307
Mikšaj M. I-67
Miletić W. M. I-33
Miškić B. I-15
Mišković A. I-15, 279
Mišljenović-Bučerić T. 125
Mladina R. 207
Mokos M. 245
Morović M. 129
Mueller H. 169
Mulić R. 161
- N**Nesek Adam V. I-5, I-51, I-81
Nikolov A. 145
- O**Okštajner P. K. I-41
Omerbašić M. I-15, 279
Opačić D. 229
Ovcina A. 285
- P**Pantić T. 375
Paštrović F. I-41
Parić Bešlić M. 129
Pasini A. M. 169
Pavić I. 135
Perkov D. 169
Pervan P. I-3
Petrović M. 375
Pihać M. I-45

- Podlipnik Ž. 371
Prkačin I. 3, 41
Pučić J. I-45
Puntarić D. 337
- R**adovančević Lj. 201, 203
Radulović B. I-27
Rafaj G. 299
Raos D. I-41
Rašić F. I-63, I-81
Rašić Ž. I-81
Rezo Vranješ V. 185
Ropac D. 299, 377
Rota Čeprnja A. 161
Rukavina T. 271
- S**eiwerth S. 249
Sikole A. 211
Simić A. I-51, I-63, I-81
Sorić M. I-33
Sotiroski K. 211
Spasojević N. 285
Srkoč Majčica L. 249
Stašević I. 299, 337
Stavljenić Rukavina A. 307
Stočić L. I-63, I-81
- Stokić B. I-63
Stopar Pintarić T.371
Stršić J. 321
Supanc V. 385
Svaguša T. 3
- Š**estan I. 337
Šestan M. 337
Šimac D. V. 293
Škegro B. 229
Škegro I. 229
Šljivac V. 361
Špalj S. 361
Špelić M. 285
Štanfel M. 229
Štimac D. 237
Štimac R. I-81
Šuc T. I-57
Šunj M. 161
- T**ancabel Mačinković A. 9
Terkeš V. 129
Tirskaja O. 223
Tofoski G. 211
Tolić A. 129
Tomasović Mrčela N. 115, 307
- Tomić N. 161
Tot M. 197
Trkanjec Z. 385
Turk R. I-21
Tzekova M. 145
- U**mek N. 371
Unić I. 161
- V**asilj O. 175
Vasiljev V. 271
Vaskova O. 211
Vejić M. 189
Vidović T. 115
Vočanec D. I-73
Vodanović M. I-41
Vrus J. 311
Vukojević A. 229
Vuletić L. 361
- Z**adro Matovina L. 155, 265
Zavoreo I. 155, 265, 385
- Ž**iga S. I-33
- Y**anev N. 329

RECENZENTI RADOVA TISKANIH U 2020. GODINI

| | | |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Abram Maja (1) | Hanževački Miro (1) | Pelčić Gordana (1) |
| AkbayramSinan (1) | Hrabar Davor (1) | Perić Porin (1) |
| Alajbeg Iva (1) | Ivančan Višnja (1) | Petri Nadan (1) |
| Amabilis Jurić Kata (1) | Jančuljak Davor (1) | Pintarić Hrvoje (3) |
| Badel Tomislav (2) | Jukić Irena (1) | Planinc Danijel (2) |
| Balen Sanja (1) | Jukić Tomislav (1) | Prgomet Drago (1) |
| Banić Marko (4) | Jurlina Martin (1) | Prkačin Ingrid (1) |
| Bašić Jukić Nikolina (3) | Kaplan Bulat Ipek 1 | Puljak Livia (2) |
| Bašić Kes Vanja (1) | Kes Petar (43) | Puntarić Dinko (3) |
| Bašić Silvio (1) | Kolundžić Robert (1) | Rački Sanjin (5) |
| Braš Marijana (1) | Konjevoda Suzana (1) | Radan Mirjana (1) |
| Bergman Marković Biserka (1) | Krušlin Božo (1) | Radić Josipa (1) |
| Beritić Stahuljak Dunja (1) | Lovčić Vesna (1) | Ropac Darko (2) |
| Bogadi Šare Ana (1) | Lučovnik Miha (1) | Rumboldt Zvonko (2) |
| Brkić Hrvoje (1) | Luetić Ana (1) | Seifert Davor (1) |
| Bukvić Mokos Zrinka (1) | Lukšić Ivica (1) | Sotošek Vlatka (1) |
| Butković Soldo Silva (2) | Ljutić Dragan (3) | Starc Andrej (1) |
| Čalosević Srđan (3) | Majčan-Ujević Radmila (1) | StepanGiljević Jasmina /1) |
| Čaljkušić-Mance Tea (1) | Maldini Branka (1) | Stipančić Igor (1) |
| Čatović Adnan (1) | Malčić Ivan (1) | Šikić Jozica (1) |
| Čerkez Habek Jasna(2) | Maldini Bran)ka 1 | Štambuk Ana (1) |
| Čupić Hrvoje (1) | Mareković Ivana (1) | Titlić Marina (1) |
| Dekaris Iva (2) | Masnec Sanja (1) | Tomašević Luka (1) |
| Demarin Vida (1) | Matoković Damir (1) | Tomek Roksandić Spomenka (1) |
| Dodig Slavica (3) | Merkler Ana (1) | Turkalj Marijana (1) |
| Erceg Marinko (1) | Mihatov Šime (1) | Vidrih Branka (1) |
| Gabrić Ivo Darko (1) | Mimica Nino (1) | Vlašić Lončarić Željka (1) |
| Galić Slavka (1) | Morović Miro (1) | Vrkić Nada (1) |
| Gašparov Slavko (1) | Mulić Rosanda (1) | Vučičević Željko (2) |
| Getaldić Biserka (4) | NemethBlažić Tatjana (2) | Vujičić Božidar (1) |
| Gornik Ivan (1) | Nesek Adam Višnja (2) | Vuk Tomislav (1) |
| Grce Magdalena (1) | Neuberg Marijana (1) | Vuletić Suzana (2) |
| Gulan Gordan (1) | Orihovac Željko (1) | Zavoreo Iris (1) |
| Habek Dubravko (2) | Orlić Lidija (1) | Železnik Danica (1) |
| Habek Mario (1) | Peitl Vjekoslav (1) | Ukupno: 102 recenzenta |

Uredništvo zahvaljuje recenzentima na uloženom trudu i promptno napisanim recenzijama.

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne rade, smjernice, preglede, klinička zapažanja, osvrte, prikaze bolesnika, pisma uredništvu i prikaze knjiga na hrvatskom i engleskom jeziku. Osim redovitih brojeva časopis objavljuje tematske i dodatne brojeve (posvećene kongresima i simpozijima). Dodatne brojeve časopisa uredjuje gosturednik u skladu s uputama časopisa Acta Medica Croatica. Upute autorima u skladu su s općim zahtjevima za rukopise dogovorenim na International Committee of Medical Journal Editors dostupnim na www.icmje.org

Prijava rukopisa

Rukopis i popratno pismo šalju se u elektroničkom obliku, isključivo e-poštom na adresu actamedicacroatica@amzh.hr. Priloge koji se šalju treba označiti prezimenom prvog autora uz dodatak što prilog sadrži (npr. Horvati-pismo; Horvat-rad; Horvat-slike; Horvat-tablice; Horvat-literatura). Rukopisi koji ne udovoljavaju tehničkim zahtjevima oblikovanja biti će vraćeni autoru na doradu bez razmatranja sadržaja.

Popratno pismo

Popratno pismo mora sadržavati puni naziv članka, popis i potpisano izjavu svih autora da se radi o originalnom radu koji do danas nije objavljen, kao i da se slažu s njegovim sadržajem i da nisu u sukobu interesa. Nadalje, potrebno je navesti podatke o autoru za kontakt (ime i prezime, titule, naziv i punu adresu ustanove u kojoj radi i e-poštansku adresu).

Oblikovanje rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom ili engleskom jeziku u elektroničkom obliku (Word for Windows) pisan oblikom slova Times New Roman veličine 11 točkica. Rad ne bi trebao imati više od 15 stranica, tipkanih 1,5 proredom te rubom širine 2,5 cm sa svih strana. Smije imati do ukupno 10 slika i/ili tablica i do 50 navoda iz literature. Svaki rukopis izvornog rada mora sadržavati sljedeće sastavnice: naslovnu stranicu, proširene strukturirane sažetke na hrvatskom i engleskom jeziku, organizacijske sastavnice ovisno o vrsti znanstvenoga članka, priloge (slike i tablice) i popis literature. Prošireni strukturirani sažetak (naslov rada, autori, naziv i adresu ustanove, cilj, metode, rezultati, rasprava i zaključak) koji smije sadržavati do 600 riječi, treba napisati na engleskom jeziku ako je rad napisan na hrvatskom odnosno na hrvatskom ako je rad napisan na engleskom jeziku. Naslovna stranica sadrži: puni naslov rada, puna imena i prezimena svih autora (bez titula) nazine ustanova autora i do 6 ključnih riječi bitnih za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Izvorni radovi sadrže: uvod, cilj rada, metode rada, rezultate, raspravu, zaključke i literaturu. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži 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 liječnici, 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, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Knjige i monografije

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertacija ili magisterski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpције žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Članak sa znanstvenog skupa

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

Članak objavljen u online znanstvenom časopisu

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

Internetska stranica

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

Baza podataka na internetu

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

Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Opće napomene

Autori rada mogu predložiti do 4 recenzenta s ekspertnim znanjem o tematiči rada, a konačna odluka o izboru ovisi o uredničkom odboru. Svaki rad mora proći najmanje dvostruku anonimnu recenziju. Ako recenzenti predlaže određene promjene ili dopune rada, nepotpisana kopija recenzije dostavlja se autoru za kontakt radi konačne odluke o doradi teksta. Autor za kontakt dobiva probni otisak prihvaćenog rada na korekturu.

Uredništvo ne mora rade objavljivati onim redom kojim pristižu. Ako tiskanje rada zahtijeva veće troškove od uobičajenih Uredništvo časopisa može zatražiti od autora da sudjeluje u njihovom pokrivanju. Sadržaj Acta Medica Croatica može se reproducirati uz navod "preuzeto iz Acta Medica Croatica".

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Acta Medica Croatica publishes editorials, original research articles, guidelines, reviews, clinical observations, case reports, letters to the Editor, and book reviews, written in Croatian or English language. Besides regular issues, the journal publishes topical issues and supplements (related to congresses and symposia). Journal supplements are edited by guest editors, in line with the journal Instructions to Authors. Instructions to Authors are consistent with general requirements for manuscripts, agreed upon by the International Committee of Medical Journal Editors, available at www.icmje.org.

Manuscript submission

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

Cover letter

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

Preparation of manuscript

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

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

References – examples

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

Journal supplement

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

Books and monographs

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

Chapter in a book

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

Doctoral dissertation or MS thesis

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

Conference paper

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

Article in online journal

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

Web site

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

Database on the Internet

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

Software

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

General notes

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

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia
Acta Med. Croatica • Vol. 74(4) • pp 297-408 • Zagreb, December 2020.

Table of Contents

- Original Papers**
- 299 Some epidemiological indicators in the COVID-19 pandemic in the Republic of Croatia during 2020**
D. Ropac, I. Stašević, G. Rafaj
- 307 Quality indicators related to geroprophylaxis in Croatian nursing homes**
N. Tomasović Mrčela, B. Kolarić, J. Mesarić, A. Stavljenić-Rukavina
- Reviews**
- 313 Renal function in patients with inflammatory bowel diseases**
J. Vrus, N. Bašić Jukić
- 321 Sudden cardiac death in athletes**
J. Strčić, J. Jug, J. Čerkez Habek
- Clinical Surveys**
- 329 Two versus one stage inferior nerve block – is there a difference in the application pain levels? A prospective clinical study**
B. Blagova, N. Yanev
- Professional Papers**
- 337 Differences in attitudes on vaccination between healthcare workers and general population in the Republic of Croatia**
D. Puntarić, I. Šestan, M. Šestan, I. Stašević, D. Ropac
- 345 Assessment of cognitive functions in kidney transplant patients at Osijek University Hospital Centre**
M. Kramarić, R. Lovrić
- 353 Impact of pediatric oncological diseases with psychosocial functioning of the family**
M. Bijuklić, K. Dodig Ćurković
- 361 Self-confidence of final year dental students in managing patients on antithrombotic therapy**
V. Šljivac, A. Cikojević, S. Špalj, L. Vuletić
- Case Reports**
- 371 The use of prothrombin-complex with fibrinogen concentrate for ROTEM®-guided management of severe coagulopathy associated with minor placental abruption**
Ž. Podlipnik, N. Umek, G. Kavšek, I. Blajić, T. Stopar Pintarić
- 375 Spontaneous recanalized coronary thrombus as an unexpected finding on coronary angiography**
M. Čanković, V. Drljević Todić, T. Pantić, M. Kovačević, V. Ivanović, M. Petrović
- 379 Spontaneous coronary artery dissection as the cause of acute myocardial infarction**
D. Bedeković, I. Bošnjak
- Guidelines**
- 385 Neurological manifestations of COVID-19: recommendation for diagnosis and treatment**
V. Bašić Kes, V. Supanc, Z. Trkanjec, T. Breitenfeld, I. Zavoreo, P. Kes
- 399 Subjects and Authors Index for Volume 74/2020**
- 405 Reviewers of Articles Published in 2020**
- 408 Notes for Contributors**

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 74(4) • str. 297-408 • Zagreb, prosinac 2020.

Sadržaj

Izvorni radovi

- 299 Neki epidemiološki pokazatelji u pandemiji COVID-19 u Republici Hrvatskoj tijekom 2020. godine?
D. Ropac, I. Stašević, G. Rafaj
- 307 Pokazatelji kvalitete povezani s geroprofilaksom u hrvatskim domovima za starije osobe (na engl.)
N. Tomasović Mrčela, B. Kralj, J. Mesarić, A. Stavjenič-Rukavina

Pregledi

- 313 Bubrežna funkcija u bolesnika s upalnim bolestima crijeva
J. Vrus, N. Bašić Jukić
- 321 Iznenadna srčana smrt sportaša
J. Strčić, J. Jug, J. Čerkez Habek

Klinička istraživanja

- 329 Usporedba dvostupanjskog i jednostupanjskog bloka donjeg alveolarnog živca – Postoji li pri primjeni razlika stupnjeva боли? – prospektivna klinička studija (na engl.)
B. Blagova, N. Yanev

Stručni radovi

- 337 Razlike u stavovima o cijepljenju između zdravstvenih radnika i opće populacije u Republici Hrvatskoj
D. Puntarić, I. Šestan, M. Šestan, I. Stašević, D. Ropac
- 345 Procjena kognitivnog statusa bolesnika s bubrežnim presatkom u Kliničkom bolničkom centru Osijek
M. Kramarić, R. Lovrić
- 353 Povezanost dječjih onkoloških bolesti sa psihosocijalnim funkcioniranjem obitelji
M. Bijuklić, K. Dodig Ćurković
- 361 Spremnost studenata završne godine studija dentalne medicine za pružanje skrbi pacijentima na antitrombotskoj terapiji (na engl.)
V. Šljivac, A. Cikojević, S. Špalj, L. Vuletić

Prikazi bolesnika

- 371 Upotreba koncentrata protrombinskog kompleksa i koncentrata fibrinogena na osnovi rezultata ROTEM® testa u liječenju teške koagulopatije zbog manje abrupcije posteljice (na engl.)
Ž. Podlipnik, N. Umek, G. Kavšek, I. Blajić, T. Stopar Pintarić
- 375 Spontani rekanalizirani koronarni tromb – neočekivani nalaz na koronarnoj angiografiji (na engl.)
M. Čanković, V. Drljević Todić, T. Pantić, M. Kovačević, V. Ivanović, M. Petrović
- 379 Spontana disekcija koronarne arterije kao uzrok akutnog infarkta miokarda (na engl.)
D. Bedeković, I. Bošnjak

Smjernice

- 385 Neurološke manifestacije COVID-19: preporuke za dijagnostiku i liječenje
V. Bašić Kes, V. Supanc, Z. Trkanjec, T. Breitenfeld, I. Zavoreo, P. Kes

- 399 Predmetno i autorsko kazalo za volumen 74/2020

- 405 Recenzenti radova tiskanih u 2020. godini

- 407 Upute autorima