UDK 61(05)=862=20
GOD. 50/2020, 4

ISSN 0351-0093
Coden: MEJAD6

medica jadertina

Med. Jad. God 50. Br. 4 Str. 267-360 Zadar 2020.

Nakladnik
Opća bolnica Zadar

Publisher
Zadar General Hospital

Nakladnik
Opća bolnica Zadar

Publisher
Zadar General Hospital

Urednički odbor – *Editorial Board*

Tatjana Vukelić-Baturić, Ivan Bačić, Željko Čulina, Boris Dželalija, Robert Karlo, Ivo Klarin, Alan Medić, Nataša Skitarelić, Neven Skitarelić , Mladen Srzentić, Tatjana Šimurina, Dražen Zekanović

Glavni i odgovorni urednik – *Editor-in-Chief*
TATJANA VUKELIĆ-BATURIĆ

Urednik – *Editor*
NEVEN SKITARELIĆ

Tajnik – *Secretary*
ROBERT NEZIROVIĆ

Lektor za hrvatski jezik – *Croatian language proof reading*
ROBERT NEZIROVIĆ

Lektor za engleski jezik – *English language proof reading*
JASMINKA BAJLO

Grafički urednik – *Graphic editor*
VILMA KOTLAR

Savjet časopisa – *Council of the Journal*

Klaudio Grdović, Mile Gverić, Albino Jović, Mate Kozić, Boris Labar, Petar Lozo, Neven Ljubičić, Želimir Maštrović, Zlatko Matulić, Antun Mazzi, Maja Maržić-Mazzi, Šime Mihatov, Miro Morović, Marko Mustać, Boris Petričić, Ana Valčić, Hrvoje Vuković, Emil Žampera

Adresa uredništva – *Address of the Editorial Office*

MEDICA JADERTINA – Opća bolnica Zadar, 23000 Zadar, Bože Peričića 5
Telefon (023) 315-508; 505-270, fax: (023) 312-724, e-mail: opca-bolnica-zadar@zd.t-com.hr

Časopis MEDICA JADERTINA objavljuje uvodnike, izvorne znanstvene i stručne članke, prethodna priopćenja, pregledne članke, izlaganja sa znanstvenih skupova i druge priloge iz osnovnih i primijenjenih medicinskih područja.

MEDICA JADERTINA magazine issues editorials, original scientific and professional articles, earlier announcements, reviewed articles, presentations from scientific conferences and other enclosures from basic and applied medical fields.

Medica Jadertina izlazi četiri puta godišnje. Godišnja pretplata iznosi 100 kn. Broj žiro računa: HR5924020061100879223 kod Erste&Steiermärkische Bank d.d., s naznakom: Za Medica Jadertina i adresom 23000 Zadar, B. Peričića 5, p.p. 291.

Medica Jadertina is published four times a year. The annual subscription is 20 € payable to Erste&Steiermärkische Bank, account number HR5924020061100879223, SWIFT: ESBCHR22 for Medica Jadertina and the address Croatia, 23000 Zadar, B. Peričića 5, p.p. 291.

Medica Jadertina je indeksirana u EMBASE/Excerpta Medica, Scopus.
Medica Jadertina is indexed in EMBASE/Excerpta Medica, Scopus.

Digitalna verzija časopisa ISSN 1848-817X (Online) dostupna je na portalu znanstvenih časopisa Republike Hrvatske: http://hrcak.srce.hr
The digital version of the magazine ISSN 1848-817X (Online) *is available at the portal of the scientific papers of Croatia: http://hrcak.srce.hr*

Rješenje i priprema korica: NILO KARUC
Priprema: VILMA KOTLAR
Tisak: FG GRAFIKA, Zadar
Naklada 130 primjeraka
Printed in Croatia

SADRŽAJ
Contents

IZVORNI ZNANSTVENI ČLANCI
Original scientific papers

Boris Dželalija, Željko Čulina, Lucija Čulina, Irena Frakin, Jadranka Sambunjak, Ines Leto, Kristina Bačkov, Kristina Brzić, Josip Faričić
SEROPREVALENCIJE SARS-COV-2 (COVID-19) U ZAPOSLENIKA U OPĆOJ BOLNICI ZADAR 271
Seroprevalence of SARS-CoV-2 (COVID-19) in employees of Zadar General Hospital

Jasna Bošnir, Matija Melnjak, Ivana Prskalo, Dario Lasić, Lidija Barušić, Gordana Jurak, Lidija Baričević, Aleksandar Racz, Vanja Vasiljev, Tomislav Rukavina
ODREĐIVANJE OHRATOKSINA A U BIJELOM I CRNOM VINU 277
Determination of ochratoxin A in white and red wine

Mihaela Marinović Glavić, Anamarija Mandić, Denis Juraga, Vanja Vasiljev, Tomislav Rukavina, Lovorka Bilajac
SAMOPROCJENA ZDRAVLJA I FUNKCIONALNA SPOSOBNOST OSOBA TREĆE ŽIVOTNE DOBI 285
Self-assessment of health and functional ability of the elderly

STRUČNI ČLANCI
Professional papers

Ivana Crnković, Karmen Lončarek, Andrej Starc
ASSESSMENT OF PHYSICAL ACTIVITY IN ELDERLY PEOPLE USING A PASE QUESTIONNAIRE IN ACCORDANCE WITH THE SELECTED MKB-10 DISEASE CATEGORY 293
Procjena razine tjelesne aktivnosti osoba starije životne dobi uz pomoć PASE upitnika prema odabranim MKB-10 kategorijama oboljenja

Siniša Maslovara, Anamarija Šestak, Nikolina Ljubičić Marković, Olivera Čejić, Karmela Maslovara, Tihana Mendeš, Tamara Kopf
KONTROVERZE SINDROMA VRATNE VRTOGLAVICE..... 303
Controversies of the cervicogenic dizziness syndrome

Ružica Mrkonjić, Igor Medved
UTJECAJ INDEKSA TJELESNE MASE NA POJAVU KOMPLIKACIJA NAKON OPERACIJA NA SRCU..... 311
Body Mass Index on the occurrence of complications following heart surgery

Sonja Petričević, Damir Roje, Katarina Čepić, Leida Tandara
ISHOD TRUDNOĆA S POVIŠENIM RIZIKOM ZA KROMOSOMOPATIJE PLODA PREMA BIOKEMIJSKOM TROSTRUKOM TESTU PROBIRA I S UREDNIM KARIOGRAMOM..... 321
High risk triple antenatal screening test and pregnancy outcome in normal karyotype fetuses according to the triple biochemical screening test and regular cardiogram

Stana Pačarić, Tajana Turk, Ivan Erić, Želimir Orkić, Andrea Milostić-Srb, Goran Kondža, Ana Nemčić
PROCJENA KVALITETE ŽIVOTA ŽENA OPERIRANIH OD KARCINOMA DOJKE U OSJEČKO – BARANJSKOJ ŽUPANIJI 329
Assessment of quality of life in women after breast cancer surgery in Osijek-Baranja County

Ivana Huljev Šipoš, Marina Labor, Petra Grubić Rotkvić, Iva Jurić, Blaženka Barišić, Sanja Popović-Grle
PLATYPNEA-ORTHODEOXIA SYNDROME RELATED TO A PATENT FORAMEN OVALE AND ATRIAL SEPTAL ANEURYSM 341
Sindrom platipneje-ortodeoksije povezan s otvorenim foramenom ovale i aneurizmom interatrijskog septuma

Sandra Benzon, Zdeslav Benzon, Luka Vulić, Marko Vulić
SEVERE PRETERM PREECLAMPSIA – ASSOCIATED POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME..... 349
Teška preeklampsija u nedonošenoj trudnoći, uz pojavu reverzibilnog encefalopatičnog sindroma

RECENZENTI 50/2020 353
Reviewer's index

UPUTE AUTORIMA 355
Instructions for authors

Izvorni znanstveni članak
Original scientific paper

ISSN 1848-817X
Coden: MEJAD6 50 (2020) 4

Seroprevalencije SARS-CoV-2 (COVID-19) u zaposlenika u Općoj bolnici Zadar

Seroprevalence of SARS-CoV-2 (COVID-19) in employees of Zadar General Hospital

Boris Dželalija, Željko Čulina, Lucija Čulina, Irena Frakin, Jadranka Sambunjak, Ines Leto, Kristina Bačkov, Kristina Brzić, Josip Faričić*

Sažetak

Uvod. Procjena seroprevalencije SARS-CoV-2 (COVID-19) u zaposlenika u Općoj bolnici Zadar u prvom valu Covid-19 epidemije u toj zdravstvenoj ustanovi, izloženih istraživanoj infekciji od ožujka do svibnja 2020. godine.

Materijali/metode. U ispitivanje su uključena 543 zdravstvena i nezdravstvena zaposlenika (liječnici, medicinske sestre, tehničko i administrativno osoblje) aktivna na svojim radnim mjestima tijekom razdoblja od sredine ožujka do sredine svibnja 2020. godine, u Općoj bolnici Zadar tijekom COVID-19 pandemije. U obradi seruma u određivanju protutijela na nukleokapsidni antigen SARS-CoV-2 virusa primijenjena je elektrokemiluminiscentna metoda (ECLIA; test Elecsys® Anti-SARS-CoV-2).

Rezultati. Od ukupnoga broja 1354 zaposlenika Opće bolnice Zadar, EIA testom analizirani su serumi na anti-SARS-CoV-2 u njih 543. Pozitivan test nađen je u 2 (0,04%) od ukupno testirana 543 zaposlenika. Od dva zaposlenika s pozitivnim anti-SARS-CoV-2 testom, jedan je liječnik specijalist radiolog i jedna medicinska sestra zaposlena u Covid-19 odjelu.

Rasprava. Izražena je dvojba u raščlambi rezultata otkrivene niske seroprevalencije – radi li se o niskoj senzitivnosti testa ili je doista riječ o učinkovito provedenim mjerama prevencija u širenju Covid-19/SARS-CoV-2 infekcije.

Zaključak. Procjena realne seroprevalencije Covid-19/SARS-CoV-2 u zdravstvenih djelatnika, kao ključne specifične, izložene skupine u svakodnevnim životnim i profesionalnim okolnostima i izazovima, zasigurno je glavna osnova za njihov odabir u radu s Covid-19 bolesnicima, ali i za prvi izbor u cijepljenju.

Ključne riječi: seroprevalencija, Covid-19/SARS-CoV-2, zdravstveni zaposlenici, Opća bolnica Zadar

Summary

Introduction: Assessment of the seroprevalence of SARS-CoV-2 (COVID-19) in employees of Zadar General Hospital in the first wave of the Covid-19 epidemic in the mentioned health facility exposed to the investigated infection from March to May 2020.

Materials/methods: The study included 543 health and non-health employees (doctors, nurses, technical and administrative staff) active in their positions during the period from mid-March to mid-May 2020 at Zadar General Hospital during the COVID-19 pandemic. The electrochemiluminescent method (ECLIA; Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 test) was used in the treatment of serum in the determination of antibodies to the nucleocapsid antigen of SARS-CoV-2 virus.

Results: Out of the total number of 1354 employees of Zadar General Hospital, sera for anti-SARS-CoV-2 were analyzed by the EIA test in 543 employees. A positive test was found in 2 (0.04%) of the total tested 543 employees. Of the two employees with a positive anti-SARS-CoV-2 test, one is a specialist radiologist and one is a nurse employed in the Covid-19 department.

* **Sveučilište u Zadru,** Odjel za zdravstvene studije (prof. dr. sc. Boris Dželalija, dr. med.), Odjel za geografiju (prof. dr. sc. Josip Faričić, dr. med.); **Opća bolnica Zadar** (Željko Čulina, dr. med.), Objedinjeni hitni bolnički prijam (Lucija Čulina, dr. med.), Odjel za laboratorijsku dijagnostiku (Irena Frakin, mag. med. biochem., Jadranka Sambunjak, dipl. ing. med. biokemije, Kristina Brzić, mag. med. biochem.), Odjel za osiguranje i unapređenje kvalitete zdravstvene zaštite (Ines Leto, mag. med. techn.; Kristina Bačkov, mag. med. techn.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Prof. dr. sc. Boris Dželalija, dr. med., Opća bolnica Zadar, Odjel za infektologiju, Bože Peričića 5, 23 000 Zadar. E-mail: boris.dzelalija@zd.t-com.hr

Primljeno/*Received* 2020-07-28; Ispravljeno/*Revised* 2020-08-30; Prihvaćeno/*Accepted* 2020-09-01

Discussion: Doubts were expressed in the analysis of the results of the detected low seroprevalence, whether it was a low sensitivity of the test or whether it was really an effective prevention measure in the spreading of Covid-19 / SARS-CoV-2 infection.

Conclusion: Assessment of the real seroprevalence of Covid-19 / SARS-CoV-2 in health professionals as a key specific exposed group in everyday life and professional circumstances and challenges is certainly the main basis for their selection in the work as well as first choice in vaccination.

Key words: seroprevalence, COVID-19/SARS-CoV-2, health employees, Zadar General Hospital

Med Jad 2020;50(4):271-275

Uvod

Od prije je poznato da su koronavirusi važni patogeni ljudi i životinja. Novi koronavirus, teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2), pojavio se krajem 2019. godine u Wuhanu u Kini, i prepoznat je kao uzročnik epidemije teške upale pluća. Danas se ova koronavirusna bolest naziva COVID-19 i proširila se u obliku pandemije i na druge dijelove Kine i u ostatak svijeta.[1-4]

Brzo širenje COVID-19 privuklo je svjetsku pozornost, a Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) identificirala je ovu bolest kao javnozdravstvenu izvanrednu situaciju od međunarodne važnosti.[5,6]

SARS-CoV-2 prenosi se uglavnom kapljičnim putem u kontaktu sa zaraženim osobama, ali i ostalim načinima, što uključuje feko-oralni put, prijenos preko kontaminiranih ruku ili površina, te aerosolom.[3,4,6] Smatra se da razdoblje inkubacije za COVID-19 traje 14 dana nakon izlaganja virusu, a većina slučajeva javlja se otprilike tijekom četiri do pet dana nakon izlaganja.[7,8,9]

Spektar simptomatske infekcije kreće se od bolesti s blagim simptomima, što je zabilježeno kod većine bolesnika, do kritičnih kliničkih stanja ili sa smrtnim ishodom.[10,11] Među hospitaliziranim bolesnicima udio kritične ili fatalne bolesti veći je nego u ambulantno liječenih bolesnika. Većina smrtnih slučajeva dogodila se u bolesnika u poodmakloj dobi ili s osnovnim medicinskim komorbiditetima. Nadalje, udio teških ili smrtnih infekcija također može varirati, ovisno o mjestu ili državi.[12-15]

U ovom radu prikazujemo rezultate seroprevalencije SARS-CoV-2 (COVID-19) u zaposlenika u Općoj bolnici Zadar u prvom valu COVID-19 epidemije u toj zdravstvenoj ustanovi, izloženih istraživanoj infekciji od ožujka do svibnja 2020. godine.

Materijali i metode

Glavna obilježja područja

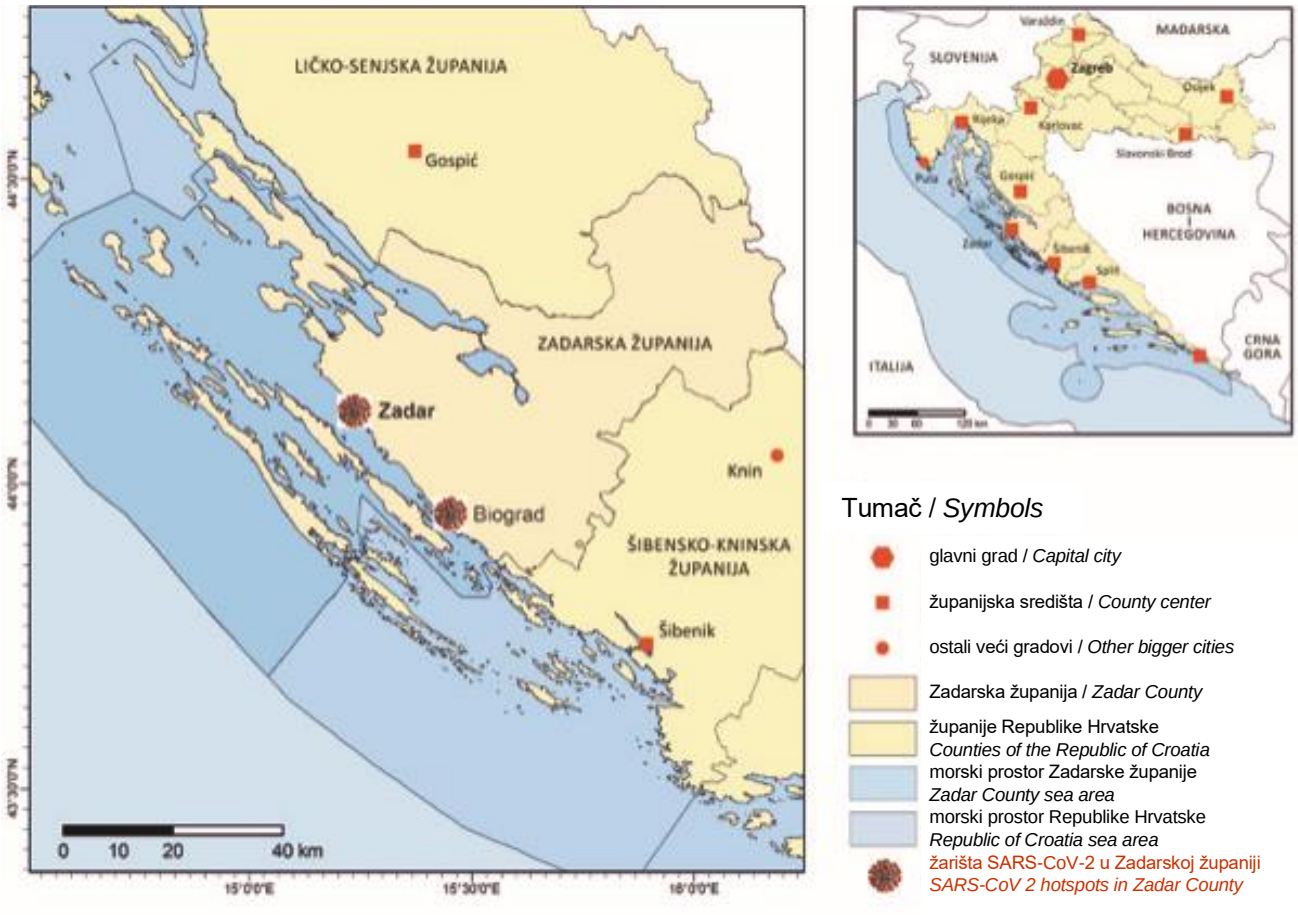
Zadarska županija dio je južne Hrvatske na istočnoj obali Jadranskoga mora. Prostire se na površini od 3646 km^2, koja obuhvaća geografski profil od brojnih i uglavnom malih otoka, preko priobalja, te dubokog zaobalja koje obuhvaća zaravnjeni prostor Ravnih kotara, brdovit prostor Bukovice, te planinsko područje južnog Velebita i dio južne Like i Pounja (Slika 1). Uz opću geografsku raznolikost, taj je središnji dio hrvatskoga primorskog prostora diferenciran i s obzirom na društveno-gospodarska obilježja. Od ukupno 170.017 stanovnika registriranih posljednjim popisom stanovništva provedenim 2011. godine, glavnina je smještena u uskom obalnom pojasu koji je ujedno i najrazvijeniji, s najgušćom prometnom mrežom i najintenzivnijim socijalnim interakcijama, i to ponajviše u gradu Zadru u kojem je popisano 71.471 stanovnik, tj. 42% stanovnika cijele županije. Najrjeđe je naseljen lički dio županije u kojemu živi svega 2,9% stanovnika.[16] Takav razmještaj stanovništva ima mnoge implikacije, uz ostalo, i one u zdravstvenom sustavu, posebno u pogledu demografskih osnova širenja zaraznih bolesti.

Zdravstvena ustanova

Opća bolnica Zadar je glavna zdravstvena ustanova u Zadarskoj županiji s 1354 zaposlenika, od kojih je 256 (19,57%) liječnika, 526 (38,85%) medicinskih sestara, 266 (19,65%) administrativnih zaposlenika i 297 (21,90%) zaposlenika u tehničkim službama. Ta zdravstvena ustanova skrbi o svim stanovnicima Zadarske županije, a pojedinim bolničkim odjelima gravitiraju i bolesnici iz susjednih županija, posebno Ličko-senjske i Šibensko-kninske županije. Medicinska skrb prilagođena je i specifičnoj demografskoj strukturi stanovništva u kojoj je 15,78% mladoga stanovništva (0-19 godina), 58,72% zrelog stanovništva (20-64 godina) i 25,50% starog stanovništva (s 65 i više godina starosti). U Općoj bolnici Zadar radi oko polovine svih liječnika (kojih je ukupno 530) službeno registriranih u Zadarskoj županiji.[17]

Serološka obrada

U obradi seruma u određivanju protutijela na nukleokapsidni antigen SARS-CoV-2 virusa primijenjena je elektrokemiluminiscentna metoda (ECLIA; test Elecsys® Anti-SARS-CoV-2, Roche, analizator Cobas e411, Roche).[18]



Slika 1. Karta
Figure 1 Map

Ispitanici

U ispitivanje su uključena 543 zdravstvena i nezdravstvena zaposlenika (liječnici, medicinske sestre, tehničko i administrativno osoblje) u Općoj bolnici Zadar.

Informirani pristanak. Svi zaposlenici sudionici u ovom ispitivanju potpisali su Informirani pristanak kao dio ankete o osnovnim i kliničkim podacima za svakog ispitanika i dobrovoljnom sudjelovanju.

Dozvola etičkog povjerenstva

Izvedbu ovoga ispitivanja odobrilo je Etičko povjerenstvo u Općoj bolnici u Zadru.

Rezultati

Od ukupnoga broja zaposlenika (1354), EIA testom analizirani su serumi na anti-SARS-CoV-2 u njih 543. Pozitivan test nađen je u 2 (0,04%) od ukupno 543 testiranih zaposlenika. Od dva zaposlenika s pozitivnim anti-SARS-CoV-2 testom, jedan je liječnik specijalist radiolog sa zabilježenim podatkom o kontaktu s bolesnikom u tijeku radiološke obrade, u kojeg je prethodno laboratorijski, PCR testom, potvrđena COVID-19 bolest i jedna medicinska sestra, bez očitovanih simptoma bolesti i s radnim mjestom na Odjelu za COVID bolesnike.

Rasprava

Prvi bolesnik u Republici Hrvatskoj s očitovanim kliničkim simptomima i laboratorijskom potvrdom PCR testom COVID-19 bolesti registriran je 25. veljače 2020. godine, a tri tjedna poslije i u Općoj bolnici u Zadru. Pojava globalne COVID-19 pandemije, dotad nepoznate bolesti u svijetu, izazvala je zabrinutost i neizvjesnost zdravstvenih djelatnika diljem svijeta, a tako i zaposlenika u zadarskoj bolnici. Dodatno, većina bolničkih odjela u kojima se izvodi dijagnostika i liječenje bolesnika smješteno je u starim i dotrajalim zgradama, gotovo potpuno neadekvatnima za prihvat, obradu i liječenje COVID-19 bolesnika. U

takvim okolnostima, unatoč poduzetim protuepidemijskim mjerama prevencije, širenje COVID-19 infekcije među bolesnicima u Zadarskoj županiji i zaposlenicima zdravstvenih ustanova, posebno Opće bolnice Zadar (a zatim i Specijalne bolnice za ortopediju Biograd na Moru), bila je, ne samo velika prijetnja, nego i realnost. Nadalje, zbog još uvijek brojnih nepoznanica o COVID-19, od kliničke slike, te ishoda i posljedica, raširenosti i trajanja, kao i moguće sezonske pojave bolesti, sve do liječenja i prevencije infekcije, što uključuje i cijepljenje, nužno je odrediti realnu procjenu seroprevalencije SARS-CoV-19/ COVID-19 u općoj populaciji i u specifičnim grupama, osobito u zaposlenika u zdravstvenim ustanovama. Danas je takva procjena seroprevalencije u globalnim razmjerima tek parcijalno poznata, a isto je i u Hrvatskoj. Rezultati provedenih studija uglavnom pokazuju nerazmjer između znatno manjeg broja stvarnih laboratorijski mikrobiološki potvrđenih infekcija COVID-19/SARS-CoV-2 u odnosu na znatno veći broj osoba s nalazom protutijela anti SARS-CoV-2.[19-21]

Tijekom nepunoga dvomjesečnog razdoblja trajanja COVID-19 epidemije, od sredine ožujka do sredine svibnja 2020. godine, u Općoj bolnici Zadar hospitalizirano je ukupno 87 bolesnika s kliničkim simptomima i znakovima bolesti, u kojih je registrirana laboratorijski potvrđena COVID-19 infekcija (neobjavljeni podaci Opće bolnice Zadar). Upravo ti podaci bili su dodatni razlog za ispitivanje seroprevalencije u naših zdravstvenih zaposlenika izloženih COVID-19 infekciji. Rezultati našeg ispitivanja pokazali su neočekivano jako nisku seroprevalenciju, s nalazom protutijela anti SARS-CoV-2 u samo dva zaposlenika (0,04%). Iako tako nisku seroprevalenciju u zaposlenika Opće bolnice Zadar možemo djelomično opravdati učinkovitošću u primjeni protuepidemijskih mjera na svim razinama radnog procesa s bolesnicima, ipak ostaju brojni upiti i nejasnoće o ovakvim rezultatima. U kvalitativnom određivanju protutijela na nukleokapsidni antigen SARS-CoV-2 virusa elektrokemiluminiscentnom metodom (ECLIA) određivali smo visokospecifična zrela protutijela koja su dominantno, ali ne isključivo, IgG klase.[18] Ova protutijela pojavljuju se u manjeg broja osoba od 9 do 14 dana, a češće u razdoblju od nekoliko tjedana nakon ekspozicije.[22-24] U svih naših ispitanika vremenska distanca od moguće ekspozicije do uzimanja uzorka seruma ispitanika bila je dulja od 4 tjedna, što pokazuje kako je vjerojatno, ali ne i posve sigurno, bilo dostatno vremena za stvaranje anti SARS-CoV-2 protutijela. Danas su u svijetu na raspolaganju brojni i različiti testovi, a za prikaz realne seroprevalencije, zasigurno serološki testovi moraju imati visoku specifičnost i senzitivnost. Niska seroprevalencija u naših ispitanika ne otvara nam raspravu o specifičnosti rabljenoga testa, kao ni o križnoj reaktivnosti ili niskoj pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti testa. Suprotno, naša je dvojba u raščlambi rezultata otkrivene niske seroprevalencije, radi li se o niskoj senzitivnosti testa ili je doista riječ o učinkovito provedenim mjerama prevencija u širenju COVID-19/SARS-CoV-2 infekcije.

Zaključak

Procjena realne seroprevalencije COVID-19/ SARS-CoV-2 u zdravstvenih djelatnika, kao ključne, specifične izložene skupine u svakodnevnim životnim i profesionalnim okolnostima i izazovima, zasigurno je glavna osnova za njihov odabir u radu s COVID-19 bolesnicima, ali i za prvi izbor u cijepljenju. Nadalje, obzirom na kontinuitet pandemije i izloženost zaposlenika nužna su dodatna serološka ispitivanja.

Literatura

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382:727-33.
2. Perera RA, Mok CK, Tsang OT, et al. Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), March 2020. Euro Surveill 2020;25:pii=2000421.
3. Konjevoda S, Canovic S, Pastar Z, et al. Ophthalmic manifestations of novel coronaviruses: precautionary measures and diagnostic possibilities. J Glob Health 2020;10:010430.
4. Skitarelić Ne, Dželalija B, Skitarelić Na. Covid-19 pandemija: kratki pregled dosadašnjih spoznaja. Med Jad 2020;50:5-8.
5. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. Arch Iran Med 2020;23:268-271.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.
7. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARSCoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020;8:475-481.
8. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med 2020;382:1199-1207.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-1720.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel

coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507-513.
11. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323:1061-1069.
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323:1239-42.
13. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ 2020;369:m1966.
14. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054-1062.
15. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. JAMA 2020;323:1545-1546.
16. Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011., Stanovništvo prema starosti i spolu po naseljima, Državni zavod za statistiku, Zagreb, 2011.
17. Statistički ljetopis Republike Hrvatske, Državni zavod za statistiku, Zagreb, 2018. (stanje 31. 12. 2016.)
18. Roche Diagnostics GmbH. Elecsys Anti-SARS-CoV-2 method sheet. Dostupno na adresi: https://pim-eservices.roche.com/eLD_SF/gb/en/Documents/GetDocument?documentId=8838a40e-2989-ea11-fa90-005056a772fd Datum pristupa: 12.06.2020.
19. Patel A, Jernigan DB. 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:140-146.
20. Bryant JE, Azman AS, Ferrari MJ, et al. Serology for SARS-CoV-2: Apprehensions, opportunities, and the path forward. Sci Immunol 2020;5:eabc6347.
21. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis 2020;71:778-785.
22. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2020:ciaa344.
23. Qu J, Wu C, Li X, et al. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020: ciaa489.
24. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. JAMA 2020;323: 2249-51.

Izvorni znanstveni članak
Original scientific paper

ISSN 1848-817X
Coden: MEJAD6 50 (2020) 4

Određivanje ohratoksina A u bijelom i crnom vinu

Determination of ochratoxin A in white and red wine

Jasna Bošnir, Matija Melnjak, Ivana Prskalo, Dario Lasić, Lidija Barušić, Gordana Jurak, Lidija Baričević, Aleksandar Racz, Vanja Vasiljev, Tomislav Rukavina*

Sažetak

Mikotoksini su sekundarni produkti plijesni i vrlo česti kontaminanti hrane. Najčešće su njima kontaminirane žitarice, ali istraživanja ukazuju na to da i druge vrste namirnica mogu biti kontaminirane mikotoksinima. Vino je namirnica koja je najčešće kontaminirana ohratoksinom A (OTA), koji nastaje kao produkt plijesni nastale na grožđu ili kasnije tijekom njegove prerade, a kao i većina drugih mikotoksina, štetno utječe na zdravlje ljudi i životinja, te se njihova prisutnost u hrani redovito provjerava. U ovome radu analizirali smo bijela i crna vina iz podregije koprivničko-đurđevačkog vinogorja na prisutnost ohratoksina A kojeg sintetiziraju plijesni iz skupine *Aspergillus ochraceus* i *Penicillium viridicatum*. Kao članica Europske Unije, Hrvatska je prihvatila Uredbu 1881/2006 o utvrđivanju najvećih dopuštenih količina određenih kontaminanata u hrani koja jednoznačno utvrđuje najviše dopuštene koncentracije ohratoksina A u određenim vrstama hrane, uključujući i vino. Ukupno je analizirano 34 uzorka vina, 19 bijelih vina i 15 uzoraka crnih vina. Vrijednosti OTA kretale su se u rasponu od 0,269 do 1,696 μg/L za bijelo vino i od 0,254 do 0,565 μg/L za crno vino. Nakon izolacije, kvantifikacija ohratoksina A iz vina provedena je imunoenzimskom tehnikom ELISA. Sve dobivene vrijednosti ohratoksina A u analiziranim uzorcima vina niže su od najveće dozvoljene količine koja iznosi 2 μg/L, te su ocijenjena sukladnim i prihvatljivim za konzumaciju. Obzirom na dobivene rezultate može se zaključiti da je evidentna prisutnost ohratoksina A u vinima, te je neophodno kontinuirao pratiti njegove vrijednosti u vinima na tržištu, a sve u svrhu zaštite zdravlja potrošača.

Ključne riječi: mikotoksini, plijesni, ohratoksin A, bijelo vino, crno vino, ELISA.

Summary

Mycotoxins are by-products of molds and very common food contaminants. Cereals are most often contaminated, but research indicates that other types of foods can also be contaminated with mycotoxins. Wine is a food that is most often contaminated with ochratoxin A (OTA), which is formed as a product of molds occurring on grapes or later during its processing. Ochratoxin A, like most other mycotoxins, are food contaminants that adversely affect human and animal health, and their presence in food is regularly checked. In this paper, we analyzed white and red wines from the Koprivnica-Đurđevac vineyards sub-region for the presence of ochratoxin A, which is synthesized by molds from the group *Aspergillus ochraceus* and *Penicillium viridicatum*. As a member of the European Union, Croatia has adopted Regulation 1881/2006 on the establishment of the maximum levels for certain contaminants in foodstuffs, which unambiguously sets maximum levels for ochratoxin A in certain foodstuffs, including wine. A total of 34 wine samples, 19 white wines and 15 red wine samples were analyzed. OTA values ranged from 0.269 to 1.696 μg / L for white wine and from 0.254 to 0.565 μg / L for red wine. After isolation, the quantification of ochratoxin A from wine was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). All values of ochratoxin A obtained in the analyzed wine samples are lower than the maximum permitted amount of 2 μg / L, and are assessed as compliant and acceptable for consumption. Considering the obtained results, it can be concluded that the presence of ochratoxin A in wines is evident, and it is necessary to continuously monitor its values in wines on the market, all for the purpose of consumer health protection.

* **Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb** (izv. prof. dr. sc. Jasna Bošnir, dipl. ing.; Ivana Prskalo, dipl. ing.; dr. sc. Dario Lasić; dr. sc. Lidija Barušić; dr. sc. Gordana Jurak; Lidija Baričević, dipl. ing.); **Zdravstveno veleučilište u Zagrebu, Zagreb** (Matija Melnjak, dipl. ing.; doc.dr.sc. Aleksandar Racz, dr. med.); **Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka** (izv. prof. dr. sc. Vanja Vasiljev, dipl. sanit. ing., prof. dr. sc. Tomislav Rukavina, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* doc. dr. sc. Aleksandar Racz, dr. med., Zdravstveno veleučilište u Zagrebu, Mlinarska cesta 38, 10000 Zagreb; Tel. 385-91-233-4565. E-mail: aracz@zvu.hr

Primljeno/*Received* 2020-06-14; Ispravljeno/*Revised* 2020-07-21; Prihvaćeno/*Accepted* 2020-07-22

Key words: mycotoxins, molds, ochratoxin A, white wine, red wine, ELISA.

Med Jad 2020;50(4):277-283

Uvod

Mikotoksini su toksični kemijski produkti koji nastaju kao sekundarni metaboliti nekih vrsta plijesni različite kemijske strukture i različitog biološkog učinka, u pravilu bez boje i okusa. Stabilni su i najčešće otporni na povišenu temperaturu.[1,2] Istraživanja su pokazala postojanje najmanje oko 400 različitih mikotoksina, od kojih su najznačajniji: aflatoksini (AFB1, AFM1), ohratoksini (OTA), zearalenon (ZEA), fumonizini (FB1, FB2), trihoteceni (T-2 toksin) i patulin (PAT).[3]

Pojavnost mikotoksina ovisi o vrsti plijesni, klimatskim i okolišnim uvjetima, te fizikalno-kemijskim čimbenicima (temperaturi: -5ºC do 60ºC, sadržaju vode u hrani: 13% i više, koncentraciji plinova u atmosferi, sastavu hrane i dr.).[2] Mikotoksini kao metaboliti plijesni pojavljuju se u različitim vrstama hrane biljnoga i životinjskog podrijetla, namijenjenoj ljudskoj prehrani, ali i u hrani namijenjenoj prehrani životinja. Pojavljuju se u polju prije ili nakon žetve, tijekom prerade, skladištenja ili hranjenja, te nepovoljno utječu na kvalitetu prehrane. Pojava mikotoksina u hrani predstavlja veliki poljoprivredni problem u razvijenim zemljama, a osobito u zemljama u razvoju. Pojavnost mikoksina u hrani utječe na sveukupni izvoz hrane, na smanjivanje uzgoja stoke, na količinu usjeva za proizvodnju, a može utjecati i na zdravlje ljudi i životinja. Pouzdani izračuni pokazuju da je otprilike 25% do 50% od ukupnih proizvoda proizvedenih na globalnoj razini, a posebice osnovnih prehrambenih proizvoda, na neki način zaraženo mikotoksinima. Mikotoksini mogu ući u ljudske i životinjske prehrambene lance putem izravne ili neizravne kontaminacije. Izravna kontaminacija hrane i hrane za životinje javlja se kada je za unos odgovorna hrana ili neki njezin sastojak na kojoj ili na kojem je rasla plijesan i proizvela mikotoksine, neovisno da li je plijesan i dalje prisutna, dok se neizravna kontaminacija javlja kada se konzumira hrana životinjskoga porijekla koja potječe od životinje koja se hranila kontaminiranim krmivima, te su mikotoksini neizmijenjeni, ili u nekoj drugoj formi, prisutni u tim proizvodima.

U većini hrane za ljude i životinje rast i razvoj toksigenih plijesni može se dogoditi tijekom njihove proizvodnje, prerade, transporta i skladištenja. Unos mikotoksina kod ljudi događa se uglavnom kod prehrane kontaminiranih biljnih proizvoda, kao i kod proizvoda dobivenih iz namirnica poput mlijeka, sira, mesa i sličnih životinjskih proizvoda.[3] U prilog tome govori i istraživanje Leblanc i sur. (2005.) provedeno u Francuskoj, koje ukazuju na problematiku povećane izloženosti pojedinih skupina ljudi, kao što su djeca i osobe koje preferiraju vegetarijansku prehranu baziranu na žitaricama i proizvodima od žitarica.[4]

Ohratoksini su skupina mikotoksina koji nastaju uglavnom tijekom skladištenja zrna, a produciraju ih plijesni iz roda *Penicillium i Aspergillus*, rasprostranjenih širom svijeta. Najtoksičniji i najčešći mikotksin je ohratoksin A sintetiziran iz plijesni *Aspergillus ochraceus i Penicillium viridicatum*.[5,6] Ohratoksin A otkriven je kao metabolit *Aspergillus ochraceus*, a pronađen je u zobi, ječmu, pšenici, zrnu kave i drugim proizvoda za ljudsku i životinjsku potrošnju. Također može biti prisutan u vinima, ako su plodovi loze zaraženi s plijesni *Aspergillus carbonariom*.[4] Na prisutnost navedene plijesni ukazuju španjolski autori čije je istraživanje usmjereno na prisutnost ohratoksina A u sušenom voću, uključujući i sušene plodove vinove loze, kao glavnom izvoru ohratoksina A.[7] U svim pokusima na životinjama ohratoksin A pokazao se kao nefrotoksičan, imunosupresiv, kancerogen i teratogen.[5] Međunarodna znanstvena agencija za rak klasificirala je ohratoksin A kao moguće kancerogen (kategorija 2B).[4] Istraživanja na životinjama ukazuju na to da je ohratoksin A uzročnik mnogih ohratoksikoza ptica i sisavaca, a najpoznatija od njih je nefropatija svinja otkrivena prije dvadesetak godina. Pronađen je u mesu, mlijeku i mliječnim prerađevinama, žitaricama, kavi i drugim namirnicama, a u posljednje vrijeme porastao je interes upravo za istraživanje ohratoksina A u vinu.[8] Ohratoksin A je čest kontaminant vina, te se smatra da kontaminacija vina ovim mikotoksinom značajno doprinosi izloženosti ljudi ohratoksinu A. U pilot studiji o grožđu utvrđeno je da su grožđa u Hrvatskoj kontaminirana ohratoksinom A, a njezini rezultati pokazali su da komercijalna vina imaju visoku učestalost kontaminacije ohratoksinom A. Koncentracija ohratoksina A u svim crvenim vinima bila je iznad granice kvantifikacije (10 ng/L), dok u tri bijela vina (od ukupno sedam) nije utvrđena prisutnost ohratoksina A. Navedena bijela vina su s područja sjeverne Hrvatske, dok su sva ostala vina proizvedena na jugu Hrvatske i u svom sastavu sadržavala su ohratoksin A. Najveće količine ohratoksina A u analiziranim vina koja su bila obuhvaćena istraživanjem, niže su nego u drugim studijima u Europi, što čini hrvatska vina prikladnijim za potrošače.[8] Najveće dozvoljene količine mikotoksina, uključujući i ohratoksin A, regulirane su, kako na području Europske Unije, tako i na području Republike Hrvatske, zakonskim propisima i uredbama.[9-16]

Ohratoksin A u vinu prvi je puta identificiran 1995. godine, kada je analizirano ukupno 10 crnih i dva bijela vina,[17] a godinu dana kasnije istraživanje je provedeno na 133 uzorka vina. Provedenim analizama utvrđeno je da više količine ohratoksina A sadrže crna vina, dok su količine u bijelom vinu bile niže. Istraživanja ohratoksina A u komercijalnim vinima proveo je Visconti i suradnici, koji su analizirali vina iz obiteljskih gospodarstava. Ukupno je analizirano 56 uzoraka vina (38 uzoraka crnih vina, 9 uzorka bijelih vina, 8 uzoraka rose i jedan uzorak desertnoga vina), a dobiveni rezultati ukazuju na to da je unos ohratoksina A u organizam veći konzumiranjem crnih i rose vina, nego putem bijelih vina, jer su količine utvrđenog ohratoksina A u crnim vinima i rose vinima bile više u odnosu na bijela vina.[18] Da količine ohratoksina A u vinima ovise o geografskom podrijetlu grožđa, potvrdilo je istraživanje u kojem je zaključeno da su vina iz južnih regija više kontaminirana ohratoksinom A, nego ona iz sjevernih regija.[19,20] U istraživanjima koja su provedena u Republici Hrvatskoj također su dobiveni slični rezultati koji potvrđuju da crna vina sadrže više količine ohratoksina A u odnosu na bijela vina,[21] a također je utvrđeno da mošt od crnoga vina sadrži veće količine ohratoksina A, od vina koje je dobiveno iz analiziranog mošta.[22]

Tablica 1. Najveće dopuštene količine ohratoksina A prema Uredbi EEZ 1881/2006.[10]
Table 1 Highest amount of allowed ochratoxin A according to EEC Regulation 1881/2006[10]

Hrana *Food*	Najveće dopuštene količine (μg/kg) *Maximal Allowed Quantities*
Vino (uključujući pjenušavo vino, osim likerskih vina i vina s volumnim udjelom alkohola, ne manjim od 15% vol.) i voćno vino *Wine (including sparkling wine, other than liqueur wines and wines with an alcoholic strength by volume of not less than 15%) and fruit wine*	2
Aromatizirana vina, aromatizirana pića na bazi vina i aromatizirani kokteli na bazi vina *Flavored wine, aromatized wine-based drinks and aromatized wine-based cocktails*	2
Sok od grožđa, rekonstituirani koncentrirani sok od grožđa, nektar od grožđa, mošt i rekonstituirani koncentrirani mošt od grožđa za izravnu prehranu ljudi *Grape juice, reconstituted concentrated grape juice, grape nectar, must and reconstituted concentrated grape must for direct human consumption*	2
Likerska vina *Liqueur wines*	-

Cilj istraživanja

Cilj ovoga istraživanja bio je imunoenzimatskom tehnikom (ELISA) i uporabom visoko-specifičnih imuno-afinitetnih kolonica analizirati odabrane uzorke bijelih i crnih vina s područja Republike Hrvatske iz koprivničko – đurđevačkog vinogorja na prisutnost ohratoksina A, te dobivene vrijednosti usporediti s najvećim dozvoljenim količina propisanim zakonskim propisima, utvrditi jesu li analizirana vina sukladna propisima, odnosno, jesu li dobivene vrijednosti ohratoksina A unutar najvećih dozvoljenih količina, te jesu li prikladna za konzumaciju.

Materijali i metode

Materijali

Istraživanjem je obuhvaćeno i analizirano 34 uzorka različitih sorti vina od 17 proizvođača s područja koprivničko-đurđevačkog vinogorja. Svi uzorci bili su prikupljeni isti dan na izložbi vina, te obilaskom vinara. Uzorkovanje uzoraka vina provedeno je u skladu s Uredbom EEZ 401/2006. prema kojoj skupni uzorak vina namijenjenog za analizu ohratoksina A mora iznositi najmanje 1 litru.[14] Prilikom uzorkovanja poduzete su sve mjere opreza, kako ne bi došlo do naknadne kontaminacije vina koja bi utjecala na koncentraciju mikotoksina u uzorku. Svaki od uzoraka uzorkovan je u čisti, inertni spremnik koji osigurava odgovarajuću zaštitu od kontaminacije i oštećenja u transportu. Svaki uzorak bio je propisno zatvoren i uredno označen, te je bio sastavljen zapisnik o danu, mjestu uzorkovanja i drugim podacima koji mogu biti od koristi tijekom analize i za naknadnu obradu podataka. Nakon uzorkovanja, do početka analize, uzorci su bili pohranjeni na tamno i hladno mjesto. Uzorci su analizirani na Odjelu za zdravstvenu ispravnost i kvalitetu hrane i predmeta opće uporabe Nastavnog zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Mirogojska 16, 10000 Zagreb.

Metode

U radu je za identifikaciju i kvantifikaciju ohratoksina A korištena imunoenzimatska metoda (ELISA), budući da su ranija istraživanja utvrdila da je metoda prihvatljiva za uzorke u kojima se očekuje da će vrijednosti ohratoksina A biti veće od razine ng/L.[23] ELISA tehnika je jednostavna i brza tehnika koja se temelji na brzoj i jednostavnoj pripremi uzoraka, a pogodna je za određivanje većeg broja uzoraka istovremeno. Princip metode je da se uzorci nakon homogenizacije, propuštaju preko specifičnih imunoafinitetnih kolonica, a tako dobiveni uzorak dalje se priprema prema uputi proizvođača ELISA - Kita. Kvatifikacija ohratoksina A provedena je na specijalnom ELISA čitaču, uz izrađenu baždarnu krivulju.

Rezultati

Tablica 2. Količine ohratoksina A u bijelim vinima, izražene u μg/L
Table 2 Quantity of ochratoxin in white wine expressed in μg/L

Bijelo vino / *White wine*			
Redni broj *Number*	Broj uzorka *Number of samples*	Sorta vina *Sort of Wine*	Količina OTA (μg/L) *Quantity OTA*
1	9	Pinot sivi	0,275
2	10	Traminac	< 0,25
3	11	Chardonnay	0,474
4	12	Traminac	0,400
5	20	Muškat žuti	0,464
6	21	Sauvignon	0,434
7	22	Muškat žuti	< 0,25
8	23	Graševina	0,492
9	24	Pinot sivi	0,436
10	25	Pinot sivi	0,398
11	26	Rajnski rizling	< 0,25
12	27	Pinot bijeli	0,496
13	28	Pinot sivi	0,374
14	29	Cuve	0,342
15	30	Cuve	< 0,25
16	31	Pinot sivi	0,269
17	32	Zeleni silvanac	< 0,25
18	33	Cuve	< 0,25
19	34	Chardonnay	< 0,25
Minimalna vrijednost OTA (μg/L) *Minimal quantity*			0,269
Maksimalna vrijednost *Maximal quantity* OTA (μg/L)			0,496

Tablica 2. prikazuje količinu ohratoksina A u 19 različitih uzoraka bijeloga vina. Od 19 uzoraka bijeloga vina, 7 uzorka nije sadržavalo ohratoksin A u količinama većim od granice kvantifikacije metode, koja je iznosila LOQ < 0,25 μg/L, dok je kod 12 uzoraka bila zabilježena količina ohratoksina A u rasponu od 0,269 do 0,496 μg/L.

Tablica 3. prikazuje količinu ohratoksina A u 15 različitih uzoraka crnoga vina. U pet uzoraka vina nije utvrđena količina ohratoksina A veća od granice kvantifikacije (LOQ < 0,25 μg/L). U deset analiziranih uzoraka utvrđena je prisutnost ohratoksina A, a količine su se kretale u rasponu od 0,254 μg/L do 0,565 μg/L.

Tablica 3. Količine ohratoksina A u crnim vinima izražene u μg/L
Table 3 Quantity of ochratoxin A in red wine expressed in μg/L

Crno vino / *Red Wine*			
Redni broj *Number*	Broj uzorka *Number of Samples*	Sorta vina *Sort of Wine*	Količina OTA u μg/L *Quantity*
1	1	Syrah	< 0,25
2	2	Frankovka	< 0,25
3	3	Pinot crni	0,254
4	4	Zweigelt	< 0,25
5	5	Pinot crni	< 0,25
6	6	Frankovka	< 0,25
7	7	Cabernet sauvignon	0,378
8	8	Frankovka	0,305
9	13	Cabernet sauvignon	0,379
10	14	Cuve 2017	0,275
11	15	Cuve 2018	0,507
12	16	Frankovka	0,454
13	17	Cuve	0,430
14	18	Cuve	0,256
15	19	Cuve	0,565
Minimalna vrijednost OTA (μg/L) *Minimal Quantity*			0,254
Maksimalna vrijednost OTA (μg/L) *Maximal Quantity*			0,565

Tablica 4. Postotni prikaz pozitivnih i negativnih analiziranih uzoraka vina na prisutnost ohratoksina A
Table 4 Percentage in positive and negative analyzed samples on ochratoxin A presence

Uzorak *Sample*	Ukupno analiziranih uzoraka *Total analized samples*	Pozitivno *Positive*	Negativno *Negative*	% pozitivnih uzoraka *% positive samples*
Bijelo vino *White wine*	19	12	7	63%
Crno vino *Red Wine*	15	10	5	67%
Ukupno bijelo i crno vino *Total white and red wine*	34	22	12	65%

Tablicom 4 prikazan je broj uzoraka vina u kojima je utvrđena prisutnost ohratoksina A, te uzoraka u kojima prisutnost ohratoksina A nije utvrđena u svakoj od analiziranih kategorija vina. U kategoriji bijelih vina utvrđeno je da 63% analiziranih uzoraka sadrži ohratoksin A u količini većoj od LOQ, dok u kategoriji crnih vina broj pozitivnih uzoraka iznosi 63%.

Rasprava

U ovom istraživanju analizirani su uzorci vina s područja koprivničko-đurđevačkog vinogorja prikupljeni iz privatnih vinarija, a proizvedenim tijekom 2018. godine. Iako je prisutnost ohratoksina A utvrđena u većini analiziranih uzoraka, svi uzorci sukladni su zakonskim propisima, jer su utvrđene količine ohratoksina A niže od najveće dozvoljene količine koja iznosi 2 µg/kg.[13] Ukupno je prikupljeno i analizirano 34 uzorka vina (19 uzoraka bijelih i 15 uzoraka crnih vina). Istraživanjem je utvrđeno da je 12 uzoraka bijelih vina (63%) sadržavalo ohratoksin A, a vrijednosti su se kretale od 0,269 µg/L do 0,496 µg/L. Za razliku od bijelih vina, prisutnost ohratoksina A utvrđena je u 10 uzoraka crnih vina, što iznosi 67%. Vrijednosti ohratoksina A u crnim vinima kretale su se od 0,254 µg/L – 0,565 µg/L. Dobiveni rezultati potvrđuju činjenicu da crna vina u većem postotku sadrže ohratoksin A, u odnosu na bijela vina, a jednako tako količine analiziranog mikotoksina su više u crnim, nego u bijelim vinima. Uspoređujući dobivene rezultate prethodno spomenutih istraživanja, poput istraživanja Lawrence de Jesus i sur. (2018.) i rezultate ovoga istraživanja, može se zaključiti da se vrijednosti ohratoksina A u vinima iz koprivničko-đurđevačkog vinogorja kreću u razmjerima sličnih istraživanja.[24] Varijacije u rezultatima među vinima iz različitih zemalja mogu se tumačiti podnebljem i regijama u kojima se uzgaja vinova loza, budući da su neka od istraživanja utvrdila da je geografsko podrijetlo povezano s prisutnošću ohratoksina A.[20,21] Prema rezultatima istraživanja koje je objavila Europska komisija, a provedeno je na 1470 uzoraka vina, njih 872 bila su pozitivna na prisutnost ohratoksina A (59%), te je potvrđeno da vina iz južnih dijelova Europe sadrže ohratoksin A u većim količinama u odnosu na ona iz sjevernijih dijelova, a srednja vrijednost iznosila je 0,36 µ/kg.[25] Rezultati dobiveni ovim istraživanjem ukazuju na to da je 65% vina iz koprivničko – đurđevačkog vinogorja bilo kontaminirano ohratoksinom A, što ukazuje na to da se dobiveni rezultati mogu usporediti s onima na razini Europske unije, objavljenima primjerice u istraživanju Gil-Serna i sur. (2018.).[26]

Usporedimo li podatke Europske agencije za sigurnost hrane (EFSA) o prihvatljivom tjednom unosu, koji za ohratoksin A iznosi 120 ng/kg tjelesne težine, odnosno 0,12 µg/kg tjelesne težine,[27] s vrijednostima ohratoksina A dobivenih u ovom istraživanju, razvidno je da konzumacija vina doprinosi značajnom unosu ovoga mikotoksina u organizam kod osoba koje vino svakodnevno konzumiraju, na što ukazuju i neka ranija istraživanja.[18-20,27] Svakako treba istaknuti i činjenicu da je unos ohratoksina A povećan i kod osoba čija je prehrana bazirana na žitaricama i proizvodima žitarica, a koji predstavljaju najznačajniji unos mikotoksina u prehrani ljudi, osobito kod specifičnih skupina kao što su djeca, vegani i makrobiotičari, kod kojih unos mikotoksina, obzirom na način prehrane, može prelaziti prihvatljiv tjedni unos.

Zaključak

Na osnovu provedenoga istraživanja na uzorcima vina i dobivenih rezultata, možemo zaključiti da su veće količine ohratoksina A utvrđene u crnim vinima u odnosu na bijela vina, te da je postotak pozitivnih uzoraka na prisutnost ohratoksina A, u većem broju utvrđen u crnim vinima. Svi analizirani uzorci koji su sadržavali ohratoksin A u količini većoj od LOQ, prema zakonskim propisima, ocijenjeni su prihvatljivim za tržište. Dobiveni rezultati govore nam o nedovoljnoj spoznaji o opasnosti od mikotoksina, a posebice ohratoksina A u vinu. Stoga je neophodno provoditi kontinuiranu edukaciju vinara usmjerenu na mjere koje će doprinijeti smanjenju ohratoksina A u vinima, a što će ujedno povećati sigurnost konzumiranja ove vrste proizvoda.

Zahvala

Rad je izrađen kao dio projekata Centra za sigurnost i kvalitetu hrane (K.K. 01.1.1.02.0004), financiranom od Europskog regionalnog fonda za razvoj.

Literatura

1. Turner NW, Subrahmanyam S, Piletsky SA. Analytical methods for determination of mycotoxins: a review. Anal Chim Acta 2009;632:168-180.
2. Hrvatska agencija za hranu. Dostupno na: http://www.hah.hr/sto-su-mikotoksini/
3. da Rocha MEB, Freire FDCO, Maia FEF, Guedes MIF, Rondina D. Mycotoxins and their effects on human and animal health. Food Control 2014;36:159-165.
4. Leblanc JC, Tard A, Volatier JL, Verger P. Estimated dietary exposure to principal food mycotoxins from

the first French Total Diet Study. Food Addit Contam 2005;22:652-672.
5. Peraica M, Domijan AM. Contamination of food with mycotoxins and human health. Arh Hig Rada Toksikol 2001;52:23-35.
6. Pavlinić I, Puntarić D, Bošnir J, i sur. Istraživanje okratoksina A u ječmu – doprinos mikotoksinskoj hipotezi nastanka endemske nefropatije. Med Jad 2010;40:59-65.
7. Abarca ML, Accensi F, Bragulat MR , Castellá G , Cabañes FJ. *Aspergillus carbonarius* as the main source of ochratoxin A contamination in dried vine fruits from the Spanish market. J Food Prot 2003; 66:504-6.
8. Peraica M, Domijan AM, Flajs D, Ivić D, Cvjetković B. Izloženost hrvatskog stanovništva okratoksinu A. Krmiva 2008;50:27-33.
9. Uredba vijeća (EEZ) br. 315/93 od 8. veljače 1993. o utvrđivanju postupaka Zajednice za kontrolu kontaminanata u hrani.
10. Zakon o kontaminantima. Narodne novine 39/2013, 114/2018.
11. Zakon o hrani pročišćeni tekst zakona. Narodne novine 81/2013, 14/2014, 30/2015, 115/2018.
12. Europenfoodsafety Authority. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to ochratoxin A in food. EFSA J 2006;365:1-56.
13. Uredba komisije (EZ) br. 1881/2006 od 19. prosinca 2006. o utvrđivanju najvećih dopuštenih količina određenih kontaminanata u hrani.
14. Uredba komisije (EZ) br. 401/2006 od 23. veljače 2006. o utvrđivanju metoda uzorkovanja i analize za službenu kontrolu razina mikotoksina u hrani i Uredba komisije (EU) br. 519/2014 od 16. svibnja 2014. o izmjeni Uredbe (EZ) br 401/2006 u pogledu metoda uzorkovanja velikih serija, začina i dodataka prehrani, kriterija učinkovitosti za toksine T-2, HT-2 i citrinin te orijentacijskih analiza.
15. Zakon o vinu. Narodne novine 96/2003, 32/2019.
16. Pravilnik o kategorijama proizvoda od grožđa i vina, enološkim postupcima i ograničenjima. Narodne novine 114/2010, 30/2015.
17. Zimmerli B, Dick R. Determination of ochratoxin A at the ppt level in human blood, serum, milk and some foodstuffs by high-performance liquid chromatography with enhanced fluorescence detection and immunoaffinity column cleanup: methodology and Swiss data. J Chromatogr 1995;666:85-99.
18. Visconti A, Pascale M, Centonze G. Determination of ochratoxin A in wine by means of immunoaffinity column clean-up and high-performance liquid chromatography. J Chromatogr A 1999;846:89-101.
19. Otteneder H, Majerus P. Occurence of ochratoxin A (OTA) in wines: influence of the type of wine and its geographical origin. Food Addit Contam 2000;9:793-798.
20. Pascale M, Visconti A. Ochratoxin A in wine and beer: analytical method and natural occurrence. Congress Proceedings, 11th Congress of the Mediterranean Phytopathology Union and 3rd Congress of the Sociedade Portugesa de Fitopatologia, Evora, Portugal, 17-20 September. 2001;426-428.
21. Domijan AM, Peraica M. Ochratoxin A in wine. Arh Hig Rada Toksikol 2005;56:17-20.
22. Durguti V, Georgieva A, Angelov A, Bajrami Z. Quantitative determination of ochratoxin A in wine after the clarification and filtration. Croat J Food Sci Technol 2014;6:79-83.
23. Flajs D, Domijan AM, Ivić D, Cvjetković B, Peraica M. ELISA and HPLC analysis of ochratoxin A in red wines of Croatia. Food Control 2009;20:590-592.
24. De Jesus CL, Bartley A, Welch AZ, Berry JP. High incidence and levels of ochratoxin A in wines sourced from the United States. Toxins 2018;10:1.
25. Jorgensen K. Occurrence of ochratoxin A in commodities and processed food – a review of EU occurrence data. J Food Addit Contam 2005;22 Suppl 1:26-30.
26. Gil-Serna J, Vázquez C, González-Jaén MT, Patiño B. Wine contamination with ochratoxins: A Review. Beverages 2018;4:6.
27. Europska komisija. Task 3.2.7 "Assessment to dietary intake of ochratoxin a by the population of EU member states". Italy: Directorate-General Health and Consumer Protection 2002;6:116.

Izvorni znanstveni članak
Original scientific paper

ISSN 1848-817X
Coden: MEJAD6 50 (2020) 4

Samoprocjena zdravlja i funkcionalna sposobnost osoba treće životne dobi

Self-assessment of health and functional ability of the elderly

Mihaela Marinović Glavić, Anamarija Mandić, Denis Juraga, Vanja Vasiljev, Tomislav Rukavina, Lovorka Bilajac*

Sažetak

Uvod: Osobe treće životne dobi smatraju se fizički najmanje aktivnom populacijom, često praćenom osjećajem usamljenosti i nemoći. Svrha ovoga istraživanja je prikazati samoprocjenu zdravlja i funkcionalnu sposobnost starije populacije u dobi iznad 75 godina života u odnosu na spol, bračni status i stupanj obrazovanja ispitanika. Metode: U istraživanju je sudjelovalo 189 ispitanika, od kojih je 118 žena i 71 muškarac. Za potrebe istraživanja korišten je anketni upitnik sastavljen od odabranih čestica validiranih upitnika. Rezultati: Ispitanicima su postavljena pitanja o kvaliteti života, ograničava li ih zdravstveno stanje u njihovim svakodnevnim aktivnostima, te koliko često su fizički aktivni. Na temelju dobivenih rezultata potvrđena je povezanost između spola, bračnog statusa i stupnja obrazovanja sa subjektivnom procjenom zdravlja starije populacije i njihovom funkcionalnom sposobnošću. Zaključak: Funkcionalna sposobnost opada s godinama života, ograničenja pri obavljanju dnevnih aktivnosti manja su kod ispitanika s većim stupnjem obrazovanja, a u odnosu na spol, žene svoje zdravlje subjektivno lošije ocjenjuju od muškaraca, te navode veće poteškoće u fizičkom funkcioniranju.

Ključne riječi: samoprocjena zdravlja, funkcionalna sposobnost, fizička aktivnost, starija populacija

Summary

Introduction: The elderly are considered to be the least physically active population, often accompanied by feelings of loneliness and frailty. The purpose of this study is to present the self-assessment of health and functional ability of an older population over the age of 75 according to gender, marital status and educational level. Methods: 189 participants are involved in the study, of which 118 were women and 71 were men. For the survey, a questionnaire consisting of selected particles of validated questionnaires was used. Results: The respondents were asked questions about the quality of life, whether their health condition limited their daily activities and how often they were physically active. Based on the given results, the association between gender, marital status and educational level with a subjective assessment of the health of the older population and their functional capacity was confirmed. Conclusion: Functional ability decreases with age, restrictions on daily activities are lower in respondents with a higher level of education, and in relation to gender, women subjectively assess their health worse than men and report greater difficulties in physical functioning.

Key words: self-assessment, functional ability, physical activity, elderly.

Med Jad 2020;50(4):285-291

* **Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet,** Katedra za socijalnu medicinu i epidemiologiju, Rijeka (Mihaela Marinović Glavić, mag. sanit. ing.; Anamarija Mandić, mag. physioth.; Denis Juraga, mag. sanit. ing.; izv. prof. dr. sc. Vanja Vasiljev, dipl. sanit. ing.; prof. dr. sc. Tomislav Rukavina, dr. med.; doc. dr. sc. Lovorka Bilajac, dipl. sanit. ing.), **Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija,** Diplomski studij fizioterapije, Rijeka (Anamarija Mandić, mag. physioth.), Katedra za javno zdravstvo, Rijeka (prof. dr. sc. Tomislav Rukavina, dr. med.); **Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko – goranske županije, Rijeka** (prof. dr. sc. Tomislav Rukavina, dr. med.; doc. dr. sc. Lovorka Bilajac, dipl. sanit. ing.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Mihaela Marinović Glavić, mag. sanit. ing., Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za socijalnu medicinu i epidemiologiju / *University of Rijeka, Faculty of Medicine, Department of social medicine and epidemiology,* Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska. E-mail: mihaela.marinovic@uniri.hr

Primljeno/*Received* 2020-03-19; Ispravljeno/*Revised* 2020-08-10; Prihvaćeno/*Accepted* 2020-08-21

Uvod

Starenje se definira kao prirodan proces praćen promjenama u fizičkim, fiziološkim, psihološkim, te socijalnim funkcijama, koji predstavlja jedan od najvećih zdravstvenih, ekonomskih i socijalnih izazova 21. stoljeća.[1,2] S obzirom na klasifikaciju Ujedinjenih naroda (UN), dobna granica kojom je određena starija dob je 65 i više godina.[3] Napretkom medicine sve više se produljuje životni vijek, pa tako danas, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), prosječni životni vijek populacije iznosi 72. godine i predviđa se da će 2025. godine u pojedinim zemljama svijeta biti dulji od 80 godina.[4,5] Prema izvješću agencije Moodys (Agencija za kreditni rejting) iz 2014. godine u svijetu postoje tri super – stare zemlje (Japan, Njemačka, Italija) dok se Republika Hrvatska nalazi u skupini od 10 europskih zemalja s najvećim udjelom starijih osoba u ukupnom stanovništvu (19,41% stanovništva).[6,7] Dosadašnja istraživanja starenja naglašavaju samoprocjenu zdravlja kao pouzdanu i valjanu mjeru pri ocjeni općega zdravlja i dobrobiti stanovništva.[8,9] Na samoprocjenu zdravlja mogu utjecati mnogobrojni čimbenici poput prisutnosti kroničnih bolesti, zdravstveno ponašanje, osobnost, socijalna podrška, usamljenost, samoća i sl.[10] Rezultati provedenih istraživanja u zajednici ukazuju na to da je usamljenost jedan od važnijih problema osoba starije životne dobi, a dokazano je da ima značajan utjecaj na fizičko zdravlje osoba treće životne dobi, te je povezana s nekim fiziološkim pokazateljima, kao npr. povećanim krvnim tlakom i lošim snom.[11] Prema Pavlović[12] i suradnicima, percepcija zdravlja povezuje se sa socioekonomskim parametrima kod starijih osoba u Hrvatskoj i svijetu: niža percepcija zdravlja povezana je s nižim primanjima i nižom naobrazbom i obratno. Funkcionalna sposobnost, čija razina se ispituje u ovom radu, definira se kao sposobnost pojedinca da obavlja sve aktivnosti iz svakodnevnog života koje će mu osigurati primjerenu razinu kvalitete života, a uključuje biološko, psihološko i socijalno funkcioniranje, neovisno o kronološkoj dobi (ranija, srednja, te duboka starost).[13,14] Jedan je od važnijih pokazatelja zdravstvenog stanja starije populacije, te je usko povezana s kvalitetom života.[15] Pravovremeno utvrđivanje i praćenje funkcionalne sposobnosti, uz procjenu rizičnih čimbenika i zdravstvenog ponašanja, važno je u svrhu preveniranja bolesti i ovisnosti osoba starije životne dobi o tuđoj pomoći.[16] Sposobnost starije osobe da neovisno funkcionira u vlastitom domu, temelj je strategija aktivnog i zdravog starenja, jer osim što dodaje zdravlje godinama života, smanjuje ovisnost o tuđoj pomoći i produljuje samostalnost pojedinca, te na taj način rasterećuje zdravstveni sustav.[14] Aktivno starenje podrazumijeva, ne samo održavanje sposobnosti obavljanja aktivnosti vezanih za brigu o sebi i svom okolišu, kao što je kupanje, oblačenje, uzimanje lijekova, društveno komuniciranje, kupovina i slično, već i sudjelovanje u društvenim, kulturnim i gospodarskim aktivnostima i poslovima zajednice u kojoj živi starija osoba, te uključuje međugeneracijsku solidarnost.[17,18]

Prema procjenama SZO, niska razina tjelesne aktivnosti smatra se jednim od najvažnijih čimbenika zdravstvenoga rizika i jednim od glavnih uzroka mortaliteta.[19] Današnji način života uvelike smanjuje tjelesnu aktivnost ljudi u svim razdobljima života i smatra se da polovina promjena pripisanih starenju, u populaciji razvijenoga svijeta, spada u atrofiju uslijed neaktivnosti.[20] Redovita fizička aktivnost smatra se osnovnim elementom zdravog i neovisnog starenja, te je utvrđeno da pojedinci s većom razinom fizičke aktivnosti imaju manju vjerojatnost razvitka depresije, ali i simptoma fizičke nefunkcionalnosti.[21,22] Učestalost i intenzitet fizičke aktivnosti pozitivno su povezane s mentalnim i fizičkim zdravljem ali i smanjenjem troškova vezanih uz liječenje.[23,24] Fizička neaktivnost nalazi se na visokom četvrtom mjestu vodećih čimbenika rizika pojave smrtnosti u svijetu, te je ubrajamo u negativno zdravstveno ponašanje, a neki od razloga smanjenog zanimanja osoba treće životne dobi za fizičku aktivnost, su anksioznost i depresija, koja je često prisutna kod starije populacije, strah od padova, te funkcionalna nesposobnost.[25-27] S obzirom na pozitivan trend starenja populacije, nameće se potreba kreiranja inovativnih politika i javnih usluga usmjerenih na osobe treće životne dobi s ciljem poticanja i osiguranja neovisnosti.[28]

Svrha ovoga istraživanja je prikazati samoprocjenu zdravlja i funkcionalnu sposobnost kod osoba treće životne dobi u odnosu na spol, bračni status i razinu obrazovanja ispitanika.

Ispitanici i metode

Ispitanici

Kriteriji za uključivanje u istraživanje su dob od 75 godina ili više, dok u istraživanje nisu uključeni institucionalizirani ispitanici (kojima je potrebna odgovarajuća skrb), te dementne osobe. Ispitanici su prije početka istraživanja upoznati sa svrhom, protokolom i procedurama istraživanja, te su dobrovoljno pristali sudjelovati. U istraživanju je sudjelovalo 189 ispitanika, od kojih je 118 žena i 71 muškarac.

Metode

Za potrebe istraživanja koristio se anketni upitnik sastavljen od odabranih čestica validiranih upitnika:

European SHARE Questionnaire, TFI (Tilburg Frailty Indicator), MRQ-10 (Medication Risk Questionnaire-10), SF-12v2 (Short Form Survey Instrument-12v2) i SF-36 (Short Form Survey Instrument-36). Odabrana pitanja analizirana u radu nalaze se unutar kategorija: zdravlje i kvaliteta života. Istraživanjem se ispitao subjektivni osjećaj fizičkoga zdravlja kod ispitanika, te funkcionalna sposobnost i ograničenja prilikom obavljanja dnevnih aktivnosti u odnosu na spol, bračni status i razinu obrazovanja. Ispitanici su samostalno ispunjavali anketni upitnik, te je za istraživanje odobrena dozvola Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

Statistička obrada podataka

Podaci su statistički obrađeni s obzirom na spol, bračni status i stupanj obrazovanja u programu Statistica, verzija 13.4.0.14. Distribucija podataka odredila se Kolmogorov – Smirnovljevim testom. Razlike među skupinama (u odnosu na spol) utvrđene su Mann Whitney testom, dok se povezanost varijabli ispitala Spearmanovim koeficijentom korelacije (r). Statistički značajnim rezultatom smatrale su se p-vrijednosti < 0,05.

Rezultati

U istraživanju je sudjelovalo 189 ispitanika, od toga 118 žena (62,43%) i 71 muškarac (37,57%). Prema raspodjeli ispitanika na bračni status, najveći udio ih je u bračnoj zajednici (51,85%) ili su udovci/ice (41,80%), dok s obzirom na stupanj obrazovanja najveći udio ispitanika ima završenu srednju (45,50%) te osnovnu školu (34,92%).

Statistička značajnost u odgovorima s obzirom na spol ispitanika ispitana je Mann Whitney testom, s razinom značajnosti p < 0,05. Na pitanje osjećaju li se fizički zdravi, uočena je statistički značajna razlika (p = 0,0006). Od ukupnoga broja muškaraca potvrdno je odgovorilo njih 69,01%, dok je od ukupnog broja žena potvrdno odgovorilo njih 43,22%.

Obzirom na bračni status, na isto pitanje potvrdan odgovor u najvećem postotku daju ispitanici koji su u braku (62,24%), dok je negativan odgovor u najvećem postotku prisutan kod neoženjenih ispitanika (66,67%). U odnosu na razinu obrazovanja, uočava se da veći stupanj obrazovanja rezultira boljom samoprocjenom zdravlja (negativni Spearmanov koeficijent korelacije, r = 0,3137) (Tablica 1).

Na pitanje koliko funkcionalna sposobnost ispitanika utječe na penjanje i spuštanje niz stepenice, uočena je statistički značajna razlika (p = 0,0015) u odgovorima između muškaraca i žena, pri čemu su muškarci u većem postotku (95,78%) naspram žena (78,81%) odgovorili da se bez ikakvih poteškoća ili uz male poteškoće mogu penjati i spuštati niz stepenice.

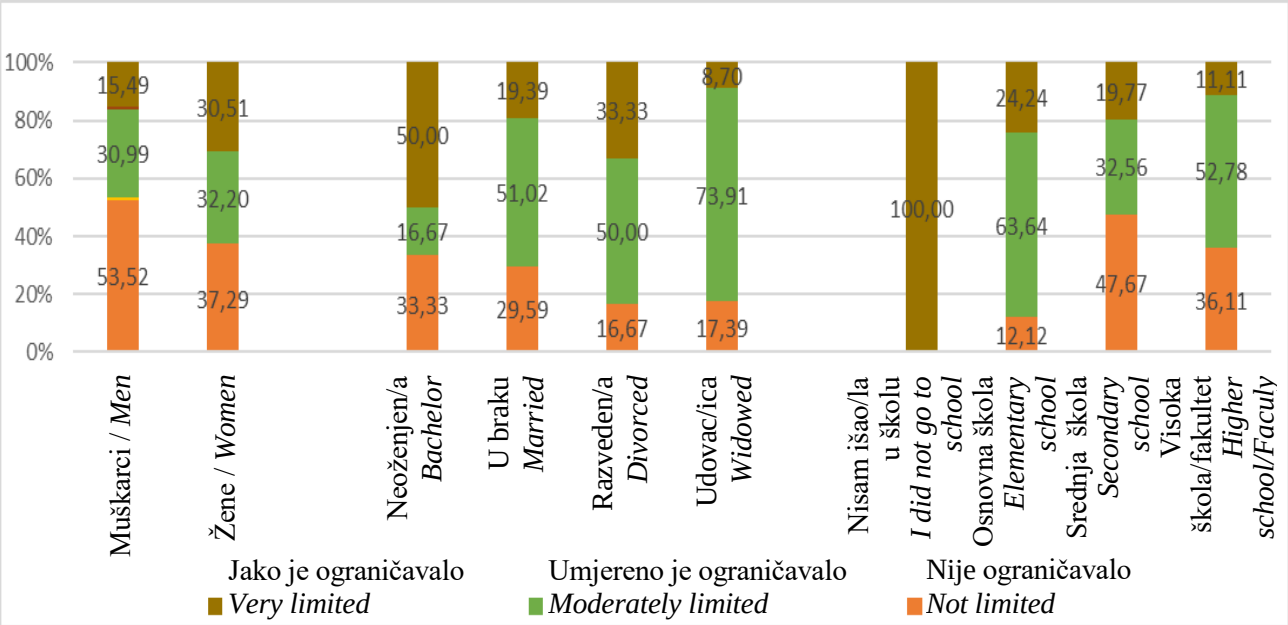
Ispitanici se u najvećem postotku izjašnjavaju da ih je zdravstveno stanje umjereno ograničavalo u obavljanju dnevnih aktivnosti, te je utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na spol – muškarci u znatno manjem postotku (15,49%) u odnosu na žene (30,51%) odgovaraju da ih je zdravstveno stanje jako ograničavalo u obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti. Spearmanovim koeficijentom korelacije utvrdila se slaba povezanost između spola ispitanika i razine ograničenja zbog zdravstvenoga stanja pri odrađivanju uobičajenih aktivnosti (r = 0,1734). Rezultati ukazuju na to da je razina obrazovanja obrnuto proporcionalna (r = -0,2097) s ograničenjima vezanim uz zdravstveno stanje, konkretnije ispitanici s višim stupnjem obrazovanja su manje ograničeni zbog svog zdravstvenog stanja, u odrađivanju dnevnih aktivnosti (Slika 1).

Tablica 1. Udio odgovora ispitanika na pitanje „Osjećate li se fizički zdravi?“ u odnosu na spol, bračni status i razinu obrazovanja

Table 1 Proportion of respondents' answers to the question "Do you feel physically healthy?" in relation to gender, marital status and level of education

	Da *Yes*	%	Ne *No*	%	Ukupno *Total*	%	Spearmanov koeficijent (r) *Spearman's coefficient*	P-vrijednost *P-value*
Spol / *Gender*								
Muškarci / *Men*	49	69,01	22	30,99	71	100	,2503	,0005
Žene / *Women*	51	43,22	67	56,78	118			
Ukupno / *Total*	100		89		189			

Bračni status / *Marital status*								
Neoženjen/a / *Bachelor*	2	33,33	4	66,67	6	100	,1500	,0394
U braku /*Married*	61	62,24	37	37,76	98			
Razveden/a / *Divorced*	3	50,00	3	50,00	6			
Udovac/ica /*Widowed*	34	43,04	45	56,96	79			
Ukupno /*Total*	100		89		189			
Razina obrazovanja / *Level of education*								
Nisam išao/la u školu *I did not go to school*	0	0,00	1	100,00	1	100	- ,3137	,0000
Osnovna škola *Elementary school*	20	30,30	46	69,70	66			
Srednja škola *Secondary school*	56	65,12	30	33,71	86			
Visoka škola/fakultet *Higher school /faculty*	24	66,67	12	33,33	36			
Ukupno / *Total*	100		89		189			



Slika 1. Udio odgovora ispitanika na pitanje "Koliko vas je vaše zdravstveno stanje ograničavalo u uobičajenim aktivnostima?" u odnosu na spol, bračni status i razinu obrazovanja
Figure 1 Proportion of respondents' answers to the question "How much did your health condition limit you in your usual activities?" in relation to gender, marital status and level of education

Nije uočena statistički značajna razlika između odgovora muškaraca i žena (p = 0,5495) na pitanje koliko često sudjeluju u aktivnostima koje zahtijevaju nisku ili srednju razinu snage (šetnja, vrtlarenje), no utvrdilo se da 118 od 189 uključenih ispitanika (62,43%) gotovo nikada ili nikada ne sudjeluje u navedenim aktivnostima.

Rasprava

Demografski podaci provedenog istraživanja odgovaraju podacima Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske koji pokazuju da je udio žena u dobi od 75 do 79 godine veći u odnosu na udio muškaraca, što je u skladu s podacima SZO, koja navodi da žene u prosjeku žive dulje od muškaraca.[7,29]

U zemljama s uređenim društveno – ekonomskim poretkom glavnim razlogom duljeg trajanja života žena, osim unaprjeđenja zdravstvene zaštite, smatra se povećanje pobola i smrtnosti muškaraca od kardiovaskularnih bolesti.[30] Literatura navodi da žene u odnosu na muškarce imaju veću potrebu za zdravstvenom zaštitom, da se bolesnici liječnicima češće obraćaju zbog fizičkih nego zbog mentalnih problema, te da se rizik od lošijeg zdravstvenog stanja kod oba spola povećava nižim stupnjem obrazovanja.[31,32] Istraživanjem je uočena povezanost nižeg stupnja obrazovanja s lošijom samoprocjenom zdravstvenoga stanja, pri čemu 70% osoba sa završenom osnovnom školom izjavljuje da se ne osjeća fizički zdravo naspram 35% osoba koje imaju srednjoškolsko i više obrazovanje. Također, utvrđena je obrnuto proporcionalna povezanost razine obrazovanja i prisutnosti ograničenja uslijed zdravstvenoga stanja prilikom odrađivanja dnevnih aktivnosti, što možemo obrazložiti činjenicom da su osobe višega stupnja obrazovanja radile na lakšim i bolje plaćenim poslovima, te su očuvale svoje zdravlje, prilikom čega raspolažu većim materijalnim sredstvima koja im mogu pomoći da poboljšaju vlastito zdravlje.

Žene u odnosu na muškarce više brinu o svome zdravlju, te su više angažirane pri pretraživanju informacija vezanih uz zdravlje na internetu, no unatoč navedenom, lošijeg su zdravstvenog stanja od muškaraca, te imaju veću razinu depresije, anksioznosti i poremećaja raspoloženja od muškaraca.[32-35] U provedenom istraživanju, žene u znatno manjem postotku od muškaraca (43,22% naspram 69,01%) pozitivno odgovaraju na pitanje osjećaju li se fizički zdravima.

Većina ispitanika ovoga istraživanja je u braku ili su udovci/udovice, a razlika između "udovac" i „udovica" je značajna (18,31% prema 55,93%), što objašnjavamo statističkim podacima očekivanog trajanja života za Republiku Hrvatsku koji za žene iznosi 81,3 godina a za muškarce 74,9 godina.[7] Udovci/ice nerijetko imaju lošije zdravstveno stanje, što se obrazlaže činjenicom da je gubitak supruga/e emocionalno bolno razdoblje, te se na ljestvici životnih stresova nalazi među najzahtjevnijim životnim događajima.[36] Ovim je istraživanjem utvrđeno da udovci/ice u većem postotku (56,86%) negativno odgovaraju na pitanje osjećaju li se fizički zdravima, te većinu njih zdravstveno stanje umjereno ograničava u obavljanu dnevnih aktivnosti (73,91%). Rezultati istraživanja pokazuju da udovci/ice, uz osobe koje nikada nisu bile u braku, imaju lošiju funkcionalnu sposobnost, što možemo objasniti činjenicom da češće žive sami, te im nitko ne pruža pomoć u svakodnevnim aktivnostima, pri čemu svoja funkcionalna ograničenja doživljavaju težim u odnosu na osobe u braku, koje možda zbog pomoći bračnog partnera svoje funkcionalno stanje procjenjuju boljim.[4]

Brojna su istraživanja dokazala da osobe u braku imaju bolje zdravstveno stanje od osoba koje nisu u braku, razvedenih ili udovaca, što možemo objasniti zaštitnom funkcijom braka koja se mjeri kvalitetom bračne zajednice i zadovoljstvom koje je u braku prisutno.[37,38] Istraživanjem je utvrđeno da 62,24% ispitanika u braku potvrdno odgovara na pitanje osjećaju li se fizički zdravima, a 29,59% ispitanika u braku navodi da ih zdravlje ne ograničava u obavljanju dnevnih aktivnosti. Osobe u braku imaju najmanji postotak prisutnosti poteškoća ili potrebu za nečijom pomoći u obavljanju svakodnevnih aktivnosti.

U istraživanje su uključene osobe starije životne dobi (75 i više godina) za koje se prema smjernicama SZO preporučuje 150 minuta tjedno fizičke aktivnosti, prilagođene intenzitetom i trajanjem njihovoj dobi i zdravstvenom stanju.[40] Ovim istraživanjem utvrđeno je da 118 od 189 uključenih ispitanika (62,43%) gotovo nikada ili nikada ne sudjeluje u aktivnostima koje zahtijevaju nisku ili srednju razinu snage, poput šetnje i vrtlarenja. Prednosti provođenja redovite tjelesne aktivnosti se u starijoj populaciji očituju u dobrom osjećanju i poboljšanju kvalitete života, sprječavanju osteoporoze i smanjenju rizika od padova koji kod osoba treće životne dobi, osim što uzrokuju bol, strah i nesigurnost, mogu dovesti do zahtjevnijih fizičkih ozljeda, komplikacija, te prijevremene smrti.[22,41]

Istraživanjem o samoprocjeni zdravlja i funkcionalnoj sposobnosti u starijoj dobi, dobiven je uvid u kojem postotku su ispitanici funkcionalno sposobni, kolika su ograničenja prisutna u njihovim dnevnim aktivnostima zbog zdravstvenih poteškoća, te kako ocjenjuju vlastito zdravlje. Samoprocjena zdravlja važan je čimbenik pri određivanju kvalitete života i procjene zdravstvenoga stanja, te se danas analizira u brojnim studijama o zdravlju.[39] Povećanje udjela osoba treće životne dobi u zajednici nameće potrebu usmjeravanja dodatne pozornosti k starijim osobama u svrhu očuvanja fizičkog i mentalnog zdravlja, produljenja samostalnosti, povećanja kvalitete života osoba treće životne dobi, te u konačnici, rasterećenja zdravstvenoga sustava.

Zaključak

Istraživanjem se potvrdila povezanost između spola, bračnog statusa i stupnja obrazovanja sa subjektivnom procjenom zdravlja osoba treće životne dobi i njihovom funkcionalnom sposobnošću. Funkcionalna sposobnost opada s godinama života, te većinu ispitanika zdravstveno stanje umjereno

ograničava u obavljanju dnevnih aktivnosti, iako su manje prisutna ograničenja u onih s većim stupnjem obrazovanja. Žene svoje zdravlje subjektivno lošije ocjenjuju od muškaraca, te navode veće poteškoće u fizičkom funkcioniranju.

Literatura

1. Tosato M, Zamboni V, Ferrini A, Cesari M. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. Clin Interv Aging 2007;2:401-12.
2. Ruiz-Montero PJ, Castillo-Rodríguez A. Body composition, physical fitness and exercise activities of the elderly. J Phys Educ Sport 2016;16:860-5.
3. World Health Organization. Health situation and trend assessment, Elderly population. SEARO 2017. Dostupno na adresi: http://www.searo.who.int/entity/health_situation_trends/data/chi/elderly-population/en/ Datum pristupa: 19.9.2019.
4. Močnik A, Neuberg M, Canjuga I. Physical activity of elderly people accommodated in residential institutions. Teh Glas 2015;9:112-9.
5. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. Dostupno na adresi: https://apps.who.int/gho/data/view.main.SDG2016LEXREGv?lang=en. Datum pristupa: 25.10.2019.
6. Choi C, Bum C. Physical leisure activity and work for quality of life in the elderly. J Phys Educ Sport 2019;19:1230-5.
7. Croatian Bureau of Statistics. Women and Men in Croatia, 2016. 2018;76.
8. Despot Lučanin J, Lučanin D, Havelka M. Quality of Ageing – Self-Perceived Health and Needs for Community Care Services. Drus Istraz 2006;15:801-17.
9. Kunst AE, Bos V, Lahelma E, et al. Trends in socioeconomic inequalities in self-assessed health in 10 European countries. Int J Epidemiol 2005;34: 295-305.
10. Junaković IT, Neki M, Buri I. Loneliness and preferred solitude as predictors of self-rated health of adults. Med Jad 2013;43:11-21.
11. Luanaigh CO, Lawlor BA. Loneliness and the health of older people. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23:1213-21.
12. Pavlović M, Korajlija AL, Šimić D, Bobić J, Corović N. Perception of Health among the Mobile Aged Population (Part of The Study on Chronic Disease in Croatia). Drus Istraz 2010;19:1079-92.
13. Tomek-Roksandić S, Benjak T, Kolarić B. Gerontološko-javnozdravstveni pokazatelji zaštite zdravlja starijih osoba u Hrvatskoj i gradu Zagrebu. Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za zaštitu zdravlja starijih osoba - Služba za javnozdravstvenu gerontologiju Nastavnog zavoda za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar". Zagreb;52.
14. Rusac S. Functional (In)capability of the elderly as a risk factor of exposure to family violence. Hrvat Rev za rehabil istraz 2011;47:87-95.
15. Äijänseppä S, Notkola IL, Tijhuis M, Van Staveren W, Kromhout D, Nissinen A. Physical functioning in elderly Europeans: 10 Year changes in the north and south: the HALE project. J Epidemiol Community Health 2005;59:413-9.
16. Mrčela Tomasović N, Tomek-Roksandić S, Šostar Z, i sur. Razlike između fiziološkog i bolesnog starenja - osnove za gerontološku rehabilitaciju. Fiz rehabil med 2016;28:56-57.
17. Kalache A, Gatti A. Active ageing: A policy framework. Aging male. 2002;5:1-37.
18. Pessoa RF, Neves CM, Elisa M, Ferreira C, Pessoa RF, Neves CM, et al. Dance therapy in aging : A systematic review. J Phys Educ Sport 2019;19:1180-7.
19. Andrieieva O, Hakman A, Kashuba V, Vasylenko M. Effects of physical activity on aging processes in elderly persons. J Phys Educ Sport 2019;19:1308-14.
20. Lepan Ž, Leutar Z. The importance of physical activity for older adults. Soc Ekol 2012;21:203-23.
21. Pechová J, Pelclová J, Dygrýn JAN, Zając-gawlak I. Sedentary behaviour patterns and spring-autumn seasonality in older Central European adults. J Phys Educ Sport 2019;19:1092-8.
22. Wang F, Boros S. The relationship between physical activity, stress, life satisfaction and sleep quality. J Phys Educ Sport 2019;19:227-34.
23. Federici A, Marini CF, Lucertini F, et al. The effect of physical activity on the perception of body image and well-being during aging. J Phys Educ Sport 2019; 19:1341–8.
24. Doro MR, Nascimento-Carvalho B, Ruaro M, et al. Higher levels of physical activity reduce spending on medicines in the elderly. J Phys Educ Sport 2018; 18:157-62.
25. Kasović M. Utjecaj tjelesne aktivnosti u prevenciji i liječenju Alzheimerove bolesti. U: Tomek-Roksandić S, Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Alzheimerova bolest i druge demencije. Zagreb; Medicinska naklada, 2017;201.
26. Tomek-Roksandić S, Popek I, Tomasović Mrčela N, et al. Psychogeriatric diagnoses in old people's homes and negative health behaviour. Psychiatr Danub 2017;29:369-75.
27. Crombie IK, Irvine L, Williams B, et al. Why older people do not participate in leisure time physical activity: a survey of activity levels, beliefs and deterrents. Age Ageing 2004;33:287-92.
28. United Nations, Department of Economic and Soical Affairs, Population Division. World Population Ageing 2019. Dostupno na adresi: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf Datum pristupa: 20.1.2020.
29. World Health Organization. Female life expectancy. Dostupno na adresi: https://www.who.int/gho/women_and_health/mortality/situation_trends_life_expectancy/en/. Datum pristupa: 15.1.2020.
30. Ginter E, Simko V. Women live longer than men. Bratisl Lek Listy 2013;114:45-9.

31. Thompson AE, Anisimowicz Y, Miedema B, Hogg W, Wodchis WP, Aubrey-Bassler K. The influence of gender and other patient characteristics on health care-seeking behaviour: a QUALICOPC study. BMC Fam Pract 2016;17:38.
32. Rueda Pozo S, Artazcoz L, Navarro V. Health inequalities among the elderly in Western Europe. J Epidemiol Community Health 2008;62:492-8.
33. Batz C, Tay L. Gender Differences in Subjective Well-Being. Handb Well-being 2018;1-15.
34. Bidmon S, Terlutter R. Gender differences in searching for health information on the internet and the virtual patient-physician relationship in Germany: Exploratory results on how men and women differ and why. J Med Internet Res 2015;17:e156.
35. Wang Y, Hunt K, Nazareth I, Freemantle N, Petersen I. Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data. BMJ Open 2013;3:e003320.
36. Institute of Medicine (US) Committee for the Study of Health Consequences of the Stress of Bereavement. Bereavement: Reactions, Consequences, and Care. Osterweis M, Solomon F, Green M, ed. Washington DC: National Academies Press, 1984.
37. Vuletić G, Benjak T, Brajković L, Brkljačić T, Davern M, Golubić R. Kvaliteta života i zdravlje. Osijek: Filozofski fakultet Sveučilišta u Osijeku: 2011.
38. Pandey M. Association between marital status and health: examining the role of age and gender. Dostupno na adresi: https://mpra.ub.uni-muenchen.de/15923/. Datum pristupa: 11.11.2019.
39. Popek I, Rodin U. Functional ability self-assessment in elderly population. Acta Med Croat 2018;72: 125-32.
40. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health 65 years and above. Dostupno na adresi: https://www.who.int/dietphysicalactivity/physical-activity-recommendations-65years.pdf?ua. Datum pristupa informaciji: 20.01. 2020.
41. Perko G, Tomek-Roksandic S, Mihok D, et al. Four public health problems in elderly health care in Croatia. Medicus 2005;14:205-17.

Stručni članak
Professional paper

ISSN 1848-817X
Coden: MEJAD6 50 (2020) 4

Assessment of physical activity in elderly people using a PASE questionnaire in accordance with the selected MKB-10 disease category

Procjena razine tjelesne aktivnosti osoba starije životne dobi uz pomoć PASE upitnika prema odabranim MKB-10 kategorijama oboljenja

Ivana Crnković, Karmen Lončarek, Andrej Starc*

Summary

Practising a sitting way of life in elderly people can result in a lowered level of physical activity with an increased risk of developing cardiovascular diseases. The aim of this research is to ascertain the level of physical activity in elderly people and in which group they belong according to the selected MKB-10 disease category using a PASE questionnaire as a measuring instrument. Participants (N = 100) that can partake in physical activity on their own or with assistance were included in this study. They were distributed into three groups categorized by the International Classification of Diseases and related medical issues (MKB-10). The first group consisted of people with musculoskeletal disorders (N = 34), the second included cardiovascular diseases (N = 35) and the third included participants with neurological disorders (N = 31). The PASE questionnaire was used in order to evaluate the level of physical activity. The results of this research confirm that most elderly people practise a sitting way of life with a low level of physical activity and an increased BMI index in all observed groups. According to the results of this study, there was no statistically significant difference between the three observed groups in regards to physical activity, BMI and sitting activity. In further research, it is needed to design measuring instruments for assessing the level of physical activity in elderly people that would enable defining limiting factors for including people of this age group in physical activity.

Key words: physical activity, elderly people, MKB-10, PASE

Sažetak

Prakticiranje sjedalačkog načina života kod osoba starije životne dobi rezultira niskom razinom tjelesne aktivnosti uz povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Cilj ovog istraživanja je utvrđivanje razine tjelesne aktivnosti osoba starije životne dobi prema odabranim MKB-10 kategorijama oboljenja kojoj pripadaju uz pomoć mjernog instrumenta PASE upitnika. U istraživanju je sudjelovalo 100 sudionika koji mogu samostalno ili uz asistenciju sudjelovati u tjelesnoj aktivnosti, raspoređeni u tri skupine kategorizirane prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10). Prvu skupinu činila je kategorija osoba s mišićno-koštanim oboljenjem (N = 34), druga skupina obuhvatila je osobe s kardiovaskularnim oboljenjem (N = 35) dok je treća skupina obuhvatila osobe s neurološkim oboljenjem (N = 31). U istraživanju se koristio PASE upitnik za procjenu razine tjelesne aktivnosti. Rezultati ovoga istraživanja potvrđuju da većina osoba starije životne dobi prakticira sjedalački način života uz nisku razinu procijenjene tjelesne aktivnosti, te uz povećan BMI indeks u svim promatranim skupinama. Prema rezultatima ovoga istraživanja nije pronađena statistički značajna razlika između sve tri promatrane skupine u domeni tjelesne aktivnosti, BMI-a, te aktivnosti provedenoj u sjedenju. U budućim istraživanjima potrebno bi bilo dizajnirati mjerene instrumente za procjenu razine tjelesne aktivnosti osoba starije životne dobi koji bi omogućili definiranje ograničavajućih čimbenika kod uključivanja ove dobne skupine u tjelesnu aktivnost.

Ključne riječi: tjelesna aktivnost, osobe starije životne dobi, MKB-10, PASE Q

Med Jad 2020;50(4):293-301

***University of Applied Health Sciences,** Department of physiotherapy, Zagreb (Ivana Crnković, MA); **University of Rijeka, Faculty of medicine,** Department of ophthalmology, Croatia (Karmen Lončarek, PhD); **University of Ljubljana, Faculty of health sciences,** Department of public health, Slovenia (Andrej Starc, PhD)

Correspondence address / *Adresa za dopisivanje:* Ivana Crnković, University of Applied Health Sciences Zagreb, Mlinarska cesta 38, 10 000 Zagreb. E-mail: ivana.crnkovic@zvu.hr

Received /*Primljeno* 2020-02-24; Revised/ *Ispravljeno* 2020-07-20; Accepted /*Prihvaćeno* 2020-08-21

Introduction

A healthy and active aging process implies a lifestyle that consists of a wide spectre of physical, psychological and social activities that have a positive effect on the said process and regardless of their chronological age, every person should be able to partake in a certain form of physical activity. Old age should not represent a limiting factor for exercising, but instead it should be mental and physical hygiene that enables more freedom, autonomy and satisfaction.[1,2] Old age and inactivity cause changes that can be decreased and kept under control with regular physical activity. With advancing age and a reduced level of physical activity, there is a growing number of chronic diseases that can be well controlled with regular and moderate physical activity. Some of those diseases are: increased blood pressure, diabetes, hyperlipidaemia, osteoporosis, obesity, strokes, and chronic cardiovascular diseases. Every person, regardless of their chronological age, is capable of partaking in some form of physical activity where old age is not a limiting factor. Physical activity represents mental and physical hygiene that enables more freedom, autonomy and satisfaction.[2] Physical activity is an important component of everyday life for elderly people that affects an array of related components such as their health status, view of their health and appearance, mental health and everyday life activities. Despite evidence on health benefits of regular physical activity, 61% of elderly people aged 65 and more still do not comply to the recommendations of at least 30 minutes of moderate physical activity five or more times a week.[3] This data is also confirmed by the Reference Centre of the Health Ministry of the Republic of Croatia that deals with protecting the health of elderly citizens because common negative health behaviours can be seen in homes for elderly people across Croatia: physical inactivity (42.19%), lack of personal and environment hygiene maintenance (13.54%), not following doctor's recommendations (10.42%) and mental inactivity (10.42%).[4] Within institutionalized care of elderly people, there is organized physical activity and corrective gymnastics for all beneficiaries, but there is still a relatively small number of elderly people that are regularly involved in some form of physical recreation. With a growing trend of the elderly population and their increasing life expectancy, there is an interest in developing methods for monitoring and measuring physical activity in elderly people. In order to determine the best way to increase physical activity in elderly people, the key significance represents to ascertain their present health habits and the necessity to use a precise and reliable method for assessing physical activity. The main goal of this research is to determine the level of physical activity in elderly people in accordance with the selected MKB-10 disease category and in which group they belong to using a PASE (Physical Activity Scale for The Elderly) questionnaire as a measuring instrument. The evaluation of physical activity values using a measuring instrument will enable the design of desired intervention related to elderly people partaking in physical activity.

Research methodology

Sample

Participants (N = 100) that can partake in physical activity on their own or with assistance were included in this study and, according to their chronological age, they belong to the elderly age group ranging from 65 ± 28 years of age (M = 77). Elderly people were distributed into three groups categorized by the International Classification of Diseases and Related Medical Issues (MKB-10). The first group consisted of people with musculoskeletal disorders (N = 34), the second one included people with cardiovascular diseases (N = 35) and the third one included people with neurological disorders (N = 31). In our analysis, we found a larger number of female participants living in retirement homes. The majority of participant has declared to have a high school or high education regardless of the group they belonged to. The biggest percentage of participants stated being widowed and with/without partner according to their marital status.

Measuring Instruments

A socio-demographic questionnaire was used. The demographic part of the questionnaire consisted of questions regarding age, sex, education and marital status of participants included in the study. We have used medical documentation to determine the health status of every individual participant. The anthropometric variable that was used to calculate the indicator of nutritional status in the framework of this research was the Body Mass Index (MBI). According to the results of BMI values, < 18.5 signifies an individual being underweight, 18.5-24.9 signifies normal weight, 25.0-29.9 signifies an individual being overweight and 30.0 and over means obesity.[5,6]

The PASE questionnaire was developed by Washburn et al. PASE was designed as a short

questionnaire consisting of 10 questions that are used to assess physical activity in elderly people experienced during their last week. The questionnaire consists of questions regarding working activities, house chores and leisure time. The frequency of these activities is classified as "never", "seldom" (1-2 days a week), "sometimes" (3-4 days a week) and "often" (5-7 days a week). The duration is also categorized as lasting less than 1 hour a day, lasting 1 to 2 hours, between 2 and 4 hours and more than 4 hours a week. The final results of the PASE activity are determined by multiplying the time that a participant has spent doing a certain activity (hour/week).[7] As the PASE questionnaire has not yet been translated into Croatian, the original English version was translated by two independent translators and by comparing the two translations, we have reached the final questionnaire version. The time required to complete the questionnaire is between 6 minutes and half an hour. The methodological validity, along with good metric characteristics of the PASE questionnaire is the reason we have included this measuring instrument into our research.

Procedure

The theoretical part, as a fundamental method, included descriptive work with reviewing relevant references and researching the domain of physical activity within the analysed age group. In order to conduct this research, we have requested a permission from the City Office for Social Services and Persons with Disabilities (Classification: 550-01/15-001/448, CASE No.: 251-17-11/24-15-2) and from individual directors of retirement homes for elderly people. Data was gathered using a structured interview method and there is an appropriate sample in this research. The study was conducted in retirement homes for the elderly in the City of Zagreb and Zagreb County. The three biggest retirement homes for the elderly in the City of Zagreb and Zagreb County were chosen. The used questionnaires had basic information about the research and an informed consent. All participants were presented with reasons for and procedures of the study. Physiotherapists conducted this research. The research procedure was implemented in accordance with the Nürnberg code and the newest review of the Helsinki Declaration. Socio-demographic data was analysed using descriptive statistics and frequency tables. The hi-square test was used for testing the statistical difference between categories (groups) in regards to the described data. Variance analysis (ANOVA) was used for testing the statistical difference between categories (groups) in regards to numerical data. Statistical testing was conducted with statistical relevance of 95& ($p < 0.05$). The statistical data is shown in graphs and tables. Statistical processing was done using the STATISTICA 6.1 StatSoft Inc., USA, 1983-2003 program.

Results

According to the results shown in Table 1, Skewness (asymmetrical distribution coefficient) and Kurtosis (distribution flatness coefficient) results signify deviations for normal distribution which is mostly visible in elderly people with neurological diseases.

When asked how often elderly people participate in sitting activities regardless of the group they belong to, it is evident that the majority of them does it frequently; between two and four hours a day, reading or watching television (see Table 2).

The differences between analysed groups in regards to evaluating the levels of physical activity using a PASE questionnaire are shown in Table 3. According to the results of this research, elderly people, regardless of the group they belong to, have a low level of assessed physical activity. According to the New England Research Institutes (NERI) organization, the result range with mean values for the population older than 65 years of age is M = 102, SD = 64.1. The BMI result range indicates a greater risk for developing cardiovascular diseases regardless of the elderly analysed group.

Table 1 Asymmetrical distribution and distribution flatness coefficients
Tablica 1. Asimetrična raspodjela te koeficijenti ravnomjernosti raspodjele

	Musculoskeletal disorders *Poremećaji mišićno-koštanog sustava*		Cardiovascular diseases *Kardiovaskularne bolesti*		Neurological disorders *Neurološki poremećaji*	
	Skewness *Iskrivljenost*	Kurtosis *Kurtoza*	Skewness *Iskrivljenost*	Kurtosis *Kurtoza*	Skewness *Iskrivljenost*	Kurtosis *Kurtoza*
BMI	0.331	-0.594	1.256	2.685	2.863	10.607
PASE total/*ukupno*	0.992	0.801	0.691	0.093	2.003	7.096

Table 2 Participation of analysed groups in sitting activities during their last week
Tablica 2. Sudjelovanje analiziranih skupina u sjedećim aktivnostima u posljednjih tjedan dana

How often have you participated in sitting activities such as reading, watching television and handwork in the last seven days? *Koliko ste često sudjelovali u aktivnostima sjedenja poput čitanja, gledanja televizije te ručnog rada posljednjih sedam dana?*				
	Musculoskeletal disorders *Poremećaji mišićno-koštanog sustava*	Cardiovascular diseases *Kardiovaskularne bolesti*	Neurological disorders *Neurološki poremećaji*	Total *Sve-ukupno*
Never *Nikada*	0	1	0	1
%	0.00%	2.86%	0.00%	
Seldom *Rijetko*	3	1	3	7
%	8.82%	2.86%	9.68%	
Sometimes *Ponekad*	6	7	5	18
%	17.65%	20.00%	16.13%	
Often *Često*	25	26	23	74
%	73.53%	74.29%	74.19%	
Total *Sveukupno*	34	35	31	100
What were does activities? / *Što su bile te aktivnosti?*				
	Musculoskeletal disorders *Poremećaji mišićno-koštanog sustava*	Cardiovascular diseases *Kardiovaskularne bolesti*	Neurological disorders *Neurološki poremećaji*	Total *Sve-ukupno*
Does not partake *Ne sudjeluju*	0	1	0	1
%	0.00%	2.86%	0.00%	
TV, reading *TV, čitanje*	21	19	20	60
%	61.76%	54.29%	64.52%	
Reading, writing *Čitanje, pisanje*	0	1	0	1
%	0.00%	2.86%	0.00%	
Tv, Internet *TV, internet*	0	0	1	1
%	0.00%	0.00%	3.23%	
Total *Sveukupno*	34	35	31	100
On average, how many hours a day have you spent partaking in such sitting activities? *Koliko u prosjeku potrošite sati dnevno u sjedećim aktivnostima?*				
	Musculoskeletal disorders *Poremećaji mišićno-koštanog sustava*	Cardiovascular diseases *Kardiovaskularne bolesti*	Neurological disorders *Neurološki poremećaji*	Total *Sve-ukupno*
Does not partake *Ne sudjeluje*	0	1	0	1
%	0.00%	2.86%	0.00%	
Less than 1 hour *Manje od 1 sata*	6	6	5	17

%	17.65%	17.14%	16.13%	
Between 1 and 2 hours/*Između 1 i 2 sata*	9	6	11	26
%	26.47%	17.14%	35.48%	
Between 2 and 4 hours/*Između 2 i 4 sata*	12	20	10	42
%	35.29%	57.14%	32.26%	
More than 4 hours *Više od 4 sata*	7	2	5	14
%	20.59%	5.71%	16.13%	
Totals *Sveukupno*	34	35	31	100

Table 3 Level of total physical activity during their last week obtained using a PASE Q and BMI on analysed groups
Tablica 3. Razina ukupne tjelesne aktivnosti tijekom posljednjih tjedan dana dobivena pomoću PASE Q i BMI kod analiziranih skupina

Musculoskeletal disorders / *Poremećaji mišićno-koštanog sustava*			
	Mean *Prosječno*	Median *Srednje*	Standard Deviation *Standardna devijacija*
BMI	26.820	26.871	3.574
PASE total *PASE sveukupno*	50.906	45.075	40.385
Cardiovascular diseases / *Kardiovaskularne bolesti*			
	Mean *Prosječno*	Median *Srednje*	Standard Deviation *Standardna devijacija*
BMI	25.787	25.335	3.631
PASE total *PASE sveukupno*	50.833	39.890	32.477
Neurological disorders / *Neurološki poremećaji*			
	Mean *Prosječno*	Median *Srednje*	Standard Deviation *Standardna devijacija*
BMI	26.627	25.712	4.796
PASE total *PASE sveukupno*	44.372	36.130	30.091

According to the results obtained with this research (see Figures 1 and 2), the hi-square test shows that there is no statistically significant difference between the analysed groups in regards to the sitting activity ($\chi^2 = 3.336$; df = 6; p = 0.766) on a weekly basis and sitting activity in regards to its duration in hours ($\chi^2 = 9.857$; df = 8; p = 0.275).

For the purposes of assessing differences between analysed groups in regards to the BMI index and total PASE questionnaire score, a 2x2 two-way variance analysis (ANOVA) was applied. ANOVA shows that there is no statistically significant difference between groups regarding BMI (F = 0.646; p = 0.527) and the level of physical activity (F = 0.375; p = 0.688) the data of which is shown in Figures 3 and 4.

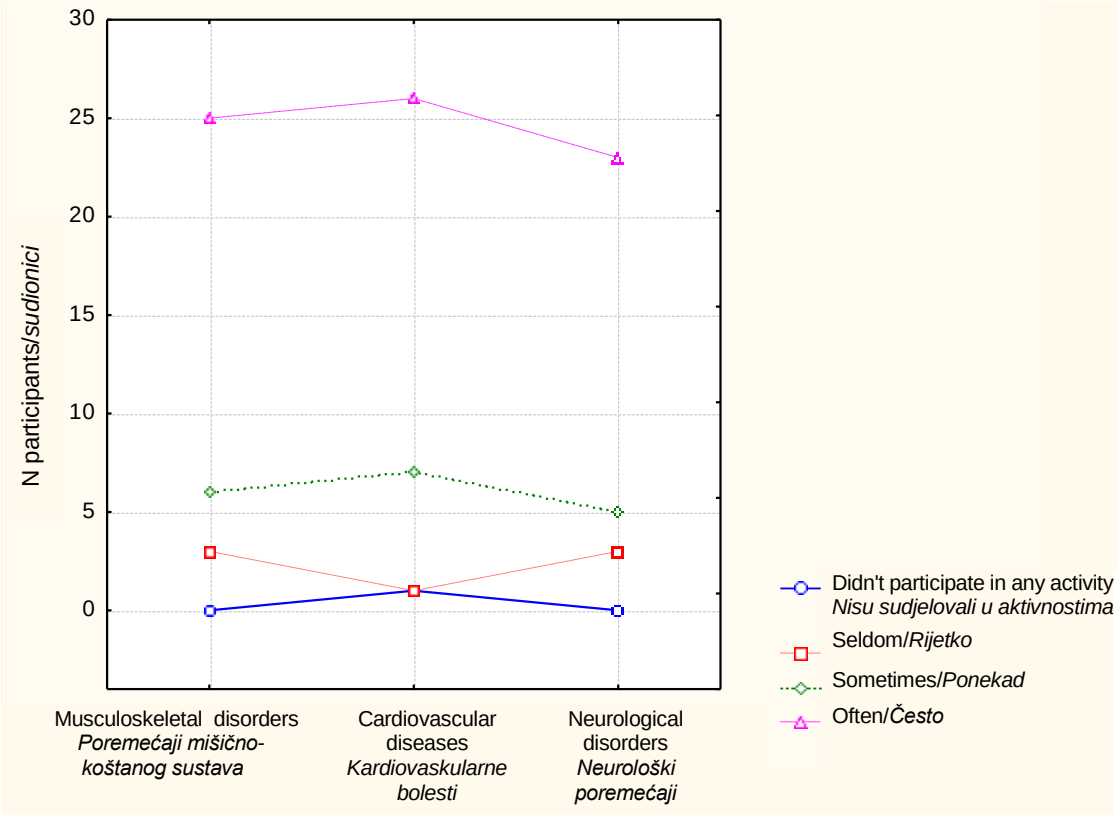


Figure 1 Differences between analysed groups in regards to assessing the sitting activity during their last week
Slika 1. Razlike između analiziranih skupina u odnosu na procjenu sjedećih aktivnosti u proteklom tjednu

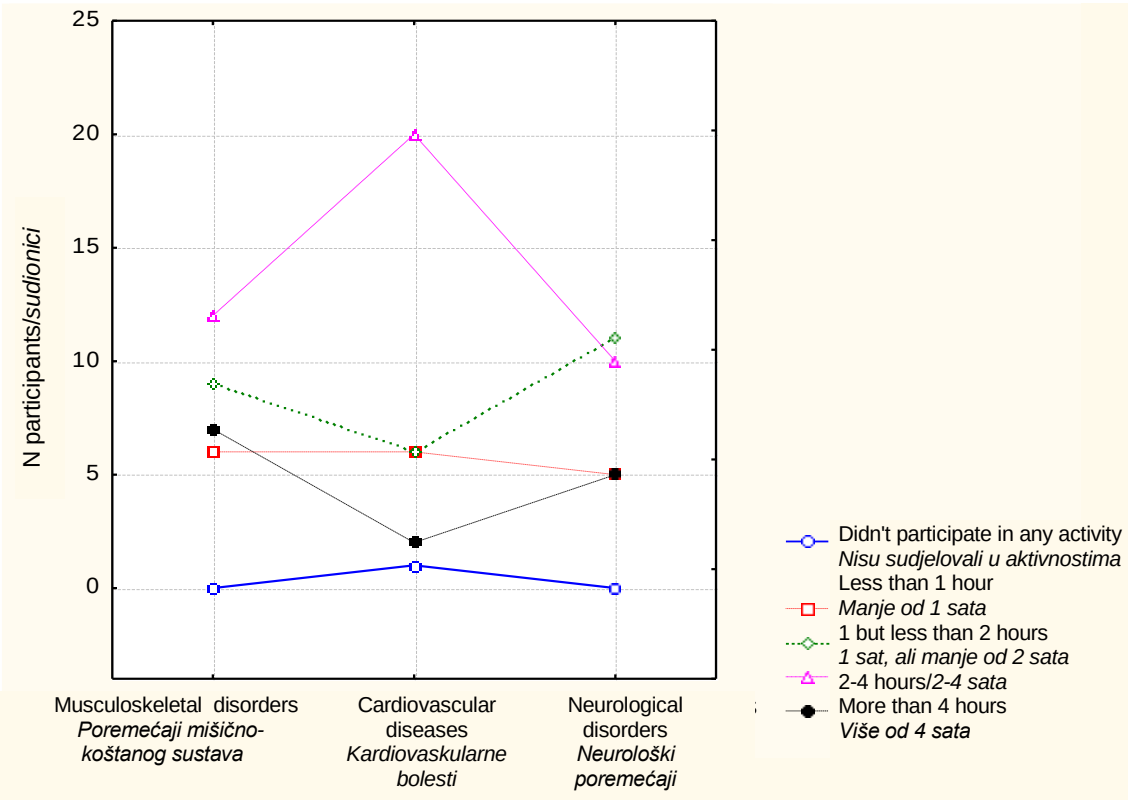


Figure 2 Differences between analysed groups in regards to assessing the sitting activity during their last week according to its duration
Slika 2. Razlike između analiziranih skupina u odnosu na procjenu sjedećih aktivnosti u proteklom tjednu prema trajanju

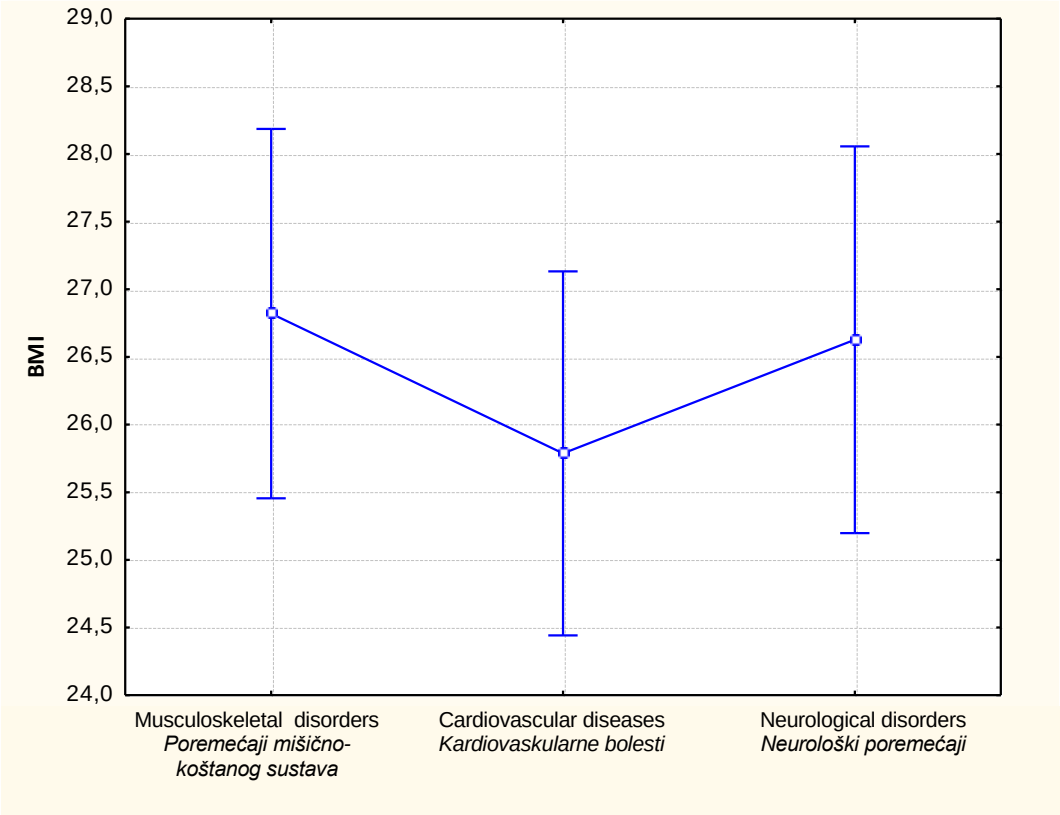


Figure 3 Testing the statistical difference between groups in regards to BMI
Slika 3. Testiranje statističkih razlika između skupina u odnosu na BMI

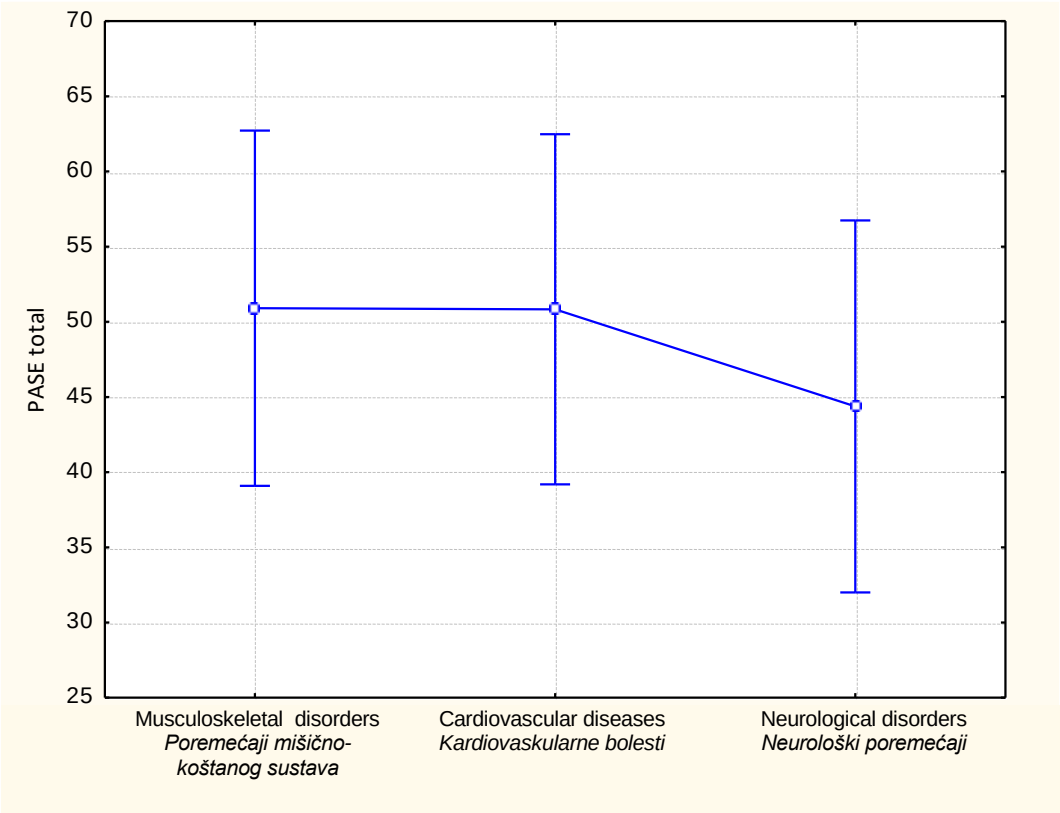


Figure 4 Testing the statistical difference between groups regarding the total PASE score during their last week
Slika 4. Testiranje statističkih razlika između skupina u odnosu na sveukupan PASE uspjeh u proteklom tjednu

Discussion

The majority of elderly people practise a sitting lifestyle which is confirmed by the results of this study. They have a low physical activity evaluation in accordance to the NERI range and, at the same time, an increased BMI, which is present across all observed groups. In the results, you can find that the variables BMI and total PASE have negative correlations. These are key starting points for developing desired interventions for including elderly people and their participation in organized physical activity with a diet that is adjusted to their lowered energy needs. An individual geronto-logical biopsychosocial approach is a key method in preventing negative behaviours in people of an advanced age, and it enables timely and appropriate geriatric medical interventions.[8] A scientifically certified and integral approach to healthcare of the elderly is crucial in order to ensure all the necessary measures and procedures, as well as to enable improving all the aspects of health and social-care ranging from geroprophylaxis, diagnosing, treatments and rehabilitation (physical, psychological and social) of sick and functionally disabled older persons.[9] An interdisciplinary approach to healthcare of the elderly efficiently ensures preserving their functional ability and active and healthy aging.[10]

Despite beneficiaries of retirement homes having an organized physical activity within the frameworks of corrective gymnastics, they still have a low total PASE score in all three groups according to the results of this study. The results obtained in this study show that PASE Q does not distinguish total physical activity and sitting activity in regards to its duration between groups. In the results you can find that one elderly did not participate in the sitting activity during the examined weekend because of his medical condition. The data obtained by this research is also supported by Duraković[11] who in his work reports that only every sixth person partakes in recreational physical activity and, on average women do so twice as rarely.

Choosing the most efficient method for assessing physical activity in elderly people is the responsibility of the researcher whose choice of method must comply to criteria of preciseness and measuring economic effectiveness. There are several questionnaires developed specifically for assessing physical activity in elderly people and some of those are: APAFOP questionnaire, CHAMPS questionnaire, modified Baecke questionnaire for elderly people; PAQE questionnaire, PAR questionnaire, PASE questionnaire, Saint-Etienne questionnaire on physical activity; QAPSE questionnaire, International Questionnaire on Physical Activity; IPAQ, International Questionnaire on Physical Activity in Elderly People, IPAQ-E, OA-ESI questionnaire, Yale method of evaluating physical activity; YPAS questionnaire and Zutphen questionnaire.[12-16]

The PASE questionnaire for assessing physical activity in the said age group was used in this study. The PASE questionnaire was developed by Washburn et al., and it is based on reviewing over 40 publications, as well as the results obtained by the pilot-testing of the questionnaire.[17] PASE was developed as a short questionnaire with 10 questions used for evaluating physical activity of participants in the domains of working activities, leisure time and household chores on a weekly basis. The final result of the PASE activity is obtained by multiplying the time that a participant has spent doing an activity (hour/week) with a separate question regarding the time spent in a sitting activity that is not included in the total PASE result. According to the results of this study, there was no statistically significant differences in all three observed groups in the domain of physical activity, BMI and sitting activity.

The majority of already existing questionnaires for assessing physical activity in elderly people was developed from a perspective that is based on energy consumption (MET result) and they evaluate the activity with a certain level of intensity. The total score obtained with a questionnaire vastly depends on the points that directly refer only to activities of greater energy consumption which leads to a specific and narrow viewpoint on physical activity that elderly people partake in and that can create an effect which omits physical activity of lower intensity. Research also confirms that the time spent doing an activity of moderate or high intensity does not accurately represent the total amount of physical activity and especially so with elderly people. Moreover, sitting behaviour has emerged as a separate risk factor to health and as a factor that shows how much an elderly person is active or inactive. In most questionnaires, it is observed as a separate domain whose points are not included in ascertaining the level of physical activity.[18]

The generalization of the results obtained with this study is limited to elderly people in a metropolitan area and in order to generalize the data, studies should also include residents of rural areas. In order to question the metric characteristics of the Croatian PASE questionnaire, it is necessary to conduct the evaluation of physical activity using a pedometer or an accelerometer. It is also needed to include additional variables that will contribute to better differentiating between participants such as using medication therapy, the time passed since having established a diagnosis and frequency of medical supervision. Practical work

values are the specificity or participant sample that belong to the elderly population and who are beneficiaries of institutionalized care. Working advantages are using a quota sample which resulted in each observed category having a relatively equal number of participants.

Conclusion

In accordance with the established goals of this research, the majority of elderly people practices a sitting lifestyle with a negative correlation between BMI and total PASE questionnaire result regardless of the observed group. This research enables developing desired interventions related to promoting physical activity in elderly people, as well as guidelines for designing new methods of monitoring and measuring physical activity of the said age group. One of the strategies to achieve a healthy and active lifestyle is including elderly people in organized forms of physical activity with a goal of encouraging health. In further research, it is needed to design measuring instruments for assessing physical activity in elderly people that would enable defining limiting factors for including this age group in the investigated domain in an easy and precise way with a clearly defined procedure for calculating and interpreting results.

References

1. WHO Active Ageing: A Policy Framework; 2018. Dostupno na adresi: http://www.who.int/ageing/publications/active_ageing/en/ (06/2018)
2. Močnik A, Neuberg M, Canjuga I. Tjelesna aktivnost starijih osoba smještenih u stacionarnim ustanovama. Technical journal 2015;9:112-19.
3. Centers for Disease Control Behavioral Risk Factor Surveillance System; Prevalence for Data: Physical Activity, Nationwide. 2007.
4. Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar". Gerontološko-javnozdravstveni pokazatelji osoba starije životne dobi: Zdravstveno-statistički ljetopis grada Zagreba za 2017. Godinu, Zagreb, 2018.
5. Mišigoj–Duraković M, Sorić M, Duraković Z. Anthropometry in cardio-metabolic risk assessment. Arh Hig Rada Toksikol 2014;65:19-27.
6. The World Health Organization in the European Region. Dostupno na adresi: http://www.euro.who.int/en/about-us/organization Datum pristupa informaciji: 15.7.2019.
7. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The physical activity scale for the elderly (PASE): development and evaluation. J Clin Epidemiol 1993;46:153-62.
8. Tomasović Mrčela N, Tomek-Roksandić S, Šostar Z, i sur. Razlike između fiziološkog i bolesnog starenja – osnove za gerontološku rehabilitaciju. Fizikalna i rehabilitacijska medicina 2016;28:56-67.
9. Tomek-Roksandić S, Perko G, Mihok D, i sur. Gerontološki centri 2004.: zagrebački model uspješne prakse za starije ljude, Zagreb: Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba, Centar za gerontologiju, 2005.
10. Tomek-Roksandić S, Mimica N, Kušan Jukić M, i sur. Alzheimerova bolest i druge demencije: Rano otkrivanje i zaštita zdravlja. Zagreb: Medicinska naklada, 2017.
11. Duraković Z. i suradnici. Gerijatrija medicina starije dobi. C.T. Zagreb: Poslovne informacije d.o.o., 2007.
12. Welk GJ. Physical activity assessments for health-related research. Human Kinetics Publishers, Inc. 2002.
13. Washburn RA, Jette AM, Janney CA. Using age-neutral physical activity questionnaires in research with the elderly. Journal of Aging & Health 1990; 2: 341-356.
14. Bonnefoy M, Normand S, Pachiaudi C, Lacour JR, Laville M, Kostka T. Simultaneous validation of ten physical activity questionnaires in older men: A doubly labeled water study. J Am Geriatr Soc 2001; 49:28-35.
15. Richardson MT, Ochoa P, Wang MQ. Accuracy and repeatability of the Yale physical activity survey in assessing physical activity of older adults. Percept Mot Skills 2001;93:163-177.
16. Król-Zielińska M, Ciekot M. Assessing physical activity in the elderly: a comparative study of most popular questionnaires. Trends in Sport Sciences 2015;3:133-44.
17. Campbell, CM. Methods of physical activity assessment in older adults. Iowa State University Capstones, Theses and Dissertations, Iowa State University. 2012.
18. Eckert K, Lange M. Comparison of physical activity questionnaires for the elderly with the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) – an analysis of content. Eckert and Lange BMC Public Health 2015;15:249.

Stručni članak
Professional paper

ISSN 1848-817X
Coden: MEJAD6 50 (2020) 4

Kontroverze sindroma vratne vrtoglavice

Controversies of the cervicogenic dizziness syndrome

Siniša Maslovara, Anamarija Šestak, Nikolina Ljubičić Marković, Olivera Čejić, Karmela Maslovara, Tihana Mendeš, Tamara Kopf*

Sažetak

Otkada su po prvi put spomenute i opisane, pa sve do danas, vratne vrtoglavice imaju svoje zagovornike i oponente, a vjerojatno će i ubuduće ostati polemička tema, sve dok se ne riješi pitanje pouzdanih dijagnostičkih testova i konsenzusom uspostave valjani kliničko-dijagnostički kriteriji. Premda postoje različite teorije o mehanizmu koji povezuje vrtoglavice s vratnim simptomima, još uvijek nemamo jasne i općeprihvaćene patofiziološke potpore ovom fenomenu. Suvremenom vestibularnom dijagnostikom se kod više od 90% ovakvih bolesnika dobije neki drugi uzrok poremećaja ravnoteže. Brojna klinička zapažanja, anatomsko-fiziološke i epidemiološke studije sugeriraju povezanost bola u vratu i općenito vratnih simptoma s vrtoglavicom, pa bi ovu činjenicu trebalo s punim uvažavanjem uzeti u obzir pri diferencijalno-dijagnostičkom razmatranju. Konačnu dijagnozu vratne vrtoglavice trebalo bi postaviti bolesnicima s bolom i otežanom pokretljivošću u vratu, kojima smo isključili sve ostale moguće uzroke vrtoglavice i kojima je usto liječenje dovelo do značajnog poboljšanja, kako vratnih, tako i simptoma poremećaja ravnoteže. Nju potkrjepljuje i kratko vrijeme proteklo od ozljede vrata do pojave simptoma vrtoglavice, pozitivan nalaz testa torzije vratne kralježnice i patološki nalaz MR-a gornjega dijela vratne kralježnice. Liječenje vratne vrtoglavice ne bi smjelo biti uskraćeno niti jednom bolesniku jer rasprava o postojanju ili nepostojanju vratnih vrtoglavica i mehanizmu njihova nastanka ima samo akademski, a gotovo nikakav praktični značaj. Pritom treba istaknuti da se kod većine bolesnika dobri rezultati postižu liječenjem metodama fizikalne terapije, posebice manualne, dok farmakoterapija i vestibularna rehabilitacija ne dovode do značajnijega poboljšanja.

Ključne riječi: cervikogena vrtoglavica, patofiziologija, dijagnostički testovi, diferencijalna dijagnoza, klinička slika, liječenje

Summary

From the time first mentioned and described to this day, cervicogenic dizziness has its proponents and opponents, and it is likely that it will remain a controversial topic until reliable clinical tests are resolved and consensus-based, clinical-diagnostic criteria are established. Although there are different theories about a mechanism that relates vertigo to the neck symptoms, we still do not have clear and generally accepted pathophysiological support for this phenomenon. With modern vestibular diagnostics, more than 90% of these patients have some other cause of balance disorders. Numerous clinical observations, anatomical-physiological, and epidemiological studies suggest a correlation between the neck pain and the neck symptoms in general, with dizziness, and this fact should be fully taken into account in differential diagnostic considerations. A definitive diagnosis of cervicogenic dizziness should be discerned in patients with pain and impaired mobility in the neck, out of which we have excluded all other possible causes of dizziness and which have demonstrated a significant improvement in both neck and balance symptoms

* **Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku,** Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo (izv. prof. dr. sc. Siniša Maslovara, dr. med.); Medicinski fakultet (dr.sc. Tihana Mendeš, dr. med.), **Nacionalna memorijalna bolnica Vukovar,** Poliklinika za otorinolaringologiju (izv. prof. dr. sc. Siniša Maslovara, dr. med.; Nikolina Ljubičić Marković, dr. med.; Olivera Čejić, dipl. phys.; Karmela Maslovara, dipl. med. techn.); Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju (Nikolina Ljubičić Marković, dr. med.), **Klinički bolnički centar Osijek,** Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (dr. sc. Tihana Mendeš, dr. med.; Tamara Kopf, mag. psych.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Siniša Maslovara, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Crkvena ul. 21, 31000 Osijek. Telefon: +385 32 452 040; E-mail: sinisamaslovara@yahoo.com

Primljeno/*Received* 2020-04-29; Ispravljeno/*Revised* 2020-05-21; Prihvaćeno/*Accepted* 2020-05-28

subsequent to a therapy. It is additionally supported by the short time elapsed from the neck injury to the onset of dizziness, the positive finding of a cervical neck torsion test, and a pathological finding of MR of the upper cervical spine. The treatment of cervical dizziness should not be denied to any patient since a discussion of the existence or nonexistence of cervical dizziness and the mechanism of their occurrence is of academic and almost no practical importance. It should be emphasized that in most patients favorable results are achieved by a treatment with physical therapy methods, especially the manual ones, while pharmacotherapy and vestibular rehabilitation do not lead to significant improvements.

Key words: cervicogenic dizziness, pathophysiology, diagnostic tests, differential diagnosis, clinical picture, treatment

Med Jad 2020;50(4):303-310

Uvod

Poznato je da proprioceptivni signali iz vrata imaju značajnu ulogu u održavanju ravnoteže. Prema Wrysleyu, sindrom vratne vrtoglavice (eng. *proprioceptive vertigo, cervicogenic vertigo, cervical dizziness*) karakterizira vrtoglavica povezana s određenim položajem vrata neovisnim o gravitaciji, uz odsustvo bilo kojega drugog vestibularnog poremećaja.[1] S obzirom na to da se vrtoglavica kružnoga tipa (eng. *vertigo*) u slučajevima vratne vrtoglavice doista rijetko primjećuje, danas je u anglosaskoj literaturi uvriježeni naziv *cervical (cervicogenic) dizziness,* koji uključuje sve moguće oblike poremećaja ravnoteže povezane s bolom i otežanim pokretima u vratu, osim kružne vrtoglavice.

Još od 1865. godine, kada je Claude Bernard opisao poremećaj ravnoteže izazvan presijecanjem vratnoga mišića psa[2] i prvoga navođenja pojma vratne vrtoglavice (eng. *cervical vertigo*) kao zasebnoga entiteta od strane Ryana i Copea 1955. godine,[3] pa sve do danas, predmet je stalnih rasprava.[4] Tvrdnju protivnika ideje o vratnoj vrtoglavici kao zasebnome entitetu, kako „vratne vrtoglavice uopće ne postoje“, vrlo je teško braniti, jer vrtoglavice povezane s bolovima, otežanom pokretljivošću i položajem vrata, u stvarnome životu dosta često koegzistiraju. To istovremeno ne mora značiti da su poremećaji u vratu i njihovi simptomi uvijek neposredni uzrok vrtoglavice. Prije nego se poremećaji ravnoteže u obliku ataksije, nesigurnosti i nestabilnosti povežu s vratnim simptomima, treba odbaciti sve moguće vestibularne, središnje i funkcionalne uzroke ovih poremećaja.[5,6] Ova i inače vrlo polemička tema postaje to još više u svjetlu nepostojanja niti jednoga karakterističnog i specifičnog dijagnostičkog pokazatelja, kao niti općeprihvaćenih kliničko-dijagnostičkih kriterija,[7] a što je još mnogo važnije, niti konsenzusa o učinkovitome načinu liječenja. Uvidom u brojne do sada objavljene kliničke studije o vratnoj vrtoglavici, može se reći da gotovo sve imaju sljedeće nedostatke: 1) nemogućnost potvrde dijagnoze, 2) nedostatak specifičnih laboratorijskih testova i 3) neobjašnjivi raskorak između bolesnika s jakim bolom u vratu, bez simptoma vrtoglavice, i bolesnika s vrlo teškom vrtoglavicom i tek blagim ili umjerenim bolovima u predjelu vrata. Nedostatak specifičnih dijagnostičkih testova ne znači istovremeno i da vratna vrtoglavica ne postoji, jer slična je situacija i s vestibularnom migrenom i perzistentno posturalno-percepcijskim poremećajem, čija se dijagnoza postavlja samo na osnovi konsenzusom uspostavljenih kliničko-dijagnostičkih kriterija.

Patofiziologija

Postoji patofiziološka osnova za nastanak ovakvih poremećaja, a isto tako i mnoštvo kliničkih zapažanja o vrtoglavicama povezanim s pokretima vrata i bolom u vratu, pa bi se vratne vrtoglavice u ovakvim situacijama, bez obzira na sve akademske rasprave i nedoumice, u najmanju ruku trebalo ozbiljno uzeti u diferencijalno-dijagnostičko razmatranje. Više je različitih patofizioloških mehanizama koji mogu dovesti do vratne vrtoglavice.

Prvi od njih je poremećaj u dotoku proprioceptivnih informacija, koje iz oštećenih zglobnih proprioceptora gornjega dijela vrata putuju u vestibularne jezgre.[3,8] Poznato je da je propriocepcija osobito razvijena u gornjem dijelu vrata, tako da su vratni zigoapofizni (fasetni) zglobovi najgušće inervirani od svih kralježničnih zglobova,[9] a kapsule prvih triju vratnih kralježaka sadrže 50% svih vratnih proprioceptora. Vrlo su značajni i mehanoreceptori smješteni u dubokoj muskulaturi i kralježnici gornjega dijela vrata.[10,11] Vratne vrtoglavice najčešće nastaju kao posljedica degeneracijskih promjena ili različitih ozljeda, kao što je trzajna ozljeda (eng. *whiplash injury*) na vratnoj kralježnici i strukturama vezanima uz nju. Trzajna ozljeda vrata najčešće je prouzročena prometnim nesrećama s udarom u stražnji kraj vozila, pri čemu nastupi nagla i snažna fleksija-ekstenzija nefiksiranoga vrata u odnosu na tijelo fiksirano sigurnosnim pojasom. Trzajne ozljede imaju veliko legalno-medicinsko značenje zbog sve većega broja prometnih nesreća i velikoga broja opravdanih i neopravdanih odštetnih zahtjeva vezanih uz njih, a iskusi ih oko 0,1% opće populacije.[12] Vrtoglavice

nastale nakon trzajnih ozljeda vrata su dosta česta pojava i javljaju se u 73% ozlijeđenih.[13] One dovode do prolazne ili trajno smanjene opskrbe SŽS-a i labirinata krvlju putem vratnih arterija, pri čemu su na stanje hipoksije najosjetljivije vestibularne jezgre. Asimetričan dotok krvi kroz vertebralne arterije nakon trzajne ozljede vrata može se dobro dokumentirati suvremenim metodama MR-a.[14] Dosta rijetko trzajne ozljede mogu dovesti i do pojave odložene disekcije vertebralne arterije. Isto tako, pri određenim pokretima vrata, zbog pritiska na stražnje spinalne korijene prvih triju vratnih kralježaka, javlja se pogrešan, ponekad potpuno odsutan dotok podataka iz osjetila za duboki senzibilitet. Trzajne ozljede vrata, pored manjega utjecaja na okulomotorni sustav, mogu dovesti i do poremećaja posturalne kontrole.[15] Međutim, naša percepcija okretanja glave i njezinoga položaja u prostoru ne ovisi samo o podacima koji u spacio-cepcijski sustav dolaze od vratnih proprioceptora, već i iz drugih osjetilnih sustava. Podraživanje vestibularnoga i vizualnog sustava dovodi do vrlo jasne i klinički izražene vrtoglavice, nestabilnosti, dezorijentiranosti i sl., što nije baš jednostavno izazvati isključivo podraživanjem proprioceptora vrata. Zbog toga se u ovome slučaju o pravoj vratnoj vrtoglavici može govoriti samo u izuzetno rijetkim slučajevima.

Drugi hipotetički mehanizam nastanka vratne vrtoglavice jest smanjena cirkulacija u vertebro-bazilarnome slivu zbog sindroma stražnjega vratnog simpatikusa (Barré-Lieouov sindrom), koji nastaje njegovom kompresijom od strane degenerativno promijenjenih intervertebralnih diskova u gornjem dijelu vratne kralježnice pri određenim položajima i pokretima vrata, što za posljedicu ima vazo-konstrikciju u unutrašnjoj slušnoj arteriji i smanjeni dotok krvi u osjetljive strukture labirinta.[16] Malo je dokaza koji podupiru ovu hipotezu, a s druge je strane intrakranijalna cirkulacija kontrolirana potpuno neovisno od vratnoga simpatikusa.

Treći mehanizam jest privremeno ili trajno smanjeni protok krvi kroz vertebralne arterije pri rotaciji vrata, kod sindroma lovaca lukom (eng. *bow-hunter syndrome*), zbog kompresije osteofitima poprečnih nastavaka vratnih kralježaka, najčešće na razini C1 i C2.[17] Sindrom lovaca lukom se može potvrditi jedino dinamičkom CT angiografijom mozga, koja se uglavnom ne izvodi zbog potrebe relativno velikoga ozračenja i velike količine potrebnoga kontrasta. Ovdje se preporučuje kirurško liječenje, ali o njemu treba dobro razmisliti, s obzirom na to da velik broj osoba potpuno dobro funkcionira i bez jedne vertebralne arterije (kao i sam prvi autor ovoga teksta), pa cijeli koncept postaje dosta problematičan.

Povezanost migrene i vrtoglavice dobro je poznata i u literaturi detaljno opisana.[18-21] Zbog vrlo čestoga preklapanja simptoma bolnosti i otežane pokretljivosti u vratu i vrtoglavica vezanih uz migrenu, Yacovino i Hain su 2013. godine predložili još jedan hipotetski patofiziološki mehanizam za nastanak vratne vrtoglavice, nazvavši ga vratnom vrtoglavicom povezanom s migrenom (eng. *cervicogenic-related dizziness*), pokušavajući tako objasniti zašto svi bolesnici s navedenim vratnim simptomima nemaju vrtoglavicu.[22] Zbog postojanja brojnih povratnih veza između trigeminalnih i vestibularnih jezgara, u vrijeme napadaja migrene omogućen je utjecaj vestibularnih signala na trigeminalne puteve, a slično tome signali koji dolaze iz vrata putem trigeminalnoga živca mogu pojačati migrenu i tako izazvati vratnu vrtoglavicu. Premda je koncept dosta dubiozan, njime se mogu objasniti slučajevi zajedničke prezentacije vestibularne migrene sa simptomima bolnosti i otežane pokretljivosti u vratu.

Klinička slika

Kliničkom slikom vratne vrtoglavice dominira poremećaj ravnoteže u vidu nesigurnosti, nestabilnosti i dezorijentiranosti, praćen bolom u vratu i smanjenim opsegom pokreta vrata, a ponekad i glavoboljom.[1,23] Vrtoglavice koje uglavnom nisu kružnoga tipa, javljaju se u ponovljenim napadajima u trajanju od nekoliko minuta do nekoliko sati, praćene bolnošću i ograničenim pokretima u vratu, a vrlo često i znacima ishemije moždanoga debla i labirinta: glavoboljom, mučninom, povraćanjem, šumom u uhu i oslabljenim sluhom, poremećajem funkcije mišića lica, promuklošću i dr. Sluh je uglavnom očuvan, ali se može javiti bol u uhu zbog senzoričkih vlakana koja se za uho odvajaju iz gornjega dijela kralježnične moždine.

Dijagnoza

Dijagnostički pristup trebao bi u obzir uzimati vrtoglavice povezane s bolom u vratu koji se pojavio neposredno prije ili u kratkome vremenskom razmaku nakon vrtoglavice, dok je to u ostalim slučajevima puno manje vjerojatno, ali ne i nemoguće, kao u slučaju izolirane vaskularne etiologije. Zbog toga se dijagnoza vratne vrtoglavice danas najčešće postavlja *per exclusionem* i *ex juvantibus*, i to tako što prvo isključimo one uzroke koji mogu maskirati kliničku sliku vratne vrtoglavice a najlakše ih je dijagnosticirati (neuronitis vestibularnog živca kaloričkim testom, BPPV položavajućim pokusima, Ménièreovu bolest audiološkom obradom i, posebno, vestibularnu migrenu na osnovi nedavno konsenzusom uspostavljenih

kliničko-dijagnostičkih kriterija), pa se u razmatranje uzme samo one slučajeve u kojima je liječenje cervikalne boli ili disfunkcije dovelo i do poboljšanja simptoma vrtoglavice.[24-26]

Nakon što isključi ostale uzroke vrtoglavice, kliničar bi trebao ispitati vratnu kralježnicu pomoću dvaju kliničkih testova. Prvi od njih je test vratnoga nistagmusa ili test torzije vratne kralježnice (eng. *cervical neck torsion test*). Izvodi se tako da ispitivač stoji iza bolesnika držeći mu glavu u stabilnome orto-položaju, kako bi se uklonili vestibularni podražaji (Slika 1a).

Slika 1a: Test torzije vratne kralježnice (eng. *cervical neck torsion test*) – tijelo i glava ispitanika u orto-položaju
Figure 1a: Examinee body and neck in ortho position

Bolesniku koji sjedi na okretnoj stolici, tijelo se okreće na jednu stranu za 45 - 90° i ostaje tako 30 - 40 s (Slika 1b), a zatim se vraća u početni orto-položaj. Ovo se zatim ponovi na suprotnu stranu (Slika 1c). Zadržavanje od 30 - 40 s u krajnjem položaju potrebno je kako bi se uspostavili mehanizmi nužni za nastanak ishemije u labirintu i SŽS-u.[27] Test se smatra pozitivnim ako se u bilo kojem od četiriju položaja (orto, krajnje desni, orto, krajnje lijevi) pojavi nistagmus brzine > 2°/s. Nistagmus je u pravilu kratkotrajan (u sekundama) kod hiperaktivnosti vratnih proprioceptora, a dugotrajniji (u minutama) kod krvožilnih poremećaja.[28] Pojavu ovakvoga nistagmusa ne možemo uzeti kao specifični znak vratne vrtoglavice, već tijekom izvođenja testa pažnju više treba posvetiti pronalaženju eventualnih simptoma vrtoglavice. Treba reći da postoje različite modifikacije ovoga testa.[29-31] Dapače, i onda kada se utvrdi kako je vrtoglavica nekoga drugog podrijetla, ne treba potpuno odbaciti vratnu disfunkciju kao doprinoseći čimbenik.[4]

Slika 1b: Test torzije vratne kralježnice (eng. *cervical neck torsion test*) – tijelo okrenuto u desnu stranu za 45-90°, uz zadržavanje od 30-40 s, a glava ispitanika i dalje fiksirana u orto-položaju, kako bi se izbjegao vestibularni podražaj
Figure 1b: Body turned right by 45-90° and maintaining 30-40 s, while the examinee head is further fixed at ortho position in order to prevent vestibular stimulus

Slično opisanoj metodi, pomoću videonistagmografskih (VNG) naočala može se učiniti test vertebralnih arterija (eng. *vertebral artery test* – VAT), koji se izvodi tako da je tijelo fiksirano u uspravnome stavu, dok se glava postavlja u krajnji lijevi i krajnje desni položaj, gdje ostaje oko 30 s, a kao klinički značajan uzima se nistagmus male brzine, 1 - 5°/s, usmjeren na stranu rotacije glave. Naziv VAT i nije baš najsretnije odabran jer je patofiziološki mehanizam za nastanak nistagmusa pri izvedbi ovoga testa raznolik, a najčešće je riječ o protruziji intervertebralnoga diska koji pritišće spinalni kanal. U slučaju vaskularnoga uzroka, nistagmus je obično puno jače izražen.

Drugi klinički test za ispitivanje stanja vratne kralježnice jest test premještanja vratne kralježnice (eng. *cervical relocation test*). Izvodi se tako da se bolesniku, koji je okrenut zidu od kojega je udaljen 90 cm, na glavu postavi laserski pokazivač, koji treba usmjeriti prema meti obilježenoj na zidu.

Slika 1c: Test torzije vratne kralježnice (eng. *cervical neck torsion test*) – nakon povratka tijela iz desnog položaja i zadržavanja 30-40 s u orto-položaju, ono se okreće u lijevu stranu za 45-90°, uz zadržavanje od 30-40 s, dok je glava ispitanika još uvijek fiksirana u orto-položaju

Figure 1c: In returning the body from right position and maintaining 30-40 s in ortho position it trunks towards the left side by 45-90° maintaining 30-40 s while the examinees's head continues to be fixed in ortho position

Zatim se bolesnika zamoli da zatvori oči, glavu postavi desno, lijevo, u fleksiju i ekstenziju i da pri povratku iz svakoga od ovih položaja pokazivač ponovo postavi na metu. Srednja vrijednost udaljenosti od mete do pokazane točke (pogreška) mjera je uspjeha za ovaj test. Vrijednost > 4,5° nam govori o neadekvatnoj sposobnosti premještanja vrata. Modifikacija ovoga testa izvodi se pomoću potpuno neprozirnih naočala s malim otvorom u sredini. Bolesnika se zamoli da kroz taj mali otvor fiksira oznaku na zidu ispred sebe i zapamti ju, zatim zatvorenih očiju okrene glavu za 45° na jednu stranu i nakon toga se po sjećanju vrati u početni položaj gledajući u metu. Pritom on prima informacije o načinjenoj pogrešci, pohranjujući ih za sljedeće ispitivanje.[33]

Naravno da kliničko ispitivanje treba nadopuniti i laboratorijskim testovima, kao što su audiološko ispitivanje, vestibularni evocirani mišićni potencijali (VEMP), videonistagmografija (VNG) s posebnom pozornošću na položajne (vratne) testove, kompjuto-rizirana dinamička posturografija (CDP), koja je osobito značajna u otkrivanju simulanata i bolesnika s odštetnim interesom, i slikovne pretrage. Gledajući općenito, okulomotorni testovi su od manje pomoći u odnosu na ispitivanje posture, jer je bolest puno više karakterizirana ataksijom nego nistagmusom.[24] Međutim niti jedan od navedenih laboratorijskih testova nije specifičan za vratnu vrtoglavicu i uglavnom nam služi u isključivanju drugih etioloških mogućnosti.

U slučaju da su nakon cjelokupne dijagnostičke obrade isključeni svi drugi mogući uzroci vrtoglavice, može se postaviti dijagnoza vratne vrtoglavice. To ne znači da bolesnik ne može istovremeno imati i neki drugi uzrok poremećaja ravnoteže, bilo vestibularni (BPPV, neuronitis), bilo nevestibularni (trzajnu ozljedu vrata, potres mozga). Tada se dijagnoza vratne vrtoglavice može potvrditi dobrim odgovorom bolesnika u liječenju ovih poremećaja, dok vrtoglavica perzistira.

Diferencijalna dijagnoza

Vratne vrtoglavice u prvome redu treba razlikovati od posttraumatske vrtoglavice, osobito one nastale trzajnom ozljedom vrata, od BPPV-a i vestibularne migrene, ali ne treba smetnuti s uma niti ostale, manje učestale uzroke vrtoglavice, kao što je vestibularna paroksizmija, vrtoglavica vezana uz starenje (*presbyvertigo*) i dr. Dok se položavajuće vrtoglavice mogu vrlo jednostavno isključiti nalazom pozitivne položavajuće Dix-Hallpikeova ili *supine-roll* testa, vrlo učestale vestibularne migrene isključit ćemo nalazom karakterističnih simptoma poremećaja ravnoteže povezanih s migrenskom glavoboljom i dobrim odgovorom na njihovo profilaktičko liječenje.

U slučaju posttraumatske vrtoglavice, ona može biti posljedica, ne samo ozljede vratne kralježnice, već i ozljede uha, odnosno labirinta, kao i moždanih struktura i lezije vertebralne arterije. Bolesnici s posttraumatski poremećenom ravnotežom mogu s druge strane razviti ukočenost vratne muskulature i strah od okretanja glave, koji kod gotovo svih oblika vrtoglavice pojačava simptome. Nakon dugotrajnijega držanja vrata u prisilnom, nefiziološkom položaju može se razviti i bol u vratu, što opet može pojačati simptome osnovne vrtoglavice, stvarajući tako *circulus vitiosus*. Nakon uspostavljanja ravnoteže, ovaj začarani krug se prekida, pa se vratni simptomi, koje u ovom slučaju možemo smatrati nadgradnjom, a ne neposrednim uzrokom vrtoglavice, povlače.

Liječenje

Liječenje vratne vrtoglavice ne bi smjelo biti uskraćeno niti jednom bolesniku, a trebalo bi biti identično onome kod bolnoga vratnog sindroma, usmjereno prema kliničkome nalazu i simptomima pojedinoga bolesnika. Prema tome, rasprava o postojanju vratnih vrtoglavica i mehanizmu njihova nastanka ima samo akademsko, a gotovo nikakvo praktično značenje.[33] Liječenje vratnih vrtoglavica je kompleksno i u njemu bi, uz otorinolaringologa, trebali sudjelovati i neurolog, fizijatar, reumatolog, ortoped, traumatolog, radiolog i oftalmolog.

Primjenjuje se specifična i nespecifična farmakoterapijska antivertiginozna terapija, vestibularna rehabilitacija i fizikalna terapija. Pri svakome poremećaju ravnoteže vezanom uz bol i smanjenu pokretljivost u vratu, mogu se primijeniti vestibularne vježbe pokreta glavom, habituacijska skupina vježbi i vježbe za poboljšanje opće ravnoteže. Farmakoterapijsko liječenje miorelaksansima, blokadama fasetnih zglobova, antidepresivima i lijekovima za prevenciju vestibularne migrene, kao i vestibularna rehabilitacija, kod ovih bolesnika u pravilu ne daju zadovoljavajuće rezultate, pa liječenje treba usmjeriti prema fizijatru.

Fizikalna terapija može uključivati sljedeće: manualnu terapiju, vježbe mobilizacije vratne kralježnice, vježbe vratne propriocepcije, statičke vježbe paravertebralne vratne muskulature, elektroterapiju (transkutanu električnu nervnu stimulacija – TENS), upute o pravilnome držanju tijela i vrata, ponekad imobilizaciju mekim ili polutvrdim Schanzovim ovratnikom i krioterapiju trapeznoga mišića. Ona je vrlo uspješna kod ovih bolesnika i to na razini od oko 75%.[24] Posebnu pažnju treba usmjeriti gornjemu dijelu vratne kralježnice, označenom mjestom iz kojega dolazi najviše vratne boli i proprioceptivnih poremećaja. Može se učiniti vježba atlanto-okcipitalnoga povlačenja, tako da bolesnik leži u supinaciji, dok mu terapeut glavu pridržava vršcima prstiju postavljenima u predio gornje nuhalne linije i povlači ju fleksijom metakarpalnih zglobova ili alternativno tako da glavu pridržava dlanovima, a trakciju čini jednostavnim odmicanjem tijela od bolesnika.

Vrlo je učinkovita i vježba kojom se povećava rotacija između segmenata C1 i C2 vratne kralježnice. Bolesniku u supinaciji terapeut postavlja glavu u fleksiju i zatim ju pasivno rotira u smjeru ograničene pokretljivosti do točke najveće bezbolne pokretljivosti. Ako je fleksija donjega dijela vratne kralježnice održana, rotacija se odvija samo u gornjem dijelu. Nakon postizanja maksimalne pasivne rotacije, bolesniku se naloži da aktivno, ali nježno, glavu okrene u suprotnu stranu, pri čemu terapeut rukom stvara otpor ovom pokretu. Postupak se ponavlja nakon 10 – 15 sekundi odmora. Snaga pokreta koju bolesnik ostvaruje pri aktivnome pokretu s otporom je minimalna, a njezina se odgovarajuća veličina postiže savjetovanjem bolesniku da gleda u smjeru pokreta. Ova tehnika je analogna vrlo često korištenim tehnikama istezanja (eng. *stretching*) muskulature ekstremiteta.

Treba naglasiti da je najučinkovitija nježna manualna terapija, dok su grube manipulacije vrlo često kontraproduktivne. Kiropraktičke tretmane svakako treba izbjegavati jer ponekad mogu imati vrlo ozbiljne posljedice, kao što je moždani udar kod mlađe osobe.[34] Ponekad, na sreću rijetko, nužna je i kirurška intervencija na vratnoj kralježnici, krvnim žilama vrata ili vratnome simpatikusu.

Prognoza

Zbog nejasne definicije bolesti i nepostojanja jasnih dijagnostičkih kriterija, vrlo je malo istraživanja koja se bave prognozom vratnih vrtoglavica. Jedna od recentnih studija pokazala je da trzajne ozlijede vrata u oko 25% slučajeva prelaze u kronični oblik,[35] dok je druga, nešto ranije objavljena studija pokazala da između 14 i 42% bolesnika razvije kroničnu bol u vratu.[36] Može se reći da je prognoza vratne vrtoglavice relativno loša, ponajviše zahvaljujući sporomu oporavku vratne patologije koja je u podlozi vrtoglavice.

Zaključak

Vratne vrtoglavice i nadalje ostaju kontroverzna tema podložna polemikama jer niti danas nemamo pouzdanih i specifičnih dijagnostičkih testova kojima bismo ih dokazali niti konsenzusom uspostavljenih kliničko-dijagnostičkih kriterija, kao što je to slučaj s vestibularnom migrenom ili perzistentno posturalno-perceptivnim poremećajem. Iako postoje različite teorije o mehanizmu nastanka vratnih vrtoglavica, možemo reći da je riječ o hipotetičkim tvrdnjama i da jasne patofiziološke potpore ovom kliničkom sindromu još uvijek nemamo. Kliničkim i laboratorijskim dijagnostičkim testovima potrebno je isključiti sve druge moguće uzroke vrtoglavice kako bi se vratnu vrtoglavicu uzelo u diferencijalno-dijagnostičko razmatranje kao moguću dijagnozu, a ako se simptomi vrtoglavice, kao i vratni simptomi, poprave nakon provedenoga liječenja, možemo smatrati da je dijagnoza potvrđena. Čvrstoću ove dijagnoze može dodatno potkrijepiti podatak o kratkome vremenu

proteklom od ozlijede (posebice trzajne) do pojave vrtoglavice, nalaz pozitivnoga testa torzije vratne kralježnice (vratnoga nistagmusa) i patološki nalaz MR-a gornjega dijela vratne kralježnice.

Literatura

1. Wrisley DM, Sparto PJ, Whitney SL, Furman JM. Cervicogenic dizziness: a review of diagnosis and treatment. J Orthop Sports Phys Ther 2000;30:755-766.
2. Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris / Leipzig: J.-B. Baillère et fils /Jung-Treuttel. 1865.
3. Ryan GM, Cope S. Cervical vertigo. Lancet 1995;269:1355-8.
4. Magnusson M, Malmström EM. The conundrum of cervicogenic dizziness. Handb Clin Neurol 2016;137:365-369.
5. Brandt T. Cervical vertigo-reality or fiction?. Audiol Neurootol 1996;1:187-196.
6. Brown JJ. Cervical contributions to balance: Cervical vertigo. In: Berthoz A, Vidal PP, Graf W. Ed. The Head Neck Sensory Motor System. New York: Oxford University Press, 1992;644-647.
7. Hain TC. Cervicogenic causes of vertigo. Curr Opin Neurol 2015;28:69-73.
8. Hikosaka O, Maeda M. Cervical effects on abducens motoneurons and their interaction with vestibulo-ocular reflex. Exp Brain Res 1973;18:512-530.
9. Wyke B. Cervical articular contributions to posture and gait: their relation to senile disequilibrium. Age Ageing 1979;8:251-258.
10. Hulse M. Disequelibrium caused by a functional disturbance of the upper cervical spine, clinical aspects and differential diagnosis. Manual Med 1983;1:18-23.
11. Reid SA, Rivett DA. Manual therapy treatment of cervicogenic dizziness: a systematic review. Man Ther 2005;10:4-13.
12. Barnsley L, Lord S, Bogduk N. Whiplash injury. Pain 1994;58:283-307.
13. Takasaki H, Johnston V, Treleaven J, Pereira M, Jull G. Driving with a chronic whiplash-associated disorder: a review of patients' perspectives. Arch Phys Med Rehabil 2011;92:106-110.
14. Endo K, Ichimaru K, Komagata M, Yamamoto K. Cervical vertigo and dizziness after whiplash injury. Eur Spine J 2006;15:886-890.
15. Sterling M. A proposed new classification system for whiplash associated disorders-implications for assessment and management. Man Ther 2004;9:60-70.
16. Barre JA. Sur un syndrome sympathique cervical posterieur et sa cause fréquente, larthrite cervicale. Rev Neurol (Paris) 1926;45:1246-1248.
17. Sorensen BF. Bow hunter’s stroke. Neurosurgery 1978;2:259-261.
18. Reploeg MD, Goebel JA. Migraine-associated dizziness: patient characteristics and management options. Otol Neurotol 2002;23:364-371.
19. Maione A. Migraine-related vertigo: diagnostic criteria and prophylactic treatment. Laryngoscope 2006;116: 1782-1786.
20. Fasunla AJ, Ibekwe TS, Nwaorgu OG. Migraine-associated vertigo: A review of the pathophysiology and differential diagnosis. Int J Neurosci 2012;122:107-113.
21. Furman JM, Balaban CD. Vestibular migraine. Ann N Y Acad Sci 2015;1343:90-96.
22. Yacovino DA, Hain TC. Clinical characteristics of cervicogenic-related dizziness and vertigo. Semin Neurol 2013;33:244-255.
23. Lystad RP, Bell G, Bonnevie-Svendsen M, Carter CV. Manual therapy with and without vestibular rehabilitation for cervicogenic dizziness: a systematic review. Chiropr Man Therap 2011;19:21.
24. Karlberg M, Magnusson M, Malmström EM, Melander A, Moritz U. Postural and symptomatic improvement after physiotherapy in patients with dizziness of suspected cervical origin. Arch Phys Med Rehabil 1996;77:874-882.
25. Malmström EM, Westergren H, Fransson PA, Karlberg M, Magnusson M. Experimentally induced deep cervical muscle pain distorts head on trunk orientation [published correction appears in Eur J Appl Physiol 2013;113:2501. Eva-Maj, Malmström [corrected to Malmström, Eva-Maj]; Hans, Westergren [corrected to Westergren, Hans]; Per-Anders, Fransson [corrected to Fransson, Per-Anders]; Mikael, Karlberg [corrected to Karlberg, Mikael]; Måns, Magnusson [corrected to Magnusson,]. Eur J Appl Physiol 2013;113:2487-2499.
26. Hansson EE, Persson L, Malmström EM. Influence of vestibular rehabilitation on neck pain and cervical range of motion among patients with whiplash-associated disorder: a randomized controlled trial. J Rehabil Med 2013;45:906-910.
27. Clendaniel RA. Outcome measures for assessment of treatment of the dizzy and balance disorder patient. Otolaryngol Clin North Am 2000;33:519-533.
28. Scherer H. Neck-induced vertigo. Arch Otorhinolaryngol Suppl 1985;2:107-124.
29. Philipszoon AJ, Bos JH. Neck torsion nystagmus. Pract Otorhinolaryngol (Basel) 1963;25:339.
30. Fitz-Ritson D. Assessment of cervicogenic vertigo. J Manipulative Physiol Ther 1991;14:193-198.
31. Norré ME. Cervical vertigo. Diagnostic and semiological problem with special emphasis upon "cervical nystagmus". Acta Otorhinolaryngol Belg 1987;41:436-452.
32. Revel M, Minguet M, Gregoy P, Vaillant J, Manuel JL. Changes in cervicocephalic kinesthesia after a proprioceptive rehabilitation program in patients with neck pain: a randomized controlled study. Arch Phys Med Rehabil 1994;75:895-899.

33. Brandt T, Bronstein AM. Cervical vertigo. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:8-12.
34. Rothwell DM, Bondy SJ, Williams JI. Chiropractic manipulation and stroke: a population-based case-control study. Stroke 2001;32:1054-1060.
35. Dufton JA, Bruni SG, Kopec JA, Cassidy JD, Quon J. Delayed recovery in patients with whiplash-associated disorders. Injury 2012;43:1141-1147.
36. Rodriquez AA, Barr KP, Burns SP. Whiplash: pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. Muscle Nerve 2004;29:768-781.

Stručni članak
Professional paper

ISSN 1848-817X
Coden: MEJAD6 50 (2020) 4

Utjecaj indeksa tjelesne mase na pojavu komplikacija nakon operacija na srcu

Body Mass Index on the occurrence of complications following heart surgery

Ružica Mrkonjić, Igor Medved*

Sažetak

Uvod: Sve boljim rezultatima kliničkih ishoda i manjoj pojavnosti komplikacija u kardijalnoj kirurgiji doprinijela su i saznanja o čimbenicima koji mogu utjecati na klinički ishod, a na koje se može utjecati eliminacijom ili modifikacijom.

Cilj rada: Epidemiološka analiza pojavnosti ukupnoga broja komplikacija u ranom poslijeoperacijskom razdoblju uz analizu prediktivne vrijednosti indeksa tjelesne mase, kao alata u procjeni rizika za nastanak komplikacija nakon operacija srca.

Metode: Retrospektivno su analizirani podaci 143 bolesnika kod kojih je izvedena miokardijalna revaskularizacija. Bolesnici su podijeljeni u 5 kategorija obzirom na vrijednosti ITM: pothranjeni (ITM manji od 18,5kg/m^2), bolesnici idealne tjelesne mase (ITM 18,5-24,9 kg/m^2), bolesnici prekomjerne tjelesne mase (ITM 25-29,9 kg/m^2), blago pretili (ITM 30-34,9 kg/m^2) i teško pretili bolesnici (ITM > 35 kg/m^2). U analizi pojave komplikacija razmatrana je pojava smrtnosti unutar 30 dana od operacije, pojava novonastale fibrilacije atrija, infarkta miokarda, infekcije mjesta kirurške incizije, pojava novonastalog bubrežnog zatajenja, te neuroloških komplikacija.

Rezultati: Bolesnici prekomjerne tjelesne mase češće su imali hipertenziju, hiperlipidemiju, šećernu bolest, te fibrilaciju atrija u prijeoperacijskom razdoblju. Učestalost stanja rasla je s porastom vrijednosti tjelesne mase. Od komplikacija u poslijeoperacijskom razdoblju najčešća je bila fibrilacija atrija za koju je evidentno da je učestalost ovisila o indeksu tjelesne mase.

Zaključak: Analiza podataka 143 bolesnika kod kojih je učinjena miokardijalna revaskularizacija nije pokazala statistički relevantnu vrijednost indeksa tjelesne mase kao prediktora nastanka komplikacija u ranom poslijeoperacijskom tijeku, osim u pojavi fibrilacije atrija.

Ključne riječi: indeks tjelesne mase, komplikacije, kardijalna kirurgija

Summary

Introduction: Better clinical outcomes and a lower incidence of complications in cardiac surgery have also contributed to the knowledge of factors that may affect the clinical outcome and that may be affected by elimination or modification.

Aim: Epidemiological analysis of the incidence of complications in the early postoperative period and the analysis of the predictive value of the body mass index as a tool in assessing the risk of complications following cardiac surgery.

Methods: Retrospective analysis of perioperative data of 143 patients in whom arterial revascularization was performed. The patients were divided into five categories according to BMI values: malnourished (BMI less than 18.5 kg/m^2), patients who have ideal body weight (BMI 18.5-24, 9 kg/m^2), overweight patients (BMI 25-29.9 kg/m^2), mildly obese (BMI 30-34.9 kg/m^2) and severely obese patients (BMI > 35 kg/m^2). We also analyzed the mortality rate within 30 days of surgery, the incidence of newly developed atrial fibrillation, myocardial infarction, infection of the site of surgical incision, the incidence of new renal failure, and neurological complications

* **Klinička bolnica Dubrava,** Zavod za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju (Ružica Mrkonjić, mag. med. techn.), **Sveučilište u Rijeci,** Fakultet zdravstvenih studija (Ružica Mrkonjić, mag. med. techn.; prof. dr. sc. Igor Medved, dr. med.), **Klinički bolnički centar Rijeka,** Zavod za kardijalnu kirurgiju (prof. dr. sc. Igor Medved, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Ružica Mrkonjić, KB Dubrava, Zavod za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju, Av. G. Šuška 6, 10000 Zagreb). E-mail: ruzicam@kbd.hr

Primljeno/*Received* 2020-03-18; Ispravljeno/*Revised* 2020-06-10; Prihvaćeno/*Accepted* 2020-06-30

Results: Overweight patients were more likely to have hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and atrial fibrillation in the preoperative period. The incidence increased with the increase in body mass values. Atrial fibrillation was the most common complication and it was obvious that the frequency was dependent on body mass index.

Conclusion: Data analysis of 143 patients who underwent cardiac surgery did not show a statistically relevant value of body mass index as a predictor of complications in the early postoperative course after cardiac surgery, except in the occurrence of atrial fibrillation.

Keywords: body mass index, complications, cardiac surgery

Med Jad 2020;50(4):311-320

Uvod

Kardijalnu kirurgiju 21. stoljeća karakterizira jedinstveni paradoks – smanjenje smrtnosti, unatoč povećanju rizika za nastanak komplikacija u poslijeoperacijskom razdoblju.[1,2] Na povećanje rizika najviše utječe starenje populacije. Sve starija populacija, uz češće prisutne komorbiditete, povećava rizik morbiditeta i mortaliteta u perioperacijskom razdoblju. No ipak, smrtnost u kardijalnoj kirurgiji tijekom vremena ima trend smanjivanja zahvaljujući napretku dijagnostike, kirurške tehnike, i zdravstvene skrbi općenito. U cilju poboljšanja kvalitete i sigurnosti, u svim aspektima kardiokirurškoga liječenja, tijekom vremena razvijaju se koncepti stratifikacije rizika. Glavni cilj stratifikacije je identifikacija visokorizičnih čimbenika s ciljem razvoja modela modifikacije ili eliminacija čimbenika na koje se može djelovati, ali i zbog osiguravanja mogućnosti za usporedbu rezultata u različitim kardiokirurškim centrima.

U današnjoj kliničkoj praksi u primjeni je više modela stratifikacije rizika koji uključuju brojne čimbenike, ali nekoliko čimbenika je zajedničko svim modelima. To su starija dob (uglavnom se računa starost > 65 godina), ženski spol, pretilost, smanjena funkcija lijevog ventrikula (uglavnom vrijednosti < od 30%), hitna operacija i reoperacija.[3]

Cilj istraživanja

Cilj ovoga istraživanja je analizirati da li se stratifikacija bolesnika, obzirom na stanje uhranjenosti može primjenjivati u procjeni rizika u kardijalnoj kirurgiji.

Specifični ciljevi istraživanja su analiza pojavnosti pojedinih komplikacija unutar 30 dana nakon operacije u bolesnika klasificiranih u kategorije, obzirom na stanje uhranjenosti, uključujući smrtnost unutar 30 dana od operacije, novonastalu fibrilaciju atrija, infarkt miokarda, infekciju mjesta kirurške incizije, bubrežno zatajenje, te neurološke komplikacije.

Ispitanici i metode

U analizu su uključena 143 konsekutivna bolesnika kod kojih je izveden elektivni zahvat revaskularizacije miokarda, uz primjenu izvantjelesnog krvotoka, na Zavodu za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju KB Dubrava u razdoblju od 1. 1. 2017. do 31. 1. 2018. god.

Učinjena je retrospektivna analiza podataka iz baze elektronskih zapisa o bolesnicima. Nezavisna varijabla na temelju koje je rađena daljnja analiza je indeks tjelesne mase (ITM) koji je izračunat na temelju izmjerenih vrijednosti tjelesne težine (TT) i tjelesne visine (TV).

Bolesnici su podijeljeni u 5 kategorija, obzirom na vrijednosti ITM:

1) pothranjeni bolesnici (bolesnici kod kojih je ITM bio manji od 18,5kg/m^2),
2) bolesnici idealne tjelesne mase (ITM 18,5-24,9 kg/m^2),
3) bolesnici prekomjerne tjelesne mase (ITM 25-29,9 kg/m^2),
4) blago pretili bolesnici (ITM 30-34,9 kg/m^2),
5) teško pretili bolesnici (ITM > 35 kg/m^2).

Nakon prikupljanja i raspoređivanja bolesnika u navedene skupine, podaci su obrađeni analitičkom statistikom. Za provjeru normaliteta raspodjele korišten je Kolmogorov-Smirnovljev test.

Za usporedbu skupina s normalno distribuiranim varijablama, korišten je ANOVA test za neovisne uzorke. U slučaju odstupanja od normalne raspodjele korišten je Kruskal-Wallis test. Razlike između skupina bolesnika obzirom na kategorijalne varijable testirane su putem χ^2 testa. Korelacije između kontinuiranih varijabli određivane su računanjem Pearsonovog koeficijenta korelacije (r). Za analizu odnosa pojavnosti novonastalih komplikacija između skupine bolesnika s idealnom tjelesnom masom u odnosu na ostale skupine bolesnika, korišten je χ^2 test, te su rezultati prikazani kao omjeri izgleda (engl. *odds ratio*, OR) i 95% intervali pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI). Svi navedeni statistički testovi provedeni su uz razinu statističke značajnosti od $p < 0,05$.

Rezultati

U analiziranoj skupini (N = 143) nije bilo niti jednog bolesnika s indeksom tjelesne mase manjim od 18 kg/m^2, koji bi spadao u skupinu pothranjenih. Dvadeset bolesnika (14%) imalo je idealne vrijednosti indeksa tjelesne mase, dok su svi ostali bolesnici (86%) imali vrijednosti indeksa tjelesne mase više od prekomjernih, od čega je njih 46% bilo pretilo. Zbog malog broja ekstremno pretilih (2 bolesnika), u daljnjoj analizi ti bolesnici svrstani su u skupinu teško pretilih, te su zajednički činili skupinu bolesnika s vrijednostima indeksa tjelesne mase većim od 35 kg/m^2.

Tablica 1. Prijeoperacijska demografska obilježja bolesnika klasificiranih u kategorije obzirom na vrijednosti indeksa tjelesne mase/
Table 1 Preoperative demographic characteristics of patients classified into categories according to body mass index values

Varijable *Variables*		Bolesnici idealne tjelesne mase *Patients with ideal body weight* (n = 20)	Bolesnici prekomjerne tjelesne mase *Overweight patients* (n = 57)	Blago pretili bolesnici *Mildly obese patients* (n = 58)	Teško pretili bolesnici *Severely obese patients* (n = 8)	p
Starost bolesnika *Patients' age*[1]		61,89 (12,87)	64,14 (10,83)	65,3 (10,26)	58,71 (12,85)	0,37
EuroSCORE[3]		6 (2-9)	4 (0-10)	5 (1-12)	5 (1-9)	0,09
NYHA STATUS[3]		2 (1-4)	2 (1-3)	2 (0-4)	2 (1-2)	0,91
Spol *Sex*[2]	Ženski *Female*	7 (17)	13 (32)	20 (48)	1 (3)	0,34
	Muški *Male*	13 (13)	44 (43)	38 (37)	7 (7)	
Šećerna bolest *Diabetes mellitus*[2]		1 (5)	13 (23)	15 (26)	1 (12,5)	0,22
Hipertenzija *Hypertension*[2]		11 (55)	31 (54)	34 (59)	8 (100)	0,35
Hiperlipidemija *Hyperlipidemia*[2]		4 (20)	31 (54)	35 (60)	7 (88)	0,003
Pušenje *Smoking*[2]		3	1	0	0	
KOPB/*COPD*[2]		0	1	0	0	
Istisna frakcija lijevog ventrikla/*Left ventricular ejection fraction*[1]		60 (40-72)	60 (29-76)	58 (25-76)	62,5 (35-70)	0,22
Prijeoperacijski infarkt miokarda/*Preoperative myocardial infarction*[2]		1 (5)	1 (1,7)	2 (3,4)	1 (12,5)	0,46
Periferna vaskularna bolest/*Peripheral vascular disease*[2]		1 (5)	1 (1,7)	0	0	
Prijeoperacijska fibrilacija atrija/ *Preoperative atrial fibrillation*[2]		1 (5)	3 (5,2)	4 (6,9)	1 (12,5)	0,86

Legenda/*Legend*: Srednja vrijednost/*mean value* (± SD)[1]; broj bolesnika (%)/*number of patients (%)*[2]; medijan (raspon)/ *median (range)* [3]; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest/COPD – *Chronic obstructive pulmonary disease; EuroSCORE* – Europski sustav za procjenu rizika smrtnosti nakon srčane operacije/*The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation;* NYHA STATUS – *New York Heart Association;* Funkcionalna klasifikacija zatajenja srca/*The New York Heart Association Functional Classification of Heart Failure*

U analizi stanja povezanih s povećanjem tjelesne mase analizirane su varijable šećerna bolest, hipertenzija, hiperlipidemija, istisna frakcija lijevog ventrikla, infarkt miokarda, te fibrilacija atrija. Rezultati su prikazani u Tablici 2.

Odnos vrijednosti istisne frakcije i indeksa tjelesne mase je u blago negativnoj korelaciji, (r = -0,04), ali bez statističke značajnosti (p = 0,62).

Srednja vrijednost trajanja izvantjelesnog krvotoka kod ukupnog broja bolesnika (n = 143) iznosila je 90,50 ± 27,91 minuta. Nije bilo statistički značajne razlike između pojedinih kategorija bolesnika, obzirom na trajanje izvantjelesnog krvotoka (p = 0,78), kao ni obzirom na trajanje ishemije srčanog mišića (p = 0,79).

Rezultati o pojavi komplikacija u poslijeoperacijskom razdoblju prikazani su u Tablici 3.

Tablica 2. Rezultati i raspodjela omjera izgleda pojedinog stanja koje se dovodi u vezu s povećanjem indeksa tjelesne mase
Table 2 Results and the odds ratio of the particular condition linked with an increase in body mass index

Varijable *Variables*	Bolesnici idealne tjelesne mase *Patients with ideal body weight* (n = 20)	Bolesnici prekomjerne tjelesne mase *Overweight patients* (n = 57)	Blago pretili bolesnici *Mildly obese patients* (n = 58)	Teško pretili bolesnici *Severely obese patients* (n = 8)
Šećerna bolest *Diabetes mellitus*[1]	1	5,74 (0,64-33,25)	6,62 (0,62-36,7)	2,71 (0,17- 35,30)
Hipertenzija *Hypertension* [1]	1	1,02 (0,63-1,60)	2,57 (0,90-2,10)	7,36 (1,04-2,55)
Hiperlipidemija *Hyperlipidemia* [1]	1	4,7 (1,09-6,74)	6,07 (1,22-7,42)	28 (1,75-10,22)
Istisna frakcija lijevog ventrikla *Left ventricular ejection fraction*[2]	60 (40-72)	60 (29-76)	58 (25-76)	62,5 (35-70)
Prijeoperacijski infarkt miokarda *Preoperative myocardial infarction*[1]	1	0,33 (0,23-5,35)	0,67 (0,06-7,20)	2,71 (0,17-35,30)
Prijeoperacijska fibrilacija atrija *Preoperative atrial fibrillation*[1]	1	1,07 (0,11-9,71)	1,43 (0,16-11,82)	2,71 (0,17-35,30)

Legenda/*Legend*: OR (95% CI)[1], srednja vrijednost/*mean value* (± SD)[2]

Tablica 3 Rezultati i distribucija rezultata o komplikacijama u poslijeoperacijskom razdoblju
Table 3 Results and distribution of results on complications in the postoperative period

Svi analizirani bolesnici (N = 143) / *All analyzed patients* (N = 143)			
Trajanje kirurškog liječenja(dani) / *Duration of hospitalisation (days)* [1]			12 (± 5,53)
	Bolesnici idealne tjelesne mase / *Patients with ideal body weight*	10,83 (± 3,32)	P = 0,13
	Bolesnici prekomjerne tjelesne mase / *Overweight patients*	12,24 (± 4,67)	
	Blago pretili bolesnici / *Mildly obese patients*	13,66 (± 7,00)	
	Teško pretili bolesnici / *Severely obese patients*	9,85 (± 1,77)	
Novonastala fibrilacija atrija / *New onset of atrial fibrillation* [2]			17 (12)
	Bolesnici idealne tjelesne mase / *Patients with ideal body weight*	0	
	Bolesnici prekomjerne tjelesne mase / *Overweight patients*	9 (16); OR 3,93 (0,46- 25,93)	
	Blago pretili bolesnici / *Mildly obese patients*	8 (13,79); OR 4,2 (0,48-27,54)	
	Teško pretili bolesnici / *Severely obese patients*	0	
Prijeoperacijski infarkt miokarda / *Perioperative myocardial infarction* [2]			1 (0,7)

Infekcija mjesta kirurške incizije / *Surgical incision site infection* [2]		3 (2,09)
	Infekcija prsišta / *Chest infection*	1 (0,7) 34,1*
	Infekcija noge / *Legs infection*	2 (1,4) 27,9* 34,1*
Novonastalo bubrežno zatajenje / *New onset of renal failure*[2]		0
Neurološka komplikacija / *Neurological complication* [2]		4 (2,79)
	Cerebrovaskularni inzult trajni / *Permanent cerebrovascular accident*	0
	Cerebrovaskularni inzult prolazni / *Transient cerebrovascular accident*	1 (0,7) 31,9*
	Delirij / *Delirium*	3 (2) 34,5* 32,4* 29,8*
Produljena mehanička ventilacija / *Prolonged mechanical ventilation* [2]		1 (0,7) 31,9*
Smrtnost / *Mortality* [2]		0

Legenda/*Legend*: srednja vrijednost/*mean value* (± SD)[1]; broj (%) bolesnika/*number (%) of patients*[2]; vrijednosti indeksa tjelesne mase (kg/m$^{2)}$/*the value of the body mass index (kg/m^2) **

Rasprava

Prevalencija prekomjerne tjelesne mase i morbiditet koji se dovodi u vezu s debljinom

Podaci Svjetske zdravstvene organizacije kazuju da je pretilost problem koji se širi velikom brzinom i to na globalnoj razini, a prevalencija se povećala za tri puta u odnosu na broj slučajeva koji je evidentiran 1975. godine. U postocima iznosi da je 39% svjetske populacije osoba starijih od 18 godina prekomjerne tjelesne mase, a njih čak 13% pretilo. U analizi bolesnika operiranih na Zavodu za kardijalnu kirurgiju KB Dubrava, koja je obuhvaćala 143 bolesnika, samo 14% bolesnika imalo je idealne vrijednosti tjelesne mase. Prekomjernu tjelesnu masu imalo je više od 86% analiziranih, od čega ih je više od 46% pretilih. Jednake vrijednosti imali su bolesnici oba spola. Kada se usporede vrijednosti kod analiziranih bolesnika i opće populacije na svjetskoj razini, ispada da je populacija bolesnika koji dolaze na operaciju srca puno deblja od opće populacije. Vrijednosti su bile više i od prosječnih vrijednosti opće populacije u Hrvatskoj. Prema rezultatima zadnje objavljene zdravstvene ankete ("Europska zdravstvena anketa u Hrvatskoj 2014.-2015."), 72% osoba starijih od 64 godine (što je blizu prosjeku godina operiranih i analiziranih bolesnika) imaju iznadprosječnu tjelesnu masu, a 25% ih je pretilo.[4] Studije uglavnom iznose rezultate o većoj zastupljenosti osoba prekomjerne tjelesne mase u ženskoj populaciji, 40 : 35% žena u odnosu na muškarce.[5,6] U Republici Hrvatskoj, prema rezultatima zdravstvene ankete 2014.-2015., prekomjerna tjelesna masa i debljina zastupljeniji su kod muškaraca (45,8%) nego li u žena (30,5%). Debljina je prisutna kod 20,1% muškaraca i 16,2% žena. Rezultati analize provedene među bolesnicima operiranim na Zavodu za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju KB Dubrava pokazuju da su žene koje dolaze na operaciju srca, deblje od muškaraca, te su imale veće vrijednosti indeksa tjelesne mase u odnosu na muškarce.

Osobe mlađe dobi koje imaju prekomjernu tjelesnu masu imaju veću vjerojatnost za nastanak bolesti srca i više izgleda da će im biti potrebna kirurška intervencija u mlađoj dobi.[6] U analiziranih bolesnika prosječna starost iznosila je 63,69 ± 11,39 godina. Iako bez statističke značajnosti, ipak su teško pretili bolesnici bili najmlađi u odnosu na ostale skupine bolesnika.

Prekomjerna tjelesna masa je veliki zdravstveni problem, glavni je čimbenik rizika za nastanak bolesti kardiovaskularnog sustava (srčane bolesti i cerebrovaskularni inzult), šećerne bolesti, bolesti lokomotornog sustava (osobito osteoartritisa), te nekih vrsta karcinoma (endometrija, dojki, jajnika, prostate, jetre, žučnjaka, bubrega i kolona). Rizik za nastanak ovih bolesti raste uz povećanje vrijednosti indeksa tjelesne mase.[7]

Prevalencija hipertenzije među općom populacijom, a prema rezultatima koje iznosi Svjetska zdravstvena organizacija, iznosi oko 40% osoba u populaciji starijih od 25 godina.[8] U Republici Hrvatskoj u osoba starijih od 60 godina prevalencija

povišenog krvnoga tlaka iznosi oko 50%.[8] Rezultati su veći kod analiziranih bolesnika operiranih u KB Dubrava. U skupini analiziranih bolesnika prisutnost povišenog krvnoga tlaka ustanovljena je kod 59% analiziranih. Odnos zastupljenosti hipertenzije i vrijednosti indeksa tjelesne mase kod operiranih bolesnika pokazao je da učestalost hipertenzije počinje rasti s vrijednostima indeksa tjelesne mase (> 30 kg/m$^{2)}$, dok 100% teško pretilih bolesnik ima hipertenziju Kod osoba koje imaju idealnu tjelesnu masu, hipertenzija je jednako zastupljena kao i kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom.

Prevalencija šećerne bolesti u općoj populaciji rezultat je kalkulacija, jer je u jako velikom broju nedijagnosticirana, no prema procjenama Međunarodne dijabetičke federacije (IDF), prevalencija šećerne bolesti za dobnu skupinu od 20-79 godina starosti, na svjetskoj razinu u 2015. godini iznosila je 8,8%, a u Europi 9,1%.[9] Šećerna bolest znatno je zastupljenija kod bolesnika koji su imali kardiokirurišku intervenciju, a u usporedbi s općom populacijom, čak 20% operiranih imalo je šećernu bolest. Rezultati kod analiziranih bolesnika pokazali su da broj oboljelih od šećerne bolesti prati porast tjelesne mase. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom masom su 5,74 puta imali zastupljeniju šećernu bolest u usporedbi s bolesnicima idealne tjelesne mase, dok je kod pretilih bolesnika ta zastupljenost iznosila 6,62 puta više. Hiperlipirdemija dovodi se u vezu s nastankom i razvojem kardiovaskularnih bolesti. Prevalencija hiperlipidemije na globalnoj razini iznosi oko 39% u populaciji odraslih osoba, a 54% na europskoj razini.[10] Hiperlipidemiju imalo je 54% operiranih kardiokirurških bolesnika. Zastupljenost je rasla s porastom indeksa tjelesne mase. Bolesnici prekomjerne tjelesne mase 4,7 puta češće su imali hiperlipidemiju, pretili bolesnici 6,07, a teško pretili 28 puta češće u usporedbi s bolesnicima idealne tjelesne mase.

Povećanje indeksa tjelesne mase prati i povećana incidencija infarkta miokarda.[11] U analizi operiranih u KB Dubrava, miokardijalni infarkt u prijeoperacijskom razdoblju evidentiran je kod 5 (3,4%) bolesnika. Nije bilo razlike u omjeru izgleda kod bolesnika pretjerane tjelesne mase, te blago pretilih. Omjer je rastao u skupini teško pretilih, u odnosu na bolesnike idealne tjelesne mase (OR 2,71 95% CI O,17-35,30). Teško pretili imali su infarkt 2,71 puta češće nego bolesnici idealne tjelesne mase.

Fibrilacija atrija je stanje koje je značajan čimbenik rizika za nastanak cerebrovaskularnog inzulta, te zatajenja srca.[12,13] Jedan od važnih čimbenika rizika za nastanak fibrilacije atrija je i prekomjerna tjelesna masa.[14] Za svako povećanje indeksa tjelesne mase više od 1 kg/m^2, omjer izgleda raste za više od 1,5 puta. Po nekim studijama incidencija raste za 17-29% u populaciji osoba prekomjerne tjelesne mase ili pretilih osoba, kada se usporedi s pojavnošću kod osoba idealne tjelesne mase.[15,16] U populaciji bolesnika operiranih u KB Dubrava, fibrilaciju atrija u prijeoperacijskom razdoblju imalo je ukupno njih 9 (6,1%). Premda nije bilo statistički značajne razlike između skupina bolesnika kategoriziranih obzirom na vrijednosti indeksa tjelesne mase, ipak ono što je evidentno je da je omjer izgleda rastao porastom indeksa tjelesne mase. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom masom imali su omjer izgleda 1,07 puta veći, kod blago pretilih taj omjer je iznosio 1,43, dok je u skupini teško pretilih fibrilacija atrija bila zastupljena 2,71 puta češće u usporedbi s brojem bolesnika idealne tjelesne mase koji su imali fibrilaciju atrija.

Povećanje indeksa tjelesne mase ima važan utjecaj na dijastoličku funkciju lijevog ventrikla.[17] Dugoročno povećano volumno i tlačno opterećenje srca rezultira i povećanjem periferne vaskularne rezistencije, što uz povećanu razinu citokina koji se oslobađaju iz masnog tkiva, rezultira razvojem disfunkcije lijevog ventrikla.[18] U bolesnika operiranih u KB Dubrava niže su vrijednosti istisne frakcije kod bolesnika s većim vrijednostima indeksa tjelesne mase.

Pojava komplikacija u ranom poslijeoperacijskom razdoblju i povezanost s vrijednostima indeksa tjelesne mase

Rezultati istraživanja utjecaja povećanja tjelesne mase na pojavu komplikacija u poslijeoperacijskom razdoblju nakon operacija srca, daju kontradiktorne rezultate.

Neke studije zaključuju da je svako povećanje indeksa tjelesne mase praćeno većim brojem komplikacija, što se intenzivira kod bolesnika s vrijednostima indeksa tjelesne mase > 30 kg/m^2.[18] U nekim studijama samo teži oblici pretilosti (ITM > 35 kg/m^2) imaju nepovoljan učinak, u smislu da utječu na pojavu dubokih infekcija prsnoga koša, produljene potrebe za mehaničkom ventilacijom, bubrežnoga zatajenja, smrtnosti i ponovnih hospitalizacija, a zagovara se i teza o postojanju „paradoksa pretilosti“.[19,20] Prema tom mišljenju, bolesnici koji imaju povišene vrijednosti indeksa tjelesne mase, zapravo imaju bolje rezultate s aspekta kliničkoga ishoda u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Mišljenje se temelji na teoriji da su kod osoba prekomjerne tjelesne mase vrijednosti sistemne vaskularne rezistencije i aktivnost renina znatno niže nego kod osoba idealne tjelesne mase, što uz smanjenu razinu cirkulirajućih

natrijuretičkih peptida umanjuje djelovanje renina i angiotenzina.[21] To osigurava metaboličke rezerve i stvara potencijal za lakše prevladavanje kataboličkog stresa koji je neminovan kod zahtjevnih operacija, kao što su operacije srca. U analizi pojave komplikacija kod bolesnika operiranih u KB Dubrava razmatrana je pojava smrtnosti unutar 30 dana od operacije, pojava novonastale fibrilacije atrija, infarkta miokarda, infekcije mjesta kirurške incizije, bubrežnog zatajenja, te neuroloških komplikacija i uspoređena je pojavnost između pojedinih kategorija bolesnika, klasificiranih obzirom na vrijednosti indeksa tjelesne mase.

Prema prijeoperacijskoj procjeni rizika, uz pomoć Euroskora, nije bilo statistički značajnih razlika između bolesnika različitih kategorija uhranjenosti (p = 0,09), niti obzirom na NYHA status (p = 0,91). Operacije su podjednako trajale, kao i ishemija srca. Najučestalija komplikacija koja se javila u ranom poslijeoperacijskom razdoblju bila je novonastala fibrilacija atrija koja je evidentirana je kod 17 (12%) analiziranih bolesnika. To je i inače komplikacija koja često prati kardiokirurške operacije. Prema Alqahtaniju (2010.) incidencija je 10-65%, općenito u kardijalnoj kirurgiji, 30% u koronarnoj kirurgiji, 40% u valvularnoj kirurgiji i oko 50% nakon kombiniranih procedura.[22]

Točan uzrok nastanka fibrilacije atrija još nije objašnjen, ali pretpostavlja se da je za patofiziološki proces zaslužno više mehanizama, uključujući upalni odgovor perikarda, neravnotežu na razini autonomnog sustava u poslijeoperacijskom razdoblju, porast razine katekolamina, te bijeg volumena u intersticij s posljedičnim porastom volumena i tlaka.[23] To su sve čimbenici koji mogu utjecati na refrakternost i usporiti atrijsku aktivaciju. Situaciju pogoršavaju degenerativne promjene na atriju.[24] Ulogu u nastanku fibrilacije atrija poslije operacije srca ima i prekomjerna tjelesna masa. Pojava se objašnjava povećanjem volumena lijevog atrija usljed povećanja indeksa tjelesne mase.[24]

Kod kardiokirurških bolesnika operiranih u KB Dubrava niti jedan slučaj novonastale fibrilacije atrija nije evidentiran kod bolesnika idealne tjelesne mase. Fibrilacija atrija bila je 3,83 puta češća kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom, te 4,2 puta češća kod blago pretilih, u odnosu na bolesnike idealne tjelesne mase. Međutim, ono što ne prati slijed je da novonastala fibrilacija atrija nije evidentirana kod niti jednog teško pretilog bolesnika.

Infarkt miokarda nije rijetka komplikacija u kardijalnoj kirurgiji, uglavnom se povezuje s ishemijskom ozljedom zbog disfunkcije grafta u koronarnoj kirurgiji, s ishemijom zbog patoloških događanja na nativnim koronarnim krvnim žilama ili nastaje zbog neučinkovite protekcije srca za vrijeme srčane ishemije.[25] Pretilost također predstavlja čimbenik rizika za nastanak infarkta miokarda u perioperacijskom razdoblju kod kardiokirurških bolesnika. Razlog se objašnjava pojavom dijastoličke disfunkcije koja nastaje usljed povećanja tjelesne mase, a osim toga i mikrovaskularna koronarna mreža kod osoba prekomjerne tjelesne težine je slabije razvijena.[25]

Incidencija infarkta miokarda u perioperacijskom razdoblju nakon operacije srca je različita i ovisi o dijagnostičkim kriterijima prema kojima se definira. Kada se definira prema vrijednostima markera srčane ozljede (troponin I ili CK-MB), te nalazom Q vala na elektrokardiogramu, incidencija je 5-14%.[25]

Perioperacijski infarkt miokarda prema definiciji Zavoda za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju je akutna ozljeda srčanoga mišća koja se očituje vrijednostima troponina I (cTnI) > 40 unutar 72 sata od operacije, uz pojavu Q zubca na EKG zapisu. Slijedom te definicije, infarkt miokarda zabilježen je kod jednog bolesnika, tj. svega 0,7% od ukupnoga broja (N = 143) bolesnika. Indeks tjelesne mase kod tog bolesnika iznosio je 33,6 kg/m^2. U odnosu na ostala istraživanja kod bolesnika operiranih u KB Dubrava, incidencija infarkta je puno manja, što možda ovisi o kriterijima za definiranje infarkta. Niti jednom bolesniku nije rađena angiografija u poslijeoperacijskom razdoblju, a nalazi ehokardiografije nisu razmatrani u ovoj analizi.

Rano poslijeoperacijsko odvajanje bolesnika od mehaničke ventilacije (unutar 24 sata od operacije) poboljšava srčano-plućnu funkciju, te reducira broj dana ležanja u jedinici intenzivnog liječenja.[26] Međutim, određeni broj bolesnika nije moguće odvojiti od mehaničkog ventilatora u tom vremenu. Produljena mehanička ventilacija (> 24 sata) je vrlo bitna komplikacija kod kardiokirurških bolesnika. Javlja se kod 3-9,9% bolesnika operiranih na kardijalnoj kirurgiji, što možda nije veliki postotak, ali daljnji klinički ishod takvog bolesnika karakterizira cijeli niz nepovoljnih događanja, od pneumonije, sepse, i na kraju nastupa multiorgansko zatajenje.[27]

Nakon studije koja je uključivala 10.977 kardiokirurških bolesnika, Saleh i suradnici (2012.) zaključili su da je rizik za produljenu mehaničku ventilaciju, uključivao NYHA status veći od II, bubrežno zatajenje, starost bolesnika, reduciranu funkciju pluća u prijeoperacijskom razdoblju, te indeks tjelesne mase > 35 kg/m^2.[26]

Kod pretilih bolesnika lošija funkcija pluća i produljena mehanička ventilacija uglavnom nastaju zbog reducirane izmjene plinova usljed mehaničke neusklađenosti funkcionalnog kapaciteta prsnoga koša i pluća i smanjenja funkcionalnog kapaciteta pluća.[28] Kod bolesnika pretjerane tjelesne mase češće su i

opsežnije atelektaze pluća nakon kirurških intervencija u općoj anesteziji, kada su bolesnici mehanički ventilirani.[29]

Produljena mehanička ventilacija evidentirana je kod jednog bolesnika operiranog na kardijalnoj kirurgiji u KB Dubrava, tj. kao 0,7% od ukupnoga broja bolesnika. Indeks tjelesne mase kod tog bolesnika iznosio je 31,9 kg/m^2.

Pored produljene mehaničke ventilacije, povišenje indeksa tjelesne mase > 30kg/m^2 predstavlja rizik za nastanak infekcija u kardijalnoj kirurgiji.[30] Povećana debljina potkožnoga tkiva kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom doprinosi razvoju infekcija mjesta kirurške incizije. Prema Figuerola-Tejerinu (2016.), incidencija infekcije mjesta kirurške incizije u kardijalnoj kirurgiji kreće se od 1,1-7,9%.[30] Uz ženski spol i šećernu bolest, pretilost je važan čimbenik za nastanak infekcija kirurške rane.[30]

Infekcija mjesta kirurške incizije kod bolesnika operiranih na kardijalnoj kirurgiji KB Dubrava, evidentrirana je kod 3, tj. 2,09% od ukupnoga broja bolesnika. Jedan bolesnik s indeksom tjelesne mase 34,1 kg/m^2 imao je infekciju prsišta, dok su dva bolesnika imala infekciju noge, jedan s ITM 27,9 kg/m^2, a drugi je imao ITM 34,1 kg/m^2.

Neurološke komplikacije u kardijalnoj kirurgiji mogu se manifestirati kao fokalni neurološki deficiti, encefalopatije ili kao koma. Procjenjuje se da se incidencija neuroloških komplikacija u kardijalnoj kirurgiji kreće od 6-28%.[31]

Patofiziološki mehanizam nastanka neuroloških komplikacija u kardijalnoj kirurgiji u vezi je s hipoperfuzijom i embolijskim događanjima, uključujući makro i mikroemboliju, koje nastaju u aorti, srčanim šupljinama ili u sustavu za izvantjelesni krvotok.[32]

Rizik nastanka neuroloških komplikacija povećavaju i određene bolesti i stanja, prisutna kod bolesnika u prijeoperacijskom razdoblju. Uključuju hipertenziju, šećernu bolest, prethodni cerebrovaskularni inzult, dob > 65 godina, ženski spol, suženja karotidnih arterija, aterosklerozu aorte i perifernu vaskularnu bolest.[32] Pored toga, kao čimbenik rizika spominje se i pretilost.[33]

Novonastala neurološka komplikacija u skupini analiziranih bolesnika (N = 143) zabilježena je kod 4 bolesnika, tj. 2,79% od ukupnoga broja. Trajni cerebrovaskularni inzult nije zabilježen kod niti jednog bolesnika. Prolazni CVI evidentiran je kod jednog bolesnika koji je imao indeks tjelesne mase 31,9 kg/m^2, dok je delirij zabilježen kod tri bolesnika, dva iz skupine blago pretilih, te kod jednog bolesnika iz skupine s prekomjernom tjelesnom masom.

Incidencija oštećenja funkcije bubrega nakon operacija na srcu kreće se 7,7-28,1%, uz 1,4-3% bolesnika kojima je potrebna nadomjesna terapija bubrežne funkcije.[34] Mehanizmi nastanka oštećenja bubrežne funkcije u perioperacijskom razdoblju su djelovanje egzogenih i endogenih toksina, ishemija, neurohumoralna aktivacija, upalni mehanizmi i oksidativni stres.[35]

U istraživanjima je potvrđena veza između pretilosti i nastanka bubrežnog oštećenja u kardijalnoj kirurgiji.[36] Objašnjava se činjenicom da usljed povećanja tjelesne mase dolazi do hipertrofije i adaptivne glomeruloskleroze. Drugi važan razlog je povećana prevalencija metaboličkog sindroma i šećerne bolesti kod pretilih osoba. Treći razlog koji se navodi je smanjena adaptacija na oksidativni stres kod pretilih osoba.[36]

U analizi bolesnika operiranih na kardijalnoj kirurgiji KB Dubrava, novonastalo bubrežno zatajenje koje bi zahtijevalo nadomjesnu terapiju nije zabilježeno kod niti jednog bolesnika, kao ni smrtni ishod unutar 30 dana od operacije.

Zadnja varijabla koja je bila uvrštena u analizu pojave komplikacija nakon operacije srca bilo je trajanje kirurškoga liječenja, za koje je primijećeno da je dulje kod bolesnika s indeksom tjelesne mase većim od idealnih vrijednosti, što je i potaknulo na uvrštavanje indeksa tjelesne mase u neke modele za procjenu rizika u kardiokirurških bolesnika.[37]

U analizi bolesnika operiranih u KB Dubrava, prosječno trajanje liječenja bilo je slično kod svih skupina bolesnika, kategoriziranih obzirom na vrijednost indeksa tjelesne mase. Pronađena je lagano pozitivna korelacija trajanja liječenja i vrijednosti indeksa tjelesne mase, ali bez statističke značajnosti

Zaključak

Temeljem rezultata dobivenih nakon analize podataka 143 bolesnika operiranih na kardijalnoj kirurgiji, mogu se izdvojiti sljedeći zaključci:

1. Nije se pokazala statistički relevantna vrijednost indeksa tjelesne mase kao prediktora nastanka komplikacija u ranom poslijeoperacijskom razdoblju nakon operacija srca.
2. Postoje dokazi o utjecaju indeksa tjelesne mase na pojavu fibrilacije atrija u poslijeoperacijskom razdoblju.
3. Rezultati ne daju dokaze o potrebi uvrštavanja indeksa tjelesne mase kao varijable u procjeni rizika kod kardiokirurških bolesnika.

Literatura

1. Pintor PP, Colangelo S, Bobbio M. Evolution of case-mix in heart surgery: from mortality risk to complication risk. Eur J Cardithorac Surg 2002; 22:927-933.
2. Lobdell KW, Fann JI, Sanchez JA. "What's the Risk? Assessing and Mitigating Risk in Cardiothoracic Surgery. Ann Thorac Surg 2016;102:1052-58.
3. Kaplan JA. Essentials of Cardiac Anesthesia. St. Louis: Saunders, 2008.
4. Europska zdravstvena anketa u Hrvatskoj 2014. – 2015. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2017/04/EHIS_kor.pdf Datum pristupa informaciji 22.6.2019.
5. Overweight and obesity – BMI statistics. Dostupno na: http:// ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/ index.php/Overweight and obesity-BMI statistics. Datum pristupa informaciji 22.6.2019.
6. Gallagher C, Middeldorp ME, Sanders P. Weight and Risk of Incident Atrial Fibrillation – Body Mass Index Variability or Body Mass Gain?. Mayo Clinic Proceedings. Dostupno na https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(18)310024/ fulltext Datum pristupa informaciji 10.7.2019.
7. Obesity and Overweight. Dostupno na: http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsfs_obesity.pdf Datum pristupa informaciji 22.6.2019.
8. Svjetski dan hipertenzije. Objavljeno: 16. svibnja 2018. Dostupno na https://www.hzjz.hr/aktualnosti/ svjetski-dan-hipertenzije-2018/ Datum pristupa informaciji 10.7.2019.
9. Šećerna bolest. Dostupno na https://www.hzjz.hr/ aktualnosti/secerna-bolest/ Objavljeno 13. studenog 2017. Datum pristupa informaciji 10.7.2019.
10. WHO Global Health Observatory (GHO) data Raised Cholesterol Situation and Trends. Pojavljuje se u: Noncommunicable diseases: Risk factors (Internetska stranica). Dostupno na https://www.who.int/gho/ncd /risk_factors/cholesterol_prevalence/en/. Datum pristupa informaciji 10.7. 2019.
11. Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K et al. Body Mass Index and Risk of Stroke and Myocardial Infarction in a Relatively Lean Population Meta-Analysis of 16 Japanese Cohorts Using Individual Data. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2010;3:498-505. Dostupno na https://www.ahajournals.org/toc/circoutcomes/3/5. Datum pristupa informaciji 22.6.2019.
12. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. JAMA 2011;305:2080-87.
13. Johnson BH, Smoyer-Tomic KE, Siu K, et al. Readmission among hospitalized patients with nonvalvular atrial fibrillation. Am J Health Syst Pharm 2013;70:414-422.
14. Wong CH, Sullivan T, Sun MT et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of 626603 Individuals in 51 Studies. JACC Clin Electrophysiol 2015;1:139-152.
15. Tedrow U, Conen D, Ridker PM et all. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (Women's Health Study). J Am Coll Cardiol 2010;55:2319-27.
16. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 2011;123:1501-8.
17. Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. J Am Coll Cardiol 2011;22;57:1368-74.
18. Kossaify A, Nicolas N. Impact of overweight and obesity on left ventricular diastolic function and value of tissue doppler echocardiography. Clin Med Insights Cardiol 2013;7:43-50.
19. Ghanta RK, LaPar DJ, Zhang Q, et al. Obesity Increases Risk-Adjusted Morbidity, Mortality, and Cost Following Cardiac Surgery. J Am Heart Assoc 2017;6:e003831.
20. Gao M, Sun J, Young N, et al. Impact of Body Mass Index on Outcomes in Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2016;30:1308-16.
21. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. Am Heart J 2008;156:13-22.
22. Alqahtani AA. Atrial fibrillation post cardiac surgery trends toward management. Heart Views 2010;11:57-63.
23. Bramer S, van Straten AH, Soliman Hamad MA, Berreklouw E, van den Broek KC, Maessen JG. Body mass index predicts new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2011;40: 1185-90.
24. Mukherjee D. Perioperative Myocardial Injury and Infarction After CABG (2017). Datum objave 1.8.2017. Dostupno na https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2017/08/01/15/42 /esc-joint-working-groups-on-cardiovascular-surgery-and. Datum pristupa informaciji 22.6.2019.
25. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Eur Heart J 2017;38:2392-407.
26. Saleh HZ, Shaw M, Al-Rawi O, et al. Outcomes and predictors of prolonged ventilation in patients undergoing elective coronary surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012;15:51-6.
27. Totonchi Z, Baazm F, Chitsazan M, Seifi S, Chitsazan M. Predictors of prolonged mechanical ventilation

after open heart surgery. J Cardiovasc Thorac Res 2014;6:211-216.
28. Rosvall BR, Forgie K, MacLeod JB, et al. Impact of Obesity on Intensive Care Unit Resource Utilization After Cardiac Operations. Ann Thorac Surg 2017; 104:2009-15.
29. Costa VEA, Ferolla SM, dos Reis TO, et al. Impact of body mass index on outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting and/or valve replacement surgery. Brazilian Journal of Cardio-vascular Surgery 2015;30:335-42.
30. Tejerina AF, Rodríguez CG, Bustamante-Munguira J, San Román-Montero JM, Durán-Poveda M. Epidemiological Surveillance of Surgical Site Infection and its Risk Factors in Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. Rev Esp Cardiol 2016; 69:842-848.
31. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. N Eng J Med 1996;335:1857-63.
32. Zabala JA. Neurological Complications of Cardiac Surgery. Rev Esp Cardiol 2005;58:1003-06.
33. Hashem HA, Mostafa YH, Bodlak P. Early neurological complications after coronary bypass. Int. J. of Adv. Res. 2017;5:473-479. Dostupno na https://www.journalijar.com/article/20433/early-neurological-complications-after-coronary-bypass-surgery/ Datum pristupa informaciji 23.7.2019.
34. Coppolino G, Presta P, Saturno L, Fuiano G. Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. J Nephrol 2013;26:32-40.
35. Helgason D, Helgadottir S, Viktorsson SA, et al T. Acute kidney injury and outcome following aortic valve replacement for aortic stenosis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2016;23:266-72.
36. Billings FT, Pretorius M, Schildcrout JS, et al. Obesity and oxidative stress predict AKI after cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 2012;23:1221-8.
37. Parsonnet VD, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. Circulation 1989;79:3-12.

Stručni članak
Professional paper

ISSN 1848-817X
Coden: MEJAD6 50 (2020) 4

Ishod trudnoća s povišenim rizikom za kromosomopatije ploda prema biokemijskom trostrukom testu probira i s urednim kariogramom

High risk triple antenatal screening test and pregnancy outcome in normal karyotype fetuses based on a triple biochemical screening test and regular cardiogram

Sonja Petričević, Damir Roje, Katarina Čepić, Leida Tandara*

Sažetak

Cilj rada: Retrospektivnim istraživanjem analizirati perinatalni ishod u trudnica s povišenim rizikom za trisomiju 21., 18. i 13. kromosoma, prema trostrukom biokemijskom testu probira u kojih je nakon rane amniocenteze dobiven uredan kariogram ploda.

Ispitanici: Sve trudnice kod kojih je trostruki biokemijski test probira na kromosomopatije ploda pokazao visoki rizik (<1 : 250) na autosomalne aneuploidije, a s urednim kariogramom prema citogenetskom nalazu kasnije provedene rane amniocenteze (RACZ), u razdoblju od 4. veljače 2005. do 6. travnja 2011.godine u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split. Kontrolnu skupinu čini po dvije trudnice niskog rizika (>1 : 250) upisane u Protokol trostrukog biokemijskog testa probira za kromosomopatije ploda neposredno nakon pojedine ispitanice.

Rezultati: U ispitivanom razdoblju napravljeno je 2933 trostrukih testova. Nakon svih 2666 (90,9%) niskorizičnih testova uslijedio je porođaj zdravih plodova. Od 267 (9,1%) visokorizičnih testova, RACZ je provedena u 188 trudnica (71,2%). Ostalih 79 (29,5%) se usprkos izračunatom povišenom riziku nije odlučilo na invazivnu dijagnostiku. Patološki kariogram dokazan je u tri trudnice (1,6%), dok je 185 (98,4%) s urednim nalazom predstavljalo osnovu za formiranje ispitivane skupine. Kompletne i podudarne podatke smo našli u 60 (32,4%) ispitanica. Trudnice u ispitivanoj skupini su prosječno ranije pristupale biokemijskom trostrukom testu (15,7 +/- 1,02 vs. 16,1 +/- 0,88 tjedana $p < 0,001$). Usporedbom vrijednosti pojedinih hormona ispitivane i kontrolne skupine, pronađena je statistička značajnost i razlika svih sastavnica trostrukog testa prema koncentracijama, kao i vrijednostima iskazanim kroz MoM. Nije dokazana statistički značajna razlika prema učestalosti gestacijskog dijabetesa, preeklampsije i prijevremenog porođaja. Kod ispitanica je carski rez bio češći način dovršenja porođaja s graničnom statističkom značajnošću. Udio hospitalizirane novorođenčadi u ispitivanoj skupini bio je značajno veći (55% vs. 40,5%; $p < 0,036$), a prosječno trajanje boravka dulje (10 (1-48) vs. 7 (4-24) dana; $p < 0,006$).

Zaključak: Nismo dokazali povezanost visokorizičnog nalaza trostrukog biokemijskog testa drugog tromjesečja u trudnica s urednim kariogramom ploda s kasnijom pojavom poremećaja trudnoće. Učestalost carskog reza u ispitivanoj skupini bila je gotovo dvostruko veća, ali granične statističke značajnosti. Novorođenčad majki visokorizičnog nalaza trostrukog biokemijskog testa drugog tromjesečja i urednog kariograma, značajno su češće hospitalizirana u jedinici intenzivnog liječenja, uz prosječno dulji boravak.

Ključne riječi: Biokemijski trostruki test probira, kromosomopatija, perinatalni ishod

Summary

Aim: In our study, we analyzed the perinatal outcomes in pregnant women with an increased risk of trisomy 21, 18 and 13 by using a retrospective research based on a triple biochemical screening test and an early amniocentesis result.

* **Klinički bolnički centar Split,** Klinika za ženske bolesti i porode (Sonja Petričević, mag. med. techn.; prof. prim. dr. sc. Damir Roje, dr. med.); Zavod za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku (Katarina Čepić, dipl. ing. med. biokemije; doc. dr. sc. Leida Tandara, dipl. ing. med. biokemije)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Sonja Petričević, magistra sestrinstva, KBC Split, Klinika za ženske bolesti i porode, Spinčićeva 1, 21 000 Split. E-mail: sonjapejkovic1@gmail.com

Primljeno/*Received* 2020-01-21; Ispravljeno/*Revised* 2020-07-08; Prihvaćeno/*Accepted* 2020-07-10

Subjects: Our study group included pregnant women with a high risk (< 1 : 250) of autosomal aneuploidies shown by the triple biochemical screening test that had normal fetus karyotype in the cytogenetic finding of a subsequently performed early amniocentesis (EA). The control group consisted of two pregnant women with a low-risk (> 1 : 250) per one high-risk women from the study group, registered in the Protocol for triple biochemical screening tests. The study included women treated in the period from 4th February 2005 to 6th April 2011 in the Clinic for Obstetrics and Gynaecology of Clinical Hospital Centre Split.

Results: In the examined period, 2933 triple biochemical tests were performed. All 2666 (90.9%) of the low-risk tests were followed by the delivery of a healthy newborn. Out of 267 (9.1%) high-risk tests, EA was performed in 188 women (71.2%). The remaining 79 (29.5%) did not opt for invasive diagnostics despite the calculated increased risk. Fetus karyotype in 185 (98.4%) cytological finding obtained by EA was normal, while 3 (1.6%) women had pathological results. Complete and matching data were found in 60 (32.4%) of the women with normal karyotype results and they were included in our study group. The pregnant women in the examined group, on average, had taken the biochemical triple test earlier (15.7 +/- 1.02 vs. 16.1 +/- 0.88 weeks $p < 0.001$). We found a statistically significant difference in the concentrations of all certain hormones of the triple test between the groups, as well as values shown via MoM. No statistically significant difference in the frequency of gestational diabetes, preeclampsia and premature birth was proven between the groups. The caesarean section was more frequently performed in the study group, but with borderline statistical significance. Newborns from the study group were more often hospitalized (55% vs. 40.5%; $p < 0.036$) and the length of their average hospital stay was longer (10 (1-48) vs. 7 (4-24) days; $p < 0.006$).

Conclusion: No connection between the high-risk result of the second-trimester triple biochemical test in pregnant women with normal fetus karyotype and later complications in pregnancy was proven. The frequency of caesarean section in the study group was nearly twice as high, but of borderline statistical significance. The newborns in the study group were significantly more often hospitalized in intensive care units and, on average, stayed in hospital longer.

Key words: Biochemical triple test screening, trisomy, adverse perinatal outcome

Med Jad 2020;50(4):321-328

Uvod

Prenatalni biokemijski probir fetalnih aneuploidija u drugom tromjesečju trudnoće pomoću vrijednosti alfa-fetoproteina (AFP), nekonjugiranog estriola (nE3) i slobodnog ili ukupnog beta humanog korionskog gonadotropina (βhCG) iz seruma trudnica, naziva se trostrukim testom (engl. *triple test*). U Republici Hrvatskoj u rutinskoj primjeni je od 1996. godine. Služi za individualni izračun (procjenu) rizika i nema snagu dijagnostičkog testa. U usporedbi s kombiniranim testom prvog tromjesečja, koji se danas smatra zlatnim standardom, trostruki test ima manju pouzdanost, dok mu je prednost u detekciji rizika anomalija neuralne cijevi i/ili prednje trbušne stjenke.[1] Pojedina istraživanja pokazala su da se odstupanja vrijednosti pojedinih sastavnica trostrukog biokemijskog testa probira na kromosomopatije ploda (trostruki test), od očekivanih vrijednosti mogu povezati s kasnijim nastupom komplikacija trudnoće. Izolirano povećane vrijednosti AFP-a povećava rizik prijevremenog porođaja, ali značaj ima isključivo uz dodatne kliničke biljege.[2] Neočekivano visoke vrijednosti nE3-a i AFP-a povezuju se s većom vjerojatnosti kasnijeg razvoja oligohidramnija, gestacijskog dijabetes melitusa (GDM) i makrosomije, a ßhCG-a, uz intrauterini zastoj rasta i preeklampsiju.[3]

Cilj ove studije je istražiti povezanost izračunatog povišenog rizika za kromosomopatije ploda trostrukim testom u plodova urednog kariograma s kasnijim komplikacijama trudnoće na populaciji trudnica regije grada Splita.

Ispitanice i metode

Retrospektivno presječno istraživanje provedeno je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split (Klinika) u sedmogodišnjem razdoblju (2005. – 2011). Analizirani su podaci jednoplodovih trudnoća s povišenim rizikom za kromosomopatije ploda prema trostrukom testu (više od 1 : 250), kod kojih je ranom amniocentezom (RACZ) provedenoj prema rezultatima testa, dobiven uredan nalaz fetalnog kariograma. Ultrazvučna komponenta trostrukog testa provedena je u Klinici, a biokemijski dio u Zavodu za medicinsko-biokemijsku dijagnostiku KBC-a Split, korištenjem računalnog programa Zentech, T21 Software Version 3.1. Uzorkovanje plodove vode u sklopu RACZ realizirano je u Klinici, a obrada je provedena u Citogenetskom laboratoriju Klinike za ženske bolesti i porodništvo KB-a "Sveti Duh" u Zagrebu. Kontrolna skupina sastavljena je od po dvije trudnice niskog rizika, prema trostrukom testu (manje od 1 : 250) upisanih u Protokol biokemijskog trostrukog testa probira Klinike neposredno iza pojedine s povišenim rizikom, a za koje su bili dostupni podaci o tijeku trudnoće i porođaju.

Istraživani hormoni (AFP, ßHCG i nE3) prikazani su medijanom, uz interkvatrilni raspon njihovih

koncentracija, i MoM (engl. *multiple of the median*) vrijednostima. Ocjena fetalnoga rasta provedena je prema percentilnim krivuljama prethodno razvijenim u istoj Instituciji.[4,5]

Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann Whitneyevim U testom. Razlike kategorijskih varijabli testirane su hi-kvadrat testom. Podaci su analizirani pomoću statističkog paketa za računalo IBM SPSS Statistics 23. Statistički parametri procijenjeni su na razini značajnosti od 95% ($p < 0,05$).

Rezultati

U Klinici je u ispitivanom razdoblju napravljeno 2933 trostrukih testova. Nakon svih 2666 (90,9%) niskorizičnih testova uslijedio je porođaj zdravih plodova. Od 267 (9,1%) visokorizičnih testova, RACZ je u Klinici napravljena u 188 trudnica (70,5%). Ostalih 79 (29,5%) se nije odlučilo na invazivnu dijagnostiku, usprkos izračunatom povišenom riziku. Patološki kariogram je dokazan u tri trudnice (1,6%), dok je njih 185 (98,4%) s urednim nalazom predstavljalo osnovu za formiranje ispitivane skupine. Usporedbom Protokola trostrukog testa, Protokola RACZ i Protokola rađaonice Klinike, kompletne i podudarne podatke našli smo u 60 (32,4%) trudnica koje su predstavljale ispitivanu skupinu.

Ispitanice su prosječno bile pet godina starije ($t = 8,85$; $p < 0,001$) i češće višerotkinje ($\chi^2 = 5,78$; $p < 0,016$). Nije uočena statistički značajna razlika prema gestacijskoj dobi porođaja. Novorođenčad ispitivane skupine su češće bila muškoga spola ($\chi^2 = 4,87$; $p < 0,027$), veće porođajne mase ($t = 2,78$; $p < 0,005$), ali uz ujednačeni udio hipotrofije (3,4% vs. 2,46%) i hipertrofije (3,4% vs. 3,01%). Iako je prosječni ponderalni indeks novorođenčadi (PI) među skupinama bio izjednačen, uočeno je dvostruko više fetalne pretilosti (PI > 90. centile) u ispitivanoj skupini ($\chi^2 = 5,79$; $p < 0,010$), bez razlike učestalosti fetalne pothranjenosti (PI < 10. centile). Trudnice u ispitivanoj skupini su prosječno ranije pristupale trostrukom testu ($t = 3,44$; $p < 0,001$). Nije dokazana razlika u tjelesnoj masi trudnica, ni udjelu pušačica u trenutku provedbe probira (Tablica 1)

Usporedbom vrijednosti pojedinih hormona ispitivane i kontrolne skupine, dokazana je statistička značajnost razlika svih sastavnica prema koncentracijama (AFP, $z = 5,31$, $p < 0,001$; βhCG, $z = 7,97$, $p < 0,001$; E3, $z = 7,47$, $p < 0,001$), kao i njihovim vrijednostima iskazanim kroz MoM (AFP, $z = 9,88$, $p < 0,001$; βhCG, $z = 4,54$, $p < 0,001$; E3, $z = 7,37$, $p < 0,001$) (Tablica 2)

Nije dokazana statistički značajna razlika prema učestalosti GDM ($\chi^2 = 0,29$; $p < 0,580$), preeklampsije (PE) ($\chi^2 = 0,07$; $p < 0,790$) i prijevremenog porođaja (PP) ($\chi^2 = 0,024$; $p < 0,879$). Kod ispitanica je carski rez bio češći način dovršenja porođaja ($\chi^2 = 3,35$; $p < 0,067$) s graničnom statističkom značajnosti (Tablica 3).Udio hospitalizirane novorođenčadi u ispitivanoj skupini bio je značajno veći ($\chi^2 = 4,40$; $p < 0,036$), a prosječno trajanje boravka dulje ($z = 2,75$; $p < 0,006$).

Tablica 1. Osnovne karakteristike skupina
Table 1 Basic group characteristics

	Ispitanice *Examinees* (N = 60)	Kontrola *Control* (N = 360)	Vrijednost testa *Test value*	p
Životna dob (godine) / *Age*	36,5 (26,3-44,7)	32,0 (21,4-42,7)	8,85 ^	0,001 ^
Paritet (prvorotke:višerotke) *Parity (primiparae: multiparous)*	10 : 50	109 : 256	5,78 ‡	0,016 ‡
Dob trudnoće kod testiranja (tjedni) *Pregnancy period at testing (weeks)*	15,7 +/- 1,02	16,1 +/- 0,88	3,44*	0,006*
Tjelesna masa kod testiranja (kg) *Body mass at testing (kg)*	73,9 +/- 12,1	71,7 +/- 15,7	0,64 *	0,710 *
Pušenje (N, %) *Smoking (N %)*	10 : 50 (16,6%)	74 : 291 (20,2%)	0,42 ‡	0,515 ‡
Tjedan porođaja *Week of birth*	39,11 +/- 1,62	39,14 +/- 1,26	0,38 *	0,870 *
Spol ploda (muško:žensko) *Child gender (male:female)*	24 : 36	202 : 163	4,87 ‡	0,027 ‡
Porođajna masa (g) *Birth weight (g)*	3698 +/- 624,2	3508 +/- 463,9	1,44 *	0,005 *

Porođajna duljina (cm) *Birth length (cm)*	50,83 +/- 2,24	50,59 +/- 2,85	2,78 *	0,440 *
Fetalna hipotrofija *Fetal hypothrophy*	2 (3,4%)	9 (2,46%)	0,14 ‡	0,690 ‡
Fetalna hipertrofija *Fetal hipertrophy*	2 (3,4%)	11 (3,01%)	4,21 ‡	0,390 ‡
Ponderalni indeks (PI) (g/cm^3) *Ponderal indeks (PI) (g/cm^3)*	2,79 +/- 0,28	2,71 +/- 0,34	1,21 *	0,070 *
Novorođenačka pothranjenost (PI <10.centile) *Neonatal malnutrition (PI<10.centile)*	4 (6,4%)	31 (8,5%)	0,06 ‡	0,840 ‡
Novorođenačka pretilost (PI >90.centile) *Neonatal obesity (PI>90.centile)*	11 (18,3%)	30 (8,2%)	5,79 ‡	0,010 ‡

^Mann-Whitney U test ‡ χ^2 test * t-test za nezavisne uzorke * *t-test for independent samples*

Tablica 2. Koncentracije hormona sastavnica trostrukog probirnog testa na kromosomopatije ploda iz krvi trudnica i izračunati rizici
Table 2 Hormone concentrations of components of the triple screening test for fetal chromosomopathy from the blood of pregnant women and calculated risks

	Ispitanice (N = 60) *Examinees*	Kontrola (N = 360) *Control*	Vrijednost testa *Test value*	P
AFP (IU/mL)	8,86 (0,16 – 30,5)	12,92 (1,63 – 62,11)	5,31*	0,001 *
AFP (MoM)	0,57 (0,18 – 2,19)	1,0 (0,19 – 3,65)	9,88*	0,001 *
ß HCG (ng/mL)	27,37 (3,47 – 119,17)	9,36 (0,10 – 80,86)	7397*	0,001 *
ß HCG (MoM)	2,39 (0,49 – 7,03)	0,93 (0,06 – 7,51)	4,54*	0,001 *
nE3 (ng/mL)	2,85 (0,77 – 7,68)	4,19 (0,86 – 37,0)	7,46*	0,001 *
nE3 (MoM)	0,81 (0,32 – 1,84)	1,01 (0,33 – 6,21)	7,37*	0,001 *
Povišen dobni rizik za trisomiju 21 (> 1:250) *Increased age risk for trisomy*	28 (46%)	31 (8,5%) ‡	61,69	0,001 ‡
Prosječni dobni rizik za trisomiju 21 *Mean age risk for trisomy 21*	266 (31-1263)	679 (56-1496)	8,51*	0,001 *
Prosječni rizik za trisomiju 21 prema trostrukom testu *Mean risk for trisomy according to triple test*	129 (20-245)	2659 (135-41.067)	12,35*	0,001 *
Prosječni rizik za trisomiju 18 prema trostrukom testu *Mean risk for trisomy 18 according to triple test*	12.590 (269-99.999)	10.760 (295-99.999)	0,46*	0,640 *
Prosječni rizik za defekte neuralne cijevi prema trostrukom testu *Mean risk for defects of neutral tube according to triple test*	12.132 (42-99.999)	66.782 (531-99.999)	5,91*	0,001 *

*Mann-Whitney U test; ‡χ^2 test; AFP (alfa feto protein); ßHCG (ß podjedinica humanog korionskog gonadotropina / *ß subunit of human corion gonadotropin*); nE3 (nekonjugirani estriol) / *unconjugated estriol*

Tablica 3. Čimbenici vezani uz komplikacije trudnoće i način porođaja
Table 3 Factors related to pregnancy complications and mode of delivery

	Ispitanice *Examinees* (N = 60)	Kontrola *Control* (N = 360)	Vrijednost testa *Value test*	p
Gestacijski dijabetes *Gestational diabetes*	2 (3,42%)	8 (2,22%)	0,29*	0,580*
Preeklampsija *Preclampsia*	1 (1,69%)	8 (2,22%)	0,02*	0,790*
Prijevremeni porod *Premature birth*	3 (5%)	20 (5,55%)	0,07*	0,879*
Carski rez *Caeserian section*	12 (20%)	42 (11,6%)	3,35*	0,067*

* χ^2 test

Rasprava

Istraživanjem (2005. – 2011.) su obuhvaćeni rezultati svih trostrukih testova (2933) koji su provedeni u Klinici. Prije tog razdoblja, probir na kromosomopatije ploda se nije sustavno provodio, a 2011. godine trostruki test zamijenjen je kombiniranim koji je od tada temeljni probirni test za kromosomopatije ploda u Klinici. Od 267 trudnica s povišenim rizikom za kromosomopatije ploda, RACZ je napravljena u 188 (70,5%). U tri (1,6%) je slučaja dokazan Downov sindrom. Preostalih 185 (98,4%) je imalo uredan kariogram i predstavljalo osnovu za strukturiranje ispitivane skupine. U službenim protokolima Klinike podatke o porođaju i tijeku trudnoće našli smo u 60 (32,5%) ispitanica. Vjerojatno je dio žena tijekom trudnoće promijenio prezime ili rodio u drugim rodilištima. Na taj se način ipak ne može objasniti isključenje gotovo dvije trećine trudnica, što predstavlja objektivan nedostatak ovoga istraživanja. Iznenađujuće je velik udio trudnica (29,5%) koje su nakon provedenog trostrukog testa probira na kromosomopatije ploda odustale od daljnje dijagnostike, usprkos povišenom riziku. Postavlja se pitanje jesu li u trenutku pristupa testa bile adekvatno informirane o samom postupku, mogućnostima i cilju probira. Teško je vjerovati da je gotovo trećina od trenutka izvođenja testa do konačne odluke promijenila mišljenje i stav prema daljnjem protokolu, tim više što se test provodi u drugom tromjesečju i *de facto* tjedan ili dva prije eventualne RACZ.[6]

Rezultati ovoga istraživanja pokazuju značajne razlike u pojedinačnoj prosječnoj vrijednosti sve tri sastavnice trostrukog testa probira. Vrijednost MoM AFP je u ispitivanoj skupini bio dvostruko manji, ßHCG 2,5 puta veći, a nE3 za 20% niži, što je već ranije opisano u trudnica s povišenim rizikom za kromosomopatije ploda.[3,7] Ponekad se u literaturi koristi kategorijsko ocjenjivanje odstupanja izolirane vrijednosti hormona uz različite granične (engl. *cut point*) vrijednosti. Većina autora povećanje AFP iznad dva, ili 2,5 MoM smatra značajnim. Za ßhCG je uobičajena granična vrijednost između dva i tri MoM, a za nE3 ispod 0,75 ili 0,5 MoM.[7-18] Rezultati se tada prikazuju kroz relativni rizik u odnosu na opću populaciju. U studijama se znatno češće uspoređuju prosječne vrijednosti, pa smo se za takav model opredijelili i u ovom istraživanju.[2,3,15,19,20]

Biokemijskim testovima probira osnovu izračunavanja individualnog rizika za kromosomopatije ploda predstavlja *a priori* rizik prema životnoj dobi. Zbog toga ne iznenađuje prosječno pet godina starija populacija ispitivane skupine, što prati i veći udio višerotkinja.[1,6] U trudnica s većim rizikom za kromosomopatije ploda prema trostrukom testu i urednim kariogramom nismo dokazali statistički značajno veći udio GDM, PE, fetalne hipotrofije ni PP. Jedine uočene razlike u perinatalnom ishodu su veća prosječna porođajna masa, uz dvostruko veći udio pretile novorođenčadi (ponderalni indeks veći od 90. centile). Vjerojatno bi povećanjem uzorka, ili udjela trudnica s povišenim rizikom i urednim kariogramom u našoj populaciji ispitivane skupine, čak 60% više GDM u ispitivanoj skupini dobilo statistički značaj. Višestruko veća vrijednost ßHCG se možda kao izolirani čimbenik može povezati s ovakvim rezultatom, obzirom na to da su povišene vrijednosti ovoga hormona dokazane u serumu trudnica, uz makrosomiju ploda sa ili bez gestacijskog dijabetesa.[8]

Dosadašnja istraživanja su uglavnom povezivala izolirano povećane vrijednosti AFP-a u serumu trudnica s pojavnošću defekata neuralne cijevi (NTD) i prednjeg trbušnog zida ploda (*gastroshisis, omphalocoele*), cističnim higromom, virusnim infekcijama, placentom

previjom, patološkom placentacijom i intrauterinom smrti. U ispitivanoj populaciji je prosječna vrijednost AFP-a bila 40% viša. AFP je protein koji sintetizira fetalna jetra i nosilac je koloidno osmotskog tlaka fetalne plazme. Logično je očekivati povišene vrijednosti u svim stanjima s mogućnošću njegovog većeg prelaska u krvotok trudnice. Obzirom na to da stanja ili prirođenih anomalija koje bi se mogle povezati s povišenjem vrijednosti AFP-a u našem istraživanju nije bilo, na temelju dostupne literature i postojećih znanja ne znamo na koji način objasniti dobiveni rezultat.[7,8-10,20-22]

U literaturi je opisana povezanost povišenih vrijednosti koncentracije ßhCG-a i blizanačkih trudnoća, kromosomopatija, PE sa ili bez intrauterinog usporenja rasta ploda (IUZR) i intrauterine smrti ploda.[7-10] U našem istraživanju pokazana je oko tri puta veća koncentracija ß-hCG-a u ispitivanoj skupini u odnosu na normalu. Povezanost se uobičajeno tumači morfološkim i (dis)funkcijskim posteljičnim razlozima. Svaka hipoperfuzija i/ili hipoksija trofoblastnog stabla rezultira poremećajem njegove fiziološke apoptotske obnove i pojačanom regeneracijskom aktivnošću, u čemu je ßHCG samo biokemijski biljeg. Prateće otpuštanje biološki viabilnog trofoblasta u krvotok majke može dovesti do komplikacija trudnoće posredovanih posteljicom, što uključuje PE, HELLP sindrom, IUGR i/ili koagulacijske poremećaje.[7,8,9,23] Zbog toga noviji probirni testovi za preeklampsiju redovito uključuju ß HCG u izračun pojedinačnog rizika.[24]

Konačna sinteza nE3 odvija se u posteljici iz prekursora fetalne i majčine nadbubrežne žlijezde. Povijesno je poznato da disfunkcija posteljice rezultira smanjenim vrijednostima nE3 u serumu majki, što je svojevremeno korišteno kao dijagnostički alat posteljične insuficijencije, u predikciji IUGR, PE i oligohidramnija.[8,9,12] Od sva tri ispitivana hormona, prosječno odstupanje nE3 je u našem istraživanju bilo najmanje izraženo.

Klinička primjena biokemijskih probira kromosomopatija ploda drugog tromjesečja po prvi je put povezala više navedenih hormona u jedinstven test. Najranije je osmišljen dvostruki (engl. *double test*; AFP, ßHCG), potom trostruki, i konačno četverostruki (engl. *quadruple test*, AFP, ßHCG, nE3, inhibin A). Značajna odstupanja pojedinačnih, ili skupnih vrijednosti određivanih hormona u plodova s naknadno utvrđenim urednim kariogramom, nedugo su nakon početka primjene zainteresirala istraživače. Retrospektivnim je studijama na velikim populacijama utvrđena povezanost s pojavnošću PE, IUZR, oligohidramnijaija, abrupcije posteljice, PP sa ili bez prijevremenog prsnuća plodovih ovoja prije termina (PPROM) i naknadne intrauterine smrti ploda.[7,11,13-17,19,25,26] Kombinacija povišenih vrijednosti AFP-a i ßhCG-a, uz sniženu nE3, pokazala je najveću povezanost s lošim perinatalnim ishodom.[3,8] Navedene relacije nismo potvrdili u ovom istraživanju, pri čemu su veličina uzorka i prethodno navedena ograničenja studije, vjerojatni razlog.

Uvođenje probirnih testova prvog tromjesečja u istu je relaciju prema komplikacijama trudnoće postavilo PAPP-a (engl. *pregnancy associated protein A*). Kao proteaza IGF binding globulina, taj je protein (ne)izravno uključen u fetalni rast i razvoj posteljice. Snižene vrijednosti povezane su s kasnijim nastupom IUGR-a, a tek granično i PE.[11,21,22,27-29] Usporedna meta-analiza značaja biomerkera probirnih testova prvog i drugog tromjesečja na komplikacije trudnoće, pokazala je najveći utjecaj ßHCG i PAPP-a u prvom, te sve tri sastavnice trostrukog testa u drugom tromjesečju.[20] Olsen RN i sur. dokazali su povezanost veličine odstupanja koncentracija hormona trudnoće s vjerojatnošću kasnijih kliničkih komplikacija.[15] Zanimljivo je da u žena postoji sklonost ponavljanju obrasca odstupanja za sva tri hormona u narednim trudnoćama.[14]

Interpretacija pojedinog biokemijskog probiranog testa visokog rizika nakon utvrđenja urednog kariograma, predstavlja izazov za kliničara i struku u cjelini. Nažalost, uočene korelacije vrijede isključivo za velike populacije i nisu jednostavno primjenjive na individualnoj razini. Do sada nisu osmišljene formule izračuna pojedinačnih rizika kasnijih komplikacija. U danim bi okolnostima optimalno bilo objasniti trudnici značaj i ograničenja pojedinog nalaza, te prilagoditi daljnje praćenje trudnoće sveukupnim okolnostima svakog konkretnog slučaja.[7,10,15,18,20,25,26] Zadnjih se godina prenatalni probir kromosomopatija odmiče od hormonskih analiza i sve više oslanja na slobodnu fetalnu DNK u krvi majke. Promijenjene vrijednosti, uz uredan kariogram ploda, predstavljaju novi izazov u mogućoj predikciji kasnijih komplikacija trudnoće na modelu sličnom ranijim hormonskim analizama s istim inicijalnim ciljem.[30,31,32] Iskustvo s trostrukim testom nije ponudilo konkretne protokole i osiguralo kliničku primjenu, ali može koristiti u planiranju istraživanja, vezano uz slobodnu fetalnu DNK. Nije isključeno da će postojeće ili buduće metode molekularne biologije komplementarno osigurati bolje perspektive rane dijagnostike i/ili prevencije, uz poboljšanje perinatalnog ishoda. U tom kontekstu, i usprkos relativnoj „zastarjelosti“ trostrukog testa kao metode probira kromosomopatija ploda, ovakva istraživanja imaju opravdanje i značaj.

Zaključak

Nismo dokazali povezanost visokorizičnog nalaza trostrukog testa u trudnica s urednim kariogramom ploda s kasnijom pojavom poremećaja trudnoće. Učestalost carskoga reza u ispitivanoj skupini bila je gotovo dvostruko veća, ali granične statističke značajnosti. Novorođenčad majki visokorizičnog nalaza trostrukog testa i urednog kariograma, značajno su češće hospitalizirana u jedinici intenzivnog liječenja, uz prosječno dulji boravak.

Literatura

1. Ramy A. Screening for Down Syndrome. Ain Shams Journal of Obstetrics and Gynecology 2005;2:327-331.
2. Yuan W, Chen L, Bernal AL. Is elevated maternal serum alpha-fetoprotein in the second trimester of pregnancy associated with increased preterm birth risk? A systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;145:57-64.
3. Sayin NC, Canda MT, Ahmet N, Arda S, Süt N, Varol FG. The association of triple-marker test results with adverse pregnancy outcomes in low-risk pregnancies with healthy newborns. Arch Gynecol Obstet 2008; 277:47-53.
4. Roje D, Tadin I, Marušić J, et al. Porodne težine i duljine novorođenčadi u Splitu. Opravdanost razvijanja vlastitih referentnih vrijednosti za ocjenjivanje fetalnog rasta. Gynacol Perinatol 2005;14:66-74.
5. Roje D, Banovic I, Tadin I, et al. Gestational age-the most important factor of neonatal ponderal indeks. Yonsei Med J 2004;45:273-80.
6. Dev M, Sharma S, Aggarwal S. Prenatal Screening Methods for Aneuploidies. N Am Med Sci 2013;5: 182-90.
7. Karsidag AY, Buyukbayrak EE, Kars B, Suyugul U, Unal O, Turan MC. The relationship between unexplained elevated serum markers in triple test, uterine artery Doppler measurements and adverse pregnancy outcome. J Pak Med Assoc 2010;60:181-6.
8. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1038-41.
9. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1999;181:968-74.
10. Bartkute K, Balsyte D, Wisser J, Kurmanavicius J. Pregnancy outcomes regarding maternal serum AFP value in second trimester screening. J Perinat Med 2017;45:817-820.
11. Cohen JL, Smilen KL, Bianco AT, Moshier EL, Ferrara LA, Stone JL. Predictive value of combined serum biomarkers for adverse pregnancy outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;181:89-94.
12. Kowalczyk TD, Cabaniss ML, Cusmano L. Association of low unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1998;91:396-400.
13. Benn PA, Horne D, Briganti S, Rodis JF, Clive JM. Elevated second trimester maternal serum hCG alone or in combination with elevated alpha-fetoprotein. Obstet Gynaecol 1996;87:217-22.
14. Wax JR, Lopes AM, Benn PA, Lerrer T, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Unexplained elevated midtrimester maternal serum levels of alphafetoprotein, human chorionic gonadotropin, or low unconjugated estriol: recurrence risk and association with adverse perinatal outcome. J Matern Fetal Med 2000;9:161-4.
15. Olsen RN, Woelkers D, Dunsmoor-Su R, Lacoursiere DY. Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2012;207:228.e1-7.
16. Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T. Association between second-trimester isolated high maternal serum maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1354-9.
17. Başbuğ D, Başbuğ A, Gülerman C. Is unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein still an important predictor for adverse pregnancy outcome? Ginekol Pol 2017;88:325-330.
18. Xia YP, Zhu MW, Li XT, et al. Chromosomal abnormalities and adverse pregnancy outcome with maternal serum second trimester triple screening test for fetal Down syndrome in 4,860 Chinese women. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2006;18:38:49-52.
19. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1038-41.
20. Gagnon A, Wilson RD. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. J Obstet Gynaecol Can 2008:30:918-932.
21. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β-hCG. Prenat Diagn 2010; 30:1138-42.
22. Hourrier S, Salomon LJ, Dreux S, Muller F. Screening for adverse pregnancy outcome at early gestational age. Clin Chim Acta 2010;411:1547-52.
23. Chamley LW, Holland OJ, Chen Q, Viall CA, Stone PR, Abumaree M. Review: Where is the maternofetal interface? Placenta 2014;25 Suppl. :74-80.
24. Long W, Zhou Q, Wang H, et al. Second-trimester Maternal Serum Screening Biomarkers in the Risk Assessment for Preeclampsia. Ann Clin Lab Sci 2018; 48:308-13.

25. Huerta-Enochian G, Katz V, Erfurth S. The association of abnormal alpha-fetoprotein and adverse pregnancy outcome: does increased fetal surveillance affect pregnancy outcome? Am J Obstet Gynecol 2001;184:1549-53.
26. Öztürk H, Erkaya S, Altınbaş S, Karadağ B, Vanlı Tonyalı N, Özkan D. The role of unexplained high serum alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (hCG) levels in the second trimester to determine poor obstetric outcomes. Turk J Obstet Gynecol 2014;11:142-147.
27. Agarwal R, Kumari R, Mehndiratta M, Radhakrishnan G, Faridi MMA, Chandra N. Pregnancy-Associated Plasma Protein A Levels in Late First Trimester Pregnancies with Small-for-Gestational Age Neonates: A Prospective Case-Control Study. J Obstet Gynaecol India 2017;67:247-252.
28. Birdir C, Droste L, Fox L, et al. Predictive value of sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. Pregnancy Hypertens 2018; 12:124-128.
29. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 157:48-52.
30. Sifakis S, Koukou Z, Spandidos DA. Cell-free fetal DNA and pregnancy-related complications (review). Mol Med Rep 2015;11:2367-72.
31. Sozomuri N, Sekizawa A, Ebara T, et al. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol 2018;224:165-9.
32. Van Boeckel SR, Davidson DJ, Norman JE, Stock SJ. Cell-free fetal DNA and spontaneous preterm birth. Reproduction 2018;155:137-45.

Stručni članak
Professional paper

ISSN 1848-817X
Coden: MEJAD6 50 (2020) 4

Procjena kvalitete života žena operiranih od karcinoma dojke u Osječko – baranjskoj županiji

Assessment of quality of life in women after breast cancer surgery in Osijek-Baranja County

Stana Pačarić, Tajana Turk, Ivan Erić, Želimir Orkić, Andrea Milostić-Srb, Goran Kondža, Ana Nemčić*

Sažetak

Cilj: Cilj rada je ispitati kvalitetu života žena nakon mastektomije i nakon kvadrantektomije, te ispitati razliku u kvaliteti života žena nakon mastektomije u odnosu na kvalitetu života nakon kvadrantektomije.

Ispitanici i metode: Prospektivno kohortno istraživanje u kojem su sudjelovale 204 sudionica: 101 sudionica je bila u grupi nakon mastektomije, a 103 sudionice nakon kvadrantektomije. Korištena je anonimna anketa primjenom hrvatske inačice upitnika Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka EORTC QLQ-C 30 (version 3), upitnika s modulom raka dojke EORTC QLQ – BR 23.

Rezultati: Na ljestvici EORTC QLQ C 30, mjesec dana nakon operacije, sudionice nakon kvadrantektomije značajno su bolje ocijenile svoj opći zdravstveni status ($p = 0,007$). Poremećaj spavanja imaju značajno više sudionice s mastektomijom ($p = 0,03$). Ljestvicom QLQ-BR23 mjesec dana od operacije, sudionice s mastektomijom značajno su lošije ocijenile seksualno funkcioniranje ($p < 0,001$) i užitak u seksu ($p < 0,001$), dok su im značajnije izražene nuspojave uz sistemske terapije ($p = 0,04$). Godinu dana nakon operacije, još uvijek je značajno lošije seksualno funkcioniranje ($p < 0,001$) i užitak u seksu ($p = 0,04$) kod sudionica nakon mastektomije. Ukupna skala funkcionalnosti je značajno niža za sudionice s mastektomijom ($p = 0,03$)

Zaključak: Kvaliteta života žena nakon kvadrantektomije bolja je u odnosu na kvalitetu života nakon mastektomije. Žene kojima je učinjena kvadrantektomija bolje su ocijenile svoj opći zdravstveni status u odnosu na žene kojima je učinjena mastektomija. Seksualno funkcioniranje bolje je u žena s kvadratektomijom.

Ključne riječi: dojka, karcinom, kvadrantektomija, kvaliteta života, mastektomija

Summary

Aim: The aim of this study was to examine and compare the quality of life in women after mastectomy with the quality of life in women after quadrantectomy.

Patients and methods: This prospective cohort study involved 204 participants divided in two groups. There were 101 participants after mastectomy and 103 participants after quadrantectomy. The anonymous questionnaire used in the study was a Croatian version of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Questionnaire QLQ-C 30 (version 3), with breast cancer module EORTC QLQ – BR 23.

Results: One month after the surgery, patients who had had quadrantectomy valued their health state higher on EORTC QLQ C 30 scale ($p = 0.007$), compared to post-mastectomy participants. Sleep disorders were

* **Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za kirurgiju,** Zavod za torakalnu, plastično-rekonstrukcijsku kirurgiju i kirurgiju šake (Stana Pačarić, mag. med. techn; dr. sc. Ivan Erić, dr. med., doc. dr. sc. Želimir Orkić, dr. med.), Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju (doc. dr. sc. Tajana Turk, dr. med.), Zavod za abdominalnu kirurgiju (prof. dr. sc. Goran Kondža, dr. med.); **Sveučilište „J. J. Strossmayera" u Osijeku, Medicinski fakultet** (doc. dr. sc. Tajana Turk,dr.med., dr. sc. Ivan Erić, dr. med., doc. dr. sc. Želimir Orkić, dr. med., prof. dr. sc. Goran Kondža, dr. med.), **Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo** (Stana Pačarić, mag. med. techn.; doc. dr. sc. Andrea Milostić – Srb, mag. biol., Ana Nemčić, mag. med. techn.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Stana Pačarić, KBC Osijek, Klinika za kirurgiju, Zavod za torakalnu, plastično-rekonstrukcijsku kirurgiju i kirurgiju šake, Huttlerova 4, 31 000 Osijek. E-mail: stana.pacaric@gmail.com

Primljeno/*Received* 2019-11-18; Ispravljeno/*Revised* 2020-04-30; Prihvaćeno/*Accepted* 2020-05-07

more common in the post-mastectomy group (p = 0.03). According to QLQ-BR23 scale, one month after the surgery, post-mastectomy women valued their sexual functioning (p < 0.001) and sexual enjoyment (p < 0.001) lower than post-quadrantectomy women. Systemic therapy side effects were more present in the post-mastectomy group (p = 0.04). One year after the surgery post-mastectomy women still valued their sexual functioning (p < 0.001) and sexual enjoyment (p = 0.04) lower than post-mastectomy women. The total functional scale was significantly lower in post-pastectomy (p = 0.03).

Conclusion: The quality of life in women after quadrantectomy was better compared to the quality of life in women after mastectomy. Women who had had quadrantectomy valued their health status higher compared to women who had had mastectomy. Sexual functioning was also better in post-quadrantectomy women.

Key words: breast, cancer, quadrantectomy, quality of life, mastectomy

Med Jad 2020;50(4):329-339

Uvod

Rak dojke najčešći je javno-zdravstveni problem širom svijeta, te je najčešći uzrok smrti među ženskom populacijom. Drugi je vodeći uzrok smrti u žena u razvijenim zemljama s procijenjenih 1,67 milijuna novih slučajeva raka dijagnosticiranih u 2012. godini.[1] Do 2050. godine, očekuje se svake godine 24 milijuna novih slučaja i više od 16 milijuna umrlih. Posebno se ovaj porast očekuje u nisko i srednje razvijenim zemljama.[1]

U Republici Hrvatskoj rak dojke značajan je javno-zdravstveni problem, te je drugi najvažniji uzrok smrti, iza bolesti srca i krvnih žila. Razdoblje od 2015. do 2018. godine, dobno-standardizirane stope stanovništva za 2015. godinu, za incidenciju, iznosile su 126,3/ 100.000 i mortalitet 47,7%. Broj slučajeva godišnje oboljelih iznosi 2748, tj. 26% karcinoma dojke.[2]

Dijagnoza i liječenje raka dojke može negativno utjecati na tjelesno i emocionalno zdravlje žena zbog štetnih učinaka liječenja, straha od smrti i osjećaja socijalne izolacije. Liječenje raka dojke može dovesti do smanjenja fizičke aktivnosti, gubitka osjetljivosti na dojku i promjene u samoj slici o sebi, kao i do anksioznosti, depresije, promjene u psihološkom i emocionalnom stanju. Žene s karcinomom dojke doživjele su niz intervencija u liječenju, uključujući operaciju, radioterapiju, kemoterapiju i hormonsku terapiju.[3,4,5] Kirurški zahvat je primarna metoda liječenja raka dojke. Ovaj pristup uključuje radikalni kirurški zahvat (mastektomiju) i poštedni kirurški zahvat (kvadrantektomiju).[6] Osim potpunog uklanjanja parenhima mliječne žlijezde, danas se izvode i djelomične resekcije parenhima, odnosno kvadrantektomija. To je tehnika koja uključuje uklanjanje dijela dojke koji sadrži tumor, zajedno s kožom koja ga pokriva. Osim ove dvije tehnike, kod nekih oboljelih preporučuje se i mastektomija s rekonstrukcijom dojke. Rekonstrukcija dojke vrsta je alternativnog tretmana, i ovaj je postupak donio bolji estetski izgled i zadovoljstvo kod oboljelih žena.[7,8]

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira kvalitetu života kao percepciju pojedinca sa specifične kulturološke i društvene pozicije, te u kontekstu životnog okruženja.[9] Pri liječenju oboljelih treba uzeti u obzir mnoge pokazatelje u mjerenju kvalitete života. Među njima je i funkcionalna sposobnost koja ukazuje na sposobnost obavljanja dnevnih aktivnosti i razinu tjelesne aktivnosti, društvenu sposobnost koja odražava sposobnost pojedinca da komunicira s drugim članovima obitelji, prijateljima i drugim ljudima, dok emocionalna sposobnost odražava razinu anksioznosti izazvane nuspojavama razvijenim kao rezultat primijenjenih tretmana i simptomima povezanih s bolešću, kao što su bol, umor, limfodem ruke, nuspojave sistemske terapije, simptomi dojke, poteškoće u spavanju, gubitak kose uzrokovan kemoterapijom.[10-14] Uz sistemsko liječenje, mnoge mlađe oboljele žene doživljavaju iznenadnu pojavu menopauze, s popratnim simptomima valunga, smanjenom seksualnom željom, kao i vaginalnu suhoću. Ove tjelesne posljedice, zajedno s raznim pitanjima pridonose visokoj razini spolnih briga za mlade žene. Iz psihosocijalne perspektive, rak dojke pogađa žene i njihove muške partnere. Oba partnera doživljavaju psihološke poremećaje, uključujući depresiju i anksioznost.[15]

Sve veći broj žena s dijagnozom karcinoma dojke, kao i veliki broj preživjelih od karcinoma dojke, ukazuje na značajan javno-zdravstveni problem, kako u Hrvatskoj, tako i u svijetu, te je stoga važno proučavati kvalitetu života žena oboljelih od karcinoma dojke.

Cilj

Cilj rada je ispitati kvalitetu života žena nakon mastektomije i kvadrantektomije, te ispitati razliku u kvaliteti života žena nakon mastektomije u odnosu na kvalitetu života žena nakon kvadrentektomije.

Metode istraživanja

Ispitanici

Provedeno je prospektivno kohortno istraživanje.[16] Istraživanje se provodilo u razdoblju od 2015. do 2017. godine u Osječko – baranjskoj županiji. Istraživanje je provedeno nakon odobrenja Etičkog povjerenstva KBC-a Osijek. Sudionice su bile odabrane redoslijedom dolaska na kontrolu kod torakalnog kirurga u ambulantu Zavoda za torakalno, plastičnu-rekonstrukcijsku kirurgiju i kirurgiju šake Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek, a bile su razvrstane u dvije skupine. Jednu skupinu činile su sudionice kojima je učinjena mastektomija, a drugu sudionice kojima je učinjena kvadrantektomija. Obje skupine žena bile su iz dvije vremenske točke: mjesec dana nakon oprativnog zahvata i godinu dana nakon operativnog zahvata.

Kriterij za uključivanje u istraživanje:

- oboljele operirane od karcinoma dojke (PHD nalaz karcinoma, stadij I-II) prije mjesec dana i godinu dana

Kriteriji za isključivanje iz istraživanja:

- oboljele mlađe od 18 godina
- oboljele starije od 75 godina
- očekivano trajanje života oboljelih kraće od godinu dana
- oboljele koje ne razumiju hrvatski jezik
- oboljele s duševnim poremećajima i poremećajima ponašanja.

U istraživanje je uključeno 250 sudionica kojima je potvrđen patohistološki nalaz karcinoma dojke stadija I-II. Tijekom istraživanja 20 sudionica je odbilo sudjelovati u istraživanju, a 26 sudionica je predalo nevažeće ankete. Od preostale 204 sudionice, nakon mastektomije bilo ih je 101 (nakon mjesec dana 50 i nakon godinu dana 51 sudionica) i 103 sudionice nakon kvadrantektomije (nakon mjesec dana 52 ispitanice i nakon godinu dana 51 sudionica).

Veličina uzorka

Za uočavanje srednjeg efekta u razlici numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina sudionika, uz razinu značajnosti od 0,05 i snagu 0,8, minimalna potrebna veličina uzorka je 64 sudionica po skupini, tj. ukupno 128 sudionica (izračun napravljen pomoću programa G*Power inačica 3.1.2, Franz Faul, Sveučilište u Kielu, Njemačka).

Postupak

Istraživanje je provedeno putem anonimne ankete i to primjenom hrvatske inačice upitnika Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka EORTC QLQ-C 30 (version 3) nakon odobrenja spomenute organizacije, upitnika s modulom raka dojke EORTC QLQ – BR 23, sociodemografskog upitnika (dob, dob pri oboljenju, razina obrazovanja, bračni status, žive li same, važnost tjelesnog izgleda, rekonstrukcija dojke), te podacima iz medicinske dokumentacije (vrsta kirurškog zahvata, patologija karcinoma dojke, vrsta onkološke terapije, vrijeme započete terapije i vrijeme završene terapije). Prilikom kontrolnog pregleda sudionice su upoznate sa svrhom istraživanja i povjerljivošću podataka u njemu, te su dobrovoljno ispunile anketu, a ispitivač ovoga istraživanja je prikupio sociodemografske podatke i podatke iz medicinske dokumentacije, te ih priložio ispunjenoj anketi. Istraživanje je provedeno u skladu s etičnim načelima i ljudskim pravima u biomedicinskim istraživanjima.

Mjerni instrumenti

Upitnik EORTC QLQ-C 30 (version 3) sastoji se od 30 čestica, i to pet funkcionalnih ljestvica (tjelesno, poslovno, kognitivno, emocionalno i socijalno funkcioniranje), tri ljestvice simptoma (umor, bol, mučnina/povraćanje), ljestvice općeg zdravstvenog statusa/kvalitete života i šest individualnih čestica simptoma najčešće povezanih s malignim oboljenjima (teškoće u disanju, gubitak apetita, poremećaj spavanja, konstipacija, diareja, te financijske poteškoće kao posljedica bolesti i tretmana). Prikaz ljestvica i čestica boduje se prema Likertovoj skali od 4 stupnja u rangu od 1 (nimalo) do 4 (gotovo uvijek). Veći broj bodova na česticama označava bolje funkcioniranje, odnosno veći broj simptoma. Izuzetak je skala općeg zdravlja/kvalitete života bodovana na 7-bodovnoj linearnoj analognoj skali na kojoj veći broj bodova označava veće zadovoljstvo općim zdravstvenim stanjem i kvalitetom života.[17] Koeficijent unutarnje pouzdanosti (Cronbach Alpha) za ukupnu skalu QLQ – C30 = 0,907.

Upitnik EORTC QLQ – BR 23 sastoji se od 23 čestice, i to četiri funkcionalne ljestvice (slika o sebi, seksualno funkcioniranje, seksualnost, zdravlje u budućnosti), dok se ljestvica simptoma sastoji od nuspojave terapije, simptoma vezanih za dojku i ruku, gubitka kose. Prikaz ljestvica i čestica boduje se prema Likertovoj skali od 4 stupnja, u rangu od 1 (nimalo) do 4 (gotovo uvijek). Veći broj bodova na česticama označava bolje funkcioniranje, odnosno veći broj simptoma.[17] Koeficijent unutarnje pouzdanosti (Cronbach Alpha) za ukupnu skalu QLQ – BR23 = 0,904.

Statistička obrada podataka

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli bit će testirana Shapiro – Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom. Nakon provedenog testiranja na normalnost raspodjele Shapiro – Wilkovim testom uočava se da podaci ne slijede normalnu raspodjelu, te se stoga koriste neparametrijski testovi.

Razlike numeričkih varijabli u slučaju triju i više skupina testirane su Kruskal-Wallisovim testom. Sve p vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na alpha = 0,05. Za statističku analizu koristio se statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) i MedCalc Statistical Software version 19.0.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2019).

Rezultati

Osnovna obilježja ispitanica

Istraživanje je provedeno na 204 sudionice, od kojih je njih 101 (49,5%) s mastektomijom i 103 (50,5%) sudionice s kvadrantektomijom. Središnja dob (medijan) sudionica je 56 godina (interkvartilnog raspona od 50 do 61 godinu) u rasponu od 34 do 72 godine, a medijan dobi pri oboljenju 54 godine (interkvartilnog raspona od 48 do 60 godina) u rasponu od 34 do 71 godine. Središnja dob sudionica kojima je učinjena mastektomija je 58 godina, a dob pri oboljenju 56 godina. Središnja dob sudionica kojima je učinjena kvadrantektomija je 55 godina, a dob pri oboljenju 53 godine (Tablica 1).

U odnosu na razinu obrazovanja, najviše sudionica je srednje stručne spreme, ukupno njih 102 (50%), i to 49 sudionica kojima je učinjena mastektomija i 53 sudionice kojima je učinjena kvadrantektomija. Prema bračnom statusu, u braku je ukupno 138 (68%) sudionica, od čega 66 sudionica kojima je učinjena mastektomija i 72 sudionice kojima je učinjena kvadrantektomija. U nekom obliku zajednice živi ukupno 144 (71%) sudionice, budući da 6 sudionica živi u izvanbračnoj zajednici, dok sama živi ukupno 61 sudionica (29,9%). 155 sudionica (76%) je važan tjelesni izgled, od čega 73 sudionice kojima je učinjena mastektomija i 82 kojima je učinjena kvadrantektomija. S metodom rekonstrukcije su upoznate ukupno 143 sudionice (70,4%), a njih 101 (50%) pristale bi na rekonstrukciju dojke, ukoliko im to preporuči kirurg (Tablica 1).

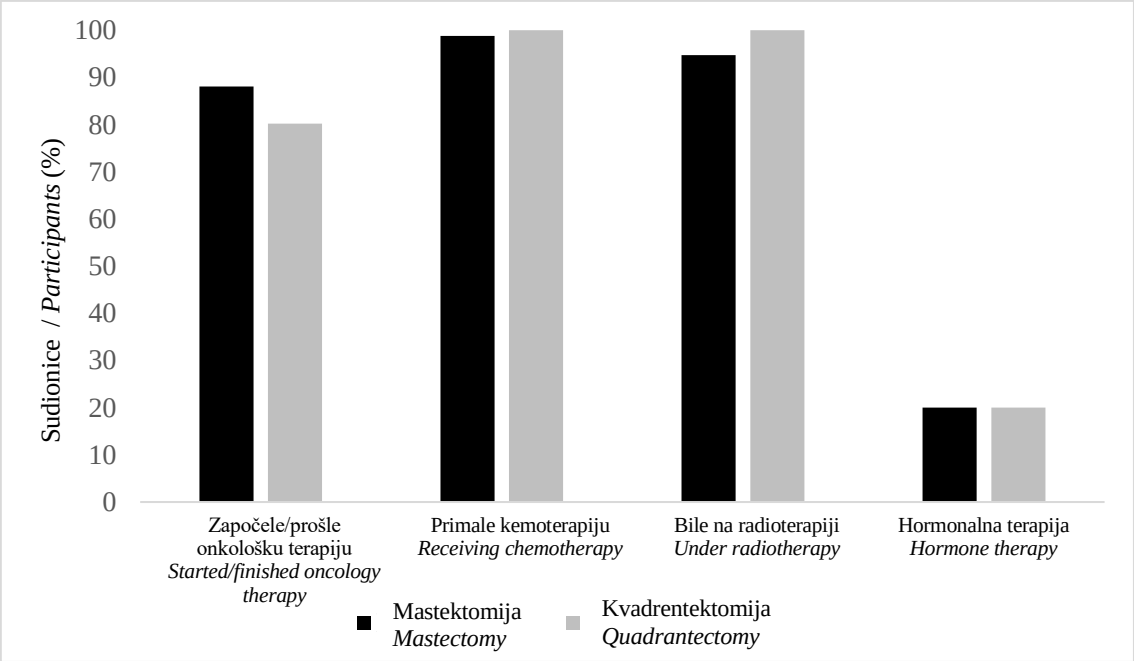
Započele su ili prošle onkološku terapiju 181 sudionica (89,2%), kemoterapiju je primalo njih 130 (99,2%), a na radioterapiji je bilo 115 (97,5%) žena. Hormonalnu terapiju primalo je po 20% sudionica iz svake skupine, bez značajne razlike u odnosu na vrstu zahvata (Slika 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja sudionica prema skupinama
Table 1 Basic characteristics of participants according to groups

	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na vrstu zahvata *Median (interquartile range) in relation to the type of procedure*			*P**
	Mastektomija *Mastectomy* (n = 101)	Kvadrantektomija *Quadrantectomy* (n = 103)	Ukupno *Total* (n = 204)	
Dob sudionica *Participants' age*	58 (49 – 62)	55 (50 – 60)	56 (50 – 61)	0,18
Dob pri oboljenju *Age at illness*	56 (48 – 61)	53 (48 – 58)	54 (48 – 60)	0,12
	Broj (%) ispitanica u odnosu na vrstu zahvata *Number (%) of participants in relation to the type of procedure*			*P**
	Mastektomija *Mastectomy* (n = 101)	Kvadrantektomija *Quadrantectomy* (n = 103)	Ukupno *Total* (n = 204)	
Razina obrazovanja/*Education level*				
Nezavršena osnovna škola *Unfinished elementary school*	3 (3)	1 (1)	4 (2)	0,73

Osnovna škola *Elementary school*	22 (22)	25 (24)	47 (23)	
Srednja stručna sprema *Secondary school*	49 (49)	53 (51)	102 (50)	
Viša stručna sprema *High school*	13 (13)	14 (14)	27 (13)	
Visoka stručna sprema *University*	14 (14)	10 (10)	24 (12)	
Bračni status /*Marital status*				
Samac/*Single*	3 (3)	3 (3)	6 (3)	0,52
Udana/*Married*	66 (65)	72 (70)	138 (68)	
Izvanbračna zajednica *Extramarital union*	5 (5)	1 (1)	6 (3)	
Razvedena/*Divorced*	8 (8)	10 (10)	18 (9)	
Udovica/*Widowed*	19 (19)	17 (17)	36 (18)	
Žive sami /*Live alone*	30 (29,7)	31 (30,1)	61 (29,9)	> 0,99†
Važan im je tjelesni izgled *Important physical appearance*	73 (72,3)	82 (79,6)	155 (76)	0,25†
Upoznati su s metodom rekonstrukcije/ *Know the method of reconstruction*	73 (72,3)	70 (68,6)	143 (70,4)	0,65†
Pristali bi na rekonstrukciju dojke ukoliko im to preporuči kirurg *Agree to breast reconstruction if recommended by a surgeon*	47 (46,5)	54 (53,5)	101 (50)	0,40†

*Mann Whitney U test, **χ^2 test; †Fisherov egzaktni test /*Fisher's exactness test*



Slika 1. Raspodjela ispitanica prema terapiji u odnosu na vrstu zahvata
Figure 1 Distribution od examinees according to therapy in relation to the type of procedure

Kvaliteta života operiranih od raka dojke (EORTC QLQ- C30)

Kvaliteta života žena operiranih od raka dojke ocijenila se ljestvicom koja obuhvaća opći zdravstveni status, ljestvicu funkcioniranja i individualne čestice simptoma.

Mjesec dana nakon operacije značajno su bolje ocijenile svoj opći zdravstveni status sudionice s kvadrantektomijom, medijana 66,7 (interkvartilnog raspona od 50 do 66,7) (Mann WhitneyU test, p = 0,007). U ljestvicama funkcioniranja nema značajnih razlika između sudionica u odnosu na vrstu zahvata. Poremećaj spavanja imaju značajno više sudionice s mastektomijom, medijana 66,7 (interkvartilnog raspona od 33,3 do 66,7) (Mann Whitney U test, p = 0,03) (Tablica 2).

Godinu dana nakon operacije, iako je opći zdravstveni status nešto bolji kod sudionica s kvadrantektomijom, nema značajnih razlika niti u jednoj čestici upitnika (Tablica 3).

Tablica 2 . Vrijednosti ljestvice QLQ-C30 mjesec dana nakon operacije u odnosu na vrstu zahvata
Table 2 Value of scale QLQ-C30 one month after surgery in relation to the type of procedure

Mjesec dana poslije operacije *One month after the surgery*	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na vrstu zahvata *Median (interquartile range) in relation to the type of procedure*			*P**
	Mastektomija *Mastectomy* (n = 50)	Kvadrantektomija *Quadrantectomy* (n = 52)	Ukupno *Total*	
Opći zdravstveni status *General state of health*	50 (22,9 - 66,7)	66,7 (50 - 66,7)	50 (33,3 - 66,7)	0,007
Tjelesno funkcioniranje *Physical functioning*	73,3 (53,3 - 86,7)	80 (60 - 93,3)	73,3 (53,3 - 93,3)	0,06
Poslovno funkcioniranje *Business functioning*	66,7 (33,3 - 70,8)	66,7 (33,3 - 95,8)	66,7 (33,3 - 83,3)	0,15
Emocionalno funkcioniranje *Emotional functioning*	37,5 (25 - 75)	41,7 (33,3 - 66,7)	41,7 (33,3 - 66,7)	0,62
Kognitivno funkcioniranje *Cognitive functioning*	75 (62,5 - 100)	83,3 (66,7 - 100)	83,3 (66,7 - 100)	0,46
Socijalno funkcioniranje *Social functioning*	66,7 (33,3 - 100)	50 (33,3 - 83,3)	66,7 (33,3 - 100)	0,44
Umor / *Tiredness*	55,6 (19,4 - 66,7)	44,4 (22,2 - 66,7)	50 (22,2 - 66,7)	0,38
Mučnina/ povraćanje *Nausea / Vomiting*	16,7 (0 - 50)	0 (0 - 33,3)	16,7 (0 - 33,3)	0,12
Bol / *Pain*	41,7 (4,2 - 66,7)	33,3 (16,7 - 66,7)	33,3 (16,7 - 66,7)	0,61
Teškoće disanja *Breathing difficulty*	33,3 (25 - 66,7)	33,3 (0 - 66,7)	33,3 (0 - 66,7)	0,14
Poremećaj spavanja *Sleeping disorder*	66,7 (33,3 - 66,7)	33,3 (0 - 66,7)	33,3 (0 - 66,7)	0,03
Gubitak apetita *Loss of appetite*	33,3 (0 - 66,7)	33,3 (0 - 58,3)	33,3 (0 - 66,7)	0,53
Konstipacija / *Constipation*	0 (0 - 33,3)	33,3 (0 - 33,3)	0 (0 - 33,3)	0,82
Dijareja / *Diarrhea*	0 (0 - 33,3)	0 (0 - 33,3)	0 (0 - 33,3)	0,37
Financijske poteškoće *Financial difficulties*	33,3 (0 - 66,7)	66,7 (8,3 - 91,7)	33,3 (0 - 66,7)	0,09
Skala funkcionalnosti *Functionality scale*	57,8 (40 - 80)	64,4 (51,1 - 82,8)	62,2 (46,7 - 82,2)	0,21
Skala simptoma *Symptom scale*	38,5 (17,3 - 53,8)	30,8 (12,8 - 48,7)	32,1 (13,6 - 51,3)	0,34

*Mann Whitney U test

Tablica 3. Vrijednosti ljestvice QLQ-C30 godinu dana nakon operacije u odnosu na vrstu zahvata
Table 2 Value of scale QLQ-C30 one year after the surgery in relation to the type of procedure

Godinu dana nakon operacije *One year after surgery*	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na vrstu zahvata *Median (interquartile range) in relation to the type of procedure*			*P**
	Mastektomija *Mastectomy* (n = 51)	Kvadrantektomija *Quadrantectomy* (n = 51)	Ukupno *Total*	
Opći zdravstveni status *General state of health*	50 (50 - 75)	66,7 (50 - 75)	62,5 (50 - 75)	0,15
Tjelesno funkcioniranje *Physical functioning*	86,7 (66,7 - 93,3)	80 (60 - 93,3)	86,7 (66,7 - 93,3)	0,71
Poslovno funkcioniranje *Business functioning*	83,3 (66,7 - 100)	83,3 (66,7 - 100)	83,3 (66,7 - 100)	0,43
Emocionalno funkcioniranje *Emotional functioning*	66,7 (41,7 - 75)	50 (33,3 - 75)	66,7 (41,7 - 75)	0,27
Kognitivno funkcioniranje *Cognitive functioning*	83,3 (66,7 - 100)	100 (66,7 - 100)	83,3 (66,7 - 100)	0,76
Socijalno funkcioniranje *Social functioning*	83,3 (66,7 - 100)	66,7 (50 - 100)	83,3 (66,7 - 100)	0,09
Umor / *Tiredness*	33,3 (22,2 - 55,6)	22,2 (11,1 - 44,4)	33,3 (11,1 - 44,4)	0,18
Mučnina/ povraćanje *Nausea /vomiting*	0 (0 - 16,7)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,11
Bol / *Pain*	16,7 (0 - 33,3)	16,7 (0 - 50)	16,7 (0 - 33,3)	0,60
Teškoće disanja *Breathing difficulty*	33,3 (0 - 33,3)	33,3 (0 - 66,7)	33,3 (0 - 33,3)	0,48
Poremećaj spavanja *Sleeping disorder*	33,3 (0 - 66,7)	33,3 (0 - 66,7)	33,3 (0 - 66,7)	0,55
Gubitak apetita *Loss of appetite*	0 (0 - 33,3)	0 (0 - 33,3)	0 (0 - 33,3)	0,82
Konstipacija / *Constipation*	0 (0 - 33,3)	0 (0 - 33,3)	0 (0 - 33,3)	0,99
Dijareja / *Diarrhea*	0 (0 - 33,3)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,27
Financijske poteškoće *Financial difficulties*	33,3 (0 - 66,7)	33,3 (0 - 66,7)	33,3 (0 - 66,7)	0,10
Skala funkcionalnosti *Functionality scale*	80 (60 - 87,2)	75,6 (60 - 86,7)	77,8 (60 - 86,7)	0,57
Skala simptoma *Symptom scale*	20,5 (10,3 - 30,8)	20 (10,3 - 30,8)	20,5 (10,3 - 30,8)	0,69

*Mann Whitney U test

Kvaliteta života s modulom raka dojke (QLO-BR23)

Kvaliteta života procijenjena je i ljestvicom QLQ-BR23. Mjereno tom ljestvicom, mjesec dana od operacije, sudionice s mastektomijom značajno su lošije ocijenile svoje seksualno funkcioniranje (Mann Whitney U test, $p < 0,001$) i užitak u seksu (Mann Whitney U test, $p < 0,001$), dok su im značajnije izražene nuspojave uz sistemske terapije (Mann Whitney U test, $p = 0,04$), u odnosu na sudionice s kvadrantektomijom (Tablica 4).

Godinu dana nakon operacije, još uvijek je značajno lošije ocijenjeno seksualno funkcioniranje (Mann Whitney U test, $p < 0,001$) i užitak u seksu (Mann Whitney U test, $p = 0,04$) kod sudionica s mastektomijom, u odnosu na one s kvadrantektomijom. Ukupna skala funkcionalnosti je značajno niža za sudionice s mastektomijom, u odnosu na one s kvadrantektomijom (Mann Whitney U test, $p = 0,03$) (Tablica 5).

Tablica 4. Vrijednosti ljestvice QLQ-BR23, mjesec dana nakon operacije u odnosu na vrstu zahvata
Table 4 Value of scale QLQ-BR23 one month after surgery in relation to the type of procedure

QLQ-BR23 Mjesec dana nakon operacije *One month after surgery*	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na vrstu zahvata *Median (interquartile range) in relation to the type of procedure*			*P**
	Mastektomija *Mastectomy* (n = 50)	Kvadrantektomija *Quadrantectomy* (n = 52)	Ukupno *Total*	
Predodžba tijela *Body image*	62,5 (2,1 - 97,9)	66,7 (33,3 - 91,7)	66,7 (33,3 - 91,7)	0,51
Seksualno funkcioniranje *Sexual functioning*	16,7 (0 - 33,3)	83,3 (66,7 - 100)	50 (16,7 - 83,3)	< 0,001
Užitak u seksu *Sex enjoyment*	0 (0 - 33,3)	66,7 (66,7 - 100)	33,3 (0 - 66,7)	< 0,001
Procjena budućnosti *Evaluation of future*	0 (0 - 33,3)	33,3 (0 - 66,7)	33,3 (0 - 50)	0,27
Nuspojave uz sistemske terapije *Side effects with systemic therapies*	38,1 (19 - 52,4)	33,3 (7,1 - 47,6)	33,3 (14,3 - 51,2)	0,04
Simptomi – dojka *Symptoms - breast*	33,3 (16,7 - 58,3)	33,3 (16,7 - 50)	33,3 (16,7 - 58,3)	0,62
Simptomi – ruka *Symptoms - arm*	44,4 (22,2 - 66,7)	33,3 (11,1 - 55,6)	44,4 (22,2 - 55,6)	0,06
Uznemirenost zbog gubitka kose *Anxiety about hair loss*	66,7 (33,3 - 100)	66,7 (33,3 - 66,7)	66,7 (33,3 - 100)	0,38
Skala funkcionalnosti *Functionality scale*	43,8 (12,5 - 61,5)	50 (37,5 - 60,4)	45,8 (29,2 - 60,4)	0,18
Skala simptoma *Symptom scale*	42,2 (21,1 - 66,7)	51,1 (35 - 56,1)	48,9 (22,2 - 60)	0,95

*Mann Whitney U test

Tablica 5. Vrijednosti skale QLQ-BR23, godinu dana nakon operacije u odnosu na vrstu zahvata
Table 5 Value of scale QLQ-BR23 one year after surgery in relation to the type of procedure

QLQ-BR23 Godinu dana nakon operacije *One year after surgery*	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na vrstu zahvata *Median (interquartile range) in relation to the type of procedure*			*P**
	Mastektomija *Mastectomy* (n = 51)	Kvadrantektomija *Quadrantectomy* (n = 51)	Ukupno *Total*	
Predodžba tijela *Body image*	66,7 (50 - 100)	75 (50 - 100)	66,7 (50 - 100)	0,52
Seksualno funkcioniranje *Sexual functioning*	16,7 (0 - 33,3)	66,7 (66,7 - 100)	50 (16,7 - 83,3)	<0,001
Užitak u seksu *Sex enjoyment*	33,3 (33,3 - 66,7)	66,7 (66,7 - 91,7)	66,7 (33,3 - 66,7)	0,04
Procjena budućnosti *Evaluation of future*	33,3 (33,3 - 66,7)	33,3 (0 - 66,7)	33,3 (0 - 66,7)	0,35
Nuspojave uz sistemske terapije *Side effects with systemic therapies*	19 (9,5 - 35,7)	19 (9,5 - 38,1)	19 (9,5 - 36,9)	0,72
Simptomi – dojka *Symptoms – breast*	16,7 (8,3 - 33,3)	25 (8,3 - 58,3)	25 (8,3 - 41,7)	0,17

Simptomi – ruka *Symptoms – arm*	22,2 (0 - 44,4)	22,2 (11,1 - 55,6)	22,2 (11,1 - 44,4)	0,19
Uznemirenost zbog gubitka kose *Anxiety about hair loss*	33,3 (0 - 66,7)	33,3 (0 - 91,7)	33,3 (0 - 66,7)	0,78
Skala funkcionalnosti *Functionality scale*	50 (37,5 - 59,4)	58,3 (54,2 - 79,2)	54,2 (39,6 - 62,5)	0,03
Skala simptoma *Symptom scale*	31,1 (17,8 - 38,9)	28,9 (15,6 - 60)	30 (17,8 - 48,3)	0,60

*Mann Whitney U test

Rasprava

Dijagnoza raka i postupci liječenja mogu imati značajan utjecaj na kvalitetu života bolesnika. Brojna istraživanja koja su provedena tijekom prošlog stoljeća ispitivala su različite oblike liječenja raka dojke, a pri odabiru metode liječenja u obzir se uzimala stopa preživljavanja. Međutim, pri procjeni odgovora na liječenje treba razmotriti i učinke liječenja na kvalitetu života, uzimajući u obzir kvalitetu života koja će pomoći pri odabiru metode liječenja.[18]

Procjenom ljestvice upitnika QLO EORTC-C30 utvrđeno je da su sudionice kojima je učinjena kvadrantektomija mjesec dana nakon operacije značajno bolje ocijenile svoj opći zdravstveni status, od sudionica kojima je učinjena mastektomija. Tijekom istraživanja kod sudionica nakon godinu dana nije došlo do promjene rezultata, iz čega možemo zaključiti da je opći zdravstveni status mjeren mjesec dana i godinu dana nakon operacije karcinoma dojke ostao nepromijenjen. U istraživanju koje je provedeno na skupini od 364 španjolskih sudionica rezultati su pokazali da sudionice kojima je učinjen poštedni kirurški zahvat imaju bolju kvalitetu života od sudionica kojima je učinjena mastektomija. Neki autori navode da se prednosti poštednog kirurškog zahvata u kvaliteti života uglavnom javljaju tijekom prve godine nakon kirurškog zahvata i više su vidljive u slici tijela i tjelesnom funkcioniranju.[19,20]

Na ljestvici simptoma upitnika QLO EORTC-C30 mjesec dana nakon operacije, poremećaj spavanja značajno više je izražen u sudionica s mastektomijom mjesec dana nakon operacije i početka onkološke terapije. Godinu dana nakon operacije i onkološke terapije utvrđeno je da nema promjena na ljestvicama kvalitete života kod sudionica nakon mastektomije i kvadrantektomije. Rezultati dobiveni u ovom istraživanju utvrdili su da postoji statistički značajna povezanost između spavanja i kvalitete života u osoba s rakom dojke, što je u skladu s rezultatima drugih istraživanja. Istraživanja o poremećaju spavanja, kao što su poteškoće s usnivanjem, problemi s održavanjem sna, slaba učinkovitost spavanja, rano buđenje i prekomjerna dnevna pospanost, prevladavaju u oboljelih od raka. Za oboljele od raka, spavanje je potencijalno ugroženo različitim čimbenicima, uključujući nuspojave liječenja raka, te simptomima koji često prate rak, kao što su bol, umor i depresija.[21,22]

Ljestvicom kvalitete života specifičnom za karcinom dojke EORTC-BR23 utvrdili smo utjecaj karcinoma dojke na kvalitetu života mjesec dana nakon operacije i onkološke terapije na seksualno funkcioniranje i užitak u seksu kod sudionica kojima je učinjena mastektomija. U ovom istraživanju najviše je žena primilo kemoterapiju, a ona je općenito povezana sa seksualnim problemima u ranom poslijeoperacijskom razdoblju i onkološkom liječenju, te može imati dugoročne posljedice na ženu s karcinomom dojke. Za žene koje primaju kemoterapiju treba uzeti u obzir promjenu statusa menopauze. Dugoročni učinak kemoterapije povezan je sa seksualnim funkcioniranjem i ima utjecaj na funkciju jajnika. Mlađe žene čija se funkcija jajnika vraća nakon kemoterapije i žene koje su u postmenopauzi, mogu imati kratkoročne učinke kemoterapije, a žene čija je funkcija jajnika jako pogođena kemoterapijom, mogu imati dugoročne učinke.[23] U istraživanju koje je provela Ganz i sur.,[24] žene s kemoterapijom na kraju liječenja izvijestile su o lošijem tjelesnom i seksualnom funkcioniranju, ali bez statistički značajnih razlika u funkcioniranju mentalnog zdravlja, uključujući depresiju.

Istraživanja su pokazala kako oboljele od karcinoma dojke imaju visok rizik promjena u tjelesnim i psihološkim funkcijama, što negativno utječe na njihovu ukupnu kvalitetu života, osobito na seksualno funkcioniranje, a javlja se nakon kemoterapije, endokrine terapija, operacije i radioterapije koje mogu imati veliki utjecaj na promjenu ženskog seksualnog zdravlja i funkcioniranje. Zabrinutost smanjenim seksualnim funkcioniranjem rezultat je emocionalnih poteškoća, uključujući tugu/depresiju, pitanja vezana za osobni izgled, stigmu i negativne utjecaje na osobne odnose.[25,26,27] U mnogim istraživanjima kvalitete života, vrsta kirurške operacije povezana je s prisutnošću seksualne disfunkcije. Žene s kvadrantektomijom imaju manje disfunkcija od onih koji imaju jednostranu ili bilateralnu mastekto-

miju.[28,29,30] Istraživanja su pokazala da seksualna disfunkcija utječe na čak 90% žena koje se liječe zbog raka dojke. Gotovo sve žene imaju neke oblike seksualne disfunkcije u odnosu na dob, nakon liječenja raka dojke. Multidisciplinarni pristup liječenju seksualne disfunkcije uključuje psihološku i psihijatrijsku intervenciju, medicinsku intervenciju, kognitivnu bihevioralnu terapiju, a preporuča se i prilagodba na načina života.[31] Teškoće vezane uz seksualnost i seksualno funkcioniranje bile su česte i postojale su od dijagnoze raka dojke do završetka liječenja. Većina sudionica otkrila je da su imali seksualnu disfunkciju i tjelesnu nelagodu uzrokovanu liječenjem raka dojke. Oboljele su izvijestile o lošijem seksualnom funkcioniranju, koje je karakterizirao većim nedostatkom seksualnog interesa, nemogućnošću opuštanja i uživanja u seksu, poteškoća s uzbuđivanjem i teškoća u postizanju orgazma.[32] Istraživanja koja su provedena nakon dijagnoze raka dojke pokazala su da je seksualni život oslabljen, a razlog tome je gubitak interesa za seks, strah od odbijanja partnera, promjena slike o sebi, bol, nuspojave terapije (umor, mučnina i povraćanje), te strah od ponavljanja bolesti.[33,34]

Rezultati ovoga istraživanja ukazuju na utjecaj nuspojava sistemske terapije kod sudionica koje su započele onkološku terapiju. Rezultati istraživanja koji su provedeni u žena nakon mastektomije ukazuju na nuspojavu sistemske terapije, te gubitak kose kao simptome adjuvantne kemoterapije.[35,36] Mnoge žene gubitak kose doživljavaju kao nuspojavu kemoterapije koja može imati dubok utjecaj na sliku o sebi. Istraživanja o kvaliteti života žena liječenih od karcinoma dojke pokazala su da negativna slika o sebi izaziva strah od raspadanja obitelji i probleme u odnosima s partnerom.[37] U ovome istraživanju rezultati ukazuju na to da se gubitak kose smanjuje tijekom praćenja prvih godinu dana nakon završetka kemoterapije. Razlog za poboljšanje je okončanje onkološke terapije i nuspojava koje se pojavljuju tijekom onkološke terapije.

Čimbenici koji utječu na kvalitetu života žena s karcinomom dojke povezani su s nuspojavama koje se javljaju tijekom terapije i mogu trajati nekoliko mjeseci ili godina. Kako broj preživjelih od raka dojke raste, tako su potrebne i intervencije za ublažavanje nuspojava karcinoma dojke.[38]

Zaključak

Istraživanjem provedenim kod žena s karcinomom dojke utvrđeno je da:

- Kvaliteta života žena nakon kvadrantektomije bolja je u odnosu na kvalitetu života žena nakon mastektomije.
- Žene kojima je učinjena kvadrantektomija ocijenile su bolji opći zdravstveni status u odnosu na žene kojima je učinjena mastektomija.
- Seksualno funkcioniranje je bolje u žena s kvadrantektomijom u odnosu na žene s mastektomijom.

Rezultati ove studije mogli bi pridonijeti javnoj svijesti o kvaliteti života bolesnica s karcinomom dojke, razvoju strategija za rješavanje problema s kojima se žene suočavaju na kraju liječenja, što ukazuje na potrebu multidisciplinarnanog pristup za uspješno poboljšanje kvalitete života bolesnica s karcinomom dojke.

Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127: 2893-917.
2. Croatian Institute of Public Health. Croatian National Cancer Registry. Cancer Incidence in Croatia 2015. 2018.
3. You J, Lu Q. Social constraints and quality of life among Chinese-speaking breast cancer survivors: a mediation model. Qual Life Res 2014;23:2577-84.
4. Lara LA, de Andrade JM, Consolo FD, Roma˜o AP. Women's poorer satisfaction with their sex lives following gynecologic cancer treatment. Clin J Oncol Nurs 2012;16:273-7.
5. Hadi N, Soltanipour S, Talei A. Impact of modified radical mastectomy on health-related quality of life in women with early stage breast cancer. Arch Iran Med 2012;15:504-7.
6. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. Am J Clin Oncol 2005;28:289-94.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227-32.
8. Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, et al. Better cosmetic results and comparable quality of life after skin-sparing mastectomy and immediate autologous breast reconstruction compared to breast conservative treatment. Br J Plast Surg 2003;56:462-70.
9. THE WHOQOL GROUP. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. Psychol Med 1998;28:551-8.
10. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of

patient assessed health outcome measures. BMJ 2002;324:1417.
11. Byar KL, Berger AM, Bakken SL, Cetak MA. Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms and quality of life. Oncol Nurs Forum 2006;33:E18-E26.
12. Pyszel A, Malyscezak K, Pyszel K, Andrzejak R, Szuba A. Disability, psychological distress and quality of life in breast cancer survivors with arm lymphedema. Lymphology 2006;39:185-92.
13. Janz NK, Mujahid M, Chung LK, et al. Symptom experience and quality of life of women following breast cancer treatment. J Womens Health 2007: 16:1348-61.
14. Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. Psychooncology 2008;17:317-28.
15. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, Gremore TM, Keefe FJ. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. Breast Dis 2006;23: 103-13.
16. Marušić M, ur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
17. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Brussels; 2001.
18. Velikova G, Coens C, Efficace F, et al. Health-related quality of life in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. EJC 2012;10:141-9.
19. Moro-Valdezate D, Buch-Villa E, Peiro S, et al. Factors associated with health-related quality of life in a cohort of Spanish breast cancer patients. Breast Cancer 2014;21:442-52.
20. Delgado-Sanz MC, García-Mendizábal MJ, Pollán M, et al. Heath-related quality of life in Spanish breast cancer patients: a systematic review. Health Qual Life Outcomes 2011;9:3.
21. Ryan JL, Carroll JK, Ryan El P, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. Oncologist 2007;12:S22-S34.
22. Costa AR, Fontes F, Pereira S, Gonçalves M, Azevedo A, Lunet N. Impact of breast cancer treatments on sleep disturbances – a systematic review. Breast 2014; 23:697-709.
23. Burwell SR, Case LD, Kaelin C, Avi NE. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. J Clin Oncol 2006;24:2815-21.
24. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. J Natl Cancer Inst 2004;96:376-87.
25. Barbosa PA, Cesca RG, Pacífico Dias TE, Leite Gonçalves IC. Quality of life in women with breast cancer, after surgical intervention, in a city in the zona da mata region in Minas Gerais, Brazil. Rev Bras Saude Mater Infant 2017;17:385-99.
26. Vieira RAC, Silva FCB, Biller G, Silva JJ, Paiva CE, Sarri AJ. Quantitative and qualitative assessment of sequelae related to the treatment of breast cancer. Rev Bras Mastol 2016;26:126-32.
27. Boswell EN, Dizon DS. Breast cancer and sexual function. Transl Androl Urol 2015;4:160-8.
28. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual function after breast cancer. J Sex Med 2011;8:294-302.
29. Aerts L, Christiaens MR, Enzlin P, Neven P, Amant F. Sexual functioning in women after mastectomy versus breast conserving therapy for early-stage breast cancer: a prospective controlled study. Breast 2014; 23:629-36.
30. Raggio GA, Butryn ML, Arigo D, Mikorski R, Palmer SC. Prevalence and correlates of sexual morbidity in long-term breast cancer survivors. Psychol Health 2014;29:632-50.
31. Krychman ML. Sexual rehabilitation medicine in a female oncology setting. Gynecol Oncol 2006;101: 380-4.
32. Sbitti Y, Kadiri H, Essaidi I, et al. Breast cancer treatment and sexual dysfunction: Moroccan women's perception. BMC Women’s Health 2011;11:29.
33. Takahashi M, Kai I. Sexuality after breast cancer treatment: changes and coping strategies among Japanese survivors. Soc Sci Med 2005;61:1278-90.
34. Schover LR, Yetman RJ, Tuason LJ, Meisler E, Esselstyn CB, Hermann RE. Partial mastectomy and breast reconstruction. A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image, and sexuality. Cancer 1995;75:54-64.
35. El-Sayed NO, Ali ZH. Effect of counseling intervention post mastectomy for women undergoing adjuvant chemotherapy on their quality of life. Med J Cairo Univ 2011;79:95-107.
36. Lôbo SA, Fernandes Carvalho AF, César de Almeida P, Carvalho de Lima CM, Sawada NO. Quality of life in women with breast cancer undergoing chemo-therapy. Acta Paul Enferm 2014;27:554-9.
37. Graja T, Grodecka-Gazdowska S. Factors affecting the quality of life of women treated with breast cancer Pol-duod. Przegl Ginekol Położ 2005;5:115-20.
38. Janelsins MC, Mustian KM, Peppone LJ, et al. Interventions to alleviate symptoms related to breast cancer treatments and areas of needed research. J Cancer Sci Ther 2011;S2-001.

Professional paper
Stručni članak

ISSN 1848-817X
Coden: MEJAD6 50 (2020) 4

Platypnea-orthodeoxia syndrome related to the patent foramen ovale and atrial septal aneurysm

Sindrom platipneje-ortodeoksije, povezan s otvorenim foramenom ovale i aneurizmom interatrijskog septuma

Ivana Huljev Šipoš, Marina Labor, Petra Grubić Rotkvić, Iva Jurić, Blaženka Barišić, Sanja Popović-Grle*

Summary

The platypnea-orthodeoxia syndrome is a rare condition characterized by postural dyspnea and hypoxemia that disappear or diminish in lying position, so it can be difficult to recognize without close assessment of the patient's pattern of dyspnea. The syndrome is commonly associated to an intra-cardiac right-to-left shunt through a patent foramen ovale as the most frequently reported site of the shunt. Platypnea-orthodeoxia syndrome can be the cause of refractory hypoxemia leading to pulmonary hypertension, whereby, if suspected, contrast echocardiography in supine as well as in upright position should be performed. We are presenting a case of an unrecognized platypnea-orthodeoxia syndrome because of a patent foramen ovale and atrial septal aneurysm, with developed chronic complications due to long-standing hypoxemia. This case highlights the need of a high index of suspicion to diagnose the syndrome on time and the necessity of careful echocardiographic evaluation.

Key words: Platypnea-orthodeoxia syndrome, shunt, hypoxemia, patent foramen ovale, atrial septal aneurysm

Sažetak

Sindrom platipneje-ortodeoksije je rijetko stanje koje je karakterizirano položajnom dispnejom i hipoksemijom koja nestaje ili se smanjuje u ležećem položaju, te ga je stoga teško dijagnosticirati ukoliko se pažljivo ne procijeni bolesnikov obrazac dispneje. Često je povezan s intrakardijalnim šantom i to kroz otvoreni foramen ovale, koji predstavlja najčešću lokaciju šanta. Sindrom platipneje-ortodeoksije može biti uzrokom refrakterne hipoksemije koja dovodi do plućne hipertenzije, pa je potrebno, ukoliko sumnjamo na ovaj sindrom, učiniti kontrastni ehokardiografski pregled, kako u ležećem, tako i u povišenom položaju bolesnika. U ovom prikazu slučaja predstaviti ćemo dugo neprepoznati sindrom platipneje-ortodeoksije koji je nastao kao posljedica otvorenog foramena ovale, uz prisutnu aneurizmu interatrijskog septuma i razvijene kronične komplikacije dugotrajne hipoksemije. Cilj ovoga prikaza je naglasiti kako je potrebna visoka razina sumnje i pomna ehokardiografska evaluacija da bismo na vrijeme prepoznali i dijagnosticirali ovaj sindrom.

Ključne riječi: Sindrom platipneje-ortodeoksije, šant, hipoksemija, otvoreni foramen ovale, aneurizma interatrijskog septuma

Med Jad 2020;50(4):341-348

* **Šibenik General Hospital,** Department of Pulmonology, Šibenik, Croatia **(**Ivana Huljev Šipoš, MD); **University Hospital Centre Osijek,** Department of Pulmonology, Osijek, Croatia (Marina Labor, MD, PhD), Department of Cardiology, Osijek, Croatia (Iva Jurić, MD); **J. J. Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine,** Osijek, Croatia (Marina Labor, MD, PhD); **University Hospital „Sveti Duh“,** Department of cardiology, Zagreb, Croatia (Petra Grubić Rotkvić, MD); **Zagreb Clinical Hospital Centre, Clinical Hospital for Pulmonary Diseases Jordanovac,** Zagreb (Blaženka Barišić, MD; Sanja Popović-Grle, MD, PhD); **University of Zagreb, School of Medicine** (Sanja Popović-Grle, MD, PhD)

Correspondence address / *Adresa za dopisivanje:* Petra Grubić Rotkvić, University Hospital „Sveti Duh“, Department of cardiology, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb. E-mail: petra.grubic84@gmail.com

Primljeno/*Received* 2020-05-17; Ispravljeno/*Revised* 2020-06-09; Prihvaćeno/*Accepted* 2020-06-30

Introduction

The platypnea-orthodeoxia syndrome (POS) is characterized by postural dyspnea (platypnea) and hypoxemia (orthodeoxia) which disappear or diminish in a lying position. It is defined as PaO2 decline ≥ 5% or 4 mmHg when upright.[1,2] The syndrome can occur with various intra-cardiac or extra-cardiac abnormalities, but the exact pathophysiological mechanism underlying this entity has not yet been defined. The most common etiologic association is an intra-cardiac right-to-left shunt through a patent foramen ovale (PFO), an atrial septal defect (ASD) or an atrial septal aneurysm (ASA).[3] A small number of cases of POS have been reported so far, especially dealing with its complications. We present a case of an unrecognized POS because of a PFO and ASA, with developed chronic complications, as severe pulmonary hypertension and *cor pulmonale*, due to long-standing hypoxemia.

Case presentation

A 67-year-old male patient was hospitalized due to progression of dyspnea and hoarseness. Several years earlier, the patient became dyspneic and noted that his lips and tongue turned blue. He was diagnosed with COPD with partial respiratory insufficiency two years before admission in another institution and was discharged with a long-term oxygen therapy with the flow of 8 L per minute. One year prior to admission, on routine transthoracic echocardiography (TTE) in another hospital, elevated systolic pressure in the right ventricle was recorded (40 mmHg) but no anatomical defect was described. He also had arterial hypertension for many years and stable coronary artery disease.

At the moment of admission, he was dyspnoeic at rest, plethoric and centrally cyanotic with heart rate of 100 min^{-1} and a blood pressure of 140/90 mmHg. We suspected that the possible causes of deterioration were as follows: acute COPD exacerbation, pneumonia (possibly interstitial), pulmonary embolism or heart failure. Oxygen was immediately delivered via a mask with a reservoir bag with the flow of 15 L per minute. Despite the treatment, his blood oxygen saturation was not satisfying (85-88%) without CO_2 retention. We started with diagnostic workup to reach the final diagnosis, and, meanwhile, with standardized COPD exacerbation supportive treatment (intravenous glucocorticoids, inhaled bronchodilators, empirical parenteral antibiotic therapy).

Laboratory findings showed polyglobulia (hemoglobin 182 g/L, hematocrit 0.527) with slightly elevated markers of inflammation. A chest X-ray revealed mild congestive changes in the basal parts of the lungs and a myopatic cardiac silhouette (Picture 1).

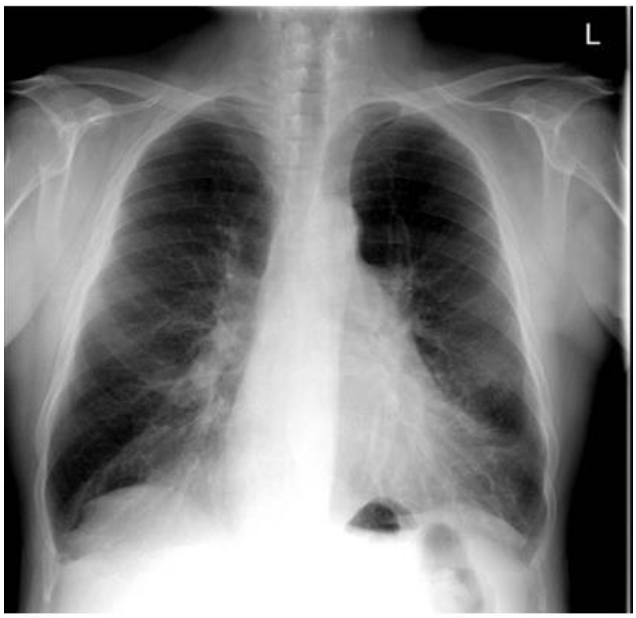


Figure 1 Chest X-ray
Slika 1. Rendgenska snimka srca i pluća

Electrocardiography showed normal sinus rhythm without signs of ischemia. Spirometry revealed obstructive airflow limitation of mild degree (forced vital capacity (FVC) 2.69 L, 69.7% predicted; forced expiratory volume in one second (FEV_1) 1.79 L, 59.7% predicted; FEV_1/FVC, 0.66) with a negative bronchodilator (salbutamol) test. Diffusing capacity of the lungs for CO (DL_{CO}) was very low at the level of alveocapillar membrane (DL_{CO}, 15.1%; transfer coefficient (K_{CO}), 17.5% predicted; alveolar volume (VA), 88.5% predicted). The patient underwent MSCT pulmonary angiography and perfusion scintigraphy to exclude pulmonary embolism. The HRCT scan also excluded interstitial pathology. Since lymphadenopathy of the right cervical lymph nodes was noticed during clinical examination, needle biopsy for cytology was also done revealing metastatic planocellular cell carcinoma of the larynx. Furthermore, bronchoscopy was performed after a week and revealed a supraglottic arc formation in the ventricular folds which did not significantly narrow the airway. Bronchial anatomy was normal with no endobronchial lesions. Surprisingly, larvae of *Strongyloides stercoralis* were isolated in bronchial aspirate and, immediately after the isolation, albendazole was introduced followed by ivermectin. Glucocorticoids were withdrawn due to *Strongyloides* infection according to current literature.[4] Despite the treatment attempts, no dyspnea amelioration occurred.

During the clinical rounds, we noticed a regression of cyanosis in a horizontal position which prompted us to suspect about POS. Consequently, blood gas analysis in both lying and sitting position was performed. In lying position, in room air, the patient had partial respiratory failure with respiratory alkalosis – PaO_2 38 mmHg, $PaCO_2$ 33 mm Hg, pH 7.49, bicarbonates 25, BE + 3, SaO_2 78%, while in a sitting position – PO_2 34 mmHg, $PaCO_2$ 32 mm Hg, pH 7.49, bicarbonates 24, BE + 2, SaO_2 72%. With oxygen therapy, saturation increased by 11% in lying position, while in sitting position it increased only by 2%. The criteria for POS were fulfilled so we proceeded with further investigations to identify its underlying mechanism. On TTE left ventricle ejection fraction was normal but the right atrium and ventricle were markedly dilated with paradoxical movements of interventricular septum due to the pressure overload of the right ventricle (Figure 2). Moderate tricuspid valve regurgitation was found with systolic pressure in the pulmonary artery of 80 mmHg. To evaluate for interatrial shunts, saline contrast study (bubble study) was done. It revealed no shunt while lying down, but in a sitting position it confirmed the presence of contrast in the left ventricle within three heartbeats which was indicative for an intra-cardiac shunt. In order to be able to directly visualize the cardiac defect, transoesophageal contrast ultrasound both in recumbent and elevated position was done and it ultimately demonstrated wide-open PFO with ASA (Figure 3). Right heart catheterization revealed precapillary pulmonary hypertension: SaO_2 of 48% in the right atrium, 45% in the superior caval vein, and 47% in the inferior caval vein, pulmonary capillary wedge pressure 12 mmHg, pulmonary artery pressure 88/60/40 mmHg, right ventricle pressure 89/9 mmHg, right atrium pressure 10 mmHg and pulmonary vascular resistance 12 Wood units. We were not able to pass through PFO so the blood from the lung veins was not taken for analysis. After the demonstration of severe pulmonary hypertension, we presumed that the most likely cause of the condition was long-standing hypoxemia due to right-to-left shunting through the PFO with malformed interatrial septum in the form of ASA.

The hospital team decided to deal with active malignant neoplasm (planocellular larynx cancer), and after achieving a stable stage, to introduce pulmonary hypertension therapy. As anesthesiologists suggested that general anesthesia for surgery was too risky, the oncology team indicated radiotherapy, but laryngeal stoma was necessary for this. The same day, a few hours after the procedure, the patient entered into respiratory arrest and was shortly reanimated and placed on mechanical ventilation, on which he spent the following 77 hours before he passed away.

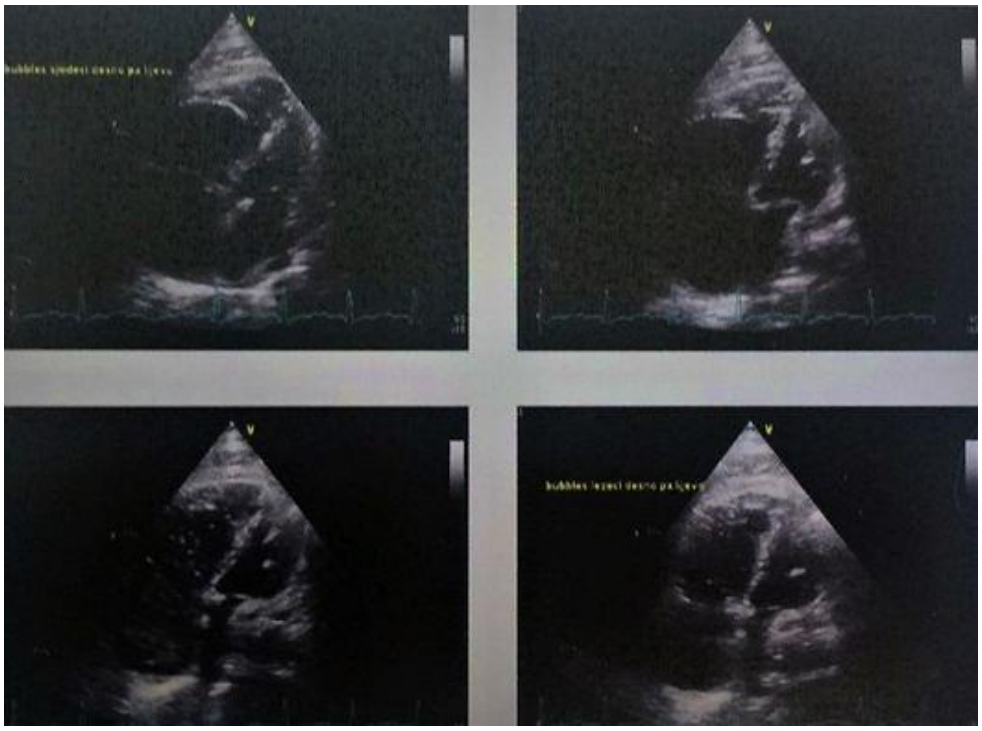


Figure 2 Transthoracic echocardiography showing markedly dilated right heart chambers and a bubble study
Slika 2. Transtorakalni ultrazvuk srca uz prikaz uvećanih desnostranih srčanih šupljina i kontrastna ehokardiografija

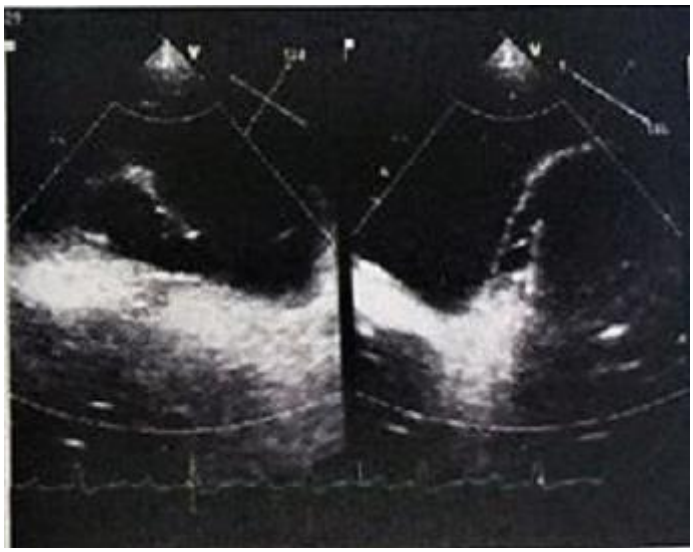


Figure 3 Transoesophageal ultrasound in an elevated position demonstrating patent foramen ovale
Slika 3. Transezofagijski ultrazvuk srca u povišenom položaju na kojem je prikazan otvoreni foramen ovale

Discussion

POS is an uncommon entity that can occur in a variety of clinical settings primarily caused by cardiac, pulmonary or hepatic diseases. It can be difficult to recognize without closely assessment of the patient's pattern of dyspnea.[5,6] Various theories have been proposed to explain this condition, and they are discussed in the following text.

The most common cause of POS is the intracardiac right-to-left shunt, present as PFO or, less commonly, as ASD and ASA.[3,6-11] The condition becomes usually manifested after anatomic changes due to surgeries (pneumonectomy and lobectomy), or associated with kyphoscoliosis, aortic elongation and aneurysm.[12-19] According to literature, there are also some other conditions related to POS in the presence of PFO: eosinophilic endomyocardial disease, hypovolemia, pericardial diseases, compression of the right heart by a hydatid cyst of the liver, hemidiaphragm paralysis, blunt chest wall trauma.[6,20-26] In most cases, the pulmonary artery pressure remains normal.[16,17] Cyanosis without pulmonary arterial hypertension should alert the possibility of an atrial right-to-left shunt, and considering the high frequency of PFO (according to autopsy studies the prevalence is 27%) as well as pulmonary surgeries performed nowadays, it could be possible that POS is underdiagnosed.[27] Why do the symptoms occur considering the absence of a pressure gradient between the right and left atrium (either in the sitting or supine position) and the interatrial septum normally being functionally closed even in the presence of PFO? The possible explanation could be that orthodeoxia is generated from the stream of venous return being directed across the PFO, caused by mechanical deformation of the interatrial septum. Moreover, atrial emptying can be affected by changing the relationship of ventricular compliance in different pathologies (e.g. pneumonectomy or myocardial infarction) causing decrease in right ventricle compliance.[6,8,11,27,28] It seems that an anatomic substrate like interatrial communication must coexist with a functional component that produces distortion in the interatrial septum thus resulting in preferential redirection of shunt flow in upright position through the interatrial defect even in the absence of a pressure gradient.[29] Nevertheless, why the right-to left shunt occurs only in raised positions is not completely understood.

On the other hand, the mechanism of intra-pulmonary shunts in patients with chronic pulmonary disorders was explained by Altman and Robin on the basis of changes in the alveolar perfusion gradient.[5] In the healthy lung, the blood flow is greater at the bases, while the alveolar pressure remains constant through the lung. The latter become substantially elevated as a result of alterations of ventilatory mechanics in different lung diseases. This is apparent in apical segments and intensified with upright positions. Finally, this can result in a decrease in pulmonary artery pressure and pulmonary capillary compression with respiratory dead space. The supine position virtually eliminates zone 1 (upper part of the lung) placing more of the lung in zone 3 (at the bases of the lung) so severe hypoxemia can occur when many gas exchange units are still perfused but not ventilated.

When the patient is in supine position, it is possible that the entire underperfused zone 1 converts into zone 3 leading to equal perfusion and ventilation, ultimately sufficient oxygenation and whenever the patient becomes erect, increased perfusion of poorly ventilated zone 3 causes ventilation perfusion mismatch leading to platypnoea-orthodeoxia.

In addition to intracardiac causes of POS, there are reports of POS occurring in various extracardiac disorders, mainly pulmonary. Hypoxic vascular pulmonary constriction may be inappropriate in COPD patients thus causing ventilation perfusion mismatch, and subsequently POS.[30] Platypnea occurred in one COPD patient during ileus and disappeared after ileus had been resolved. It was suggested that impaired abdominal muscle contraction when upright was responsible for the development of platypnea.[31] In another COPD patient, the cause of POS was found to be multiple pulmonary emboli with condition being improved on anticoagulation therapy.[6] Massive pulmonary embolism with significant ventilation perfusion mismatch was the cause of POS in the case presented by Khokhar et al.[32] POS was described during adult respiratory distress syndrome, cryptogenic fibrosing alveolitis and in a patient with organophosphorus poisoning on mechanical ventilation.[33-35] Continuous positive airway pressure treatment reduced orthodeoxia in the latter.[34] Tumors of the upper airways can produce platypnea because of positional compression of airways or vascular structures (not the case with our patient).[36] Platypnea has been described in a patient with postirradiation bronchitis which led to severe bronchial stenosis that was relieved by stent placement.[37] There are reports of the association of platypnea with autonomic dysfunction causing an orthostatic increase in ventilation perfusion mismatch and showing improvement with fluid challenge.[6,38,39]

POS can happen in relationship to the hepatopulmonary syndrome (HPS). It is estimated that 15% to 45% of patients with liver cirrhosis are hypoxemic without manifest heart or lung disease.[40] HPS is a triad of hypoxemia, liver disease and intrapulmonary vascular dilatations.[41] It may be transient as described in the case of an acute hepatitis A.[42] Rodriguez-Roisin et al.[43] have proposed four diagnostic criteria for the HPS: absence of cardiopulmonary disease, presence of chronic hepatic disease, pulmonary gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunts. There may be other features that are not always present: shortness of breath with or without orthodeoxia and platypnea, low diffusing capacity, reduced pulmonary vascular pressures and increased cardiac output. Hypoxemia in HPS has various causes: diaphragmatic dysfunction, pleural effusions, impaired hypoxic vasoconstriction, precapillary and capillary intrapulmonary vascular dilatations resulting in shunts and impaired matching of ventilation to perfusion.[44] When the patient is raised, because of gravity, the blood is redirected to the dilated precapillary beds of the lower lung parts thus increasing the arteriovenous shunting and resulting in orthostatic hypoxemia.[8]

Consequently, POS should be considered in the differential diagnosis of unexplained dyspnea and refractory hypoxemia. Demonstration of platypnea and blood gas analysis in supine and upright positions are the initial assessments to confirm orthostatic desaturation. Then, the next step is identification of the underlying mechanism of POS. A definitive diagnosis can be made in most cases by contrast-enhanced echocardiography (bubble study) with postural manoeuvers (bed tilt).[45] Contrast tilt-table transoesophageal echocardiography (TOE) is the most sensitive test for the noninvasive diagnosis of a right-to-left shunt and should be performed with the patient both supine and upright.[46] Intrapulmonary shunts should be considered if an intracardiac shunt is not detected. The presence of intrapulmonary vascular dilatations can be shown by: ^{99m}Tc-labeled macroaggregated albumin scanning, contrast-enhanced echocardiography, pulmonary arteriography. Once again, contrast-enhanced echocardiography is the method of choice but the passage of contrast through the dilated pulmonary vessels to the left atrium shows a delay of 3-6 heart beats. Angiography is reserved for patients with poor response to therapy and defines whether embolization could be performed.[8,47,48]

The treatment of POS depends on the cause. Closure of the defect is the treatment of choice for intracardiac (usually interatrial) communication without pulmonary hypertension. It can be performed surgically or by transcatheter techniques with different devices.[6,8,10,13,16,49-51] The treatment of the underlying pulmonary condition leads to a better ventilation perfusion matching.[8] No definitive medical treatment has been effective in improving symptoms in HPS except in an anecdotal case with antimicrobial agents in cirrhosis since they can reduce endotoxemia and nitric oxid production which is a potent vasodilator.[44,52,53] Approximately 80% of patients with HPS improved oxygenation after liver transplantation but hypoxemia carries a high perioperative mortality.[47] Intrahepatic portosystemic shunt can be also considered for patients with HPS.[54]

Our patient's initial symptoms were connected to severe hypoxia without right heart remodeling and significant pulmonary hypertension. Hypoxia that does not improve on oxygen could not be only due to COPD (especially when only moderate obstructive ventilation

disorders are present and there is no CO2 retention as in our patient), but it is often caused by a shunt, either intracardial or intrapulmonary, which in turn causes pulmonary hypertension. It was not possible to detect the shunt only performing standard TTE without position manoeuvers so the defect remained unrecognized. Desaturation in the upright position was primarily caused by anatomic opening of the foramen ovale and probably enhanced by ASA which resulted in the redirection of shunt flow across a malformed septum when upright. Desaturation later, increased by development of secondary pulmonary hypertension, led to a vicious circle. On the other hand, with simple primary or secondary pulmonary exactly the opposite hypertension would be expected to happen – the load of the right heart would be reduced by erection and thus the shunt. POS is a relatively rare cause of dyspnea and cyanosis and it is often not considered by physicians. It is essential to have a high index of suspicion to diagnose POS, and if suspected, contrast echocardiography should be done in supine as well as in upright position, ideally with TOE. Unfortunately, the condition in our patient was diagnosed too late and in an advanced stage in which the patient could not cope with the risks of general anesthesia.

Abbreviations

ASA – atrial septal aneurysm
ASD – atrial septal defect
BE – base excess
COPD – chronic obstructive pulmonary disease
DLCO – diffusing capacity
FEV_1– forced expiratory volume in first second
FEV_1/FVC – Tiffeneau-Pinelli index
FVC – forced vital capacity
HPS – hepatopulmonary syndrome
HRCT – high–resolution computed tomography
K_{CO} – carbon monoxide transfer coefficient
L – liter
MSCT – multi-slice computed tomography
pH – potential of hydrogen
$PaCO_2$ – partial pressure of carbon dioxide
PaO_2 – arterial partial pressure of oxygen
PFO – patent foramen ovale
POS – platypnea-orthodeoxia syndrome
SaO_2 – oxygen saturation
TOE – transoesophageal echocardiography
TTE – transthoracic echocardiography
VA – alveolar volume

Ethics approval and consent to participate

The case report was approved by the Zagreb University Hospital Ethics Committee and written according to the Declaration of Helsinki and other relevant international and national laws. Relatives of the patient were informed about the case and their written consent was given before starting any writing on the case.

References

1. Henkin S, Negrotto S, Pollak PM, Cullen MW, O'Cochlain DF, Wright RS. Platypnea-Orthodeoxia Syndrome: Diagnostic Challenge and the Importance of Heightened Clinical Suspicion. Tex Heart Inst J 2015;42:498-501.
2. Gómez FP, Martínez-Pallí G, Barberà JA, Roca J, Navasa M, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. Hepatology 2004;40:660-6.
3. Cheng TO. Platypnea-orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis, and management. Catheter Cardiovasc Interv 1999;47:64-6.
4. Lim S, Katz K, Krajden S, Fuksa M, Keystone JS, Kain KC. Complicated and Fatal Strongyloides Infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. CMAJ 2004;171:479-484.
5. Altman M, Robin ED. Platypnea (diffuse zone I phenomenon?). N Engl J Med 1969;281:1347-48.
6. Hussain SF, Mekan SF. Platypnea-orthodeoxia: report of two cases and review of literature. South Med J 2004;97:657-662.
7. Wranne B, Tolagen K. Platypnoea after pneumonectomy caused by a combination of intracardiac right-to-left shunt and hypovolaemia: Relief of symptoms on restitution of blood volume. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1978;12:129-131.
8. Akin E, Krüger U, Braun P, et al. The platypnea-orthodeoxia syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014;18:2599-604.
9. Godart F, Rey C, Prat A, et al. Atrial right-to-left shunting causing severe hypoxaemia despite normal right-sided pressures: Report of 11 consecutive cases corrected by percutaneous closure. Eur Heart J 2000;21:483-489.
10. Acharya SS, Kartan R. A case of orthodeoxia caused by an atrial septal aneurysm. Chest 2000;118:871-874.
11. LaBresh KA, Pietro DA, Coates EO, Khuri SF, Folland ED, Parisi AF. Platypnea syndrome after left pneumonectomy. Chest 1981;79:605-607.
12. Begin R. Platypnea after pneumonectomy. N Engl J Med 1975;293:342-343.
13. Bakris NC, Siddiqi AJ, Fraser CD Jr, Mehta AC. Right-to-left interatrial shunt after pneumonectomy. Ann Thorac Surg 1997;63:198-201.
14. Mercho N, Stoller JK, White RD, Mehta AC. Right-to-left interatrial shunt causing platypnea after pneumo-

nectomy. A recent experience and diagnostic value of dynamic magnetic resonance imaging. Chest 1994; 105:931-933.
15. Springer RM, Gheorghiade M, Chakko CS, et al. Platypnea and interatrial right-to-left shunting after lobectomy. Am J Cardiol 1983;51:1802-03.
16. Varkul M, Robinson T, Ng E, Hyland R. Orthodeoxia and platypnea secondary to a patent foramen ovale despite normal right-sided cardiac pressures. Can Respir J 2001;8:105-107.
17. Faller M, Kessler R, Chaouat A, Ehrhart M, Petit H, Weitzenblum E. Platypnea-orthodeoxia syndrome related to an aortic aneurysm combined with an aneurysm of the atrial septum. Chest 2000;118:553-557.
18. Laybourn KA, Martin ET, Cooper RA, Holman WL. Platypnea and orthodeoxia: Shunting associated with an aortic aneurysm. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:955-956.
19. Popp G, Melek H, Garnett AR Jr. Platypnea-orthodeoxia related to aortic elongation. Chest 1997;112:1682-84.
20. Adolph EA, Lacy WO, Hermoni YI, Wexler LF, Javaheri S. Reversible orthodeoxia and platypnea due to right-to-left intracardiac shunting related to pericardial effusion. Ann Intern Med 1992;116:138-139.
21. Mashman WE, Silverman ME. Platypnea related to constrictive pericarditis. Chest 1994;105:636-637.
22. Vora SG, Nierman DM. Platypnea related to constrictive pericarditis. Chest 1995;107:887.
23. Wright RS, Simari RD, Orszulak TA, Edwards WD, Gleich GJ, Reeder GS. Eosinophilic endomyocardial disease presenting as cyanosis, platypnea, and orthodeoxia. Ann Intern Med 1992;117:482-483.
24. Murray KD, Kalanges LK, Weiland JE, et al. Platypnea-orthodeoxia: an unusual indication for surgical closure of a patent foramen ovale. J Card Surg 1991;6:62-67.
25. Patakas D, Pitsiou G, Philippou D, Georgopoulos D, Mavrofridis E. Reversible platypnoea and orthodeoxia after surgical removal of an hydatid cyst from the liver. Eur Respir J 1999;14:725-727.
26. Somers C, Slabbynck H, Paelinck BP. Echocardiographic diagnosis of platypnoea-orthodeoxia syndrome after blunt chest trauma. Acta Cardiol 2000;55:199-201.
27. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. J Am Coll Cardiol 2001;38:613-623.
28. Smeenk FW, Postmus PE. Interatrial right-to-left shunting developing after pulmonary resection in the absence of elevated right-sided heart pressures: Review of the literature. Chest 1993;103:528-531.
29. Cheng TO. Registry for atrial septal defect/patent foramen ovale closure devices for platypnea-orthodeoxia syndrome. Catheter Cardiovasc Interv 2002;55:529-530.
30. Michel O, Sergysels R, Ham H. Platypnea Induced by Worsening of Va/Q Inhomogeneity in the Sitting Position in Chronic Obstructive Lung Disease. Chest 1988;93:1108-10.
31. DesJardin JA, Martin RJ. Platypnea in the intensive care unit: A newly described cause. Chest 1993; 104:1308-09.
32. Khokhar KB, Aslam F, Tisch J. Bilateral pulmonary embolism presenting as platypnea-orthodeoxia. Pak Heart J 2014;47.
33. Legras A, Dequin PF, Hazouard E, Doucet O, Tranquart F, Perrotin D. Right-to-left interatrial shunt in ARDS: dramatic improvement in prone position. Intensive Care Med 1999;25:412-414.
34. Bouros D, Agouridakis P, Tsatsakis A, Askitopoulou E, Siafakas NM. Orthodeoxia and platypnoea after acute organophosphorus poisoning reversed by CPAP: a newly described cause and review of the literature. Respir Med 1995;89:625-628.
35. Bourke SJ, Munro NC, White JE, Gibson GJ, Ashcroft T, Corris PA. Platypnoea-orthodeoxia in cryptogenic fibrosing alveolitis. Respir Med 1995;89:387-389.
36. Schwenk NR, Schapira RM, Byrd JC. Laryngeal carcinoma presenting as platypnea. Chest 1994;106: 1609-11.
37. Awan AN, Ashraf R, Meyerson MB, Dunn TL. Radiation-induced bronchial stenosis: A new cause of platypnea-orthodeoxia. South Med J 1999;92:720-724.
38. Fox JL, Brown E, Harrison JK, Williams J, Terry PB. Platypnea-orthodeoxia and progressive autonomic failure. Am Rev Respir Dis 1989;140:1802-04.
39. Ferry TG, Naum CC. Orthodeoxia-platypnea due to diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 1999; 22:857-859.
40. Byrd RP Jr, Lopez PR, Joyce BW, Roy TM. Platypnea, orthodeoxia and cirrhosis. J Ky Med Assoc 1992; 90:189-192.
41. Anand AC, Mukherjee D, Rao KS, Seth AK. Hepatopulmonary syndrome: Prevalence and clinical profile. Indian J Gastroenterol 2001;20:24-27.
42. Regev A, Yeshurun M, Rodriguez M, et al. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. J Viral Hepat 2001;8:83-86.
43. Rodriguez-Roisin R, Agusti AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. Thorax 1992;47:897-902.
44. Lambrecht GL, Malbrain ML, Coremans P, Verbist L, Verhaegen H. Orthodeoxia and platypnea in liver cirrhosis: effects of propranolol. Acta Clin Belg 1994;49:26-30.
45. Kubler P, Gibbs H, Garrahy P. Platypnoea-orthodeoxia syndrome. Heart 2000;83:221-223.
46. Herregods MC, Timmermans C, Frans E, Decramer M, Daenen W, Geest H. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in platypnea. J Am Soc Echocardiogr 1993;6:624-627.
47. Aboussouan LS, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000;14:1033-48.

48. Glattki GP, Maurer C, Satake N, et al. Hepato-pulmonary syndrome. Med Klin 1999;94:505-512.
49. Rao PS, Palacios IF, Bach RG, Bitar SR, Sideris EB. Platypnea-orthodeoxia: management by transcatheter buttoned device implantation. Catheter Cardiovasc Interv 2001;54:77-82.
50. Waight DJ, Cao QL, Hijazi ZM. Closure of patent foramen ovale in patients with orthodeoxia-platypnea using the amplatzer devices. Catheter Cardiovasc Interv 2000;50:195-198.
51. Landzberg MJ, Sloss LJ, Faherty CE, et al. Orthodeoxia-platypnea due to intracardiac shunting: relief with transcatheter double umbrella closure. Cathet Cardiovasc Diagn 1995;36:247-250.
52. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Ann Intern Med 1995;122:521-529.
53. Anel RM, Sheagren JN. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. Clin Infect Dis 2001;32:E131-E136.
54. Gautier-Brun V, Beurton-Chataigner I, Manzoni P, et al. The hepatopulmonary syndrome. Presse Med 2002; 31:271-280.

Professional paper
Stručni članak

ISSN 1848-817X
Coden: MEJAD6 50 (2020) 4

Severe preterm preeclampsia – associated posterior reversible encephalopathy syndrome

Teška preeklampsija u nedonošenoj trudnoći, uz pojavu reverzibilnog encefalopatičnog sindroma

Sandra Benzon, Zdeslav Benzon, Luka Vulić, Marko Vulić*

Summary

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical syndrome which causes non-specific neurological symptoms such as visual impairment (cortical blindness, diplopia, hemianopia), acute headaches, seizures (focal or general tonic-clonic), vomiting, altered mental status, focal neurologic deficit as a complication of preeclampsia. Preeclampsia is a serious complication specific for pregnancy, characterized by hypertension (systolic > 140 mm Hg and/or diastolic > 90 mm Hg) and proteinuria (> 300 mg u 24-h urine sample , > 1 +) at or after 20th week of gestation. It is one of the leading causes of perinatal morbidity and mortality. We present a 38-year-old pregnant woman, gravida 1 para 0 with PRES which was manifested on the second day after delivery by Cesarean section at 32 weeks of gestation with aphasia and blindness caused by severe preeclampsia. We confirmed the diagnosis by MRI which revealed white matter edema in the posterior cerebral area in a symmetric fashion, hyper intense cortical foci in the right occipital lobe and punctiform lesions in the bilateral occipital lobe. We treated her promptly in the intensive care unit (ICU) with antihypertensive and anticonvulsant therapy after which she fully recovered. PRES should always be kept in mind when a patient in the postpartum period develops one of the above symptoms. If timely recognized and promptly treated, full recover usually follows.

Key words: PRES, severe preeclampsia, early postpartum period, blindness, aphasia

Sažetak

Posteriorni reverzibilni, encefalopatični sindrom (PRES) klinički je sindrom karakteriziran nespecifičnim neurološkim simptomima, kao što su smetnje vida (sljepilo, dvostruki vid, gubitak polovine vidnoga polja), akutna glavobolja, epileptički napadaji (fokalni ili generalizirani toničko-klonički grčevi), povraćanje, izmijenjena stanja svijesti, fokalni neurološki deficiti, u ovom slučaju preeklampsije kao komplikacija. Preeklampsija (PE) je poremećaj specifičan za trudnoću, karakteriziran pojavom hipertenzije (sistolički tlak > 140 mm Hg i/ili dijastolički tlak > 90 mm Hg) udružene s proteinurijom (> 300 mg u 24-h urinu, > 1 +) koji nastaje nakon 20. tjedna gestacije u prethodno normotenzivnih žena, bez proteinurije. Vodeći je uzrok maternalnog i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. U ovom radu prikazujemo slučaj 38-godišnje trudnice, prvorotke, sa simptomima PRES-a koji su se manifestirali gubitkom sposobnosti govora i sljepoćom drugog dana nakon poroda carskim rezom, koji je urađen zbog teške preeklampsije s točno 32 tjedna gestacije. Dijagnozu smo potvrdili magnetskom rezonancom (MR) koja je pokazala simetričan edem bijele tvari u posteriornim područjima mozga, područja hiperintenziteta u desnom okcipitalnom režnju i punktiformne lezije obostrano okcipitalno. Bolesnicu smo odmah prebacili u jedinicu intenzivne njege, gdje je tretirana antihipertenzivnom i antikonvulzivnom terapijom, nakon koje se za nekoliko dana u potpunosti oporavila. Treba uvijek razmišljati o PRES-u kada bolesnica u razdoblju nakon poroda razvije jedno od gore navedenih simptoma. Ukoliko se na vrijeme prepozna i tretira obično uslijedi potpuni oporavak.

Ključne riječi: PRES, teška preeklampsija, rano poslijeporođajno razdoblje, sljepoća, nijemost

Med Jad 2020;50(4):349-352

* **Split University Hospital** and **University of Split, Croatia,** Department of Obstetric and Gynecology (Sandra Benzon, MD, PhD; Zdeslav Benzon, MD, prof. Marko Vulić, MD, PhD); **Health Centre Split** (Luka Vulić, MD)

Correspondence address / *Adresa za dopisivanje:* Sandra Benzon, Department of obstetric and gynecology, University hospital Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split, Croatia. E-mail: sbenzon68@gmail.com

Received / *Primljeno* 2020-05-08; Revised / *Ispravljeno* 2020-07-06; Accepted / *Prihvaćeno* 2020-07-10

Introduction

The posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a condition characterized by acutely altered mentation, drowsiness or sometimes stupor, visual impairment (e. g. visual hallucinations, cortical blindness, hemianopia, qudrantanopia, and diplopia), seizures, and sudden or constant, non-localized headaches.[1] The PRES acronyme derives from findings on magnetic resonance imaging (MRI) including white matter edema found in the posterior cerebrum, and the fact that symptoms are reversible, provided that the syndrome is recognized and treated promptly.[2] The pathophysiology of PRES is still not fully understood, although people who are at risk for developing PRES tend to have one or more risk factors, such as: preeclampsia, hypertension, renal failure, liver disease, autoimmune disorders and sepsis.[2,3,4] The most common cause is uncontrolled drug resistant hypertension.[5] Preeclampsia also is acknowledged to be an important cause of PRES.[6] It affects people of all ages, from children to old adults, but most frequently young or middle age females which might be attributable to etiological aspects. Since the syndrome is significantly underdiagnosed, epidemiological data should be interpreted with caution.[1] PRES seems to be linked to failure of cerebral blood flow autoregulation, the brain's ability to maintain constant cerebral blood flow over a range of blood pressure via the constriction or dilatation of the cerebral blood vessels.[2] The second theory regarding the cause of PRES is that the syndrome is triggered by endothelial dysfunction caused by circulating endogenous or exogenous toxins.[1] The third theory include a possible pathological activation of the immune system.[4]

Case report

The patient has provided informed consent for the publication of the case. A previously healthy pregnant 38-year-old woman (gravida 1 para 0) presented to our hospital at 29th week of gestation with preeclampsia. The family history showed that both her mother and father suffered from hypertension. She was treated with methyldopa and amlodipin. Despite the therapy of methyldopa 2g and amlodipin 10 mg per day the blood pressure on 32nd week of gestation was elevated, up to 180/110 mm/Hg with proteinuria 2g/24 hour. A lab panel showed slightly elevated liver enzymes and low proteins (AST 56 U/L, ALT 63 U/L, total protein 50 g/L) while other parameters were normal. Fetal monitoring with cardiotocography showed signs of fetal distress. She received steroids (dexamethason 8 mg per two days) for fetal lung maturation and magnesium (4g intravenous over 30 minutes then 2 g/hour next 12h) for fetal brain neuroprotection. Considering drug resistant hypertension on exactly 32nd week of gestation, she underwent an emergent uncomplicated Cesarean section and she delivered a female baby, 1440 g weight and 36 cm long. Apgar score in the first minute was 5 and the baby was transferred to the Neonatal Ward. Two days after Cesarean section, she experienced a sudden consciousness disturbance which was followed by amaurosis, aphasia, perseveratio, agitatio. The patient's vital signs included high blood pressure, 180/110 mm/Hg although antihypertension therapy was administred the whole time. Heart rate was 120 bpm, respiration rate was12 breaths per minute, SpO_2 was 91%, and body temperature was 37ºC. A lab panel showed slightly elevated liver enzymes and low proteins (AST 70 U/L, ALT 69 U/L, total protein 52 g/L). The diagnosis of PRES was considered. She was transferred to the Intensive Care Unit of our hospital for further management. Immediate rescue measures included: oxygen administration, urapidil 25 mg intravenous bolus, followed by continuous intravenous drip 25 mg/hour, magnesium sulfate 5g intravenous bolus, followed by continuous intravenous drip 1.5 g/hour, dexamethason 8 mg intravenously and levetiracetam 500 mg twice daily. Brain T2-weighted MRI showed hyperintense cortical foci in the right occipital lobe and punctiform lesions in the bilateral occipital lobe (Figure 1). Cardiologic investigations did not show remarkable findings. Her neurological, visual and speech functions gradually improved after 24 hours and the blood pressure stabilized so she continued undergoing antihypertension therapy, methyldopa 2 g and amlodipin 10 mg per day. Twelve days after delivery, she was discharged in good condition with stabile blood pressure and reduced dosage of methyldopa 1 g and amlodipin 5 mg per day.

Discussion

Posterior reversible encephalopathy syndrome is a severe condition that has been underdiagnosed, but owing to the improvement in the quality of imaging, understanding of PRES has improved.[7] In the case described here, the patient showed neurological disorder, second day after undergoing Cesarean section, especially visual impairment and aphasia that lasted for nearly 24 hours, which was connected with preeclampsia. Patients with preeclampsia and PRES may have other abnormalities such as liver enzymes irregularities, decrease of platelets which were not observed in the present case.[2] After diagnostic and therapeutic procedures, the diagnosis of PRES was established. Brain MRI is the most suitable diagnostic tool.[8] It was important that PRES was differentiated

from other diseases such as ischemic stroke and thrombosis of the cerebral venous sinus since it is the most frequent cerebrovascular disorder in the puerperium.[9] The diagnosis has important therapeutic and prognostic implications because the reversibility of the clinical and radiologic abnormalities is contingent on the prompt control of blood pressure and/or discontinuing of the offending drug.[10] Admission to a critical care unit is required in about 40% of patients due to complicating conditions including status epilepticus, cerebral vasoconstriction, ischemia or intracerebral hemorrhage. Prognosis is favorable; in the majority of patients neurological deficits and imaging findings resolve completely.[1] Hypertension has to be treated using antihypertensive drugs and magnesium sulphate should be used to prevent seizures.[7] Delayed treatment might result in permanent brain damage so awareness and education are cornerstones for the proper management of PRES, which should be kept in mind in any patient presented with neurological symptoms in the postpartum period.

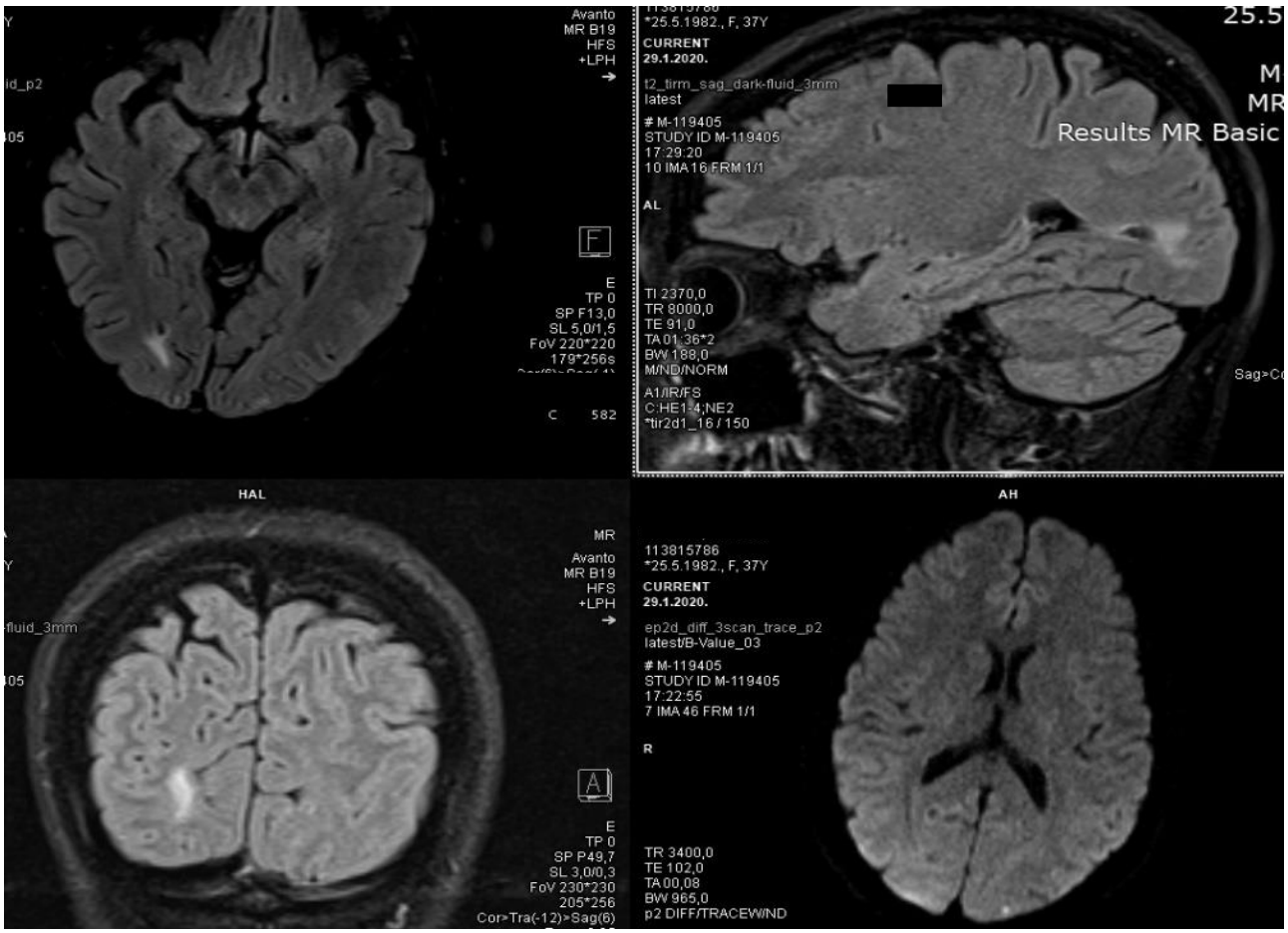


Figure 1 Brain MRI demonstrate hyperintensities in the occipital cortex
MRI – magnetic resonance imaging
Slika 1. MR mozga s hiperintenzitetima u okcipitalnom korteksu
MR – magnetska rezonanca

References

1. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. J Neurol 2017;264:1608-16.
2. Hobson EV, Craven I, Blnk SC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. Perit Dial Int 2012;32:590-94.
3. Chowdhary M, Kabbani AA, Tobey D, Hope TD. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a woman with focal segmental glomerulosclerosis. Neuropsychiatr DIS Treat 2015;11:1111-14.
4. Garner O, Ramirez A, Iardino A. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with sepsis. BMJ Case Rep 2018;10:2018.
5. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. Mayo Clin Proc 2010;85:427-32.

6. McDermott M, Miller EC, Rundek T, Hurn PD, Bushnell CD. Preeclampsia: Association with posterior reversible encephalophaty syndrome and stroke. Stroke 2018;49:524-30.
7. Sundin CS, Johnson ML. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. MCN Am J Matern Child Nurs 2018;43:77-82.
8. Garg RK, Kumar N, Malhotra HS. Posterior reversible encephalopathy syndrome in eclampsia. Neurol India 2018;66:1316-23.
9. Minnerup J, Kleffner I, Wersching H, et al. Late onset postpartum eclampsia: it is really never too late- a case of eclampsia 8 weeks after delivery. Stroke Res Treat. 2010;2010:798616.
10. Lamy C, Oppenheim C, Mas JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome. Handb Clin Neurol 2014; 121:1687-701.
11. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR. Assessment of vasogenic edema in eclampsia using diffusion immaging. Neuroradiology. 2000;42:818-20.

Časopis MEDICA JADERTINA objavljuje uvodnike, izvorne znanstvene i stručne radove, prethodna priopćenja, pregledne radove, izlaganja sa znanstvenih skupova i druge priloge iz područja temeljnih i kliničkih medicinskih znanosti. Rukopisi mogu biti napisani na hrvatskom ili na engleskom jeziku.
Uredništvo primljene radove upućuje na obveznu recenziju dvama recenzentima. Izneseni stavovi u radovima predstavljaju mišljenje autora, stoga je svaki autor odgovoran za etičku prihvatljivost svojega rada. Radovi objavljeni u časopisu zaštićeni su autorskim pravom. Tekst i slike iz ovog časopisa mogu se koristiti za osobnu i edukacijsku svrhu uz poštivanje autorskih prava autora i izdavača. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača, Opće bolnice Zadar. Svi radovi vlasništvo su izdavača časopisa.
Uredništvo radove ne mora objavljivati slijedom kojim pristižu. Tiskani radovi u časopisu, dostupni su u cijelosti na Portalu hrvatskih znanstvenih radova - HRČAK.
Radove poslati naslovu na elektroničku adresu: opca-bolnica-zadar@zd.t-com.hr ili poštom na adresu: Uredništvo časopisa MEDICA JADERTINA, Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23000 Zadar, Hrvatska.

Priprema rada

Izvorni znanstveni i pregledni radovi ne smiju biti dulji od 6000 riječi, a prikazi bolesnika, stručni članci i ostali prilozi ne smiju biti dulji od 5000 riječi. Preduge radove, osim onih naručenih, Uredništvo neće prihvatiti i vratiti će ih autorima.
Radove treba pisati na računalu u programu MS Word ili sličnom programu s proredom (1,5) u fontu Times New Roman, veličina slova 12. Format stranice mora biti A4, a margine 2,5 cm sa svih strana. Svako poglavlje rada treba započeti na novoj stranici. Svi dijelovi rada uključujući tablice, slike i popis literature moraju biti u jednom elektronskom dokumentu. Uz rukopis je potrebno priložiti izjave o nepostojanju sukoba interesa, financijskog ili bilo kakvog drugog interesa, autorstvu i prijenosu autorskih prava, te izjavu da rad nije već objavljen ili prihvaćen za objavu u nekog drugom časopisu. Obrazac izjave nalazi se na kraju ovog dokumenta.

Naslovna stranica

Naslovna stranica treba sadržavati naslov rada na hrvatskom i engleskom jeziku, puna imena i prezimena svih autora, s njihovim akademskim stupnjevima te specijalnostima, kao i službenim nazivima organizacija u kojima rade. U naslovu rada ne smiju se koristiti kratice. Pri dnu stranice treba navesti ime, prezime, adresu i elektronsku adresu autora za dopisivanje.

Sažetak (Summary)

Sažetak s najviše 300 riječi na hrvatskom i engleskom jeziku treba biti strukturiran, na zasebnoj stranici. Preporučuje se pisati u prvom licu množine, izbjegavati pasivne glagolske oblike i ne koristiti kratice.

Ključne riječi

Na stranici s hrvatskim, odnosno engleskim sažetkom ispod teksta valja napisati tri do šest ključnih riječi karakterističnih za glavnu temu rada i prikladnih za uvrštenje u bibliografska kazala. Ključne riječi moraju biti u skladu s naslovima u Index Medicusu.

Rad

Kada je moguće, rad podijeliti na: uvod, bolesnici (materijal) i metode, rezultati, rasprava, zaključak i literatura. U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja ispitivanja. Poglavlje bolesnici i metode obuhvaća sve važne karakteristike ispitivanja. Potrebno je opisati korištene statističke metode kao i statistički program koji je korišten za obradu podataka. Nužno je navesti koje je etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje ispitivanja. Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Mjerne jedinice moraju biti izražene prema SI sustavu. Rasprava treba naglasiti nove i važne spoznaje koje proizlaze iz ispitivanja te ih usporediti s rezultatima iz literature. Kratice u tekstu mogu se koristiti tek nakon drugog spominjanja potpune riječi u tekstu. Iznimno je moguće koristiti istaknute riječi u tekstu *italic* fontom. Potrebno je označiti mjesta na kojima će se tiskati tablice i slike, navodeći u tekstu zagradu – npr. (Tablica 1.). Sve priloge uz tekst rada treba svesti na razuman broj (najviše šest tablica, odnosno slika).

Tablice i slike

Tablice treba izraditi na zasebnoj stranici s rednim brojem i naslovom. Riječi u tablicama ne smiju se kratiti. Naslovi i tekstualni sadržaj tablice moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku. Svaka tablica mora imati redni broj. Naslov i redni broj pišu se iznad tablice. Izbjegavati korištenje vertikalnih linija u tablici. Legende tablica pisati ispod tablice.

Iznimno, na zahtjev recenzenata ili Uredništva časopisa, autori će dostaviti podatke na temelju kojih su izrađeni grafikoni (u formatu xls). Naslovi slika (crteža, ilustracija, fotografija) moraju biti navedeni dvojezično, na hrvatskom i engleskom jeziku i označeni rednim brojem. Naslov i redni broj pišu se ispod slike, a umetnuti su na posebnoj stranici na kraju dokumenta. Slike je potrebno dostaviti posebno u JPEG ili TIFF formatu (min. razlučivosti 300 dpi). Potrebno je označiti gornji dio slike te po potrebi bitna mjesta na slikama označiti strelicom. Za reprodukcije slika i tablica iz drugih izvora treba priložiti dozvolu njihovih izdavača /autora. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji. U protivnom osoba na fotografiji mora biti neprepoznatljiva (prekrivene oči). Uredništvo pridržava pravo odbiti slike koje kvalitetom ne zadovoljavaju.

Literatura

Popis literature sadržava radove koji su navedeni u tekstu i to slijedom kako se pojavljuju u tekstu. Popis je potrebno navesti na posebnoj stranici. Pojedine citate na popisu navesti rednim brojem pod kojim se nalaze u tekstu, gdje su označeni superskriptom. Za nazive časopisa koristiti kratice iz Index Medicusa.

Literatura se citira:
a)Periodične publikacije

Članak u časopisu

Navesti sve autore ako ih je šest ili manje, ako ih je sedam ili više, navesti prva tri i dodati: i sur., a u literaturi na engleskom jeziku: et al.

Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophil chemostatic factor of anaphylaxis during cold challenge. N Engl J Med 1976;194:687-90.

Čupić V, Čupić N, Dražančić A i sur. Neuropsihološki razvoj nedonoščadi. Liječ Vjesn 1983;105(9):343-6.

Članak na webu

Liang T. Ur. Priručnik za prevenciju i liječenje COVID-19 2020 Dostupno na adresi: https://www.bolnica-zadar.hr/wp-content/uploads/2020/03/Manual-for-Covid19-Patients-from-First-Zhejiang-University4986927707241581013.pdf
Datum pristupa: 20.3.2020.

Zajednički autor

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended method for the determination of gamma glutamyl transferase in blood. Scand J Clin Lab Invest 1967;36:119-25.

Nepoznati autor

Anonymous. Fetal nicotine poisoning. J Amer Med Ass 1938;110:143-45.

Bez autora

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). Br Med J 1981;283:628.

Suplement časopisa

Poje G, Kovač Bilić L. Computer assisted endoscopic sinus and skull base surgery. Med Jad 2020; 50 (Suppl 1):41.

Novinski članak

Matić-Glažar Đ. Etičke dileme. Novi list. 1985. Prosinac 13; 11.

b)Knjige, monografije, zbornici, doktorski ili diplomski radovi

Iza navedenog citata navesti godinu tiska i brojeve stranica poglavlja u knjizi ili zborniku na kojima je naveden citat. Kod doktorskog, diplomskog ili sličnog rada, osim godine tiska treba napisati stranicu na kojoj je naveden citat.

Jedan autor knjige

Richter B. Medicinska parazitologija. 3. izd. Zagreb: Liber, 1982;112-3.

Urednik
Zergollern-Čupak Lj, ur. Humana genetika. Zagreb: Jumena, 1983;17-60.

Poglavlje u knjizi
Sunter V, Yigit O, Skitarelić N. Combined Open and Endoscopic Approach to the Paranasal Sinus. In: Cingi C, Bayar Muluk N. Ed. All Around the Nose. Berlin: Springer, 2019;629-633.

Zbornik radova
Alter M. The epidemiology of multiple sclerosis. An overview. In: Hartog Jager WA, Bruyn GM, Heijstee APJ, Ed. Proceedings of the 11th World Congress of Neurology. Amsterdam: Excerpta medica, 1978;330-50.

Doktorski rad
Šimurina T. Model predviđanja povraćanja nakon opće anestezije pri laparoskopskim ginekološkim zahvatima [doktorski rad]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2011;98.

Medica Jadertina
Priznanje autorstva, Izjava o publikaciji,
Izjava o sukobu interesa i Ugovor o prijenosu autorskih prava
Medica Jadertina objavit će Vaš rad ("Rad") pod naslovom:

_____

_____

Svi autori moraju značajno doprinijeti izradi rada. Svaki autor preuzima odgovornost za sadržaj rada. Urednici mogu tražiti od autora da obrazlože svoj doprinos radu, što može biti i objavljeno.

Autor za dopisivanje u ime svih autora prenosi na *Medicu Jadertinu* vlasništvo nad autorskim pravima rada i pravima vezanima uz rad, u svim oblicima i svim medijima. Navedeni autor jamči da je rad izvoran, da nije u razmatranju za objavljivanje u drugom časopisu i da nije prethodno objavljen. Također, autor za dopisivanje potvrđuje da su svi navedeni autori rada upoznati sa sadržajem rada, te su suglasni s objavljivanjem rada u obliku u kojem je upućen Uredništvu časopisa.

Autori su dužni navesti eventualni financijski ili bilo koji drugi sukob interesa, vezan uz navedeni rad, kao i eventualnu financijsku potporu radu.

Ovu izjavu potpisuje autor za dopisivanje.

_____

Ime i prezime autora za dopisivanje Potpis Datum

MEDICA JADERTINA journal releases editorials, original scientific and professional articles, earlier announcements, review articles, presentations from scientific meetings and other supplements from basic and clinical medical fields. The manuscripts can be written in the Croatian or English language. The Editorial Board of the paper submits a mandatory review to two reviewers. The stated articles in the papers represent the opinion of the author, therefore, each author is responsible for the ethical approval of his paper. The papers released in the journal are copyrighted. The text and illustrations from the journal can be used for personal and training purposes respecting the copyright of the author and publisher. Any other use is prohibited without the expressed written permission of the publisher, Zadar General Hospital. All papers are the property of the journal publisher.

The Editorial Board does not have to release the papers in the order of their arrival. The printed papers in the journal are available in full on the Portal of Croatian scientific papers – HRČAK. Papers are to be sent to the above at the electronic address: opca-bolnica-zadar@zd.t-com.hr or by post at the address: MEDICA JADERTINA Editorial Board, Zadar General Hospital, Bože Peričića 5, 23000 Zadar, Croatia.

Preparation of works

Original scientific and review papers may not exceed 6000 words, and patient reports, professional articles, and other contributions should not exceed 5000 words. The Editorial Board will not accept too long articles other than those ordered and will return them to the authors.

Papers should be written on a MS Word program or similar line spacing programs (1.5) in Times New Roman font, size 12. The page size should be A4, with 2.5 cm margins on all sides.

Every paper chapter is to start on a new page. All parts of the paper, including tables, illustrations and bibliography list must be in one electronic document. The manuscript must include statements of no conflict of interest, no financial or any other conflict of interest, authorship or transfer of copyright, and a statement that publication has not been published or accepted in another journal. The statement form can be found at the end of this document.

Cover page

The cover page must consist of the paper title in the Croatian and English language, full name and surname of the authors with their academic title and specializations, as well as the official titles of their working organization. The paper title must not consist of abbreviations. The name, surname, address and electronic address for correspondence is to be stated at the bottom of the page.

Summary

A summary of at most 300 words in the Croatian and English language must be structured on a separate page. It is recommended to be written in the first person plural, avoiding the passive voice and the use of abbreviations.

Key words

Three to six key words are to be written on a page in the Croatian language, the English language summary under the text respectively, characteristic of the main theme of the paper and suitable for inclusion in the Bibliographical Index. The key words must be in accordance with the Index Medicus titles.

Articles

When possible, the paper should be divided as follows: introduction, patients (material) and methods, results, discussion, conclusion, summary and the bibliography. The introduction is to state the purpose of the paper and reason for carrying out the research. The patients and methods chapter covers all the important research characteristics. It is necessary to describe the used statistical methods as well as statistical program used for data processing. It is necessary to state which Ethics Committee has given its approval to carry out the research. The significance of the results needs to be statistically substantiated. The measurement units must be expressed according to the SI system. The discussion should emphasize new and important knowledge arising from the research and compare theses with the results from the bibliography. The abbreviations can be used in the text only after the second mention of the entire word in the text. It is possible to use prominent words in *italic* font in exceptional cases. It is necessary to mark the places where the tables or illustrations are to be placed citing the parenthesis in the text – i.e. (Table 1). All supplements to the paper text are to be reduced to a reasonable number (six tables at most, illustrations/ figures respectively).

Tables and figures

The tables should be prepared on a separate page in ordinal number and titles. The words in the tables must not be abbreviated. The titles and text contents of the tables must be in bilingual, in the Croatian and English language. Each table must have its ordinal number. The title and ordinal number are to be written above the table. Avoid the use of vertical lines in the table. Write the table legend under the table. Exceptionally, and at the request of the reviewer of the journal Editorial Board,

the authors will provide the data on which the graphs were made (.xls format). The titles of the figures (drawings, illustrations, figures) must be bilingual, in Croatian and English and marked in ordinal number. The titles and ordinal numbers are to be written under the figures, and placed on a separate page at the end of the document. The figures need to be sent separately in .jpeg, .png or .tiff format (min. resolution 300 dpi). The upper part of the figures needs to be marked, and, if necessary, the essential parts of the figure marked with an arrow. Permission from publishers/authors should be attached to the reproduced figures and tables from other sources. Photos of persons may only be published with the written permission of the person in the photograph. Otherwise, the person in the photo must be unrecognizable (eyes covered). The Editorial Board reserves the right to reject figures that do not meet the quality requirements.

Bibliography index

The bibliography consists only of papers mentioned in the text and in the order in which they appear in the text. The bibliography index must be written on a separate page. Separate quotes on the list are to be mentioned in the ordinal number under which they are found in the text, where they are marked in superscript. Use Index Medicus for journal titles.

The bibliography is quoted:

a) Periodical publications

Article in journal

Mention all the authors, if there are six or less, if seven or more, then mention the first three and add et al. in the English bibliography.

Soter Na Wasserman SJ, Austebn KF. Cold urticarial: release into the circulation of histamine and eosinophil chemostatic factor of anaphylaxis during cold challenge. N Engl J Med. 1976;194:687-90.

Čupić V, Čupić N, Dražančić A et al. Neuro-psihološki razvoj nedonoščadi. Liječ Vjesn 1983; 105:343-6.

Web article

Daszak P, Olival KJ, Li H. A strategy to prevent future epidemics similar to the 2019-n CoV outbreak. Bioasafety Health 2020 Accessible at the address: http://dx.doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.01.003 Date accessed: March 22, 2020

Mutual author

The Committee of Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended method for the determination of gamma glumly transferase in blood. Scand J Clin Lab Invest 1967;36:119-25.

Unknown author

Anonymous. Fetal nicotine poisoning. J Amer Med Ass 1938;110:143-45.

Without author

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial) Br Med J 1981;283;628.

Journal Supplement

Poje G, Kovač Bilić L. Computer assisted endoscopic sinus and skull base surgery. Med Jad 2020;50 (Suppl 1):41.

News article

Matić-Glažar Đ. Etičke dileme. Novi list 1985. Dec 13;11.

b) books, monographs, proceedings, doctoral or graduate thesis

State the year of the print and the page numbers of the chapter in the book or proceedings citing the quote after the mentioned quote. In case of a doctoral, diploma or similar thesis, except for the year of printing, the page on which the citation is quoted should be written.

One book author

Richeter B. Medicinska parazitologija. 3. izd. Zagreb: Liber, 1982;112-3.

Editor

Zergollen-Čupak Lj, ed. Humanica genetica. Zagreb: Jumena, 1983;17-60.

Chapter in the book

Sunter V, Yigit O, Skitarelić N. Combined Open and Endoscopic Approach to the Paranasal Sinus. In. Cingi C, Bayar Muluk N. Ed. All Around the Nose. Berlin: Springer, 2019;629-633.

Proceedings

Alter M. Epidemiology of multiple sclerosis. An overview. In: Hartog Jager Wa, Bruyn GM, Heijstee APJ, Ed. Proceedings of the 11th World Congress of Neurology. Amsterdam: Excerpta medica, 1978;330-50.

Doctoral thesis

Šimurina T. Model predviđanja povraćanja nakon anestezije pri laparoskopskim ginekološkim zahvatima [doktorski rad]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2011;98.

Medica Jadertina
Acknowledgement of Authorship, Publication Statement,
Conflict of Interest Statement, and Transfer of Copyright Agreement

The Medica Jadertina will publish your article ("the Work") entitled:

_____

_____

All persons designated as authors should qualify for authorship. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Editors may ask authors to describe what each contributed; this information may be published.

The undersigned corresponding author on behalf of all authors transfers all copyright ownership in and relating to the Work, in all forms and media, to Medica Jadertina. The corresponding author warrants that the Work is original, that it is not under consideration by another journal, and has not been previously published. Also, the undersigned corresponding author confirms that all designated authors are familiar with the content of the work, and agree to publish the paper in the form in which it has been sent to the Editorial Board.

When authors submit the Work, whether an article or a letter, they are responsible for recognizing and disclosing financial and other conflicts of interest that might bias their work. They should acknowledge in the manuscript all financial support for the Work and other financial or personal connections to the Work.

This agreement must be signed by the corresponding author.

_____

Corresponding author's name & signature Date