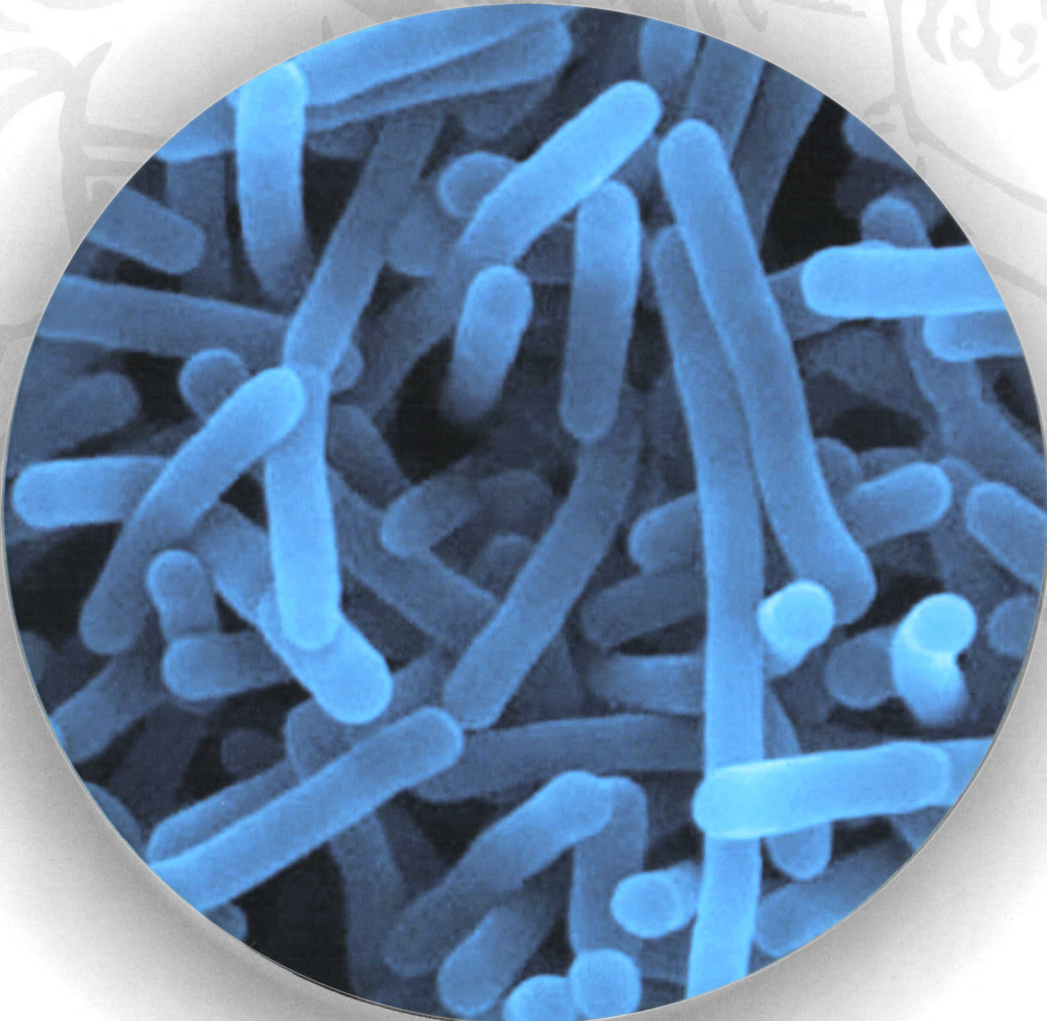


UDK 61(05)=862=20
GOD. 52/2022, 2

ISSN 0351-0093
Coden: MEJAD6

medica jadertina



Med. Jad. God 52. Br. 2 Str. 79-166 Zadar 2022.

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 105 kn (s PDV-om). Uplatu izvršiti na žiro-račun Opće bolnice Zadar, otvoren kod Erste Steiermarkische bank d.d. IBAN HR5924020061100879223, Model 02, Poziv na broj 777777 s naznakom "Za Medica Jadertina" i adresom uredništva Bože Peričića 5, 23000 Zadar

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.

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 450 primjeraka
Printed in Croatia

SADRŽAJ

Contents

IZVORNI ZNANSTVENI ČLANCI

Original scientific papers

- Josip Maleš, Tin Prpić, Andrijana Včeva, Tihana Mendeš, Ivan Abičić, Matej Rezo
ANALYSIS OF SYMPTOMS AND CLINICAL SIGNS OF LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX
DEPENDING ON PEPSIN IN SALIVA..... 83
Analiza simptoma i kliničkih znakova laringofaringealnog refluksa, ovisno o koncentraciji pepsina u slini

- Ana Vrdoljak, Duško Kardum, Vesna Čapkun, Robert Glavinić, Tina Bečić, Vedran Carević, Dražen
Zekanović, Zorislav Šušak, Damir Fabijanić
OSOBINE BOLESNIKA LIJEČENIH ZBOG INFEKCIJSKOG ENDOKARDITISA U TERCIJARNOM
REFERENTNOM CENTRU OD 2012. DO 2020. GODINE 91
*Characteristics of patients treated due to infectious endocarditis in the tertiary referral centre from
2012 to 2020*

- Ivana Duvnjak, Josip Cveniće, Iva Šklempa Kokić
OBLIGATORY EXERCISE IN YOUNG ADULTS – EFFECTS OF GENDER, GROUP OF
EXERCISERS, AND SUPPLEMENTS..... 99
Ovisnost o vježbanju mladih odraslih – učinak spola, skupine vježbača i dodataka

PREGLEDNI ČLANCI

Reviews

- Maša Atlaga, Nataša Šimić
TRANSTEORIJSKI MODEL U ISPITIVANJU PROCESA PROMJENE KOD ANOREKSIIJE
NERVOZE: PREGLED I SMJERNICE ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA 111
*Transtheoretical model in assessing the process of change in anorexia nervosa: Review and directions for
future research*

- Iva Radoš, Zorana Kušević
EPIDEMIOLOGIJA U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ PSIHIJATRIJI 121
Epidemiology in child and adolescent psychiatry

- Mohammad Bahadoram, Ali Saeedi-Boroujeni, Mohammad-Reza Mahmoudian-Sani
POSSIBLE IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN COVID-19 PATIENTS WITH IMMUNE
THROMBOCYTOPENIC PURPURA 129
Mogući imunološki mehanizmi kod Covid-19 bolesnika s imunološkom trombocitopeničnom purpurom

- Filip Petković, Sonja Iža, Ines Ivanković
VAŽNOST PRIMJENE FIZIKALNE TERAPIJE U SKRBI ZA TRUDNICE 135
The importance of physical therapy in the care for pregnant women

- Franjo Barun, Dražen Zekanović, Neven Ljubičić
AZATIOPRIN U LIJEČENJU BOLESNIKA S ULCEROZNIH KOLITISOM..... 143
Azathioprine in the treatment of patients with ulcerative colitis

STRUČNI ČLANCI

Professional papers

Dobrića Karlica Utrobičić, Žana Ljubić

ARNOLD-CHIARI MALFORMATION – A CASE REPORT 155

Arnold-Chiari malformacija – Prikaz slučaja

Corrigendum 159

UPUTE AUTORIMA 161

Instructions for authors

Analysis of symptoms and clinical signs of laryngopharyngeal reflux depending on pepsin in saliva

Analiza simptoma i kliničkih znakova laringofaringealnog refluksa, ovisno o koncentraciji pepsina u slini

Josip Maleš, Tin Prpić, Andrijana Včeva, Tihana Mendeš, Ivan Abičić, Matej Rezo*

Summary

In the last fifty years, an epidemic of reflux disease has occurred as a result of poor eating habits, stress, and activities of the food industry. Part of this disease is laryngopharyngeal reflux, a disease characterized by the return of gastric contents to the throat and surrounding organs, leading to hoarseness, coughing, difficulty in swallowing and breathing, and ultimately the development of benign and malignant changes in the larynx.

This study is aimed to examine the symptoms and signs of laryngopharyngeal reflux in the study group before and after therapy and to compare the concentration of pepsin in saliva with the above. The prospective longitudinal cohort study included 50 subjects, divided into two groups. The first group consisted of 25 subjects with laryngopharyngeal reflux. The second group consisted of 25 healthy subjects without symptoms and signs of laryngopharyngeal reflux. Symptoms and signs before and after therapy were collected using RSI and RFS questionnaires. Pepsin in saliva was measured with Peptest before and after therapy. The most pronounced symptoms are hoarseness, postnasal drip, and a feeling of "a lump in the throat". The median RSI score after three months of therapy was reduced from 20 to 8. From the first group, 7 subjects had measurable levels of pepsin in saliva, and none after therapy. In the control group, no subjects were found to have pepsin in their saliva. Significant improvement was observed in clinical findings (subglottic edema, posterior commissure hypertrophy, vocal cord edema, dense endolaryngeal secretion) after three months of therapy in subjects with LPR. No association of pepsin with LPR symptoms was observed but there is a significant positive association between pepsin and the clinical finding of erythema/hyperemia.

In most cases, we start therapy with medication. It is, therefore, important to emphasize that laryngopharyngeal reflux treatment must always begin with a change in diet, lifestyle, and stress regulation. Treatment must be individual and should include a multidisciplinary team with a nutritionist, psychologist, and psychiatrist.

Key words: food habits, laryngopharyngeal reflux, peptest, pepsin, treatment, diagnosis

Sažetak

U posljednjih pedesetak godina javlja se epidemija refluksne bolesti kao posljedica loših prehrambenih navika, stresa i aktivnosti prehrambene industrije. Dio ove bolesti je i laringofaringealni refluks (LPR), bolest koju karakterizira vraćanje želučanog sadržaja u grlo i okolne organe, što dovodi do promuklosti, kašlja, otežanog gutanja i disanja, te u konačnici razvoja dobroćudnih i malignih promjena na grkljanu.

Cilj ove studije je ispitati simptome i znakove laringofaringealnog refluksa u ispitivanoj skupini prije i nakon terapije, te usporediti koncentraciju pepsina u slini s navedenim. U prospektivno longitudinalno kohortno istraživanje uključeno je 50 ispitanika, podijeljenih u dvije skupine. Prvu skupinu činili su ispitanici s laringofaringealnim refluksom, njih 25. Drugu skupinu činili su zdravi ispitanici bez simptoma i znakova laringofaringealnog refluksa, njih 25. Simptomi i znakovi prije i nakon terapije prikupljeni su pomoću RSI i RFS upitnika. Pepsin u slini je izmjeren pomoću Peptestu prije i nakon terapije. Prema spolu, 29 (58 %) je

* **J. J. Strossmayer University of Osijek**, Faculty of Medicine, Department of otorhinolaryngology and maxillofacial surgery; **University Hospital Centre Osijek**, Department of otorhinolaryngology, head and neck surgery, Osijek, Croatia (Assist. prof. Josip Maleš, MD, PhD; full prof. Andrijana Včeva, MD, PhD, Tihana Mendeš, MD, PhD; Tin Prpić, MD; Ivan Abičić, MD; Matej Rezo, MD)

Corresponding address / *Adresa za dopisivanje:* Tihana Mendeš, MD, PhD, University hospital centre Osijek, Department of otorhinolaryngology and maxillofacial surgery, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia. E-mail: tihanamendes811@gmail.com

Received/*Primljeno* 2021-12-13; Revised/*Ispravljeno* 2022-04-04; Accepted/*Prihvaćeno* 2022-04-10

žena i 21 (42 %) muškarac. Od simptoma, najizraženiji su promuklost, postnazalno slijevanje i osjećaj "knedle u grlu". Medijan RSI rezultata nakon tromjesečne terapije snižen je s 20 na 8. Iz prve skupine 7 ispitanika je imalo mjerljivu razinu pepsina u slini, a niti jedan nakon provedene terapije. U kontrolnoj skupini nijednom ispitaniku nije detektiran pepsin u slini. Uočeno je značajno poboljšanje u kliničkim nalazima (subglotički edem, hipertrofija stražnje komisure, edem glasnica, gusti endolaringealni sekret) nakon tromjesečne terapije kod ispitanika s LPR. Nije uočena povezanost pepsina sa simptomima LPR-a, ali postoji značajna pozitivna povezanost između pepsina i kliničkog nalaza eritema / hiperemije.

U većini slučajeva LPR terapiju započinjemo lijekovima. Stoga je bitno naglasiti da liječenje LPR uvijek mora započeti promjenom prehrane, načina života i regulacije stresa. Liječenje LPR-a mora biti individualno i treba uključivati multidisciplinarni tim s nutricionistom, psihologom i psihijatrom.

Ključne riječi: prehrambene navike, laringofaringealni refluks, peptest, pepsin, liječenje, dijagnoza

Med Jad 2022;52(2):83-90

Introduction

For more than 40 years, there has been a clinical entity in medical literature known as laryngopharyngeal reflux (LPR) or "silent reflux." According to the American Academy of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, gastric contents are returned to the laryngopharynx.¹ Leichen et al² concluded that the above definition of LPR is incomplete because the return of gastric contents, which contains pepsin, bile acid salts, and other gastroduodenal proteins, causes irritation not only of the laryngeal mucosa but also of the entire upper aerodigestive tract. Therefore, they defined LPR as inflammation of the upper aerodigestive tract tissues that occur directly or indirectly by gastric or duodenal reflux and cause morphological changes such as irritation and inflammatory conditions from mild to life-threatening. LPR is a common disease and today has the characteristics of an epidemic.^{3,4} A 2010 study on the prevalence of LPR and gastroesophageal reflux (GER) in a sample of 656 US citizens shows that 40% of respondents have reflux, 22% GER, and 18% of LPR, or almost one in five Americans suffer from LPR. There was no statistically significant difference in the incidence of reflux concerning the age, gender, and geographical affiliation of the subjects. Unexpected and surprising data from the research is that almost 37% of subjects aged 21 to 30 have reflux.⁵

Despite this, it is still often unrecognized by both patients and physicians. It is often untreated or inadequately treated or interpreted as atypical GER. One of the reasons for its inadequate treatment stems from the fact that in most patients, "silent reflux" is not accompanied by symptoms of "loud reflux", heartburn and belching, and is manifested by symptoms that are non-specific and characteristic of several different diseases.⁶ It is estimated that less than 50% of patients with LPR have gastroesophageal reflux disease (GERD), and about 32.8% of patients with GERD have laryngopharyngeal discomfort.^{7,8} Most authors believe that pepsin plays a crucial role in developing

changes in the larynx and other organs and developing symptoms, and its acidic medium serves to maintain proteolytic activity. However, other enzymes may also play a vital role in developing inflammatory reactions.^{9,10} Stress and autonomic nervous dysfunction are also mentioned as possible reasons for the development of LPR. Autonomic nerve dysfunction may increase the frequency of opening the upper and lower esophageal sphincters, leading to more frequent LPR episodes. Recently, only a few authors have hypothesized that LPR patients have autonomic nervous system dysfunction, anxiety, or stress.^{11,12}

Treatment of all forms of LPR should always begin with a change in diet, lifestyle, avoidance of stress, and only in cases of severe and life-threatening LPR drug treatment should be used that should not last long due to numerous short-term and long-term side effects.¹³

Unfortunately, in everyday clinical practice, we are witnessing that the treatment of LPR, regardless of the form of LPR, begins with medication, and changes in diet and stress regulation are often omitted. Patients are not referred to a nutritionist, psychologist, or psychiatrist.

This study is aimed to examine the symptoms and signs of laryngopharyngeal reflux in the study group before and after therapy and to compare the concentration of pepsin in saliva with the above. Also, we want to highlight nutritional therapy with stress regulation in the treatment of LPR, and the need to include a multidisciplinary team of a nutritionist, psychologist, and psychiatrist.

Patients and methods

The prospective longitudinal cohort study included 50 subjects, who were divided into two groups of 25 subjects. All subjects were diagnosed with LPR based on a detailed history, filling in the reflux symptom index (RSI questionnaire). Furthermore, we made the diagnosis by performing flexible transnasal video-laryngoscopy and filling in the reflux finding score (RFS questionnaire). Inclusion criteria were: adult

subjects who agreed to participate in the study, subjects with LPR, and for the control group healthy subjects without symptoms and clinical signs of LPR or subjects with RSI <13 and RFS <7. Excluded from the study were all subjects who did not adhere to the recommended diagnostic-therapeutic procedures. All subjects signed a voluntary consent to participate.

The study group included all patients whose RSI sum of symptoms was greater than 13 and RFS sum of clinical findings greater than 7. The control group consisted of subjects without symptoms and clinical signs of laryngopharyngeal reflux or subjects with RSI <13 and RFS < 7.

We determined the concentration of pepsin in saliva at the beginning of the study in all subjects and patients with LPR and control subjects and the examined group after three months of therapy. The sample was collected after morning waking and before brushing teeth and breakfast. In twenty-five subjects in the study group, treatment included changing lifestyle and eating habits, taking an antireflux oral suspension of alginate and carbonate, and taking alkaline water. The follow-up was after three months with re-completion of the RSI and RFS questionnaires according to Belafsky and determination of pepsin in saliva. Since the symptoms of LPR in patients occur periodically, in late autumn and early spring, the sample was collected from December 2019 to the end of March 2020.

The Belafsky RSI questionnaire includes the nine most common and characteristic LPR symptoms: hoarseness, clearing of the throat, feeling of secretion in the throat – postnasal secretion, feeling of a foreign body in the throat, difficulty swallowing, feeling of difficulty in breathing – choking, laryngospasm, cough. All these nine symptoms of the RSI questionnaire were quantified from 0 – no symptoms to 5 – the symptom is very pronounced. The RFS questionnaire includes eight characteristic findings on the larynx: pseudo-sulcus vocalis, ventricular obliteration, erythema and hyperemia, vocal cord edema, diffuse laryngeal edema, posterior commissure mucosal hypertrophy, postcricoid edema (tiger-stripe post cricoid edema), granulomas/ulcers/ulcers mucus. All eight clinical findings on the larynx were quantified from 0 – absent, 1 – mild, 2 – present, partial, moderate, 3 – moderate, 4 – complete, diffuse, polypoid, obstructive.

Statistical analysis

Category data are presented in absolute and relative frequencies. Differences of categorical variables were tested by χ^2 test. The normality of the distribution of numerical variables was tested by the Shapiro - Wilk test. Numerical data are described by the median and

boundaries of the interquartile range. Differences in numerical variables between the control group and subjects with LPR were tested by the Mann-Whitney test. The differences in numerical variables in the group of subjects with LPR before and after three months of therapy were tested by the Wilcoxon test. The association score was expressed by the Spearman correlation coefficient (Rho). All P values are two-sided. The significance level was set to Alpha = 0.05. MedCalc Statistical Software version 18.11.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019) was used for statistical analysis.

Results

The study included 50 subjects, divided into two groups of 25 (50%). In the first group were healthy subjects without symptoms and clinical signs of LPR, with RSI <13 and RFS <7 (control group), and the second group consisted of subjects who first appeared in the clinic with symptoms of laryngopharyngeal reflux. According to gender, 29 (58%) were women, and 21 (42%) were men, with no significant difference from the experimental groups. The mean (median) age of the subjects was 41 years (interquartile range of 30 to 56 years) with no significant difference compared to the groups.

According to the Belafsky questionnaire, the symptoms were rated from 0 – no symptoms to 5 – symptoms very pronounced. All subjects in the control group did not have any of the nine symptoms, while in subjects with LPR hoarseness was most pronounced, median 4 (interquartile range of 3 to 5, and postnasal dripping and feeling of a "dumpling" in the throat was rated as median 3 (interquartile range of 3) to 4), the least pronounced cough after eating or lying down, a feeling of suffocation and coughing fits. All RSI questionnaire symptoms comparing the control and group patients with LPR were statistically significant (Table 1).

In subjects with LPR, there was a significant improvement in the overall scale after three months of therapy compared to the initial measurement, where the overall symptom score decreased from a median of 20 (interquartile range of 18 to 22) to a score of 8 (interquartile range of 8 to 10). (P <0.001) (Table 2).

The clinical finding also included completing RFS, which includes eight characteristic clinical findings on the larynx. All findings were quantified with grades from 0 – absent to 4 – complete, diffuse, polypoid, obstructive. Before treatment, there were no significant differences between the control group and subjects with LPR concerning erythema/hyperemia and granuloma, while the other six clinical findings were significantly worse in the group of subjects with LPR (Table 3).

Table 1 Assessment of RSI questionnaire symptoms before therapy

Tablica 1. Procjena simptoma RSI upitnika prije terapije

RSI questionnaire before therapy <i>RSI upitnik prije terapije</i>	Median (interquartile range) <i>Srednji (interkvartilni raspon)</i>		P value* <i>P vrijednost</i>
	Control group <i>Kontrolna grupa</i>	Patients with LPR <i>Pacijenti sa LPR</i>	
Hoarseness/ <i>Promuklost</i>	0 (0 - 0)	4 (3 - 5)	<0,001
Cleansing – clearing the throat <i>Čišćenje – pročišćavanje grla</i>	0 (0 - 0)	4 (4 - 4)	<0,001
Postnasal drainage <i>Postnazalna drenaža</i>	0 (0 - 0)	3 (3 - 4)	<0,001
Swallowing problems <i>Problemi kod gutanja</i>	0 (0 - 0)	1 (0 - 2)	<0,001
Cough after eating or lying down <i>Kašalj nakon jela ili ležanja</i>	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0,01
Feeling of suffocation <i>Osjećaj gušenja</i>	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)	<0,001
Cough attacks <i>Napadi kašlja</i>	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	<0,001
Feeling of a "lump in the throat" <i>Osjećaj "knedle u grlu"</i>	0 (0 - 0)	3 (3 - 4)	<0,001
Heartburn, chest pain <i>Žgaravica, bol u prsa</i>	0 (0 - 0)	2 (2 - 3)	<0,001
Total/ <i>Sveukupno</i>	0 (0 - 0)	20 (18 - 22)	<0,001

*Mann Whitney U test. Bold denotes statistical significance / *Podebljano označava statističku značajnost*

Table 2 RSI questionnaire values in subjects with LPR before and after three months of therapy

Tablica 2. RSI vrijednosti upitnika u ispitanika s LPR prije i nakon tri mjeseca terapije

RSI questionnaire <i>RSI upitnik</i>	Median (interquartile range) in subjects with LPR <i>Medijan (interkvartilni raspon) u ispitanika s LPR</i>		P value* <i>P vrijednost</i>
	Before therapy <i>Prije terapije</i>	After therapy <i>Poslije terapije</i>	
Hoarseness/ <i>Promuklost</i>	4 (3 - 5)	2 (2 - 3)	<0,001
Cleansing – clearing the throat <i>Čišćenje – pročišćavanje grla</i>	4 (4 - 4)	2 (1 - 2)	<0,001
Postnasal drainage <i>Postnazalna drenaža</i>	3 (3 - 4)	1 (1 - 2)	<0,001
Swallowing problems/ <i>Problemi kod gutanja</i>	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0,001
Cough after eating or lying down <i>Kašalj nakon jela ili ležanja</i>	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0,03
Feeling of suffocation <i>Osjećaj gušenja</i>	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	0,003
Cough attacks <i>Napadi kašlja</i>	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0,003
Feeling of a "lump in the throat" <i>Osjećaj "knedle u grlu"</i>	3 (3 - 4)	2 (1 - 2)	<0,001
Heartburn, chest pain <i>Žgaravica, bol u prsa</i>	2 (2 - 3)	1 (1 - 1)	<0,001
Total/ <i>Sveukupno</i>	20 (18 - 22)	8 (8 - 10)	<0,001

*Wilcoxon test. Bold denotes statistical significance / *Podebljano označava statističku značajnost*

Table 3 RFS questionnaire concerning the groups before the therapy

Tablica 3. RFS upitnik u odnosu na grupe prije terapije

RFS questionnaire before therapy <i>RFS upitnik prije terapije</i>	Median (interquartile range) <i>Medijan (interkvartilni raspon)</i>		P value* <i>P vrijednost</i>
	Control group <i>Kontrolna grupa</i>	Patients with LPR <i>Ispitanici s LPR</i>	
Subglottic edema/ <i>Subglotski edem</i>	0 (0 - 0)	1 (0 - 2)	0.005
Ventricular obliteration <i>Ventrikularna obliteracija</i>	0 (0 - 0)	2 (2 - 2)	<0.001
Erythema / hyperemia/ <i>Eritem / hiperemija</i>	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	0,06
Swelling of the vocal cords <i>Oticanje glasnica</i>	0 (0 - 0)	1 (1 - 2)	<0.001
Diffuse laryngeal edema <i>Difuzni edem larinksa</i>	0 (0 - 0)	1 (0 - 2)	<0.001
Posterior commissure hypertrophy <i>Hipertrofija stražnje komisure</i>	0 (0 - 1)	2 (2 - 2)	<0.001
Granuloma/ <i>Granuloma</i>	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	> 0,99
Dense endolaryngeal secretion <i>Gusta endolaringealna sekrecija</i>	0 (0 - 0)	2 (2 - 2)	<0.001
Total/ <i>Sveukupno</i>	2 (2 - 3)	11 (10 - 13)	<0.001

*Mann Whitney U test. Bold denotes statistical significance / *Podebljano označava statističku značajnost*

After three months of treatment, subjects with LPR significantly improved subglottic edema, vocal cord swelling, diffuse laryngeal edema, posterior commissure hypertrophy, and decreased endolaryngeal

secretion, while no significant changes were observed in ventricular obliteration, erythema/hyperemia, and granuloma. (Table 4).

Table 4 RFS questionnaire values in subjects with LPR before and after three months of therapy

Tablica 4. RFS vrijednosti upitnika u ispitanika s LPR prije i nakon tri mjeseca terapije

RFS questionnaire <i>RFS upitnik</i>	Median (interquartile range) in subjects with LPR <i>Medijan (interkvartilni raspon) u ispitanika s LPR</i>		P value* <i>P vrijednost</i>
	Before therapy <i>Prije terapije</i>	After therapy <i>Poslije terapije</i>	
Subglottic edema/ <i>Subglotski edem</i>	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	0.008
Ventricular obliteration <i>Ventrikularna obliteracija</i>	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	0.32
Erythema / hyperemia <i>Eritem / hiperemija</i>	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	0.32
Swelling of the vocal cords <i>Oticanje glasnica</i>	1 (1 - 2)	1 (0 - 1)	<0.001
Diffuse laryngeal edema <i>Difuzni edem larinksa</i>	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	<0.001
Posterior commissure hypertrophy <i>Hipertrofija stražnje komisure</i>	2 (2 - 2)	1 (1 - 1)	<0.001
Granuloma/ <i>Granuloma</i>	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	> 0.99
Dense endolaryngeal secretion <i>Gusta endolaringealna sekrecija</i>	2 (2 - 2)	2 (1 - 2)	0.01
Total/ <i>Sveukupno</i>	11 (10 - 13)	7 (6 - 7)	<0.001

*Wilcoxon test. Bold denotes statistical significance / *Podebljano označava statističku značajnost*

All subjects in the control group had a pepsin concentration of 0, and subjects with LPR had a concentration of 0 (interquartile range from 0 to 16) in the range from 0 to a maximum of 41, and after three months of therapy, all subjects had a value of 0, which is a significant decrease (Wilcoxon test, $P = 0.01$) (Table 5).

Spearman's correlation coefficient was used to assess pepsin concentration association before treatment

with the symptom questionnaire (RSI) and clinical findings (RFS). In our sample, we did not observe any association of symptoms with pepsin concentration. Simultaneously, in the group of clinical findings, there was a significant positive association of pepsin concentration with only erythema/hyperemia. Hyperemia/ erythema was more pronounced at higher pepsin concentrations ($Rho = 0.595$ $P = 0.002$). (Table 6).

Table 5 Pepsin concentration before and after three months of therapy in subjects with LPR

Tablica 5. Koncentracija pepsina prije i nakon tri mjeseca terapije u ispitanika s LPR

	Median (interquartile range) in subjects with LPR <i>Medijan (interkvartilni raspon) u ispitanika s LPR</i>		P value* <i>P vrijednost</i>
	Before therapy <i>Prije terapije</i>	After therapy <i>Poslije terapije</i>	
Pepsin	0 (0 – 16)	0 (0 – 0)	0.01

*Mann Whitney U test. Bold denotes statistical significance / *Podebljano označava statističku značajnost*

Table 6 Spearman correlation coefficient of pepsin concentration with RSI and RFS questionnaire

Tablica 6. Spearmanov koeficijent korelacije koncentracije pepsina s RSI i RFS upitnikom

Patients with LPR <i>Pacijenti s LPR</i>	Pepsin concentration before therapy <i>Koncentracija pepsina prije terapije</i>
RSI before therapy / RFS prije terapije	
Hoarseness / <i>Promuklost</i>	-0.004 (0,98)
Cleansing – clearing the throat / <i>Čišćenje – pročišćavanje grla</i>	0.108 (0,61)
Postnasal drainage / <i>Postnazalna drenaža</i>	-0.259 (0,21)
Swallowing problems / <i>Problemi kod gutanja</i>	-0.203 (0,33)
Cough after eating or lying down / <i>Kašalj nakon jela ili ležanja</i>	0.031 (0,88)
Feeling of suffocation / <i>Osjećaj gušenja</i>	0.370 (0,07)
Cough attacks / <i>Napadi kašlja</i>	0.082 (0,70)
Feeling of a "lump in the throat" / <i>Osjećaj "knedle u grlu"</i>	-0.103 (0,62)
Heartburn, chest pain / <i>Žgaravica, bol u prsa</i>	0.170 (0,42)
RFS before therapy / RFS prije terapije	
Subglottic edema / <i>Subglotski edem</i>	-0.197 (0,35)
Ventricular obliteration/ <i>Ventrikularna obliteracija</i>	-0.126 (0,55)
Erythema / hyperemia / <i>Eritem / hiperemija</i>	0.595 (0.002)
Swelling of the vocal cords / <i>Oticanje glasnica</i>	-0.189 (0,37)
Diffuse laryngeal edema / <i>Difuzni edem larinksa</i>	-0.341 (0,09)
Posterior commissure hypertrophy / <i>Hipertrofija stražnje komisure</i>	0.002 (> 0.99)
Granuloma / <i>Granuloma</i>	-
Dense endolaryngeal secretion / <i>Gusta endolaringealna sekrecija</i>	-

Bold denotes statistical significance / *Podebljano označava statističku značajnost*

Discussion

In most patients, pepsin plays a crucial role in developing changes in the larynx and other organs, and its acidic medium serves to maintain proteolytic activity. In addition to pepsin, bile acid salts and other gastroduodenal proteins may play a role in developing inflammatory changes in the upper aerodigestive tract's mucosa. In this study, we compared the pepsin concentration with the RSI and RFS questionnaire before starting therapy. Our study has not detected an association between salivary pepsin and symptoms but there is a significant positive connection between pepsin and clinical sign erythema/hyperemia. There is a more significant association between RSI questionnaire symptoms and high levels of pepsin in saliva, so there is a clear correlation between symptoms such as clearing of the throat, cough, and feeling of a "lump in the throat" and higher values of pepsin concentrations.¹⁴ Pepsin is a potential marker for LPR, has occupied the essential item of this study in which the concentration of the same in saliva before and after therapy was examined in the group of subjects and the control group. In subjects suffering from laryngopharyngeal reflux, 7 of them had a measurable concentration of pepsin in saliva before therapy, and after treatment, no subject was measured pepsin in saliva, which was a significant statistical difference. Also, none of the subjects in the control group had measurable levels of pepsin in saliva. Accordingly, in a 2017 study, a group of authors analyzed existing literature that used pepsin as an appropriate LPR marker. It was shown that in 10 of the 12 studies included in the analysis, a statistically significant difference was found between LPR cases and healthy controls. In patients with LPR, pepsin was detected in saliva in contrast to healthy subjects.¹⁵ LPR therapy depends on the severity of symptoms (mild, moderate, severe). However, all three forms of the disease must include nutritional therapy, weight loss, maintaining a desirable body mass index, smoking cessation, not wearing tight clothing, avoiding exercise after meals, avoiding lying down 3-4 hours after a meal, raising the headboard, avoiding alcohol consumption and increasing physical activity. Nutritional therapy must identify foods and beverages that cause disturbances, high risk of reflux and try to replace them with similar foods that do not cause unwanted LPR symptoms.¹⁶ In the treatment of LPR, patients must understand that proper nutrition is a crucial factor in the short-term and long-term treatment of LPR. Also, patients need to be further informed and educated about the need to treat stress and anxiety as

both can lead to autonomic nervous dysfunction and occasional relaxation of the esophageal sphincters.

The proposal of nutritional therapy in people with LPR must be individual, based on evidence and recognized nutritional guides, and expressed in the form of serving foods that are present in the environment of people with LPR, adapted to age, health, physiological condition, daily level physical activity, level of education, religious and cultural characteristics.¹⁷ Due to the proteolytic action of pepsin on the mucosa of the aerodigestive system and the fact that any source of hydrogen ions, including acidic foods and beverages, can prolong the time (days or weeks) of proteolytic activity, changing diets, especially diets with less acidic foods, is fundamental to treatment success. Consuming high-fat, low-protein, sweet and sour foods, and drinks increases the frequency of reflux episodes in the throat.¹⁸

Among the drugs in the first place are drugs that suppress acid secretion: proton pump inhibitors (PPI) in a double dose and blockers of H₂A receptors for nocturnal reflux or occasional use when the symptoms of reflux are more pronounced pepsin reduce activity and enhance sphincter tone. However, PPIs are not recommended for practical use but only in proven acid and pepsin reflux, and it is recommended to take the drug as soon as possible. In our study, significant improvement was observed in clinical findings (subglottic edema, posterior commissure hypertrophy, vocal cord edema, dense endolaryngeal secretion) after three months of therapy in subjects with LPR. The short-term and long-term side effects of taking PPIs are well known. Lechien et al. showed a slight superiority of PPI over placebo and indicated the great importance of nutritional therapy. Nutritional therapy with the Mediterranean diet and alkaline water is more effective than PPI treatment.¹⁹ It is important to note that little attention is paid to non-acidic, weakly acidic, or mixed gastric reflux that can enter the airways and is not insignificant. It would be advisable to determine the characteristics of the reflux that causes the disturbance before applying nutritional therapy. With acidic LPR, and in patients without GERD, there is a higher percentage of non-acidic or mixed LPR.²⁰ Non-acidic or weakly acidic and mixed LPR requires the use of alginates that control the alkaline component of reflux.²¹⁻²⁴ Changing diet and lifestyle with stress regulation must be the first step in treating all forms of LPR. Treatment must be individual, and a multidisciplinary team must be involved in LPR treatment, which must include a nutritionist, psychologist, and psychiatrist.

References

1. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127:32–35.
2. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160:762-782.
3. Koufman J, Stern J, Bauer MM. *Dropping Acid: The Reflux Diet Cookbook and Cure*. New York: Katalitix Media; 2010.
4. Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *ENT Ear Nose Throat J* 2002;81 (Suppl 2):24-26.
5. Koufman JA. Low-Acid Diet for Recalcitrant Laryngopharyngeal Reflux: Therapeutic Benefits and Their Implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:281-7.
6. Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2002;81 (Suppl 2):10-13.
7. Habermann W, Schmid C, Neumann K, Devaney T, Hammer HF. Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score in Otolaryngologic Practice. *J Voice* 2012;26:e123-e127.
8. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: An analysis based on the ProGERD Study. *Aliment. Pharmacol Ther* 2003;17: 1515-1520.
9. Sereg-Bahar M, Jerin A, Janša R, Štabuc B, Hocevar-Boltezar I. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux – a prospective comparative study. *Clin Otolaryngol* 2015;40:234-239.
10. De Corso E, Baroni S, Salonna G et al. Impact of bile acids on the severity of Laryngo-Pharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol* 2021;46:189-195.
11. Wang AM, Wang G, Huang N et al. Association between laryngopharyngeal reflux disease and autonomic nerve dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276:2283-2287.
12. Huang WJ, Shu CH, Chou KT et al. Evaluating the Autonomic Nervous System in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Neck Surg* 2013;148:997-1002.
13. Koufman J. *The Chronic Cough Enigma – Acid Reflux, Asthma, and Recalcitrant Cough The Path to A Cure*. New York: Katalitix Media; 2014.
14. Wang L, Liu X, Liu YL, et al. Correlation of pepsin-measured laryngopharyngeal reflux disease with symptoms and signs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:765-71.
15. Calvo-Henríquez C, Ruano-Ravina A, Vaamonde P, Martínez-Capoccioni G, Martín-Martín C. Is Pepsin a Reliable Marker of Laryngopharyngeal Reflux? A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 157:385-91.
16. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2004;114:2129-34.
17. Knight J, Lively MO, Johnston N, Dettmar PW, Koufman JA. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2005;115:1473-8.
18. Franchi A, Brogelli B, Massi D, Santucci M, De Campora E, Gallo O. Dilation of intercellular spaces is associated with laryngo-pharyngeal reflux: an ultrastructural morphometric analysis of laryngeal epithelium. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264: 907-11.
19. Lechien JR, Saussez S, Muls V et al. Laryngopharyngeal Reflux: A State-of-the-Art Algorithm Management for Primary Care Physicians. *J Clin Med* 2020;9:3618.
20. Novaković B, Jovičić J, Trajković Pavlović LT, Grujičić M, Torović L, Balać D. Medical nutrition therapy planning. *Med Pregl* 2010;63:816-21.
21. Lechien JR, Bobin F, Muls V et al. Patients with acid, high-fat and low-protein diet have higher laryngopharyngeal reflux episodes at the impedance-pH monitoring. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277: 511-520.
22. Lechien JR, Bobin F, Muls V et al. Gastroesophageal reflux in laryngopharyngeal reflux patients: Clinical features and therapeutic response. *Laryngoscope* 2020;130(8):E479-E489.
23. Lechien JR, Ruiz AR, Dequanter D et al. Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol* 2019;129:313-325.
24. Odak M, Roje Ž, Selimović M, Račić G. Sigurnost i učinkovitost blokatora protonске crpke u liječenju laringofaringealnog refluksa. *Med Jad* 2013;43: 62-67.

Osobine bolesnika liječenih zbog infekcijskog endokarditisa u terciarnom referentnom centru od 2012. do 2020. godine

Characteristics of patients treated due to infectious endocarditis in the tertiary referral centre from 2012 to 2020

Ana Vrdoljak, Duško Kardum, Vesna Čapkun, Robert Glavinić, Tina Bečić, Vedran Carević, Dražen Zekanović, Zorislav Šušak, Damir Fabijanić*

Sažetak

Cilj: Utvrditi osobine i ishode liječenja bolesnika liječenih zbog infekcijskog endokarditisa (IE) u terciarnom referentnom centru.

Ispitanici i metode: U retrospektivno presječno istraživanje od siječnja 2012. do prosinca 2020. uključen je 101 bolesnik s dijagnozom IE. Analizirani su klinički i demografski podaci, ranije bolesti, primjena lijekova s imunosupresivnim učinkom, intravenska primjena droga, simptomi prilikom prijama, vrijednosti hematoloških i biokemijskih pokazatelja, nalazi mikrobiološke obrade, trajanje i ishodi liječenja (otput, premještanje na kardiokirurgiju, smrt).

Rezultati: Najčešći čimbenici srčano-žilnog rizika bili su arterijska hipertenzija (35,6%), pušenje (22,8%) i kronično zatajivanje bubrega (13,1%), dok je kod 7,9% bolesnika zabilježena intravenska primjena droga. Najčešći simptomi zabilježeni prilikom prijama bolesnika bili su povišena tjelesna temperatura (92%) i novonastali ili pojačan intenzitet od ranije poznatog srčanog šuma (77%). Najčešće zahvaćeni prirodni zalistak bio je mitralni (32,67%), a umjetni aortni (18,82%). Najčešći uzročnici IE bili su *Streptococcus viridans* (23,8%), met icilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (22,8%) i enterokok (16,8%), a negativan nalaz hemokultura zabilježen je u 15,8 % bolesnika. U liječenju su najčešće korišteni beta-laktamski antibiotici (92,22%), gentamicin (33,7%) i vankomicin (17,8%). Na kućno liječenje otpušteno je 62,4% bolesnika, 22,7% ih je podvrgnuto kardiokirurškom zahvatu, dok je u 14,9% bolesnika zabilježen smrtni ishod. Jedini predskazatelj smrti bila je dob bolesnika (> 65 godina).

Zaključci: Osobine naših bolesnika su podudarne, a ishodi bolesti povoljniji u odnosu na rezultate zabilježene u ustanovama iste razine u zemljama zapadnoga svijeta. Jedini nezavisni predskazatelj smrti u naših bolesnika s IE bila je dob veća od 65 godina.

Ključne riječi: infekcijski endokarditis, ishodi, liječenje

Summary

Objective: To determine the characteristics and outcomes of patients treated for infectious endocarditis (IE) at the tertiary referral centre.

Patients and methods: A retrospective cross-sectional study in the period from January 2012 to December 2020 included 101 IE patients. Clinical and demographic data, previous diseases, administration of immunosuppressive drugs, intravenous drug use, symptoms on admission, values of hematological and biochemical parameters, microbiological processing findings, duration and outcomes (discharge, cardiac surgery, death) were analyzed.

* **Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije** (Ana Vrdoljak, dr. med.); **Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayer u Osijeku**; **KB Dubrava**, Klinika za unutarnje bolesti; (doc. dr. sc. Duško Kardum, dr. med.); **Medicinski fakultet u Splitu**; **KBC Split**, Zavod za nuklearnu medicinu (Vesna Čapkun, dipl. ing. fiz.); Klinika za zarazne bolesti (Robert Glavinić, dr. med.); Klinika za bolesti srca i krvnih žila; (dr. sc. Tina Bečić, dr. med.); Klinika za bolesti srca i krvnih žila (mr. sc. Vedran Carević, dr. med., prof. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.); **Sveučilište u Zadru**, Odjel za zdravstvene studije (izv. prof. dr. sc. Dražen Zekanović, dr. med.); **Opća bolnica Zadar**, Služba za interne bolesti, Odjel za kardiologiju (izv. prof. dr. sc. Dražen Zekanović, dr. med., Zorislav Šušak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Prof. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med., KBC Split, Klinika za bolesti srca i krvnih žila i MEF Split, Šoltanska 2, 21000 Split. E-mail: damirfabijanic62@gmail.com

Primljeno/Received 2022-02-14; Ispravljeno/Revised 2022-03-02; Prihvaćeno/Accepted 2022-03-23

Results: The most common cardiovascular risk factors were arterial hypertension (35.6%), smoking (22.8%), and chronic renal failure (13.1%); intravenous administration of narcotics was reported in 7.9% of patients. The most common symptoms observed on admission were fever (92%) and new or increased intensity of previously known cardiac murmur (77%). The most commonly affected natural valve was the mitral (32.67%); the most commonly affected artificial valve was the aortic (18.82%). The most common causative agents were *Streptococcus viridans* (23.8%), methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (22.8%) and enterococci (16.8%); a negative blood culture was obtained in 15.8% of patients. Beta-lactam antibiotics (92.22%), gentamicin (33.7%) and vancomycin (17.8%) were most commonly used antimicrobial agents. 62.4% of patients were discharged from hospital, 22.7% of patients underwent cardiac surgery, and 14.9% of patients died. The only independent predictor of death was the age (> 65 years).

Conclusions: The characteristics of our patients are consistent and the outcomes of patients are more favorable compared to the results recorded in institutions of the same level in the countries of the Western world. The only independent predictor of death in our IE patients was age greater than 65 years.

Key words: infectious endocarditis, outcome assessment, therapy

Med Jad 2022;52(1):91-98

Uvod

Infekcijski endokarditis (IE) infekcija je endokarda srčanih struktura, endotela velikih grudnih krvnih žila (aorta, plućna arterija) i medicinskih uređaja (intravenski kateteri, elektrode elektrostimulatora) postavljenih u šupljinama srca i/ili krvnim žilama, uzrokovana bakterijama ili gljivicama.¹ Entitet je od iznimnog kliničkog značenja jer neliječen tijekom nekoliko tjedana do mjeseci završava smrću; bolnička smrtnost procjenjuje se na oko 20-30%, a 5-godišnja na oko 40%.^{1,2} Profilaktička primjena antibiotika u visokorizičnim skupinama bolesnika može spriječiti nastanak IE, a pravodobno prepoznavanje simptoma infekcije rezultirati učinkovitijim liječenjem, sprječavanjem razvoja komplikacija, te, u konačnici, smanjenjem smrtnosti.³

Čimbenike rizika za nastajanje IE predstavljaju stanja i bolesti koje pogoduju ulasku uzročnika u krvotok i/ili njihovu prijemčivost za endokard.¹ Oni su se tijekom vremena mijenjali, posljedično napretku zdravstvene skrbi i terapijskih postupaka. Tako se u većini razvijenih zemalja bilježi smanjenje učestalosti prirođenih srčanih bolesti i reumatske bolesti srčanih zalistaka koje su do prije dva desetljeća bile glavni čimbenici rizika za nastajanje IE.^{1,4-6} Istodobno, zbog sve veće dostupnosti zdravstvenih usluga praćenih povećanjem broja kardiokirurških i invazivnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka, uporabom arterijskih i venskih katetera i sve raširenijim imunosupresivnim liječenjem, vodeći čimbenici rizika za nastajanje IE postaju degenerativne bolesti srčanih zalistaka, ugrađeni umjetni zalisci i kardiološki uređaji.^{4,6} Iz istog razloga bolesnici koji obolijevaju od IE sve su starije životne dobi, opterećeni višestrukim pridruženim bolestima.^{4,6} Prema podacima iz literature, IE uzrokovan infekcijama povezanim sa zdravstvenom skrbi, zastupljen je s oko 30% od ukupnoga broja endokarditisa.^{1,7} U zemljama Sjeverne Amerike i istočne Europe, jedan od zastuplje-

njih čimbenika rizika za nastajanje IE i dalje je intravenska primjena opojnih sredstava.^{1,8}

Promjena čimbenika koji pogoduju nastajanju IE objašnjenje je promjene spektra uzročnika IE. U povećanju je udio IE uzrokovanih zlatnim stafilokokom (*Staphylococcus aureus*), koagulaza-negativnim stafilokokom, enterokokima (uključujući i sojeve rezistentne na vankomicin), gram-negativnim bakterijama i gljivicama, dok se pojavnost IE uzrokovanih *Streptococcus viridansom* (karakterističan uzročnik IE u bolesnika s reumatskim srčanim bolestima) značajno smanjuje.^{1,5,8-10}

Cilj istraživanja bio je utvrditi demografske, kliničke, laboratorijske i ehokardiografske osobine, te ishode bolesnika koji su zbog IE liječeni u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split, tercijarnom referentnom centru za područje Južne Hrvatske.

Bolesnici i metode

U retrospektivno presječno istraživanje uključeni su bolesnici koji su zbog IE liječeni u KBC Split, u Klinici za bolesti srca i krvnih žila i Klinici za zarazne bolesti, u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2020. godine.

U istraživanje su uključeni bolesnici s dijagnozom IE potvrđenom temeljem modificiranih Dukeovih kriterija.¹¹ Iz povijesti bolesti bilježeni su: 1) podaci o spolu i dobi, 2) ranije bolesti i čimbenici srčano-žilnog rizika (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija, pušenje, preboljeli infarkt srca ili mozga, kronično zatajivanje bubrega, liječenje hemodijalizom), 3) primjena lijekova s mogućim imunosupresivnim učinkom (kortikosteroidi, kalcij-neurinski inhibitori, antimetaboliti, poliklonalna i monoklonalna protutijela), 4) intravenska primjena lijekova ili droga, 5) simptomi i znakovi IE zabilježeni prilikom prijama na bolničko liječenje [povišena tjelesna temperatura, novonastali ili promjena osobina od ranije poznatog srčanog šuma, znakovi embolizacije u periferni arte-

rijski sustav (embolizacija u središnji živčani sustav potvrđena slikovnim tehnikama prikaza ili koronarne arterije potvrđena koronarografijom)], 6) vrijednosti laboratorijskih pokazatelja: broj eritrocita, vrijednosti hemoglobina, C-reaktivnog proteina, kreatinina, ureje, glukoze u krvi, transaminaza (alanin-aminotransferaza [ALT], aspartat-aminotransferaza [AST]), gama-glutamiltransferaze (GGT), natrija, kalija, klorida, 7) rezultati mikrobiološke obrade (patogeni izolirani iz hemokultura), 8) antimikrobno liječenje, 9) trajanje bolničkoga liječenja (iskazano u danima), 10) ishod liječenja: otpust kući, premještaj na kardijalnu kirurgiju, smrt bolesnika.

U statističkoj obradi primijenjena je opisna statistika za cijelu skupinu bolesnika i pojedinačno za podskupine bolesnika s IE prirodnih i umjetnih zaliskama. Pravilnost raspodjele testirana je Kolgomorov-Smirnovljevim testom. U slučaju pravilne raspodjele, kvantitativni pokazatelji prikazani su kao srednja vrijednost i standardna devijacija ($SV \pm SD$), dok su u slučaju nepravilne raspodjele prikazani kao medijani i interkvartilni rasponi. Kvalitativni pokazatelji prikazani su kao postoci i učestalosti. Za usporedbu pravilno raspodijeljenih kvantitativnih vrijednosti korišten je Studentov t-test, a u slučaju nepravilne raspodjele Mann-Whitneyev test; pri usporedbi kvalitativnih pokazatelja korišteni su χ^2 ili Fisherov test.

Razlike između preživjelih i umrlih bolesnika testirane su jednosmjernom analizom varijance (parametrijski pokazatelji) ili Kruskal-Waliovim testom (neparametrijski pokazatelji). Pokazatelji za koje je u bivarijantnoj usporedbi zabilježena razlika na razini $p < 0,1$, podvrgnuti su linearnoj multiploj regresiji zbog procjene (ovisnog) pokazatelja s utjecajem na (neovisni) ishodni predskazatelj (smrt).

U obradi podataka korišten je statistički program SPSS Statistics (12.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD). Odabrana je standardna razina značajnosti $p < 0,05$.

Istraživanje je provedeno sukladno Helsinškoj deklaraciji, uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBC Split (Klasa: 500-03/21-01-37; Ur. broj: 2181-147/01/06/M.S.-20-02 od 1. travnja 2021.). Budući da se radilo o retrospektivnom istraživanju s pregledom medicinske dokumentacije nakon završenog liječenja, Povjerenstvo nije zahtijevalo potpisivanje informiranog pristanka bolesnika.

Rezultati

Demografski i klinički pokazatelji

U obuhvaćenom razdoblju, zbog IE liječen je 101 bolesnik. Prevladavali su muškarci, a više od polovine bolesnika bilo je starije od 65 godina (Tablica 1).

Tablica 1. Osobine bolesnika uključenih u istraživanje
Table 1 Characteristics of patients included in the study

dob, godine (medijan, 1.-3. kvartil) <i>age, years (median, 1-3 quartile)</i>	65 (42-75)
spol, muški; N (%) <i>gender, male; N (%)</i>	67 (66,3)
imunodeficientno stanje; N (%) <i>immunodeficiency condition; N (%)</i>	4 (4)
kronična bubrežna slabost; N (%) <i>chronic renal failure; N (%)</i>	13 (13,1)
Hemodijaliza; N (%) <i>Hemodialysis; N (%)</i>	7 (7,1)
šećerna bolest; N (%) <i>diabetes; N (%)</i>	7 (6,9)
arterijska hipertenzija; N (%) <i>arterial hypertension; N (%)</i>	36 (35,6)
hiperlipidemija; N (%) <i>hyperlipidaemia; N (%)</i>	10 (10,1)
pušenje; N (%) <i>smoking; N (%)</i>	23 (22,8)
intravenski ovisnik; N (%) <i>intravenous addict; N (%)</i>	8 (7,9)

Najčešći čimbenici srčano-žilnog rizika bili su arterijska hipertenzija, pušenje i kronično zatajivanje bubrežne funkcije; u 7,9% bolesnika zabilježena je intravenska primjena opojnih sredstava (Tablica 1).

Najčešći simptomi prilikom prijama bolesnika bili su povišena tjelesna temperatura zabilježena u 92,1% bolesnika, novonastali ili pojačan intenzitet od ranije poznatog srčanog šuma, zabilježen u 77% bolesnika, te emboliziranje u arterijski sustav, zabilježeno u 25% bolesnika (u 2 bolesnika zabilježeno je emboliziranje u koronarne arterije s posljedičnim infarktom miokarda, a u 5 bolesnika u cerebrovaskularni sustav s posljedičnim infarktom mozga).

Lokalizacija infekcije

IE je u 71,28% bolesnika zabilježen na prirodnim, a u 26,74% bolesnika na umjetnim zaliscima. U bolesnika s IE prirodnih zalistaka najčešće su bili zahvaćeni mitralni i aortni, a u bolesnika s IE umjetnih zalistaka, aortni. U 4 bolesnika s IE prirodnih, te u 2 bolesnika s IE umjetnih zalistaka, istodobno su bili zahvaćeni mitralni i aortni zalistak, a u 2 bolesnika infekcija je zahvaćala elektrodu trajnog elektrostimulatora srca (Tablica 2).

Tablica 2. Lokalizacija infekcije
Table 2 Localization of infection

	N	%
prirodni zalisci <i>native valves</i>	72	71,28
mitralni zalistak <i>mitral valve</i>	33	32,67
aortni zalistak <i>aortic valve</i>	31	30,69
trikuspisni zalistak <i>tricuspid valve</i>	4	3,96
mitralni i aortni zalistak <i>mitral and aortic valves</i>	4	3,96
umjetni zalisci <i>prosthetic valves</i>	27	26,74
mitralni zalistak <i>mitral valve</i>	6	5,94
aortni zalistak <i>aortic valve</i>	19	18,82
mitralni i aortni zalistak <i>mitral and aortic valve</i>	2	1,98
intrakardijalni uređaji <i>intracardiac devices</i>	2	1,98

Tablica 3. Uzročnici infekcije
Table 3 Causes of infection

	Ukupno <i>Total</i>	Prirodni zalisci <i>Native valves</i>	Umjetni zalisci <i>Prosthetic valves</i>
	N (%)	N (%)	N (%)
uzročnik / <i>causative agent</i>	101 (100)	69 (68,3)	24 (23,8)
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	24 (23,8)	18 (26,1)	4 (16,7)
meticilin osjetljiv <i>methicillin-sensitive</i>	23 (22,8)	17 (24,6)	4 (16,7)
meticilin otporan <i>methicillin-resistant</i>	1 (0,99)	1 (1,46)	-
<i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus viridans</i>	24 (23,8)	19 (27,5)	4 (16,7)
koagulaza negativni stafilokoki <i>coagulase-negative staphylococci</i>	6 (5,94)	2 (2,9)	2 (8,33)
HACEK* <i>HACEK*</i>	3 (2,97)	1 (1,46)	2 (8,33)
drugi streptokoki** <i>other streptococci**</i>	6 (5,95)	3 (4,33)	2 (8,33)
enterokoki <i>enterococci</i>	17 (16,8)	10 (14,5)	6 (25)
drugi uzročnici*** <i>other causative agents***</i>	5 (4,95)	4 (5,79)	1 (4,16)
negativan nalaz <i>negative findings</i>	16 (15,84)	12 (17,39)	3 (12,5)

* HACEK/HACEK : *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* and *Kingella* / ** drugi streptokoki/other streptococci: *mitis*, *bovis*, and *sanguis* / *** drugi uzročnici/other causative agents: *E. coli*, *Acinetobacter spp.*

Mikrobiološki nalaz i antimikrobno liječenje

Najčešći uzročnici IE bili su *Streptococcus viridans* (23,8%), meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (22,8%) i enterokok (16,8%); negativan nalaz mikrobiološke obrade zabilježen je u 15,8% bolesnika (Tablica 3). Najčešći uzročnici IE prirodnih zalistaka bili su *Streptococcus viridans* (27,5%) i meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (24,6%); negativan mikrobiološki nalaz zabilježen je u 17,4% bolesnika. U bolesnika s umjetnim zaliscima najveći broj IE bio je uzrokovan enterokokom (25%), a potom podjednako sa *Streptococcus viridansom* i meticilin osjetljivim *Staphylococcus aureusom* (po 16,7%); negativan nalaz mikrobiološke obrade zabilježen je u 12,5% bolesnika (Tablica 3).

Najčešće korištena antimikrobna sredstva bili su beta-laktamski antibiotici iz skupine penicilina (benzilpenicilin, ampicilin, amoksiklav, amoksicilin, kloksacilin, meropenem) primijenjeni u 64,46% bolesnika i gentamicin primijenjen u 33,7% bolesnika (Tablica 4). U svih je bolesnika u liječenju primijenjena kombinacija najmanje dva antimikrobna sredstva.

Tablica 4. Antimikrobno liječenje
Table 4 Antimicrobial therapy

Antimikrobno sredstvo <i>Antimicrobial agents</i>	Ukupno <i>Total</i>	Prirodni zalisci <i>Native valves</i>	Umjetni zalisci <i>Prosthetic valves</i>
	N (%)	N (%)	N (%)
gentamicin <i>gentamicin</i>	34 (33,7)	21 (20,8)	13 (12,9)
ceftriakson <i>ceftriaxone</i>	24 (23,8)	20 (19,8)	4 (3,96)
benzilpenicilin <i>benzylpenicillin</i>	21 (20,8)	17 (16,8)	4 (3,96)
amoksiklav <i>amoxiclav</i>	15 (14,9)	9 (8,91)	6 (5,94)
kloksacilin <i>cloxacillin</i>	14 (13,9)	11 (10,9)	3 (2,97)
vankomicin <i>vancomycin</i>	14 (13,9)	9 (8,91)	5 (4,95)
rinfapicin <i>rinfapicin</i>	10 (9,9)	5 (4,95)	5 (4,95)
ampicilin <i>ampicillin</i>	11 (10,9)	7 (6,93)	4 (3,96)
ciprofloksacin <i>ciprofloxacin</i>	5 (4,95)	5 (4,95)	-
meropenem <i>meropenem</i>	4 (3,96)	4 (3,96)	-
amoksicilin <i>amoxicillin</i>	4 (3,96)	4 (3,96)	-
kotrimoksazol <i>cotrimoxazol</i>	3 (2,97)	2 (1,98)	1 (0,99)
doksiciklin <i>doxycikllin</i>	2 (1,98)	2 (1,98)	-
metronidazol <i>metronidazol</i>	2 (1,98)	1 (0,99)	1 (0,99)
klindamicin <i>clindamycin</i>	2 (1,98)	2 (1,98)	-

Ishodi liječenja

Trajanje bolničkoga liječenja bilo je 21,5 dana (Q₁-Q₃, 9,5-32,5): bolesnici s IE prirodnih zalistaka su liječeni 21,5 dana (Q₁-Q₃, 11-32,5), a oni s IE umjetnih zalisaka 26,5 dana (Q₁-Q₃, 16-36).

Većina, 62,4% bolesnika otpuštena je na kućno liječenje, dok je 22,7% bolesnika nakon početnog konzervativnog liječenja podvrgnuto kardiokirurškom zahvatu. U 14,9% bolesnika zabilježen je smrtni ishod.

Od 23 bolesnika upućena na kirurško liječenje, petina (21,7%) ih je bilo s umjetnim, a ostalih 19 (78,3%) s prirodnim zaliscima. Među umrlima su prevladavali oni s IE prirodnih zalisaka (12 vs. 3)

Usporedbom kliničkih osobina umrlih i preživjelih bolesnika za osam pokazatelja – dob ($p < 0,001$),

šećerna bolest ($p = 0,057$), hiperkolesterolemija ($p = 0,033$), kronično zatajivanje bubrega ($p = 0,085$), vrijednosti ALT ($p = 0,016$), GGT ($p = 0,047$), leukocita ($p = 0,083$) iznad gornje, te kalija ispod donje granice referentnih vrijednosti ($p = 0,018$), zabilježena je razina statističke značajnosti $p < 0,1$. Jedini neovisni predskazatelj smrti bila je dob bolesnika > 65 godina ($p < 0,001$).

Rasprava

Prema rezultatima našeg istraživanja, osobine bolesnika liječenih zbog IE u KBC Split podudarne su s osobinama bolesnika liječenih zbog IE u zdravstvenim ustanovama iste razine u zemljama razvijenoga svijeta, osobito zdravstvenim ustanovama

europskih zemalja.^{1,6} I u našem su istraživanju muškarci od IE obolijevali dvostruko češće od žena, više od polovine oboljelih bila je starija od 60 godina, bolest je bila češća u bolesnika s prirodnim zaliscima, a najčešći uzročnici infekcije bili su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* i *Enterococcus faecalis*.^{6,12}

Prethodno navedeno, rezultat je podudarnosti čimbenika rizika koji pogoduju nastanku ove bolesti. To su u prvom redu sve starija životna dob opće populacije koja rezultira povećanom učestalošću degenerativnih bolesti srčanih zalisaka, te poboljšanje zdravstvene skrbi s posljedičnim smanjenjem učestalosti reumatskih bolesti zalisaka, uz istodobno povećanje broja bolesnika s umjetnim zaliscima srca i veće primjene invazivnih medicinskih zahvata, imunosupresivnih sredstava i hemodijalize – postupaka koji predisponiraju nastajanje IE.¹

Navedene promjene su, ujedno i tumačenje promjena učestalosti najčešćih uzročnika IE, koje su u našem, kao i u nizu ranijih istraživanja predstavljali *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* i *Enterococcus faecalis*.^{5,6,12} Izjednačavanje učestalosti *Staphylococcus aureus* sa *Streptococcus viridans*om pokazatelj je kontinuiranog smanjivanja učestalosti reumatskih bolesti zalisaka, uzročnik kojih je najčešće *Streptococcus viridans* i sve veće prisutnosti degenerativno izmijenjenih prirodnih zalisaka, umjetnih zalisaka, ugrađenih uređaja (najčešće elektroda trajnog elektrostimulatora) i izloženosti medicinskim zahvatima s mogućim unosom uzročnog patogena, u pravilu *Staphylococcus aureus*.¹ U tom je slijedu u našem, kao i u ranijim sličnim istraživanjima, u bolesnika s IE prirodnih zalisaka, zabilježena gotovo izjednačena učestalost infekcije uzrokovane *Streptococcus viridans*om i *Staphylococcus aureus*om, dok je u bolesnika s umjetnim zaliscima, uz jednaku učestalost IE uzrokovanih *Streptococcus viridans*om i *Staphylococcus aureus*om, zabilježena nešto veća učestalost IE uzrokovanih enterokokom.^{1,6,13,14}

Postotak negativnih hemokultura koji je u našem istraživanju iznosio 15,8%, podudaran je s učestalošću negativnih hemokultura u istraživanjima provedenim u razvijenim zemljama zapadnoga svijeta, a manji od učestalosti negativnih hemokultura zabilježenih u bolesnika liječenih zbog IE u zemljama u razvoju (10-55%) ili zemljama azijskog kontinenta (30-65%).^{1,6,12,14} No, nasuprot nerazvijenim i zemljama u razvoju, gdje je negativan test posljedica velike učestalosti IE uzrokovanih nebakterijskim patogenima (gljivice) ili neprimjerenom tehnikom uzimanja i/ili mikrobiološke obrade uzoraka, uzrok negativnih hemokultura u našem i istraživanjima provedenim u razvijenim zemljama, je primjena antimikrobnih

sredstava prije potvrđene dijagnoze IE.^{1,6} Značajno je zapazanje našeg istraživanja da su negativne hemokulture, a time pretpostavljamo i primjena antimikrobnih sredstava prije dokazanog uzroka infekcije, zabilježene u 17,4% bolesnika s prirodnim, te 12,5% bolesnika s umjetnim zaliscima. Predmnijevamo da je u bolesnika s umjetnim zaliscima sumnja na IE postavljena nešto ranije. Moguće je stoga, da je u ovoj skupini antimikrobno liječenje prije potvrđenog uzroka bolesti započeto u manjeg broja bolesnika, nego u bolesnika s IE prirodnih zalisaka.

Najčešći simptom IE prilikom hospitalizacije bolesnika bila je povišena tjelesna temperatura, potom novonastali ili promjena karakteristika od ranije postojećeg šuma na srcu te znakovi periferne embolizacije. Ovakvo je kliničko prikazivanje bolesnika s IE prilikom prvog kontakta s medicinskom službom uobičajeno. U tom su slijedu naši rezultati sukladni su rezultatima sličnih kliničko-epidemioloških istraživanja.^{1,12,14}

Naši rezultati, prema kojima je IE prirodnih zalisaka najčešće zahvaćao mitralni, a umjetnih aortni zalistak, podudarni su s rezultatima ranijih istraživanja.^{1,6,14}

Trajanje liječenja bolesnika uključenih u naše istraživanje (najčešće 21,5 dana za bolesnike s IE prirodnih, a 26,5 dana za bolesnike s IE umjetnih zalisaka) sukladno je preporukama Europskog kardiološkog društva za liječenje IE.⁷ Navedene preporuke savjetuju primjenu antimikrobnih sredstava u trajanju od 4-6 tjedana; trajanje antimikrobnog liječenja može biti kraće u bolesnika s indikacijom za žurno kardiokirurško liječenje, u bolesnika s IE trikuspidnog i pulmonalnog zaliska u intravenskih ovisnika, te bolesnika sa subakutnim bakterijskim endokarditisom prirodnih zalisaka uzrokovanim *Streptococcus viridans*om.⁷ U posljednjim skupinama bolesnika se, zbog dobrog terapijskog učinka antimikrobnih sredstava, trajanje liječenja može skratiti na 2 tjedna, ili se liječenje može nastaviti kroz dnevnu bolnicu.⁷

Unatoč podacima u literaturi prema kojima oko polovina bolesnika s IE biva podvrgnuta kardiokirurškom zahvatu, u našem je istraživanju na kardiokirurški zahvat upućen značajno manji postotak bolesnika (22%).^{2,7,9,14} Budući da se na kardiokirurški zahvat upućuju bolesnici s težim oblicima (komplikacijama) IE, pretpostavljamo da su bolesnici liječeni od IE u KBC Split kriterij za – osobito hitno – kardiokirurško liječenje ispunjavali značajno rjeđe nego što je to bio slučaj u drugim sličnim istraživanjima. Ovo je opažanje ujedno i moguće pojašnjenje značajno manjeg postotka smrtnih ishoda zabilježenih u našem, u odnosu na slična istraživanja.

Naime, smrtnost bolesnika uključenih u naše istraživanje bila je 14,9%, što je na donjoj vrijednosti raspona smrtnosti zabilježene u razvijenim zemljama zapadnoga svijeta (15-22%), a značajno niže od smrtnosti bolesnika s IE zabilježene u manje razvijenim dijelovima svijeta, poput zemalja latinske Amerike i Azije u kojima je smrtnost oboljelih od IE 31-46%.^{5,8,14}

Značajno manja smrtnost zabilježena u naših (ali i u bolesnika s IE liječenih u zemljama razvijenog zapada, napose državama Europe) u odnosu na smrtnost bolesnika u manje razvijenim zemljama svijeta, mogući je rezultat boljeg kliničkog i demografskog profila oboljelih, povoljnijeg spektra uzročnika IE, te veće dostupnosti zdravstvene skrbi koja raspolaže suvremenim dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima. U našem zdravstvenom sustavu, putem objedinjenih hitnih bolničkih prijama omogućen je neposredan kontakt bolesnika sa specijalističkom (tercijarnom) zdravstvenom skrbi, što rezultira bržim postavljanjem dijagnoze i započinjanjem specifičnog liječenja, a time i manjim brojem komplikacija i boljim konačnim ishodom bolesnika s IE. Tumačenje naših opažanja dodatno je potkrijepljeno rezultatom multivarijatne analize prema kojoj je jedini nezavisni pretkazatelj smrtnog ishoda u bolesnika liječenih od IE u KBC Split bila dob veća od 65 godina. U tom je slijedu moguće tumačenje da je smrtnost naših bolesnika s IE bila potencirana starijom dobi, a ne smanjenim kompenzatornim rezervama uslijed pridruženih bolesti/čimbenika rizika.

U slijedu razmišljanja o prevenciji IE, zanimljivo je novije istraživanje hrvatskih autora.¹⁵ Prema njemu bolesnici s odontogenim IE čine tek manji (17,6%) dio od ukupnoga broja bolesnika s IE. Pritom je tek 8,8% bolesnika s odontogenim IE (1,5% od ukupnog broja bolesnika s IE) prije infekcije bilo podvrgnuto zahvatu u usnoj šupljini. Izgledno je da je vodeći uzrok odontogenih IE bila spontana bakterijemija uzročnicima iz oralne flore bolesnika, prvenstveno uzrokovana njihovim nezadovoljavajućim oralnim zdravljem.¹⁵ Za kliničku praksu osobito je korisno opažanje da je većina (47,1%) odontogenih IE nastala u bolesnika bez prethodnih srčanih bolesti, odnosno u bolesnika s niskim rizikom za nastajanje IE.¹⁵

Naše je istraživanje opterećeno s nekoliko ograničenja: 1) retrospektivni dizajn istraživanja onemogućio je neposredno prikupljanje podataka, napose podataka o postupcima koji su prethodili IE, te o primjenjivanju antibiotske profilakse; 2) isti je razlog nepostojanja podataka o vremenu proteklom od pojave prvih simptoma bolesti do javljanja liječniku, primjeni antimikrobnih sredstava prije potvrđene dijagnoze IE, te vremenu proteklom od pojave prvih simptoma do

konačne dijagnoze IE; 3) nije dostupan podatak jesu li bolesnici prvi kontakt s liječnikom ostvarivali na razini primarne, sekundarne ili tercijarne zdravstvene skrbi; 4) praćeni su samo ishodi bolesnika tijekom kardiološkog i infektološkog liječenja; ishodi bolesnika upućenih na kardiokirurško liječenje nisu praćeni, pa se krajnji postotak smrtnosti može razlikovati u odnosu na postotak zabilježen u našem istraživanju; 5) zbog nepotpunosti podataka u medicinskoj dokumentaciji, nije bilo moguće identificirati promjene (komplikacije, stanja) koje su bile indikacija za kardiokirurško liječenje. Unatoč navedenom, mišljenja smo da su prikazani rezultati potpuno odgovorili na postavljene ciljeve istraživanja.

Zaključak

Osobine bolesnika liječenih zbog IE u KBC Split podudarne su s karakteristikama bolesnika liječenih zbog IE u sličnim tercijarnim centrima u razvijenim zemljama zapadnoga svijeta. Postoci bolesnika koji su podvrgnuti kardiokirurškom liječenju (22%) ili je liječenje završilo smrću (14,9%), značajno su manji u odnosu na iste zabilježene u istraživanjima provedenim u ustanovama podudarne razine u razvijenim zemljama zapadnoga svijeta, što je mogući rezultat veće dostupnosti svih razina zdravstvene skrbi (primarne, sekundarne, tercijarne) u našem zdravstvenom sustavu. U istom slijedu treba tumačiti podatak da je jedini nezavisni predskazatelj smrti u naših bolesnika s IE bila njihova visoka životna dob.

Literatura

1. Cuervo G, Escrhuela-Vidal F, Gudiol C, Carratalà J. Current challenges in the management of infective endocarditis. *Front Med.* 2021;8:641243.
2. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Management strategies and outcome for prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol.* 2013;112:1177-81.
3. Fabijanić D. Antibiotiska profilaksa infekcijskog endokarditisa u bolesnika s umjerenim rizikom – razlozi za i protiv. *Liječ Vjesn.* 2010;132:62-4.
4. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8:e82665.
5. Zaqout A, Mohammed S, Thapur M, et al. Clinical characteristics, microbiology, and outcomes of infective endocarditis in Qatar. *Qatar Med J.* 2020;2020:24.
6. Babeş EE, Lucaţa DA, Petcheşi CD, et al. Clinical features and outcome of infective endocarditis in a University Hospital in Romania. *Medicina (Kaunas).* 2021;57:158.
7. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endo-

- carditis: The Task Force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36:3075-128.
8. Holland DJ, Simos PA, Yoon J, Sivabalan P, Ramnarain J, Runnegar NJ. Infective endocarditis: A contemporary study of microbiology, echocardiography and associated clinical outcomes at a major tertiary referral centre. *Heart Lung Circ*. 2020;29:840-50.
 9. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, et al. The changing epidemiology of infective endocarditis in the twenty-first century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19:21.
 10. Boccella M, Santella B, Pagliano P, et al. Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Enterococcus* Species: A Retrospective Cohort Study in Italy Antibiotics (Basel). 2021;10:1552.
 11. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med*. 1994; 96:200-9.
 12. Ghosh S, Sahoo R, Nath RK, Duggal N, Gadpayle AK. A study of clinical, microbiological, and echocardiographic profile of patients of infective endocarditis. *Int Sch Res Notices*. 2014; 2014:340601.
 13. Tagliari AP, Steckert GV, da Silveira LMV, Kochi AN, Wender OCB. Infective endocarditis profile, prognostic factors and in-hospital mortality: 6-year trends from a tertiary university center in South America. *J Card Surg*. 2020;35:1905-11.
 14. O'Connor CT, O'Rourke S, Buckley A, et al. Infective endocarditis: a retrospective cohort study. *QJM* 2019; 112:663-7.
 15. Šutej I, Peroš K, Trkulja V, et al. The epidemiological and clinical features of odontogenic infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:637-45.

Obligatory exercise in young adults – effects of gender, group of exercisers, and supplements

Ovisnost o vježbanju mladih odraslih – učinak spola, skupine vježbača i dodataka

Ivana Duvnjak, Josip Cvenić, Iva Šklempe Kokić*

Summary

Introduction: Physical activity and exercise have numerous physical and psychological benefits. However, some individuals persevere in exercise despite the various problems it causes – physical, emotional, social and psychological.

Aim: The present study aimed to explore the effects of gender, group of exercisers and supplements on the occurrence of obligatory exercise in young adults. Another aim was to explore and present psychometric characteristics and factor structure of the Croatian version of The Obligatory Exercise Questionnaire (OEQ).

Methods: The study included 124 kinesiology students and 109 recreational exercisers (107 males and 126 females) in early adulthood engaged in some kind of physical activity. The participants provided information about sociodemographic characteristics and completed The Obligatory Exercise Questionnaire.

Results: Analysis of the factor structure of the Obligatory Exercise Questionnaire revealed three factors: exercise frequency and commitment, exercise preoccupation and intensity, and exercise emotionality. Obtained findings correspond to the previous modified and reduced versions of the instrument. The results of the research indicate that male participants and kinesiology students exercise more often and are more committed than females and recreational exercisers. Participants using vitamin and nutritional supplements exercise more often, are more committed and more preoccupied and exercise more intensely than those who are not using any supplements. Likewise, male students using vitamin and nutritional supplements show the highest levels of exercise emotionality.

Conclusion: The results suggest that the male gender, kinesiology students, and those who use the supplements may be riskier for obligatory exercise development.

Key words: compulsive exercise, young adult, sex characteristics, dietary supplements, students

Sažetak

Uvod: Redovita tjelovježba i vježbanje omogućuju ljudima fizičku i psihološku dobrobit. No dio ljudi ustraje u vježbanju i više no što je to preporučeno, te u situacijama kada vježbanje dovodi do različitih tjelesnih, emocionalnih, socijalnih i psiholoških problema.

Cilj: Cilj ovoga istraživanja bio je ispitati učinak spola, skupine vježbača i dodataka na pojavu ovisnosti o vježbanju kod mladih odraslih ljudi. Također se željela provjeriti faktorska struktura i prikazati psihometrijske karakteristike Upitnika ovisnosti o vježbanju.

Metode: U istraživanju je sudjelovalo 124 studenta kineziologije i 109 rekreativaca (107 muških i 126 ženskih sudionika) u ranoj odrasloj dobi koji su uključeni u neki oblik tjelesne aktivnosti. Sudionici su dali sociodemografske podatke i ispunili Upitnik ovisnosti o vježbanju.

Rezultati: Analizom varijance potvrđena je trofaktorska struktura Upitnika ovisnosti o vježbanju: učestalost i posvećenost vježbanju, usredotočenost i intenzitet vježbanja i emocionalnost povezana s vježbanjem. Dobiveni nalazi u skladu su s prethodnim modificiranim i skraćenim verzijama upitnika. Rezultati istraživanja ukazuju na to da muški sudionici i studenti kineziologije vježbaju češće i da su posvećeniji vježbanju, nego ženski sudionici i rekreativci. Sudionici koji koriste vitaminske i prehrabne dodatke češće vježbaju, posvećeniji su i usredotočeniji na vježbanje, te intenzivnije vježbaju nego sudionici

* "Josip Juraj Strossmayer" University of Osijek, Faculty of kinesiology, Osijek, Croatia (Ivana Duvnjak, lecturer; Assist. Prof. Josip Cvenić, PhD; Iva Šklempe Kokić, PhD)

Corresponding author / *Correspondence author:* Ivana Duvnjak, Faculty of kinesiology Osijek, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Drinska 16 a, 31000 Osijek, Croatia. E-mail: iduvnjak@kifos.hr

Primljeno/Received 2022-03-01; Ispravljeno/Revised 2022-04-07; Prihvaćeno/Accepted 2022-04-26

koji ne koriste dodatke. Nadalje, muški studenti koji koriste vitaminske i prehrambene dodatke iskazuju najviše razine emocionalnosti povezane s vježbanjem.

Zaključak: Dobiveni rezultati upućuju na to da su muškarci, studenti kineziologije i oni koji koriste dodatke, rizičniji za razvoj ovisnosti o vježbanju.

Ključne riječi: kompulzivno vježbanje, mladi odrasli, spol, dodaci, studenti

Med Jad 2022;52(2):99-110

Introduction

With a change in people's lifestyles and contemporary society, there has been a decrease in physical activity. People are increasingly living a sedentary lifestyle. Therefore, the benefits of regular exercise are promoted more often. Global recommendations for physical activity of adults are at least 150 to 300 minutes a week of moderate-intensity physical activity or at least 75 to 150 minutes a week of vigorous-intensity activity. Three out of four meet these recommended levels of physical activity.¹ Generally, regular exercise and physical activity have numerous benefits for people's physical and mental health.² Physical activity improves psychological well-being and quality of life.³ However, some exercise much more frequently than recommended, which can lead to a problem related to physical activity.

There are various terms signifying increase and obligatory exercise amount. Exercise addiction, obligatory exercise, exercise dependence, excessive exercise, compulsive, abusive, positive addiction are used interchangeably. Nevertheless, all the above terms signify the same psychological condition.⁴ Obligatory exercise is considered a major condition that can deteriorate psychological functioning.⁵ It is evolving from the recreative pleasant activity for purpose of weight reduction, health improvement or fit and lean appearance. Lichtenstein and Hinze⁶ explain the development of exercise addiction. Over time, it comes to the point that exercise become the most important aspect of life, and more important than family, friends or life commitments. A sense of euphoria replaces the initial purpose of the exercise and an increasing amount of exercise occurs. When not exercising, distress can occur. Ultimately, an attempt to reduce the amount of exercise can result in overuse. Such changes in behaviour meet the six criteria of addictive exercise patterns – salience, conflict, mood modification, tolerance, withdrawal symptoms and relapse.⁷ Obligatory or addictive exercise is not considered a mental disorder. Earlier diagnostic criteria were based on the alcohol addiction symptoms⁸ which were later replaced by theories of behavioural addictions, such as gaming and video games addiction.^{9,10}

Depending on various measuring instruments for exercise risk assessment, the prevalence of obligatory exercise varied. Some systematic reviews estimated the prevalence of exercise addiction varies from three to over 14% in different populations.¹¹ Recent findings indicate a prevalence of about 8% among general exercisers, 5.5% among university students, and 5% among competitive amateur athletes.¹² Also, in some studies, more than 50% of the participants express symptoms of obligatory exercise.¹³ Another reason for such great differences lies in a comparison of behavioural and psychological features of the nature of selective groups – marathoners, gender, individuals with eating disorders, elite athletes, and cultural differences. However, there is greater susceptibility for kinesiology students to develop exercise addiction than exercisers more generally.¹⁴ Regarding gender, a systematic review consistently shows that men express more exercise addiction than women.¹⁵ One of the symptoms that may indicate a risk may also be the use of vitamin and nutritional supplements. Some individuals use various supplements to improve their exercise results.¹⁶

Considering the previous inconsistency of the factor structure of The Obligatory Exercise Questionnaire (OEQ), the present study aims to examine the factor structure and validate the Croatian version of the OEQ. Also, we wanted to explore the differences in obligatory exercise regarding gender, group – recreational exercisers and kinesiology students and taking vitamins and nutritional supplements.

Participants and methods

Participants

Data were collected on a sample of 233 young adults comprising of 124 kinesiology students (from the Faculties of kinesiology) (53.2%) and 109 recreational exercisers (46.8%). There were 107 males (45.9%) and 126 females (54.1%). The age range was 18-38 years ($M = 22.2$, $SD = 3.34$). Regarding gender, there were 44.4% female students and 55.6% female recreational exercisers. All participants were engaged in some type of physical activity. Of all respondents, 123 took some vitamin and nutritional supplements.

Instruments

Major sociodemographic information (age, gender, group – students and recreational exercisers) and information regarding vitamins and nutritional supplements were collected.

The Obligatory Exercise Questionnaire (OEQ)¹⁷ is a general standardised measure of exercise activity and is an adaption of the Blumenthal, O’Toole, and Chang¹⁸ Obligatory Running Questionnaire. The OEQ consists of 20 items and was translated via a standard forward-backwards translation procedure. Respondents rate their exercise behaviour (e.g. “If I miss a planned workout, I attempt to make up for it the next day”) on a 4-point Likert scale (from 1-never to 4-always). The scores ranged from 20 to 80, with higher scores indicating higher engagement in obligatory exercise. Previous researches have shown internal consistency coefficients above 0.9,^{7,17} and in the Croatian sample of athletes and exercisers 0.86.¹⁹ No consistent factor structure was shown – one-factor,²⁰ three-factor,^{21,22,23} and four-factor structure,¹⁹ hence the factor structure was examined in this study.

Procedure

Data were collected via the internet. The survey was administered in an online form via Google documents. Participants were informed about the purpose of the research, and that participation is anonymous and voluntarily. The survey took approximately 10 to 15 minutes to complete.

Statistical Analyses

Descriptive statistical parameters were displayed, factor analysis, reliability tests with Cronbach’s alpha, and ANOVAs were conducted for data analysing. Data were analysed by the Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 25.0, IBM Corp. Released 2017). Analysis of Moment Structures (AMOS) was used to run confirmatory factor analysis.

Results

Exploratory factor analysis

To examine the metric characteristics of the OEQ on our sample, exploratory factor analysis was conducted with 20 items from the original OEQ. First, it was determined that there were several recognised criteria for factor analysis. The Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure of sampling adequacy was 0.83,

above the recommended value of $KMO \geq 0.5$. Likewise, Bartlett’s test of sphericity was significant ($\chi^2(190) = 1118.31$; $df = 190$, $p < 0.01$). Therefore, the requirements indicated that factor analysis was appropriate for this data set.

To examine whether the obtained results corresponded to the factor structure of the original questionnaire, exploratory factor analysis was conducted. Principal component analysis with Varimax rotation indicated a six factors solution, with eigen values greater than 1. However, eigen values for the last three factors were slightly higher than 1. Therefore, in order to accurately determine the number of factors to retain, a parallel analysis was performed.^{24,25} The parallel analysis indicates that three components should be retained. Then we conducted a new analysis with three factors.

One item, “My best friend likes to exercise” has extremely low extracted communality (0.13), so this item was eliminated. Of all items, only this one referred to another person (friend). Items 9 (If I miss a planned workout, I attempt to make up for it the next day”) and 16 (“I keep a record of my exercise performance, such as how long I work out, how far or fast I run”) also have low extracted communalities about 0.2, so they were omitted. We also eliminated items 11 and 20 because they had nearly equal factor loadings on two or three factors, so it was not possible to determine which factor they belonged to. Then we made a new analysis with the remaining 15 items, with three factors explaining 48.64% of the variance. Factor loadings for items subdivided into three factors are presented in Table 1.

The first factor, “Exercise frequency” and commitment contains five items, the second factor refers to “Exercise preoccupation and intensity” and contains four items, and the third factor has six items that address “Exercise emotionality”. Internal reliability was examined for each subscale. Cronbach’s alpha coefficients for all three subscales were moderate: .76, .67, and .68, respectively. The internal reliability of the whole scale ($k = 15$) is $\alpha = .79$ (Table 2). The correlation between Exercise frequency and commitment and Exercise preoccupation and intensity was .32, between Exercise frequency and commitment and Exercise emotionality was .30, and between Exercise preoccupation and intensity and Exercise emotionality was .39. Correlation were significant at $p < .01$.

Table 1 Factor loadings on 15 remaining OEQ items

Tablica 1. Faktorska opterećenja 15 preostalih čestica OEQ upitnika

Item number <i>Broj čestice</i>	Questionnaire items <i>Čestice upitnika</i>	Factor / <i>Faktor</i>		
		1	2	3
3	I exercise more than three days per week. <i>Vježbam više od tri dana u tjednu.</i>	.84		
1	I engage in physical exercise on a daily basis. <i>Svakodnevno vježbam.</i>	.83		
2	I engage in one/more of the following forms of exercise: walking, jogging/running or weightlifting. <i>Bavim se jednom/više od sljedećih oblika tjelovježbe: hodanje, trčanje ili dizanje utega.</i>	.64		
10	I may miss a day of exercise for no good reason. <i>Mogu propustiti dan vježbanja bez dobrog razloga.</i>	.61		
8	If I have planned to exercise at a particular time and something unexpected comes up (like an old friend comes to visit or I have some work to do that needs immediate attention) I will usually skip my exercise for that day. <i>Ako sam planirao/la vježbati u određeno vrijeme, a nešto neočekivano iskrasne (posjet starog prijatelja ili obaveza koju moram odmah obaviti), obično ću preskočiti vježbati taj dan.</i>	.54		
17	I have experienced a feeling of euphoria or a high during or after an exercise session. <i>Doživio/la sam osjećaj euforije tijekom ili nakon vježbanja.</i>		.75	
15	I have had daydreams about exercising. <i>Sanjario/la sam o vježbanju.</i>		.73	
14	Sometimes, I find that my mind wanders to thoughts about exercising. <i>Ponekad shvatim da su mi misli odlutale na vježbanje.</i>		.62	
18	I frequently push myself to the limits. <i>Često se natjeram vježbati do krajnjih granica.</i>		.58	
4	When I don't exercise I feel guilty. <i>Osjećam krivnju kada ne vježbam.</i>			.71
7	When I miss an exercise session, I feel concerned about my body possibly getting out of shape. <i>Kada propustim trening, zabrinut/a sam da neću biti u formi.</i>			.67
12	If I feel I have overeaten, I will try to make up for it by increasing the amount I exercise. <i>Ako osjetim da sam se prejeo/la, pokušat ću to nadoknaditi s više vježbanja.</i>			.65
5	I sometimes feel like I don't want to exercise, but I go ahead and push myself anyway. <i>Ponekad osjećam kako ne želim vježbati, ali se svejedno natjeram.</i>			.54
13	When I miss a scheduled exercise session I may feel tense, irritable or depressed. <i>Kada propustim planirani trening osjećam se napeto, razdražljivo ili depresivno.</i>			.51
19	I have exercised when advised against such activity (i.e. by a doctor, friend, etc.) <i>Vježbao/la sam iako mi je savjetovano suprotno (npr. liječnik, prijatelj, itd.).</i>			.40
Percentage of variance explained <i>Postotak objašnjene varijance</i>		17.	15.	15.
Average correlation among items <i>Prosječna korelacija između čestica</i>		.39	.34	.26

Table 2 Results of descriptive statistics for the Exercise frequency and commitment, Exercise preoccupation and intensity and Exercise emotionality

Tablica 2. Deskriptivni podaci za Učestalost i posvećenost vježbanju, Usredotočenost i intenzitet vježbanja i Emocionalnost povezana s vježbanjem

Gender <i>Spol</i>	Group <i>Grupa</i>	Supplements <i>Suplementi</i>	EFC	EPI	EE
			<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
Male <i>Muško</i>	Students/ <i>Studenti</i>	Yes/ <i>Da</i>	16.97 (2.22)	9.79 (1.85)	13.05 (3.04)
		No/ <i>Ne</i>	15.33 (2.59)	8.53 (1.43)	11.16 (2.98)
		Total/ <i>Ukupno</i>	16.25 (2.51)	9.24 (1.77)	12.22 (3.14)
	Recreational exercisers/ <i>Rekreativci</i>	Yes/ <i>Da</i>	15.69 (2.52)	9.51 (2.58)	12.34 (2.49)
		No/ <i>Ne</i>	14.10 (2.13)	8.10 (1.66)	14.00 (3.39)
		Total/ <i>Ukupno</i>	15.28 (2.50)	9.15 (2.44)	12.76 (2.80)
	Total/ <i>Ukupno</i>	Yes/ <i>Da</i>	16.42 (2.43)	9.67 (2.18)	12.75 (2.82)
		No/ <i>Ne</i>	15.03 (2.52)	8.43 (1.48)	11.87 (3.29)
		Total/ <i>Ukupno</i>	15.90 (2.54)	9.21 (2.03)	12.42 (3.02)
Female <i>Žensko</i>	Students/ <i>Studenti</i>	Yes/ <i>Da</i>	16.42 (2.53)	9.79 (2.55)	12.41 (2.63)
		No/ <i>Ne</i>	14.41 (2.56)	8.25 (2.19)	12.56 (2.83)
		Total/ <i>Ukupno</i>	15.27 (2.72)	8.91 (2.45)	12.50 (2.73)
	Recreational exercisers/ <i>Rekreativci</i>	Yes/ <i>Da</i>	14.50 (3.04)	8.53 (2.47)	12.40 (2.96)
		No/ <i>Ne</i>	13.66 (2.59)	8.00 (2.04)	11.78 (3.15)
		Total/ <i>Ukupno</i>	14.04 (2.82)	8.24 (2.24)	12.07 (3.06)
	Total/ <i>Ukupno</i>	Yes/ <i>Da</i>	15.32 (2.97)	9.07 (2.56)	12.41 (2.80)
		No/ <i>Ne</i>	14.00 (2.58)	8.11 (2.10)	12.14 (3.01)
		Total/ <i>Ukupno</i>	14.58 (2.82)	8.53 (2.35)	12.26 (2.91)
Total <i>Ukupno</i>	Students/ <i>Studenti</i>	Yes/ <i>Da</i>	16.76 (2.34)	9.79 (2.12)	12.81 (2.89)
		No/ <i>Ne</i>	14.85 (2.59)	8.38 (1.85)	11.88 (2.97)
		Total/ <i>Ukupno</i>	15.81 (2.64)	9.09 (2.11)	12.35 (2.95)
	Recreational exercisers/ <i>Rekreativci</i>	Yes/ <i>Da</i>	15.06 (2.84)	9.00 (2.55)	12.37 (2.72)
		No/ <i>Ne</i>	13.75 (2.48)	8.02 (1.95)	12.25 (3.29)
		Total/ <i>Ukupno</i>	14.48 (2.76)	8.56 (2.35)	12.32 (2.97)
	Total/ <i>Ukupno</i>	Yes/ <i>Da</i>	15.92 (2.72)	9.39 (2.37)	12.59 (2.80)
		No/ <i>Ne</i>	14.37 (2.59)	8.22 (1.89)	12.04 (3.10)
		Total/ <i>Ukupno</i>	15.19 (2.77)	8.84 (2.23)	12.33 (2.95)

Legend: EFC – Exercise frequency and commitment; EPI – Exercise preoccupation and intensity; EE – Exercise emotionality
 Legenda: EFC – Učestalost i posvećenost vježbanju; EPI – Usredotočenost i intenzitet vježbanja; EE – Emocionalnost povezana s vježbanjem

Confirmatory factor analysis

Confirmatory factor analysis was conducted to validate the measurement model after conducting exploratory factor analysis. Figure 1 shows the measurement model of obligatory exercise. Inspection of factor loadings indicates slightly lower values than recommended.²⁶ Nevertheless, the covariance between factors indicates a good discriminant validity.²⁷ For validation of model suitability, additional fit indices were taken into account, as recommended (Chi-square, χ^2 ; comparative fit index, CFI; root mean square error of approximation, RMSEA).²⁸ Results have shown

good model fit, and the values of these indices ($\chi^2 = 1.93$, $df = 87$, $p < .001$; CFI = 0.89; RMSEA = 0.06; AIC = 264.14) meet respective cut-off point requirements.

Gender, group and supplements effects on Exercise frequency and commitment, Exercise preoccupation and intensity and Exercise emotionality

Descriptive statistics for gender, group and supplements for factors Exercise frequency and commitment, Exercise preoccupation and intensity and Exercise emotionality are shown in Table 2. The results of three three-way ANOVAs are shown in Table 3.

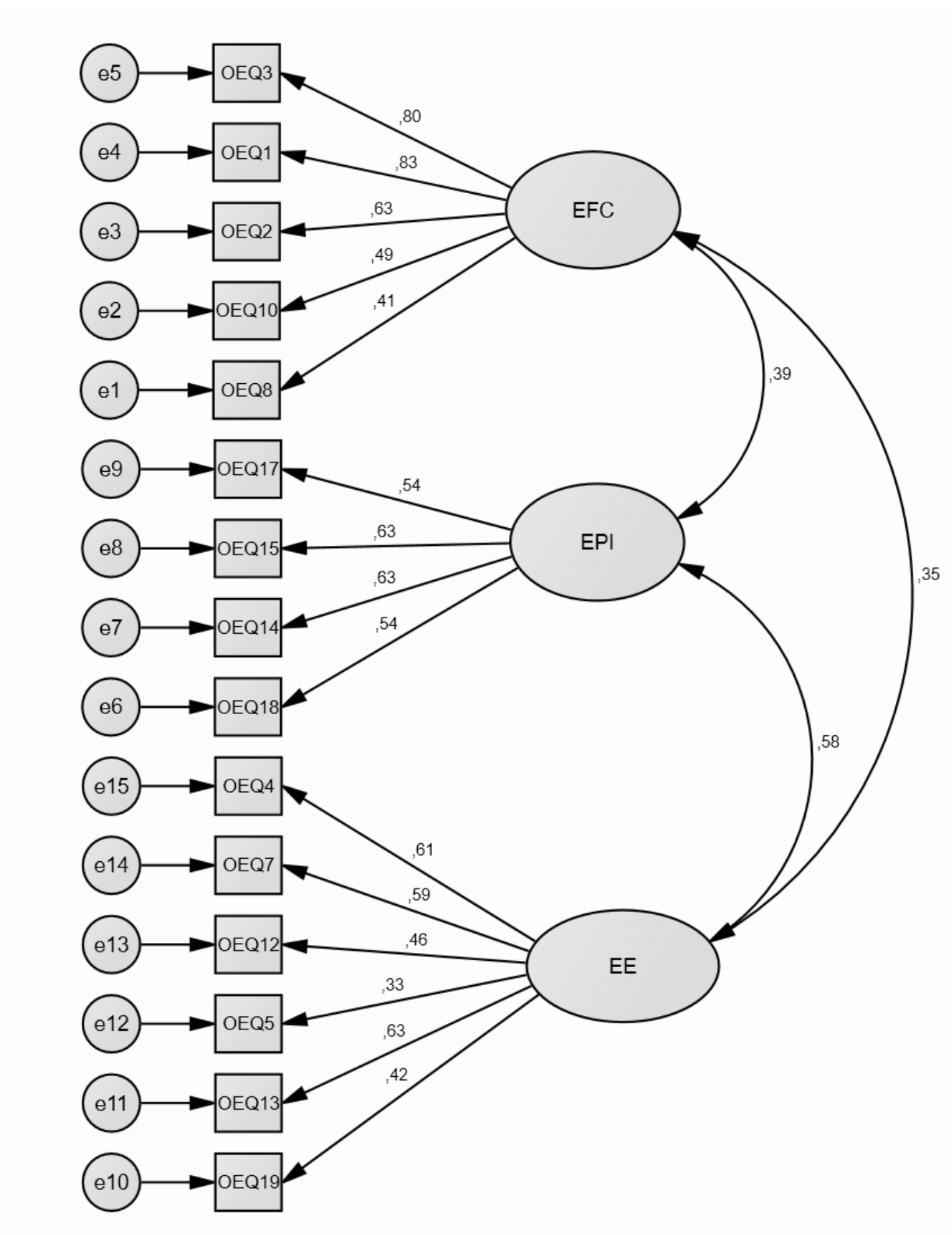


Figure 1 Confirmatory factor analysis of The Obligatory Exercise Questionnaire
 Slika 1. Konfirmatorna faktorska analiza Upitnika ovisnosti o vježbanju

Legend: EFC - Exercise frequency and commitment; EPI - Exercise preoccupation and intensity; EE - Exercise emotionality
 Legenda: EFC - Učestalost i posvećenost vježbanju; EPI - Usredotočenost i intenzitet vježbanja; EE - Emocionalnost povezana s vježbanjem

Table 3 Results of ANOVAs for the Exercise frequency and commitment, Exercise preoccupation and intensity and Exercise emotionality

Tablica 3. Rezultati analiza varijance za Učestalost i posvećenost vježbanju, Usredotočenost i intenzitet vježbanja i Emocionalnost povezana s vježbanjem

	Exercise frequency and commitment (EFC) <i>Učestalost i posvećenost vježbanju</i>			Exercise preoccupation and intensity (EPI) <i>Usredotočenost i intenzitet vježbanja</i>			Exercise emotionality (EE) <i>Emocionalnost povezana s vježbanjem</i>		
	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2
	Gender <i>Spol</i>	4.54	.03	.020	1.24	.27	.005	0.69	.41
Group <i>Grupa</i>	12.55	< .01	.053	3.27	.07	.014	0.65	.42	.003
Supplements <i>Suplementi</i>	17.29	< .01	.071	14.98	< .01	.062	0.18	.68	.001
Gender x Group <i>Spol x Grupa</i>	0.10	.92	.000	0.43	.51	.002	3.04	.08	.013
Gender x Supplements <i>Spol x Suplementi</i>	0.07	.80	.000	0.24	.63	.001	0.02	.89	.000
Group x Supplements <i>Grupa x Suplementi</i>	0.79	.41	.003	0.48	.49	.002	2.77	.09	.012
Gender x Group x Supplements <i>Spol x Grupa x Suplementi</i>	0.58	.45	.003	0.91	.34	.004	6.65	< .01	.029

Legend: η^2 – partial Eta squared / Legenda: η^2 – parcijalna kvadrirana eta

Analysis of variance showed the main effect of gender ($F(1, 225) = 4.54, p = .03, \eta^2 = .020$), group ($F(1, 225) = 12.55, p < .01, \eta^2 = .053$), and supplements ($F(1, 225) = 17.29, p < .01, \eta^2 = .071$) for Exercise frequency and commitment. The main effect of supplements ($F(1, 225) = 14.98, p < .01, \eta^2 = .062$) was also found for Exercise preoccupation and intensity. Three-way interaction was significant only for Exercise emotionality ($F(1, 225) = 6.65, p < .01, \eta^2 = .029$). The sizes of partial Eta squared indicate a small effect size for the main effect of gender, group and three-way interaction. However, a medium effect ($\eta^2 = .06$) was found for main effect of supplements for Exercise frequency and commitment and Exercise preoccupation and intensity.

The gender main effect suggests that males ($M_M = 15.90, SD_M = 2.54$) exercise more often and are more committed than females ($M_F = 14.58, SD_F = 2.82$). There are no gender differences in Exercise preoccupation and intensity and Exercise emotionality. The main effect of the group was found for Exercise frequency and commitment – kinesiology students ($M_{ST} = 15.81, SD_{ST} = 2.64$) exercise more often and are more committed than recreational exercisers ($M_{RA} = 14.48, SD_{RA} = 2.76$).

The main effect of supplements was found for Exercise frequency and commitment and Exercise preoccupation and intensity. Subjects using vitamin and nutritional supplements (Exercise frequency and commitment $M_S = 15.92, SD_S = 2.72$; Exercise preoccupation and intensity $M_S = 9.39, SD_S = 2.37$) exercise more often, are more committed, but also more preoccupied and exercise more intensely than those who are not using any supplements (Exercise frequency and commitment $M_S = 14.37, SD_S = 2.59$; Exercise preoccupation and intensity $M_S = 8.22, SD_S = 1.89$).

A significant three-way interaction of gender, group and supplements on Exercise emotionality was obtained. As shown in Picture 2 male students using vitamin and nutritional supplements showed the highest levels of exercise emotionality compared to female students and recreational exercisers who used supplements. However, male recreational exercisers who were not using any supplements showed the highest rates of exercise emotionality in regards to female recreational exercisers and students.

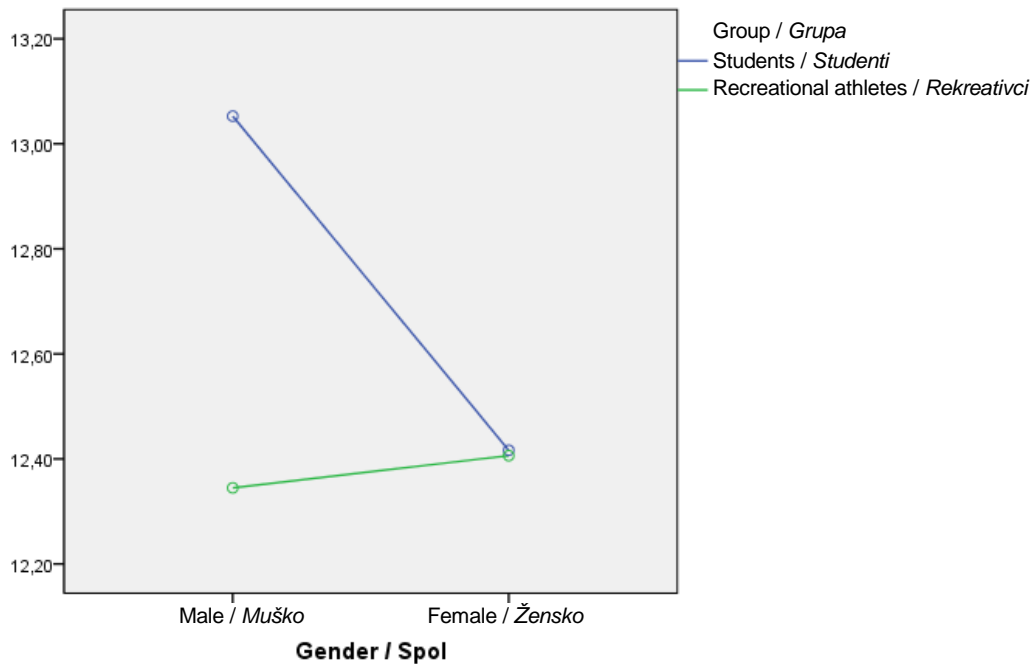


Figure 2 Gender and group interaction on Exercise emotionality for subjects who are using vitamin and nutritional supplements
 Slika 2. Interakcija spola i grupe za Emocionalnost povezana s vježbanjem za sudionike koji koriste vitaminske ili prehrambene dodatke

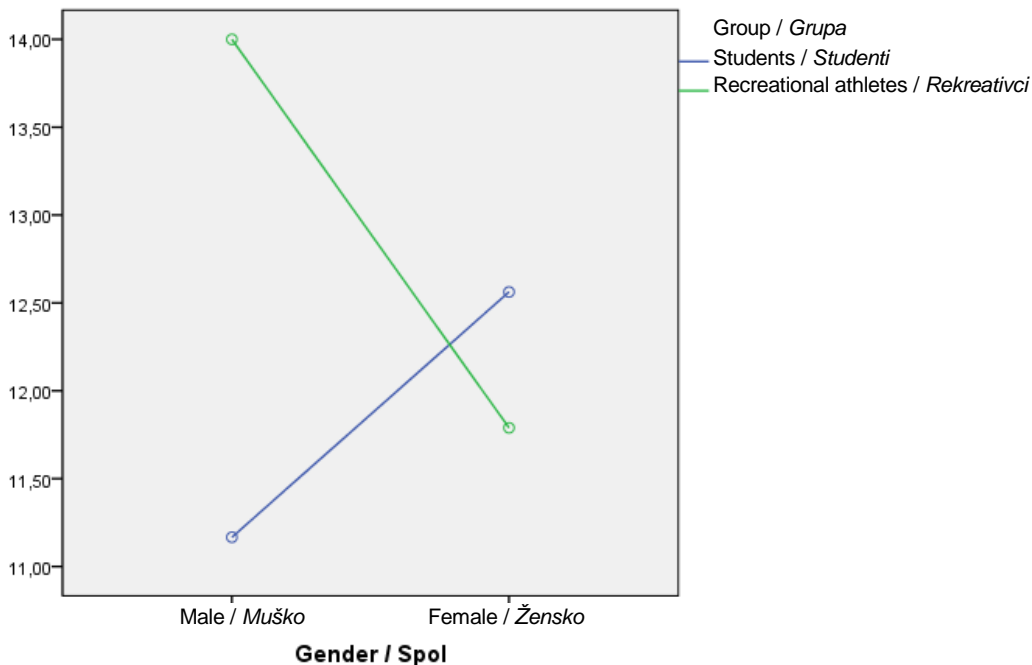


Figure 3 Gender and group interaction on Exercise emotionality for subjects who are not using any supplements
 Slika 3. Interakcija spola i grupe za Emocionalnost povezana s vježbanjem za sudionike koji ne koriste nikakve dodatke

Discussion

Due to the large impact that excessive exercise has on people's physical and mental health, such studies are on the rise. Meta-analysis shows that those who are at risk for exercise addiction have decreased the quality of life, they are younger and more dedicated to physical exercise.²⁹ They also have lower levels of well-being and higher anxiety.¹² This kind of exercise may be maladaptive or pathological and there is a need to understand the factors that drive individuals to exercise.

One of the objectives of the current study was to examine the factor structure of the Croatian version of the OEQ. Despite that OEQ encompasses pathological exercise more like a compulsion than an addiction, it does not use this term. The OEQ is used to assess the psychological aspects of obligatory exercise. Previous studies confirm internal consistency, reliability and validity in various groups of respondents.^{20,22} The obtained factor structure in the current study confirms the three-factor structure reduced versions of the OEQ.^{21,22,23} Duncan, Hall, Fraser, Wilson, and Loitz²³ conducted the confirmatory factor analysis which showed that their model with three latent factors with ten manifest items and Steffen and Brehm's²¹ three latent factors model with ten manifest items fit well with the data. Our factor structure also confirmed the three-factor structure which is similar to the mentioned models. Goodness-of-fit indices in our study also show a good model fit and correspond with the respective cut-off point. Our findings confirm once again that the OEQ is a multidimensional measure.

Some other measurement instruments provide criteria to identify those who are at risk for exercise addiction or exercise dependence. Although the initial version of the OEQ has some limitations regarding unidimensionality, the revised version shows that this questionnaire is justifiably multidimensional. The OEQ by itself does not have the cutoff value, but some authors used a relatively high cutoff of two standard deviations above the mean¹¹ or the middle of the total score^{13,30} for identifying those at risk and obligatory exercisers. Further, this instrument is used for clustering groups of pathological obligatory exercisers and well-adjusted exercisers.²² It can be concluded that the OEQ is not an adequate measure for identifying individuals with addictive exercise behaviours for clinical purposes, but it is a suitable measure for the practical assessment of symptoms for those who are at risk for obligatory exercise.

Additionally, in the current research, we examined the obligatory exercise in relation to the effects of gender, the group – recreational exercisers and

kinesiology students and taking vitamin and nutritional supplements.

The gender main effect in this study shows that males exercise significantly more often and are more committed than females. As in this study, other authors also confirm the findings that young men express more obligatory exercise behaviour.¹³ There are different reasons why men and women engage in obligatory exercise. Pritchard and Beaver³¹ state that body tone improvement, enjoyment, and attractiveness were the main reasons predicting obligatory exercise for men. For women, reasons for engaging in obligatory exercise were improving body tone, mood enhancement, and fitness. An explanation for such findings can be found in gender differences, where the male perception of weight is related to body dissatisfaction and more obligatory exercise.³² It seems that exercise frequency is more similar between elite male and female athletes in endurance sports compared to male and female recreational exercisers.¹⁵ Some authors suggest that gender should be considered separately since there are important differences in physical activity-related behaviours.³³ Existing literature proposes two forms of exercise behaviour – primary and secondary exercise addiction. Primary refers to exercise per se, and secondary signifies exercise that is related to other behaviours, like eating disorders.³⁴ Recent findings show that individuals with eating disorders are three and a half times more likely to develop exercise addiction.³⁵ Some consider that secondary addiction, which is more compulsive is more common in women, and primary addiction is more likely in men.¹¹

Kinesiology students are a specific group that is more likely to develop exercise addiction and obligatory exercise in comparison to general exercisers.¹⁴ The same findings were obtained in the conducted research – kinesiology students exercise more often and are more committed than recreational exercisers. Through studying, theoretical and practical education kinesiology students are more involved in exercise and sport. Some findings show the prevalence of exercise addiction of almost 7% for sports students.¹⁴

Vitamin and nutritional supplements are often used for improving muscle volumes, strength, and quickness.³⁶ Part of the recreational exercisers uses some kind of sports nutrition supplements, even more than 43% of them.³⁷ There seems to be a two-way relation between obligatory exercise and supplement use. The use of supplements has been shown as an important indicator of excessive exercise.³⁸ However, recreative exercisers who show the symptoms of obligatory exercise use supplements more than other

exercisers.³⁹ The results of our study also confirmed that those who used vitamin and nutritional supplements exercise more often were more committed to exercise. Also, these respondents are more preoccupied and exercised more intensely in comparison to those who were not using supplements. Obligatory exercise is a significant predictor of nutritional supplement use, but also predicts positive attitudes about supplements.⁴⁰ The use of supplements is extremely widespread and young men are especially encouraged to take them.⁴¹ Long-term usage of various supplements is associated with addictive mechanisms.⁴²

Data from the current study are in accordance with the findings regarding the effects of gender, supplements and a group of exercisers – students and recreationalists on obligatory exercise. Nevertheless, findings from our study additionally showed a significant three-way interaction of gender, group and supplements on exercise emotionality. Negative emotionality referred to the degree of emotional distress in regards to missed exercise and serves as compensation for overeating.²² Male students using vitamin and nutritional supplements in our study expressed the highest degree of emotionality regarding exercise and showed negative affects when missing the exercise. Kinesiology students are twice as likely to develop exercise addiction and display more symptoms of salience, mood modification and conflict than general exercisers.¹⁴ Such a finding is comprehensible because students are involved in sports on a daily basis and exercise is a part of their personal and social lives. Also, the study of kinesiology requires a high level of physical competence. Due to physical stress, they use supplements more, which is a significant predictor of excessive exercise.³⁸ In male university students, sports supplements mediate the relation between exercise addiction and eating disorders.⁴¹ Recreational exercisers also have a higher risk for exercise addiction if they are using supplements.³⁹ However, in our research we got slightly different findings – male recreational exercisers who are not using any supplements show the highest rates of exercise emotionality. Such findings could be explained by gender while male recreational exercisers also have higher levels of exercise dependence than females.⁴³ In future studies, it would be useful to examine the importance of individual predictors, to conclude about their importance regarding obligatory and exercise addiction.

There are still many conceptual and methodological limitations in the field of exercise addiction. The main weakness is the inconsistency in defining the concept of addictive exercise behaviour. Some authors⁵ propose that measures that encompass the same constructs

should be used for future comparison (e.g. Exercise Addiction Inventory or Exercise Dependence Scale). Berczik, Szabó, and Griffiths⁴⁴ suggest the use of the term exercise addiction because it encompasses the elements of compulsion and dependence. Others propose the use of in-depth interviews with those at risk for exercise addiction on quantitative measure instruments.⁵ Since obligatory exercise is related to the phenomenon of appearance dissatisfaction and eating disorders, it would be useful to examine those relations, which are not included in the current study. Additional investigations should focus on finding the consistency in the factors used to assess the obligatory exercise. Also, there is a need for clearer theoretical and related multiple factors explanations underlying the obligatory exercise. Integrated comprehension would provide implications for the treatment of at-risk exercisers.

Conclusion

The topic of obligatory and exercise addiction is still insufficiently explored, and there is a considerable need to investigate it in the context of the negative effects. The results of this study may provide insights into the effects of gender, the group – kinesiology students and recreational exercisers, and supplements. The significant effects of gender, group and supplements on factors of obligatory exercise were found. The present study found that men exercise more often and are more committed to exercise. Physical and academic involvement in exercise has been shown as a risk factor of exercise frequency and commitment for kinesiology students. Also, the use of supplements has been shown as a risk factor for exercise frequency, commitment, preoccupation and intensity. Additionally, the use of supplements is especially related to the exercise emotionality of male students. Future research should focus on finding commonalities to describe obligatory and addictive exercise behaviour.

References

1. World Health Organization. Physical Activity, 2020. Accessible at the address: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>. Date accessed: 21.11.2021.
2. Hardman AE, Stensel DJ. Physical activity and health: the evidence explained. 2nd Edition. Routledge, 2009.
3. Windle G, Hughes D, Linck P, Russell I, Woods B. Is exercise effective in promoting mental well-being in older age? A systematic review. *Aging Ment Health*. 2010;14:652-669.
4. Szabo A, Demetrovics Z, Griffiths MD. Morbid exercise behavior: addiction or psychological escape?.

- In: Budde H, Wegner M. Eds. The Exercise Effect on Mental Health. New York: CRC Press, 2018;277-311.
5. Szabo A, Griffiths MD, Marcos RDLV, Mervó B, Demetrovics Z. Methodological and conceptual limitations in exercise addiction research. *Yale J Biol Med.* 2015;88:303–308.
 6. Lichtenstein MB, Hinze CJ. Exercise addiction. In: Essau CA, Delfabbro P. Eds. Adolescent Addiction: Epidemiology, assessment, and treatment. Academic Press, 2020;265-288.
 7. Terry A, Szabo A, Griffiths M. The exercise addiction inventory: A new brief screening tool. *Addict Res Theor.* 2004;12:489-499.
 8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th Edition. American Psychiatric Association, 2013.
 9. Griffiths M. A 'components' model of addiction within a biopsychosocial framework. *J Sub Use.* 2005;10:191-197.
 10. Brown RIF. A theoretical model of the behavioural addictions: Applied to offending. In: Hodge JE, McMurran M, Hollin RC. Eds. Addicted to crime. Wiley, 1997;15-63.
 11. Cunningham HE, Pearman III S, Brewerton TD. Conceptualizing primary and secondary pathological exercise using available measures of excessive exercise. *Int J Eat Disord.* 2016;49:778-792.
 12. Trott M, Jackson SE, Firth J, et al. Exercise addiction prevalence and correlates in the absence of eating disorder symptomology: A systematic review and meta-analysis. *J Addict Med.* 2020;14:e321-e329.
 13. Fan H, Gan Y, Wang R, et al. The relationship between obligatory exercise and eating attitudes, and the mediating role of sociocultural attitudes towards appearance during the COVID-19 pandemic. *Nutrients.* 2021;13:4286.
 14. Szabo A, Griffiths MD. Exercise addiction in British sport science students. *Int J Ment Health Addict.* 2007;5:25-28.
 15. Dumitru DC, Dumitru T, Maher AJ. A systematic review of exercise addiction: Examining gender differences. *J Physic Educ Sport.* 2018;18:1738-1747.
 16. Kim J, Park J, Lim K. Nutrition supplements to stimulate lipolysis: a review in relation to endurance exercise capacity. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2016;62: 141-161.
 17. Thompson JK, Pasman L. The obligatory exercise questionnaire. *Behav Ther.* 1991;14:137.
 18. Blumenthal JA, O'Toole LC, Chang JL. Is running an analogue of anorexia nervosa? *JAMA.* 1984;252: 520-523.
 19. Škegro M. Ovisnost o vježbanju [Unpublished master's thesis]. University of Zagreb, Faculty of Kinesiology, 2014.
 20. Pasman L, Thompson JK. Body image and eating disturbance in obligatory runners, obligatory weightlifters, and sedentary individuals. *Int J Eat Disord.* 1988;7:759-769.
 21. Steffen JJ, Brehm BJ. The dimensions of obligatory exercise. *Eat Disord.* 1999;7:219-226.
 22. Ackard DM, Brehm BJ, Steffen JJ. Exercise and eating disorders in college-aged women: Profiling excessive exercisers. *Eat Disord.* 2002;10:31-47.
 23. Duncan LR, Hall CR, Fraser SN, Rodgers WM, Wilson PM, Loitz CC. Re-examining the dimensions of obligatory exercise. *Meas Phys Educ Exerc Sci.* 2012;16:1-22.
 24. Hayton JC, Allen DG, Scarpello V. Factor retention decisions in exploratory factor analysis: A tutorial on parallel analysis. *Organ Res Methods.* 2004;7:191-205.
 25. Franklin SB, Gibson DJ, Robertson PA, Pohlmann JT, Fralish JS. Parallel analysis: a method for determining significant principal components. *J Veg Sci.* 1995;6:99-106.
 26. Hair JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE. Multivariate data analysis. 7th Edition. Upper saddle River, New Jersey: Pearson Education International, 2010.
 27. Prudon P. Confirmatory factor analysis as a tool in research using questionnaires: a critique. *Compr Psychol.* 2015;4:10.
 28. Shek DT, Yu L. Confirmatory factor analysis using AMOS: a demonstration. *Int J Disabil Hum Dev.* 2014;13:191-204.
 29. Simon Grima JS, Estrada-Marcen N, Montero-Marín J. Exercise addiction measure through the Exercise Addiction Inventory (EAI) and health in habitual exercisers. A systematic review and meta-analysis. *Adicciones.* 2019;31:233-249.
 30. Elbourne KE, Chen J. The continuum model of obligatory exercise: A preliminary investigation. *J Psychosom Res.* 2007;62:73-80.
 31. Pritchard ME, Beaver JL. Do exercise motives predict obligatory exercise?. *Eat Behav.* 2012;13:139-141.
 32. Tata P, Fox J, Cooper J. An investigation into the influence of gender and parenting styles on excessive exercise and disordered eating. *Eur Eat Disord Rev.* 2001;9:194-206.
 33. Szabo A, Griffiths MD, Demetrovics Z. Exercise Addiction. In: Preedy VR. Ed. Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse Volume 3: General Processes and Mechanisms, Prescription Medications, Caffeine and Areca, Polydrug Misuse, Emerging Addictions and Non-Drug Addictions. Academic Press, 2016;984-992.
 34. Blyndon MJ, Lindner KJ. Eating disorders and exercise dependence in triathletes. *Eat Disord* 2002; 10:49-60.
 35. Trott M, Jackson, SE, Firth J, et al. A comparative meta-analysis of the prevalence of exercise addiction in adults with and without indicated eating disorders. *Eat Weight Disord.* 2021;26:37-46.
 36. Froiland K, Koszewski W, Hingst J, Kopecky L. Nutritional supplement use among college athletes and their sources of information. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2004;14:104-120.

37. Ruano J, Teixeira VH. Prevalence of dietary supplement use by gym members in Portugal and associated factors. *J Int Soc Sports Nutr.* 2020;17:11.
38. Vižintin M, Barić R. Ovisnost o vježbanju–spolne razlike. *Croat Sports Med J.* 2013;28:71-80.
39. Lichtenstein MB, Jensen ES, Szabo A. Exercise addiction, obsessive passion, and the use of nutritional supplements in fitness center attendees. *Transl Sports Med.* 2020;3:188-195.
40. Yurdakul HÖ. The Relationship Between Exercise Addiction And Beliefs In Sports Nutritional Supplements. *Turk J Sports Med.* 2020;22:338-343.
41. Köse H, Özgen C. Fit or Nothing! University Students' Exercise Addiction, Eating Disorders and Mediator Effect of Sports Supplement Use. *Afr Educ Res J* 2020;8:381-386.
42. Mooney R, Simonato P, Ruparella R, Roman-Urrestarazu A, Martinotti G, Corazza O. The use of supplements and performance and image enhancing drugs in fitness settings: A exploratory cross-sectional investigation in the United Kingdom. *Hum Psychopharmacol.* 2017;32:e2619.
43. Rossi L, Tirapegui J. Exercise dependence and its relationship with supplementation at gyms in Brazil. *Nutr Hosp.* 2016;33:431-436.
44. Berczik K, Szabó A, Griffiths MD, et al. Exercise addiction: symptoms, diagnosis, epidemiology, and etiology. *Subst Use Misuse.* 2012;47:403-417.

Transteorijski model u ispitivanju procesa promjene kod anoreksije nervoze: Pregled i smjernice za buduća istraživanja

Transtheoretical model in assessing the process of change in anorexia nervosa: Review and directions for future research

Maša Atlaga, Nataša Šimić*

Sažetak

Bolesnici koji pate od anoreksije nervoze relativno često manifestiraju ambivalenciju glede promjene vlastitog stanja, a manjak motivacije za promjenom predstavlja ključnu barijeru u intervenciji i liječenju ovoga poremećaja. Dosadašnja istraživanja pokazala su da je slaba motivacija za promjenom značajan prediktor nepovoljnih ishoda u tretmanu, jednako kao i visoke stope odustajanja od istog. Transteorijski model je integrativni model namjerne promjene ponašanja koji opisuje i predviđa kada i kako će osoba promijeniti svoje ponašanje. Model postulira da pojedinci prolaze kroz šest stadija u procesu promjene (predkontemplacija, kontemplacija, priprema, akcija, održavanje i završetak). Prema dosadašnjim istraživanjima, područja evaluacije modela su uključivala različite ovisnosti poput ovisnosti o alkoholu, pušenju, psihoaktivnim tvarima, kockanju, ali i poremećaje hranjenja i jedenja, kao što su anoreksija i bulimija nervoza. Transteorijski model pretpostavlja da važnu ulogu na putu prema promjeni ponašanja imaju procesi promjene, percipirana samoefikasnost, te uravnoteženost prednosti i nedostataka vlastitoga stanja u procesu donošenja odluke. Budući da su istraživanja koja se temelje na evaluaciji i primjeni ovoga modela još uvijek malobrojna, cilj ovog rada je pružiti prikaz istraživanja usmjerenih na evaluaciju i primjenu transteorijskog modela kod anoreksije nervoze s naglaskom na operacionalizaciju i mjerenje njegovih glavnih varijabli. Dosadašnja su istraživanja potvrdila osnovne postavke modela na oboljelima od anoreksije, a u ovom se radu predstavljaju smjernice za daljnja istraživanja.

Ključne riječi: anoreksija nervoza, transteorijski model, motivacija za promjenom, ambivalencija

Summary

Patients with anorexia nervosa often indicate ambivalence concerning the change of their own condition, and the lack of motivation for change represents a critical barrier in the interventions and treatment of this disorder. Current studies have shown that a poor motivation to change is a significant predictor of unfavorable treatment outcomes and of high treatment drop-out rates. The transtheoretical model is an integrative model of intentional behavior change that describes and predicts when and how people change their behavior, and it postulates that individuals go through six stages in the process of change (precontemplation, contemplation, preparation, action, maintenance and termination). According to current findings, areas of model evaluation have included a variety of addictive behaviors such as alcoholism, smoking, drug abuse, gambling and eating disorders, namely anorexia and bulimia nervosa. The transtheoretical model assumes that processes of change, perceived self-efficacy and decisional balance have an important role in the behavior change. Considering that studies based on the evaluation and application of the transtheoretical model in anorexia nervosa are lacking, the aim of this paper is to present previous studies focused on the evaluation and application of the transtheoretical model to anorexia nervosa with emphasis on the operationalization and measurement of its core constructs. Previous researchers have confirmed the basic assumptions of the model in patients with anorexia and directions for further research are presented in this paper.

Key words: anorexia nervosa, transtheoretical model, motivation for change, ambivalence

Med Jad 2022;52(2):111-120

* Sveučilište u Zadru, Odjel za psihologiju, Zadar, Hrvatska (Maša Atlaga, mag. psych., prof. dr. sc. Nataša Šimić)
Adresa za dopisivanje / Correspondence address: prof. dr. sc. Nataša Šimić, Sveučilište u Zadru, Odjel za psihologiju, Obala kralja Petra Krešimira IV. 2, 23000 Zadar, e-mail: nsimic@unizd.hr
Primljeno/Received 2021-02-23; Ispravljeno/Revised 2022-03-10; Prihvaćeno/Accepted 2022-03-15

Uvod

Anoreksija nervoza

Jedan od frapantnih fenomena koji se ističe kod bolesnika koji pate od anoreksije nervoze (AN) jest njihov kronični nedostatak motivacije za liječenjem, praćen značajnom ambivalencijom glede istoga. Ambivalencija je povezana s egosintonošću (ponašanja, vrijednosti i osjećaji su konzistentni s vlastitom idealnom slikom o sebi, što podrazumijeva da osoba negira problem koji ima) uključujući ozbiljnu pothranjenost kao značajno obilježje poremećaja koji predstavlja glavnu prepreku pri promjeni ponašanja. Liječenje karakterizira dug, nepredvidiv i težak tijek obilježen pokušajima liječenja i odustajanjem od tretmana, kroničnošću i opetovanim hospitalizacijama. Unatoč suočavanju s potencijalno teškim posljedicama vlastitog maladaptivnog ponašanja, poput usporenog emocionalnog razvoja ili povećanog rizika za osteoporozu, većina oboljelih ne pokazuje zabrinutost glede vlastitog zdravstvenog statusa. Stručnjaci ističu kako je AN relativno izazovna za liječenje, a identificiranje varijabli koje doprinose (ne)uspješnom ishodu tretmana je od iznimne važnosti. Kada je riječ o oporavku, neki autori navode da u literaturi nije postignut konsenzus glede njegove jasne operacionalizacije.¹ Povrat i održavanje tjelesne težine su najčešće korišteni indikatori oporavka, no međutim, neki su autori polemizirali kako dobitak na tjelesnoj težini nije u tolikoj mjeri ključan indikator oporavka u odnosu na, primjerice, poboljšanje intrapersonalnih konflikata, pravilnost menstrualnog ciklusa, adekvatno seksualno funkcioniranje ili normalan obrazac hranjenja.² Istraživači se u kontekstu ishoda tretmana najčešće referiraju na varijable poput tjelesne težine, indeksa tjelesne mase (ITM), stavova o tjelesnom izgledu ili (ne)ustrajanja u pretjeranoj tjelovježbi, psihopatoloških simptoma ili ukupnog rezultata postignutog na ljestvicama stadija promjene,^{3,4} pri čemu oporavak podrazumijeva, primjerice, dobitak na tjelesnoj težini, veći ITM, manji broj psihopatoloških simptoma, reduciranje tjelovježbe ili veći rezultat na ljestvicama stadija promjene.

Uz patologiju kao što je AN, nerijetko se pojavljuje pojam ambivalencije iz razloga što oboljeli mogu biti motivirani za promjenu, ali unatoč tome mogu manifestirati otpor u terapiji koji, zajedno s ozbiljno izraženim simptomima, u konačnici rezultira odustajanjem od tretmana. Istraživači u ovom području navode kako je termin „odustajanje od tretmana“ relativno nejednoznačan, te stoga DeJong i Broadbent⁵ daju pregled istraživanja u kojem navode da je prilikom definiranja ovoga fenomena važno razmotriti

tko inicira odustajanje i iz kojeg razloga. Istraživanja su pokazala da se u nekim slučajevima jedino odustajanje inicirano od strane bolesnika smatra odustajanjem od tretmana, no međutim, u nekim su slučajevima terapeuti glavni akteri u ovoj odluci.⁵ Razloge odustajanja moguće je klasificirati u neke od sljedećih kategorija: medicinski razlozi (hospitalizacija zbog gubitka kilograma), praktični razlozi (preseljenje u novi grad), neadekvatnost tretmana i (ne)angažiranost bolesnika u tretmanu.⁵ Dakle, odustajanje od tretmana je najčešće određeno u terminima vremenskog razdoblja (npr. kraj tretmana) i broja bolesnika koji više nisu angažirani u tretmanu. Istraživanja pokazuju visoke stope odustajanja (20% do 51%),^{6,7} te potvrđuju da bolesnici koji odustaju od tretmana imaju veću vjerojatnost relapsa, doživljavaju brojne simptome poremećaja, te imaju kroničan i ozbiljan tijek istoga.⁸ Prema dosadašnjim spoznajama, odustajanje varira ovisno o vrsti tretmana. Zabilježen je podatak od 4,8% za kratkotrajne obiteljske terapije, do 100% za nutricionističke intervencije.⁵ Međutim, autori su se detaljnije osvrnuli na potonje, te zaključili kako je stopa odustajanja najviša kada je riječ o edukativnim intervencijama u kojima je fokus na savjetovanju o prehrani. Potvrđeno je da je ova skupina oboljelih najmanje responzivna na prethodno navedenu vrstu intervencije, dok s druge strane u individualnoj psihoterapiji stopa odustajanja iznosi od 20% do 40%.⁵ Nadalje, neka su se istraživanja usmjerila na detektiranje varijabli na temelju kojih je moguće predvidjeti odustajanje od tretmana. Rezultati su pokazali da su bolesnici koji imaju jedno ili više djece, veći rezultat na skali psihopatoloških simptoma, komorbiditet s psihijatrijskim simptomima, te niži stupanj obrazovanja, potencijalna skupina za odustajanje od tretmana.^{9,10} Istraživanja također potvrđuju negativnu i značajnu povezanost ITM-e s odustajanjem od tretmana.⁵ Odustajanje od tretmana svakako zahtijeva pažnju kliničara, a transteorijski model promjene ponašanja o kojem će detaljnije biti riječi u nastavku teksta, mogao bi poslužiti kao vrijedan alat za koncipiranje intervencija čija bi svrha bila smanjiti broj bolesnika koji odustaju od tretmana te, općenito, poboljšati njihovu motivaciju za promjenom.

Transteorijski model promjene ponašanja

Kada je riječ o istraživanju različitih zdravstvenih ponašanja, predloženi su mnogobrojni modeli, no međutim, titulu najčešće ispitivanog modela nedvojbeno zaslužuje transteorijski model (TTM) koji su predložili Prochaska i DiClemente.¹¹ Riječ je o integrativnom modelu namjerne promjene ponašanja

koji je centriran oko tematike spremnosti na usvajanje novog i zdravijeg životnoga stila, a temelji se na procjenama prednosti i nedostataka koje proizlaze iz odabira konkretnoga ponašanja. TTM predstavlja pristup usmjeren motivaciji za promjenom te pretpostavlja da se proces kretanja kroz stadije promjene odvija ciklički, a može biti stabilan, progresivan, regresivan ili povratnički. Jedna od važnijih značajki jest njegova utemeljenost na integriranim spoznajama koje proizlaze iz različitih teorija, odnosno iz teorije socijalnog učenja, motivacijske i kognitivne teorije, teorije planiranog ponašanja i prevencije povrata simptoma.¹² Ključna pretpostavka modela je da, u svrhu modificiranja ponašanja, pojedinac prolazi kroz sekvence promjena, te da procesi promjene koji su izraženi tijekom različitih stadija, osnažuju napretke kroz stadije.¹³ TTM postulira da: (1) nijedna teorija ne može u cijelosti obuhvatiti kompleksnost ljudskog ponašanja, te bi stoga cjelovitiji model trebao proizlaziti iz integracije nekoliko različitih teorija, (2) promjena ponašanja je proces koji se odvija tijekom vremena kroz nekoliko faza, (3) faze promjene su stabilne jednako kao i podložne promjeni, te se kretanje kroz faze odvija cirkularno, (4) bez planiranih intervencija u ponašanju pojedinci ostaju fiksirani na niže stadije promjene, (5) intervencijski programi trebaju korespondirati pojedinčevom trenutnom stadiju promjene, (6) kronična su ponašanja produkt bioloških i socijalnih čimbenika, te samokontrole, a intervencije koje korespondiraju pojedinčevom stadiju promjene trebaju biti koncipirane na način da pridonese poboljšanju samokontrole.¹⁴

Postavke TTM-a formirane su na temelju kliničkoga rada s ovisnicima o psihoaktivnim supstancama, a model je kasnije evaluiran i u drugim područjima, uključujući socijalne fobije, specifične fobije, opsesivno-kompulzivni poremećaj, poremećaje hranjenja i jedenja, ovisnosti o nikotinskim proizvodima, kockanju i prakticiranju tjelovježbe. TTM pretpostavlja ukupno 10 procesa promjene koji se odnose na povećanje svjesnosti, emocionalno olakšanje, reevaluaciju okolnosti u okruženju, samoprocjenu, samooslobođenje, osnaživanje, uključenost u pomažući odnos, supstituciju, kontrolu podražaja i socijalno oslobođenje.¹¹ Navedeni su procesi promjene zajedno s uravnoteženošću prednosti i nedostataka u procesu odluke i percipiranom samoefikasnošću, ključni za postizanje napretka na putu prema promjeni, a samim time su i glavni konstrukti TTM-a.^{14,15} Iako postoje dokazi da je TTM uspješno primjenjivan na širokom spektru zdravstvenih ponašanja,^{16,17} upućene kritike ukazuju na neka njegova ograničenja. Jedan od njegovih nedostataka odnosi se upravo na operacionalizaciju motivacije za promjenom u terminima

kontinuirane, a ne kategorijalne varijable. Pored toga, model ne pretpostavlja mogućnost da pojedinci mogu biti u isto vrijeme u više stadija promjene. U naknadnim modifikacijama modela dodana su još dva stadija promjene, odnosno priprema i završetak.¹⁴ Međutim, kada je riječ o statističkim provjerama TTM-a, među istraživačima su još uvijek prisutna neslaganja u pogledu broja stadija. U nastavku teksta opisano je svih šest stadija promjene.

Stadiji promjene pružaju informaciju o tome kada je pojedinac spreman na promjenu, a sami nazivi stadija proizlaze iz načina na koji se promjena odvija.¹⁸ Koncept promjene odnosi se na pozitivan pomak od prvog stadija predkontemplacije u kojem pojedinac ne promišlja o promjeni kao mogućnosti, pri čemu je moguće da nije svjestan problema ili ga poriče, do stadija kontemplacije kada se intenzivno vrši evaluacija strana za i/ili protiv promjene. Naime, u potonjem stadiju pojedinac promišlja o tome da poduzme neke akcije (npr., u vezi s vlastitom težinom). Nadalje, priprema je stadij u kojem pojedinac namjerava poduzeti neke korake po pitanju problema s kojim se susreće, što eventualno može dovesti do toga da postupno smanjuje vježbanje ili pak prestaje s učestalim dijetama. Uspješna realizacija ovog zadatka rezultira akcijom u kojoj je osoba aktivno uključena u promjenu ponašanja sa svrhom dobivanja na tjelesnoj težini, te, posljedično, korigira vlastiti način života. U stadiju održavanja osoba nastoji izbjeći barijere, te tako svoje napore usmjerava ka održavanju akcija koje je poduzela u prethodnom stadiju, pri čemu optimizira samokontrolu kako bi izgradila novi životni stil (Slika 1). Konačno, stadij završetka prikladan je samo za određena ponašanja poput ovisnosti, a u tom stadiju ne postoje iskušenja vraćanja na prethodne stadije u procesu promjene, a osobe su ustrajne u odluci da se neće vraćati starim oblicima ponašanja. Neki autori upozoravaju da vrsta i broj stadija promjene mogu varirati ovisno o tipu zdravstvenog ponašanja koji se želi promijeniti.¹⁹ Obzirom na to da se pojedinac u ciklusu promjene kreće od predkontemplacije, preko kontemplacije, pripreme, akcije, do održavanja, TTM se opisuje kao cirkularni model. U ovom se procesu brojne osobe susreću s „posrtajima“, te se stoga vraćaju prethodnim stadijima promjene. Pokrajac-Bulian, Tkalčić, Guina i Štimac¹⁹ ističu da tijekom posrtaja neke osobe doživljavaju sram, obeshrabrenost i krivnju, te se vraćaju u stadij predkontemplacije ili pak kontemplacije, kada ponovno kreću s planiranjem novih načina promjene. Prochaska i DiClemente¹¹ sugeriraju da su stadiji promjene povezani sa samoefikasnošću i prednostima i nedostacima u procesu odluke. Konkretno, osobe u stadijima predkontemplacije i kontemplacije često imaju nisku

samoefikasnost glede promjene, te percipiraju više prednosti nego nedostataka trenutnog ponašanja.^{11, 20} Istraživanja pokazuju da stadiji promjene ponašanja bolje predviđaju ishode tretmana od dobi, socio-ekonomskog statusa, vrste problema, očekivanja, ciljeva, samoefikasnosti i socijalne podrške.²¹ Važna praktična implikacija ovog modela jest mogućnost pripreme osobe na eventualne posrtaje na njezinom putu ka promjeni. Zbog navedenoga je svakako poželjno raditi na kreiranju plana u slučaju da se posrtaji i dogode.¹⁹

Stadiji promjene kod anoreksije nervoze

Ključan pokazatelj motivacije za promjenom je stadij u procesu promjene u kojem se pojedinac trenutno nalazi. Postavka da je manjak motivacije za liječenjem jedna od glavnih karakteristika oboljelih od AN, potkrijepljena je i nekim istraživanjima usko vezanim za ovu problematiku. Istraživanje koje je proveo Noordenbos²² temelji se na retrospektivnom intervjuu kojim su obuhvaćeni oni bolesnici koji pate od AN, te oni koji su se od nje izliječili (N = 108). Autor navodi da se 72% sudionika prisjetilo kako su negirali problem u ranim mjesecima ili godinama razvijanja poremećaja, dok je njih 5% istaknulo da su ustrajali u negiranju svih problema sve do početka tretmana, a 18% bolesnika zadržalo je uvjerenje kako ništa ne trebaju promijeniti.²² Nadalje, Vitousek, Watson i Wilson²³ podržavaju konstataciju da negiranje i otpor, zajedno s egosintonom kvalitetom poremećaja, pridonose pristranosti u samoizvještajima, izbjegavanju tretmana, te visokim stopama relapsa. Negiranje i otporu dodatno doprinose percipirane prednosti konkretnog poremećaja, pri čemu 73% bolesnika navodi samokontrolu kao prednost, 39% njih ističe kako uživaju status „zamijećenog“ od okoline zbog vlastite vitkosti, a 35% njih referira se na prednosti kontrole koju posjeduju nad drugima.²³ Na ozbiljnost otpora promjeni upućuje rezultat koji sugerira da osobe koje pate od AN postižu značajno više rezultate na podljestvicama koje se odnose na otpor prema promjeni u odnosu na osobe koje pate od drugih poremećaja poput bulimije ili specifičnih fobija.²³ Isto tako, na beskompromisnu prirodu slabe motivacije za promjenom upućuje fenomen da su, u usporedbi s 82,8% bulimičnih bolesnika (N = 58) koji su u stadiju akcije, tek polovina bolesnika koji pate od AN (N = 51) bili kategorizirani u istoimeni stadij.²⁴ Nadalje, autori ističu kako je 23,5% bolesnika s AN-om u stadiju predkontemplacije, a 27,4% njih u stadiju kontemplacije. Prema nalazima nekih drugih istraživanja, 43,2% sudionika klasificirano je u stadij kontemplacije, 27,1% u stadij pripreme, 18,2 % u

stadij akcije, a svega 2,3% u stadij održavanja.²⁰ Nadalje, neki su autori ispitivali sudionike tijekom prijama na tretman, u devetom tjednu tretmana i pri otpustu s tretmana.²⁵ Rezultati su pokazali da je 39,6% sudionika tijekom prijama na tretman bilo u stadiju kontemplacije, a 27% u stadiju pripreme.²⁵ Također, isti autori ukazuju na činjenicu da je tijekom otpusta s tretmana tek polovina bolesnika manifestirala stadije akcije ili održavanja, dok je druga polovina ostala u stadijima kontemplacije ili pripreme. Ovakvi nalazi upućuju na perzistentnu ambivalenciju, a stručnjaci u ovom području navode da motivacijski deficit značajno utječe na pojedince koji vode borbu s AN tako da potiče negativan ishod tretmana, kako i pretpostavlja TTM. Negativnom ishodu tretmana dodatno pridonose pojedinčeva niska razina samoefikasnosti i ravnoteža prednosti i nedostataka prilikom donošenja odluke o poboljšanju vlastitoga stanja. Sukladno pretpostavkama TTM-a, percipirane prednosti poremećaja su superiorne u odnosu na njegove nedostatke, a pokazale su se dominantno prisutnima u nižim stadijima promjene.^{11,23}

Motivacija za promjenom kod anoreksije nervoze

Motivacija za promjenom jest ključan konstrukt TTM-a, a odnosi se na namjeru za promjenom određenog ponašanja, te predstavlja konačan ishod u ispitivanju stadija promjene. Činjenica da je pojedinac u naprednijem stadiju promjene ujedno implicira da ima veću motivaciju za promjenom nego što je to slučaj u nižim stadijima. Općenito govoreći, u istraživanjima evaluacije TTM-a, postupak ispitivanja uključuje regrutiranje oboljelih koji su već uključeni u neki od tretmana za poremećaje hranjenja i jedenja. Na samom početku istraživanja, sudionici sudjeluju u (polu)strukturiranim intervjuima ili pak ispunjavaju upitnike kojima se procjenjuju simptomi njihovih poremećaja i/ili emocionalni problemi. Najčešće korišteni upitnici uključuju samoprocjene procesa promjene i motivacije za promjenom o kojima će biti više riječi u nastavku teksta. Pored prethodno opisanog, neki su istraživači koristili i tehniku koja se sastojala od terapijskih sesija unutar kojih su sudionicima predstavljeni neki procesi tretmana relevantni za TTM, poput podupirućih odnosa u okolini, psihoedukacije, samoprocjene ili kontrole podražaja koji se odražavaju u ponašanjima, kao što su pisanje dnevnika o hranidbenim navikama (samo-evaluacija) ili čitanje knjige (edukacija).²⁶ Potom je slijedila procjena o (ne)korištenju navedenih procesa koju u pravilu daje istraživač, voditelj terapijskih sesija. Metodologija nekih drugih istraživanja

drugačija je od prethodno opisanih i temelji se na procjenama i usporedbama relevantnih indikatora zdravstvenog i motivacijskog stanja sudionika istraživanja u nekoliko vremenskih točaka, a najčešće se odvijaju prilikom prijama na tretman, tijekom tretmana i na otpustu s tretmana.^{25,27,28} Nadalje, bez obzira na prethodno opisane razlike u metodologijama dosadašnjih istraživanja, izražen interes za istraživanjem ovoga područja, jednako kao klinička važnost motivacije za promjenom kod AN, upućuju na nužnost konstruiranja psihometrijski prikladnih mjernih instrumenata. Dosadašnje spoznaje upućuju na to da se bolesnikova i terapeutova percepcija motivacije za promjenom značajno razlikuju,²⁹ te da se terapeutove procjene nisu pokazale značajno povezanima s rezultatima koje su bolesnici postizali na različitim mjerama motivacije za promjenom.³⁰ Neki drugi autori također naglašavaju da je upravo neslaganje oko toga što čini adekvatan ishod oporavka predstavljalo glavnu barijeru u evaluaciji i primjeni TTM-a.³¹ Konstrukcija valjanih i pouzdanih mjernih instrumenata koji će omogućiti identificiranje pojedinih stadija promjene, nameće se kao svojevrsan imperativ, kako za znanstvene, tako i za svrhe kliničke prakse. Jedna od važnijih prednosti koje svakako treba istaknuti kada je riječ o primjeni mjernih instrumenata, jest omogućavanje uvida u bolesnikovu percepciju vlastitog poremećaja kao i prednosti i nedostataka same promjene,³² a u tom se smislu pruža pomoć terapeutima u optimiziranju odabira strategija liječenja za svakog bolesnika. Do sada je konstruirano nekoliko mjera koje pružaju uvid u motivaciju za promjenom, a sve imaju čvrsto uporište upravo u TTM-u.³³ Modelom se zahvaća fenomen uravnoteženosti prednosti i nedostataka u procesu donošenja same odluke koja, u konačnici, čini ključan koncept za napredovanje kroz stadije promjene. Autori³² mjere motivacije za promjenom kategoriziraju u dvije kategorije. Prva se kategorija odnosi na mjerne instrumente kojima se ispituje uravnoteženost prednosti i nedostataka u procesu odluke, dok drugu kategoriju čine mjerni instrumenti fokusirani na same stadije promjene. U nastavku teksta slijedi opis najčešće korištenih mjernih instrumenata u ispitivanju ove problematike.

Intervju za ispitivanje stadija promjene³⁴ predstavlja polustrukturirani intervju kojim se ispituju stadiji promjene sukladno četirima različitim domenama simptoma poremećaja hranjenja i jedenja, a radi se o restrikciji, kogniciji, prejedanju i kompenzacijskom ponašanju. Intervju predviđa procjenu lokusa kontrole za one bolesnike koji se nalaze u stadiju akcije. U usporedbi s intervjuom, upitnici se danas ipak češće koriste zbog njihove veće ekonomičnosti i činjenice da su pouzdaniji načini

mjerenja određenog fenomena, te ne zahtijevaju posebnu uvježbanost ispitivača za njihovu primjenu. Unatoč njihovim prednostima, korištenje upitnika u svrhu identificiranja stadija promjene i dalje je izloženo kritikama zbog činjenice da se njihovom primjenom pojednostavljaju neki poremećaji, te da predstavljaju potencijalnu opasnost za alijenacijom bolesnika.³⁵ Kako bi se spriječile ili umanjile pogrešne interpretacije čestica prilikom popunjavanja upitnika, te kako bi se uspostavio adekvatan odnos na relaciji bolesnik-terapeut, mnogi autori ipak daju prednost primjeni intervjua, a jedan od najčešće korištenih je intervju spremnosti i motivacije za promjenom (*The Readiness and Motivation Interview*; RMI). Dosadašnji rezultati upućuju na njegovu zadovoljavajuću pouzdanost ($r = 0,79$) i konstruktnu valjanost. Rezultati postignuti njegovom primjenom također ukazuju na dobru predikciju uključivanja u tretman, kao i odustajanja od tretmana.^{32,36-38}

Nadalje, važno je naglasiti kako su, osim primjene intervjua, neki autori skloni korištenju različitih ljestvica kojima se ispituju stadiji promjene i motivacija za promjenom ponašanja. Dosadašnja istraživanja ukazuju na to da su sljedeće ljestvice vrijedni alati kojima treba dati prednost prilikom planiranja i provedbe istraživanja u ovom području: Ljestvica za mjerenje stadija promjene anoreksije nervoze (ANSOCQ),³⁹ Ljestvica za mjerenje motivacije za promjenom kod adolescenata koji su u postupku oporavka od patologije hranjenja (MSCARED),⁴⁰ Ljestvica za procjenu spremnosti i motivacije za promjenom (RMQ),⁴¹ te Ljestvica za mjerenje stadija promjene (URICA).⁴² Ljestvice ANSOCQ i RMQ specifično su konstruirane u svrhu ispitivanja problematike motivacije za promjenom kod AN, te se stoga klasificiraju u mjere specifične za simptome toga poremećaja, te se odnose na simptomatologiju AN (dobitak na težini, važnost oblika tijela i težine, te strah od debljanja). Sukladno navedenoj konceptualizaciji, ljestvice omogućuju identificiranje nekih fenomena poput, primjerice, detektiranja da je konkretna osoba u stadiju predkontemplacije kada je u pitanju promjena njezine tjelesne težine, dok u isto vrijeme može biti u stadiju kontemplacije kada je riječ o njezinim emocionalnim problemima. Važno je naglasiti da je RMQ koncipirana po uzoru na prethodno navedeni istoimeni intervju (RMI). Prednost koju autori ističu kada je riječ o njezinoj primjeni, u odnosu na RMI, odnosi se na vremensku ekonomičnost u provedbi.⁴¹ Kada je riječ o kriterijskoj valjanosti, autori navode da su rezultati na RMQ-u značajno povezani s anticipiranim poteškoćama u oporavku od poremećaja hranjenja i jedenja, isto kao i s izvršavanjem onih aktivnosti koje su nužne za oporavak.⁴¹ Kada je riječ o

ANSOCQ ljestvici, neki joj autori kao nedostatak pripisuju nemogućnost formiranja rezultata za svaku domenu simptoma (npr. dobitak na tjelesnoj težini, emocionalni problemi, itd).³² Unatoč navedenome, dosadašnja su istraživanja^{20,39} pokazala njezinu zadovoljavajuću konstruktivnu valjanost koja proizlazi iz značajne povezanosti s glavnim konstruktima TTM-a koji se odnose na samoefikasnost i proces odluke. Potvrđene su povezanosti postignutih rezultata na ovoj ljestvici s rezultatima postignutim na URICA ljestvici kojom se također ispituje motivacija za promjenom. Pored navedenoga, ANSOCQ je zadovoljavajuće pouzdanosti, pri čemu koeficijent unutarnje konzistencije iznosi 0,90, a test-retest pouzdanost 0,89.³⁹ Postignuti rezultat na ovoj ljestvici pokazao se značajnim prediktorom dobitka na težini, što predstavlja jedan od relevantnijih indikatora oporavka od AN u kliničkoj praksi.^{20,39} Kada su u pitanju URICA i MSCARED, njihove se čestice ne odnose specifično na AN, međutim na temelju dobivenih rezultata moguća je kategorizacija osobe u konkretan stadij promjene. Rezultati nekih istraživanja impliciraju da, premda URICA ljestvica dobro predviđa ozbiljnost simptoma, ona ima relativno nezadovoljavajuću prediktivnu valjanost dobitka na težini ($r = 0,005$).¹⁵ S druge strane, MSCARED ljestvica konstruirana je u svrhu identificiranja točnih akcija koje su poduzete na putu prema oporavku.³⁴ Pored visoke pouzdanosti (koeficijent unutarnje konzistencije iznosi 0,92), postignuti rezultati na ovoj skali predviđaju sami ishod tretmana AN.⁴⁰

Prethodno opisani mjerni instrumenti namijenjeni za procjenu stadija promjene omogućuju različite tipove procjena, bilo da je riječ o globalnoj mjeri motivacije za promjenom (koju daje URICA skala) ili pak specifičnoj mjeri za konkretan simptom poremećaja (npr., motivacija za promjenom tjelesne težine, poput ANSOCQ ljestvice). Neki istraživači upozoravaju na činjenicu da globalne mjere onemogućavaju identificiranje eventualnih razlika između simptoma nekog poremećaja.⁴⁴ Uzimajući u obzir kompleksnost simptoma AN i njezinu multi-dimenzionalnu prirodu, neki autori upućuju kritike globalnim mjerama ističući da specifične mjere utemeljene na pojedinim simptomima poremećaja ipak objašnjavaju značajno veći postotak varijance određenog ponašanja u odnosu na globalne mjere.³² Nadalje, unatoč tome što specifične mjere usmjerene na simptom pokazuju zadovoljavajuće metrijske karakteristike, većina je istraživača sklona primjeni URICA ljestvice koja se temelji na globalnoj mjeri motivacije za promjenom.⁴⁶ Međutim, svakako treba kazati da ova ljestvica nije konstruirana primarno za AN bolesnike, već je u originalnoj verziji koncipirana

za osobe koje su uključene u tretman ovisnosti. Neki istraživači upućuju kritike pojedinim česticama URICA ljestvice koje su nespecifične, a odnose se na potrebu za „samopoboljšanjem“ i „probleme koji trebaju promjenu“.³⁹ Isti autori ističu kako su ove čestice podložne pogrešnoj interpretaciji jer se sudionik može referirati na brojne probleme koji nužno ne moraju biti povezani s AN, a u takve se klasificiraju problemi u intimnoj vezi ili općenito problemi emocionalne prirode. Posljedično, sve navedeno može u konačnici rezultirati precjenjivanjem motivacije za promjenom, što URICA ljestvicu čini donekle neadekvatnom mjerom za prognostičke svrhe.^{15,39,46}

Korelati motivacije za promjenom kod anoreksije nervoze

Prema glavnim postavkama TTM-a, istraživanja ove tematike trebala bi obuhvaćati teorijski relevantne konstrukte modela poput stadija i procesa promjene, procesa odluke (uravnoteženost prednosti i nedostataka problematičnog ponašanja) i percipirane samoefikasnosti. Dosadašnja istraživanja provjere TTM-a na različitom spektru ponašanja (pušenje, tjelovježba, poremećaji hranjenja i jedenja, itd.) ukazala su na konkretan obrazac odnosa prethodno navedenih konstrukata. Naime, pretpostavke temeljene na TTM-u idu u smjeru da bi prednosti AN, za razliku od nedostataka, trebale opadati prema višim stadijima promjene, a veća samoefikasnost trebala bi biti povezana s većom motivacijom za promjenom. Isto tako, pojedini procesi promjene trebali bi biti značajni korelati pojedinih stadija promjene (npr. povećanje svjesnosti s predkontemplacijom i pripremom). Kako bi se provjerila primjenjivost TTM-a u ispitivanju procesa promjene AN, istraživači uglavnom koriste gore navedene, glavne konstrukte modela. Samoefikasnost se odnosi na uvjerenje pojedinca u vlastitu sposobnost izvedbe određenog ponašanja, dok se proces odluke odnosi na kontekst balansa između prednosti (dobitaka) i nedostataka (gubitaka) koji su povezani s konkretnim problematičnim ponašanjem.³³ Podrobna istraživanja odnosa motivacije za promjenom sa samoefikasnosti i procesom odluke, potvrđuju glavne postavke TTM-a.^{20, 24, 33} Primjerice, neki autori²⁴ ističu da su, sukladno teorijskim očekivanjima, nedostaci AN bili značajno niži u stadiju predkontemplacije u usporedbi sa stadijima kontemplacije i akcije. Drugi istraživači potvrđuju ove nalaze sugerirajući da se nedostaci AN povećavaju s povećanjem motivacije za promjenom, te su samim time povezani s većom motivacijom za promjenom.^{3,20} Međutim, autori skreću pozornost na činjenicu da nije

utvrđena značajna razlika između prednosti AN kroz različite stadije promjene, što nije u skladu s postavkama modela prema kojima bi prednosti trebale opadati prema višim stadijima promjene, obzirom na to da su istraživači utvrdili takav obrazac kod drugih obrazaca ponašanja, točnije kod ovisnosti o pušenju i alkoholu.^{20,33} Istraživanja potvrđuju da se prijelaz između prednosti i nedostataka najčešće pojavljuje između stadija kontemplacije i pripreme.^{20,49} Drugim riječima, rezultati na podljestvici Prednosti, uglavnom su značajno viši u stadiju kontemplacije, u odnosu na rezultate na podljestvici Nedostataka, koji su značajno viši u stadiju pripreme. Istraživanja su pokazala da osobe u fazi predkontemplacije manifestiraju defenzivnost i izbjegavanje promjene vlastitog ponašanja i načina razmišljanja.³³ Obzirom na to da su osobe u stadiju akcije intenzivno predane promjeni ponašanja, sklone su koristiti samooslobodjenje, kontrolu podražaja i osnaživanje.³³ Nadalje, samoefikasnost predstavlja relativno važnu determinantu pojedinačne razine motivacije za promjenom, odnosno, pojedinačna percipirana sposobnost uspješnog ovladavanja zadatkom ima ulogu medijatora u pokušajima angažiranja u zadatku. Dosadašnja su istraživanja potvrdila ovu pretpostavku implicirajući da je veća samoefikasnost povezana s većom motivacijom za promjenom.^{20,39} Međutim, autori upozoravaju na to da nije moguće utvrditi pridonosi li tom fenomenu veća samoefikasnost ili je ona posljedica veće motivacije za promjenom.²⁰

Pored konstrukata koji su teorijski relevantni za TTM, istraživači se uglavnom pozivaju i na varijable poput dobi, ozbiljnosti simptoma (tjelesnih i kognitivnih), trajanja poremećaja, ITM-a, tjelesne mase (%) i psihopatoloških simptoma. Hillen, Dempfle, Seitz Herpertz-Dahlmann i Bühren²⁵ detaljnije su istraživali relevantnost koncepta motivacije za promjenom i poboljšanja zdravstvenoga statusa bolesnika mlađe dobi. U tu svrhu bolesnici ispitivani tijekom prijama na tretman, u devetom tjednu tretmana, te pri otpustu s tretmana. Rezultati su pokazali da su niži postotak tjelesne težine (indikativan tijekom prijama na tretman), dulje trajanje poremećaja i izraženiji simptomi, značajni korelati veće motivacije za promjenom. Neki autori navode kako su ozbiljno izraženi kognitivni simptomi poremećaja (nezadovoljstvo tjelesnim izgledom i želja za vitkošću) značajno povezani s nižom motivacijom za promjenom,^{25,38} te da su tjelesna masa, trajanje i ozbiljnost simptoma poremećaja zajedno objasnili 59% varijance motivacije za promjenom.²⁵ Svakako treba kazati da su istraživanja motivacije za promjenom koja su uključivala praćenja bolesnika od prijama na tretman, pa sve do otpusta s tretmana, ukazala na opći trend

povećanja motivacije za točno jedan stadij promjene.⁵⁰ Dakle, takvi nalazi potvrđuju pretpostavke da se motivacija za promjenom povećava s trajanjem tretmana. Dosadašnji nalazi potvrđuju da su se slabo izraženi psihopatološki simptomi, visok ITM i visoka motivacija za promjenom pokazali značajnim prediktorima motivacije za promjenom, kao i održavanja postignute tjelesne težine kod adolescenata.⁵⁰ Nadalje, na uzorku od 47 bolesnika, Wade, Frayne, Edwards, Robertson i Glichrist⁴ utvrdili su da veća početna motivacija za promjenom značajno predviđa smanjenje simptoma, te da su bolesnici koji su klasificirani u kategoriju „veće spremnosti za promjenom“ imali i veću vjerojatnost povoljnih ishoda tretmana u odnosu na bolesnike klasificirane u kategoriju „niže spremnosti za promjenom“, što je i očekivano, sukladno postavkama modela. Suprotno navedenome, trajanje dijagnoze, godine početka javljanja simptoma, te broj prethodnih hospitalizacija zbog problema s hranjenjem, nisu se pokazali značajnim korelatima promjene kod AN.⁴ Sukladno nalazima nekih istraživanja koja su bila usmjerena na ispitivanje odnosa promjene s kliničkim karakteristikama i procesom tretmana (N = 88), dobiveno je da vrsta dijagnosticiranog poremećaja hranjenja i jedenja, trajanje poremećaja i prethodna angažiranost u tretmanu ne koreliraju značajno s kasnijim stadijima promjene, što je suprotno njihovim polazišnim pretpostavkama, kao i postavkama TTM-a.²⁶ Međutim, konstrukt koji je značajno pozitivno povezan s motivacijom za promjenom jest samoinicijativno uključivanje u sustav zdravstvene skrbi (tzv. *self-referral*). Sukladno pretpostavkama TTM-a, oni bolesnici koji su se samostalno uključili u sustav zdravstvene skrbi, ujedno su postigli niže rezultate na podljestvici predkontemplacije, a više na podljestvici akcije. Kao što je već ranije naglašeno, kod AN bolesnika je relativno tipično da ih druge osobe upućuju na zdravstvene tretmane, te stoga podaci nekih istraživanja koji pokazuju veći postotak bolesnika u stadiju predkontemplacije u odnosu na akciju, ne bi trebali biti iznenađujući.^{20,24,26} Nadalje, potvrđeno je da procesi promjene poput emocionalne involviranosti, uključenosti u podupirući odnos i samoprocjene, značajno ne koreliraju sa stadijima promjene.²⁶ Ovo nepodudaranje s pretpostavkama TTM-a autori objašnjavaju bolesnikovom površnom prilagodbom na tretman.

Uzimajući u obzir kroničnu prirodu bolesti te visoku stopu ponovnog javljanja simptoma, odnosno relapsa, AN predstavlja veliki izazov za stručnjake različitih profila. Naime, Mander, Teufel, Keifenheim, Zipfel i Gien²⁷ ističu da je veći rezultat na podljestvici održavanja prediktor relapsa, a bolesnici koji su u tzv.

borbi s relapsom, postižu i veći rezultat na ljestvici psihopatologije. Vrijednu implikaciju za kliničku praksu daju rezultati koji ukazuju na to da bi dnevni program bolničkog tretmana trebao korespondirati vrsti terapije koja je fokusirana na bolesnikovu spremnost za promjenom.²⁷ Drugim riječima, nepodudarnost trenutnog stadija promjene s ciljevima same terapije može rezultirati bolesnikovim otporom promjeni.²⁷ Na isti su fenomen upućivali i drugi autori koji navode da je jedan od glavnih uzroka neustrajanja u tretmanu upravo nekongruentnost samog pristupa liječenja s bolesnikovim stadijem promjene.⁴

Smjernice za buduća istraživanja

Kada se saberu svi prethodno navedeni nalazi, može se zaključiti da je TTM primjenjiv kod AN, te da su stadiji promjene povezani s ishodima liječenja kod oboljelih, no međutim, neosporiva je činjenica da je potreban veći broj istraživanja razmatrane problematike. Ispitivanje različitih uzoraka (npr. različite dobne skupine, bolesnici s kroničnim tijekom bolesti), širi fokus na različite ishode liječenja (usporedba uspješnih i neuspješnih ishoda liječenja), te usporedbe (ne)efikasnosti različitih pristupa u tretiranju ovoga poremećaja, predstavljaju samo neka od ograničenja dosadašnjih istraživanja. Prema spoznajama koje su opisane u ovom preglednom radu, relativno mali broj studija uspoređuje skupine bolesnika koji su na svom teškom putu oporavka od bolesti uspješno došli do stadija održavanja i one skupine kod koje je nastupila regresija na početne stadije promjene, poput stadija predkontemplacije ili kontemplacije. Zanimljivo bi bilo istražiti čimbenike po kojima se ove dvije skupine razlikuju. U budućim istraživanjima prednost bi trebalo dati primjeni ANSOCQ ljestvice^{4,50} koja uzima u obzir multisimptomatsku kliničku sliku AN, fokusirajući se na njene tjelesne, psihološke, kognitivne, emocionalne i bihevioralne simptome. Međutim, većina istraživanja koja su primjenjivala ANSOCQ mjerni instrument koristili su se ukupnim rezultatom na ovoj ljestvici kao pokazateljem motivacije za promjenom, te su istog koristili u svrhe predviđanja povećanja tjelesne težine i poboljšanja tijeka same patologije. Isto tako, kao jedan od glavnih indikatora poboljšanja zdravstvenoga statusa bolesnika, odnosno promjene, većina je autora koristila varijable poput tjelesne težine ili postignutih rezultata na nekim inventarima (npr. inventar simptoma poremećaja hranjenja i jedenja, inventar simptoma depresije). No, uz prethodno navedene indikatore, svakako bi bilo korisno uključiti varijable poput zadovoljstva postignutom promjenom, pravilnosti menstrualnoga ciklusa, stavova o novim hranidbenim

navikama. Navedeno bi bilo iznimno vrijedno uzeti u obzir zbog toga što neki tretmani mogu biti uspješni, ovisno o samoj operacionalizaciji ishoda. Konkretnije kazano, dobitak na tjelesnoj težini ne znači da je osoba zadovoljna, te da ima pozitivan stav o sebi. Drugim riječima, konkretna osoba može i dalje biti u novom stanju ambivalencije. Neka od pitanja koja se nameću su: pokazuju li različite mjere motivacije za promjenom slične rezultate kada je riječ o AN? Koji čimbenici razlikuju osobe koje se odluče za tretman čiji se konačni ishod pokaže uspješnim u odnosu na one osobe koje se na svom putu prema oporavku susretnu s posrtajima, te se, samim time, vraćaju na prethodne stadije promjene? Kojim mjernim instrumentom najefikasnije predvidjeti odustajanje od tretmana? Odgovore na navedena, kao i druga pitanja koja se, barem dijelom, razmatraju u ovom preglednom radu, moguće je dobiti budućim istraživanjima ove problematike.

Zaključak

Zaključno, AN predstavlja kompleksan poremećaj koji se često opisuje u terminima motivacijskog deficita glede promjene, te je stoga identificiranje korelata motivacije za promjenom i prediktora ishoda u tretmanu, od ključnog značaja. Dosadašnja istraživanja ukazuju na efikasnu primjenu TTM-a kod AN, a navedeno se može postići primjenom različitih mjernih instrumenata koji su konstruirani na temelju ovoga modela. Neki od njih, odnosno mjerni instrumenti koji su specifični za simptom poremećaja (RMI, RMQ ili ANSOCQ) pokazali su se relativno dobrim prediktorima kliničkih ishoda u tretmanu, no međutim, potrebna je njihova validacija i adaptacija za hrvatske uzorke. Nalazi istraživanja donekle su potvrdili glavne postavke TTM-a kada je riječ o njegovoj evaluaciji na AN-i, pri čemu podaci upućuju na značajne povezanosti procesa promjene, samoefikasnosti, te prednosti i nedostataka AN sa stadijima promjene i motivacijom za promjenom. Pored toga, dosadašnji nalazi idu u prilog TTM-u, ističući kako su povoljni ishodi u tretmanu povezani s nižim rezultatima na podljestvici predkontemplacije i višim rezultatima na podljestvicama kontemplacije i akcije. ITM, psihopatološki simptomi, ozbiljnost simptoma, te (samoinicijativno) uključivanje u sustav zdravstvene skrbi, samo su neki od korelata koji omogućuju predikciju (ne)spremnosti na promjenu, kao i ishoda u tretmanima AN. Pregled dosadašnjih istraživanja koji je ponuđen u okvirima ovoga rada s istaknutim smjernicama za daljnja istraživanja mogao bi, barem dijelom, pružiti pomoć u kliničkom radu prilikom koncipiranja i same primjene tretmana u liječenju AN.

Literatura

1. Herzog DB, Sacks, NR, Keller MB, Lavori PW, von Ranson KB, Gray HM. Patterns and predictors of recovery in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1993;32:835-842.
2. Garfinkel PE, Garner DM, Molodofsky H. The role of behavior modification in the treatment of anorexia nervosa. *J Psychiatr Psychol.* 1997;2:113-121.
3. Mander J, Teufel M, Keifenheim K, Zipfel S, Giel KE. Stages of change, treatment outcome and therapeutic alliance in adult inpatients with chronic anorexia nervosa. *BMC Psychiatry.* 2013;13:111.
4. Wade TD, Frayne A, Edwards SA, Robertson T, Glichrist P. Motivational change in an inpatient anorexia nervosa population and implications for treatment. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43:235-43.
5. Dejong H, Broadbent H. A systematic review of dropout from treatment in outpatients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2012;45:635-647.
6. Kahn C, Pike KM. In search of predictors of dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2001;30:237-244.
7. Surgenor LJ, Maguire S, Beumont P. Drop out from inpatient treatment for anorexia nervosa: can risk factors be identified at point of admission? *Eur Eat Disord Rev.* 2004;12:94-100.
8. Strober M, Freeman R, Morrell W. The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in a prospective study. *Int J Eat Disord.* 1997;22:339-360.
9. Haus C, Godart N, Foulon C, et al. Predictors of dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa: data from a large French sample. *Psychiatry Res.* 2014;3:421-426.
10. Bandini S, Antonelli G, Moretti P, Pampanelli S, Quartesan R, Perriello G. Factors affecting dropout in outpatient eating disorder treatment. *Eu Weight Disord.* 2013;11:179-184.
11. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: Toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol.* 1983;51: 390-395.
12. DiClemente CC, Schlundt D, Gemmell L. Readiness and Stages of Change in Addiction Treatment. *Am J Addict.* 2004;13:103-119.
13. Sutton S. Can Stages of Change provide guidance in the treatment of addictions? A critical example of Prochaska and Diclemente's model. In: Edwards G, Dare C. Ed. *Psychotherapy, Psychological Treatments and the Addictions.* Cambridge: Cambridge University Press, 1996;189-205.
14. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot.* 1997;12:38-48.
15. Green J, Philipou A, Castle D, Cistullo L, Newton R. An evaluation of the predictive validity of the URICA and ANSOCQ scales for weight gain in adults with AN in an outpatient eating disorders program: a prospective cohort study. *Int J Eat Disord.* 2017;15:50.
16. Green J, Philipou A, Castle D, Cistullo L, Newton R. An evaluation of the predictive validity of the URICA and ANSOCQ scales for weight gain in adults with AN in an outpatient eating disorders program: a prospective cohort study. *Int J Eat Disord.* 2017;5(50).
17. Dray J, Wade TD. Is the transtheoretical model and motivational interviewing approach applicable to the treatment of eating disorders? *Clin Psychol Rev.* 2012;32: 558-565.
18. Norcross JC, Krebs PM, Prochaska JO. Stages of change. *J Clin Psychol.* 2012;67:143-154.
19. Ratkajec Gašević G, Dodig Hundrić D, Mihić J. Spremnost na promjenu ponašanja – od individualne prema obiteljskog paradigmi. *Kriminologija i socijalna integracija.* 2016;24:50-83.
20. Pokrajac-Bulian A, Tkalčić M, Guina T, Štimac D. Primjena transteorijskog modela u ispitivanju procesa promjene u pretilih osoba. *Psychological Topics.* 2005;14(2).
21. Rieger E, Touyz SW, Beumont PJV. The Anorexia nervosa stages of change questionnaire. Information regarding its psychometric properties. *J Eat Disord.* 2002;32:24-38.
22. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. applications to addictive behavior. *Am Psychol.* 1992;47:1102-14.
23. Noordenbos G. Important factors in the process of recovery according to patients with anorexia nervosa. In: Herzog W, Deter HC, Vandereycken W. Ed. *The course of eating disorders: Long-term follow-up studies of anorexia and bulimia nervosa.* New York: Springer-Verlag, 1992;304-322.
24. Vitousek K, Watson S, Wilson GT. Enhancing motivation for change in treatment-resistant eating disorders. *Clin Psychol Rev.* 1998;18:391-420.
25. Blake W, Turnbull S, Treasure J. Stages and process of change in eating disorders. Implications for therapy. *Clin Psychol Psychoter.* 1997;4:186-191.
26. Hillen S, Dempfle A, Seitz J, Herpetz-Dahlmann B. Motivation to change and perceptions of the admission process with respect to outcome in adolescent anorexia nervosa. *BMC Psychiatry.* 2015;15:140.
27. Hasler G, Delsignore A, Milos G, Buddeberg C, Schnyder U. Application of Prochaska's transtheoretical model of change to patients with eating disorders. *J Psychosom Res.* 2004;57:67-72.
28. Touyz S, Thornton C, Rieger E, George L, Beumont P. The incorporation of the stage of change model in the day hospital treatment of patients with anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2003;12 S1:i65-i71.
29. Calugi S, El Goch M, Conti M, Dale Grave R. Depression and treatment outcome in anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* 2014;218:195-200.
30. Munõz P, Quintana JM, Las Hayas C, Padierna A, Aguirre U, Gonzalez-Torres MA. Quality of life and motivation to change in eating disorders: perception patient-psychiatrist. *Eat Behav.* 2012;13:131-134.

31. Geller J. What a motivational approach is and what a motivational approach isn't: reflections and responses. *Eur Eat Disord Rev.* 2002;10:155-160.
32. Jordan PJ, Redding CA, Troop NA, Treasure J, Serpell L. Developing a stage of change measure for assessing recovery from anorexia nervosa. *Eat Behav.* 2003;3:365-385.
33. Hotzel H, von Brachel R, Schlosmacher L, Vocks S. Assessing motivation to change in eating disorders: a systematic review. *J Eat Disord.* 2013;1:38.
34. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif.* 1992;28:183-218.
35. Geller J, Drab DL. The readiness and motivation interview: a symptom-specific measure of readiness for change in the eating disorders. *Eur Eat Disord Rev.* 1999;7:259-278.
36. Sullivan V, Terris C. Contemplating the stages of change measures for eating disorders. *Eur Eat Disord Rev.* 2002;9:287-291.
37. Geller J, Cockell SJ, Drab DL. Assessing readiness for change in the eating disorders: the psychometric properties of the readiness and motivation interview. *Psychol Assess.* 2001;13:189-198.
38. Geller J, Zaitsoff SL, Srikameswaran S. Beyond shape and weight: Exploring relationship between non-body determinants of self-esteem and eating disorders symptoms in adolescent females. *Int J Eat Disord.* 2005;32:344-51.
39. Geller J, Brown KE, Zaitsoff SL, Menna R, Bates ME, Dunn EC. Assessing readiness for change in adolescents with eating disorders. *Psychol Assess.* 2008;20:63-69.
40. Rieger E, Touyz S, Schotte D, et al. Development of an instrument to assess readiness to recover in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2000;28:387-96.
41. Gusella J, Butler G, Nichols L, Bird DA. Brief questionnaire to assess readiness to change in adolescents with eating disorders: its application to group therapy. *Eur Eat Disord Rev.* 2003;11:58-71.
42. Geller J, Brown KE, Srikameswaran S, Piper W, Dunn EC. Psychometric properties of the Readiness and Motivation Questionnaire: a symptom specific measure of readiness for change in eating disorders. *Psychol Assess.* 2013;25:759-768.
43. McConaughy EA, DiClemente CC, Prochaska JO, Velicer WF. Stages of change in psychotherapy: A follow-up report. *Psychol Psychoter.* 1989;26:494-503.
44. Treasure JL, Katzman M, Schmidt U, Troop N, Todd G, de Silva P. Engagement and outcome in the treatment of bulimia nervosa: first phase of a sequential design comparing motivation enhancement therapy and cognitive behavioural therapy. *Behav Res Ther.* 1999;37:405-418.
45. Katzman MA, Bara-Carril N, Rabe-Hesketh S, Schmidt U, Troop N, Treasure J. A randomized controlled two-stage trial in the treatment of bulimia nervosa, comparing CBT versus motivational enhancement in phase 1 followed by group versus individual CBT in Phase 2. *Psychosom Med.* 2010;72:656-663.
46. Ackard DM, Croll JK, Richter S, Adlis S, Wonderlich A. A self-report instrument measuring readiness to change disordered eating behaviors: the eating disorders stage of change. *Eat Weight Disord.* 2009;14:e66-76.
47. Mander J, Teufel M, Keifenheim K, Zipfel S, Giel KE. Stages of change, treatment outcome and therapeutic alliance in adult inpatients with chronic anorexia nervosa. *BMC Psychiatry.* 2013;9:111.
48. Cockell SJ. A decisional balance measure of readiness for change in anorexia nervosa. Unpublished doctoral dissertation, University of British Columbia, Vancouver, Canada, 2000.
49. Ametller L, Castro J, Serrano E, Martinez E, Toro J. Readiness to recover in adolescent anorexia nervosa: prediction of hospital admission. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005;46:394-400.
50. Thiels C. Forced treatment of patients with anorexia. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21:495-8.

Epidemiologija u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji

Epidemiology in child and adolescent psychiatry

Iva Radoš, Zorana Kušević*

Sažetak

Epidemiologija psihičkih poremećaja djece i adolescenata predstavlja važno područje u praćenju morbiditeta i planiranju zdravstvene zaštite ove populacije, kao i kapaciteta multimodalnog pristupa. Puno je manje istraživanja u tom području, nego u istom području kod odraslih. Malobrojna istraživanja upućuju na trend povećanja morbiditeta, a aktualna situacija pandemije COVID-19 predstavlja dodatni rizik.

Ključne riječi: epidemiologija, djeca, adolescenti, psihijatrija, poremećaji

Summary

The epidemiology of mental disorders in children and adolescents is an important field in monitoring morbidity and health care planning for this population as well as the capacity of a multimodal approach. There is much less research in this field than in the same field in adults. Few studies suggest a trend of increasing morbidity, and the current situation of the COVID-19 pandemic poses an additional risk.

Key words: epidemiology, children, adolescents, psychiatry, disorders

Med Jad 2022;52(2):121-128

Uvod

Epidemiološka istraživanja važna su u svakom području medicine, a osobito u onim dobnim skupinama kada psihofizički razvoj nije završen. Na epidemiološkim pokazateljima temelji se mogućnost planiranja kapaciteta u zdravstvu, npr. za multimodalni pristup u prevenciji, liječenju i rehabilitaciji, kada je u pitanju epidemiologija psihičkih poremećaja kod djece i adolescenata. Može se pratiti trend incidencije i/ili prevalencije, kao i utjecaj pojedinih čimbenika rizika, npr. velikih kriza u društvu na navedene pokazatelje, kao što je to slučaj s krizom uslijed pandemije COVID-19. Pregledom literature potvrđuje se da su istraživanja u ovom području malobrojna i nedostatna.

Epidemiologiju možemo definirati kao studiju distribucije bolesti u humanoj populaciji, kao i studiju čimbenika koji utječu na tu distribuciju.^{1,2} Psihijatrijske bolesti i poremećaji smatraju se jednim od naj-

kompleksnijih psihopatologija uopće, kako zbog visoke prevalencije, ranog početka, učestalog kroniciteta, multifaktorijalne etiologije, te relativno kasnog početka liječenja, tako i zbog činjenice da još uvijek ne postoje terapijski pristupi ili kombinacija istih koji bi na etiološkoj razini, uzročno – posljedično otklanjali etiološki uvjetovane simptome, već se često susrećemo sa zalječenjem psihijatrijskog morbiditeta, što uzrokuje potencijalno značajan pojedinačni, obiteljski, ekonomski i društveni teret.^{1,2}

Zbog nedovršenog psihofizičkog razvoja i važnosti očuvanja zdravlja djece i adolescenata za njih osobno, te obitelj i društvo u cjelini, gore navedeno dolazi još više do izražaja. Polovina svih psihičkih poremećaja započinje do 14. godine, a tri četvrtine do sredine 20-ih. Psihijatrijski poremećaji vodeći su uzrok invaliditeta kod mladih u svim regijama.³ Ako se ne liječe, ovakva stanja ozbiljno utječu na dječji razvoj, njihova obrazovna postignuća i njihov potencijal da

* **KBC Zagreb**, Zavod za dječju i adolescentnu psihijatriju i psihoterapiju, Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu (Iva Radoš, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Zorana Kušević, dr. med.), **Sveučilišta u Zagrebu Medicinski fakultet** (izv. prof. dr. sc. Zorana Kušević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Zorana Kušević, Augusta Cesarca 34, 10 410 Velika Gorica.

E-mail: zkusevic@kbc-zagreb.hr

Primljeno/Received 2021-07-06; Ispravljeno/Revised 2022-03-25; Prihvaćeno/Accepted 2022-03-29

žive ispunjen i produktivan život. Djeca s psihičkim poremećajima suočavaju se s velikim izazovima vezano uz stigmatizaciju, izolaciju i diskriminaciju.³ Pristup djeci općenito, a posebno djeci s težim zdravstvenim smetnjama, te djeci s psihičkim poremećajima, pokazatelj je zrelosti i odgovornosti društva i sredine gdje se djeca razvijaju.

Bolesnici i metode

Autori su pretraživanjem baza podataka Scopus, Medline, Current Contents i PsycInfo nastojali pronaći novije stručne, pregledne i izvorne znanstvene radove na temu epidemiologija u dječjoj i adolescentnoj

psihijatriji, te su u radu prikazali neke od najznačajnijih epideomioloških pokazatelja.

Rezultati

Svjetska skupština zdravlja akcijskim planom za mentalno zdravlje 2013.-2020. pruža okvir za jačanje kapaciteta rješavanja potreba mentalnog zdravlja djece i adolescenata. U ovom akcijskom planu pojam "psihički poremećaji" koristi se za označavanje niza poremećaja navedenih u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB 10)⁴ (entiteti prikazani u Tablici 1).

Tablica 1. F90-F99 Poremećaji ponašanja i emocionalni poremećaji s nastankom u djetinjstvu i adolescenciji prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti MKB 10

Table 1 F90-F99 Behavioral disorders and emotional disorders with the onset of childhood and adolescence according to the International Classification of Diseases ICD 10

F90.0 Poremećaj aktivnosti i pažnje <i>F90.0 Activity and attention disorder</i>
F90.1 Hiperkinetski poremećaj ponašanja <i>F90.1 Hyperkinetic behavioral disorder</i>
F90.8 Drugi hiperkinetski poremećaji <i>F90.8 Other hyperkinetic disorders</i>
F90.9 Hiperkinetski poremećaj, nespecifičan <i>F90.9 Hyperkinetic disorder, nonspecific</i>
F91.0 Poremećaj ponašanja u kontekstu obitelji <i>F91.0 Behavioral disorder in the context of the family</i>
F91.1 Poremećaj ponašanja uzrokovan nepotpunom socijalizacijom <i>F91.1 Behavioral disorder caused by incomplete socialization</i>
F91.2 Poremećaj socijaliziranog ponašanja <i>F91.2 Socialized behavior disorder</i>
F91.3 Poremećaji protivljenja i prkosa <i>F91.3 Disturbances of opposition and defiance</i>
F91.8 Drugi poremećaji ponašanja <i>F91.8 Other behavioral disorders</i>
F91.9 Poremećaj ponašanja, nespecifičan <i>F91.9 Behavioral disorder, non-specific</i>
F92.0 Poremećaji ponašanja depresivnog tipa <i>F92.0 Depressive behavioral disorders</i>
F92.8 Drugi mješoviti poremećaji ponašanja i emocija <i>F92.8 Other mixed behavioral and emotion disorders</i>
F92.9 Mješoviti poremećaj ponašanja i emocija, nespecifičan <i>F92.9 Mixed behavioral and emotion disorder, nonspecific</i>
F93.0 Anksiozni poremećaj odvajanja u djetinjstvu <i>F93.0 Anxiety disorder of separation in childhood</i>
F93.1 Fobično-anksiozni poremećaj u djetinjstvu <i>F93.1 Phobic-anxiety disorder in childhood</i>
F93.2 Socijalno-anksiozni poremećaj u djetinjstvu <i>F93.2 Social-anxiety disorder in childhood</i>
F93.3 Rivalitet između braće i sestara <i>F93.3 Sibling rivalry</i>

F93.8 Drugi emocionalni poremećaj u djetinjstvu <i>F93.8 Another emotional disorder in childhood</i>
F93.9 Emocionalni poremećaj nastao u djetinjstvu, nespecifičan <i>F93.9 Emotional disorder arising in childhood, nonspecific</i>

F94.0 Elektivni mutizam <i>F94.0 Elective mutism</i>
F94.1 Reaktivni emocionalni poremećaj u djetinjstvu <i>F94.1 Recreational emotional disorder in childhood</i>
F94.2 Poremećaj neinhibiranosti u djetinjstvu <i>F94.2 Noninhibition disorder in childhood</i>
F94.8 Drugi poremećaji socijalnog funkcioniranja u djetinjstvu <i>F94.8 Other social functioning disorders in childhood</i>
F94.9 Poremećaj socijalnog funkcioniranja u djetinjstvu, nespecifičan <i>F94.9 Social functioning disorders in childhood, unspecific</i>

F95.0 Prolazan tik <i>F95.0 Transient tic</i>
F95.1 Kronični motorni ili glasovni tik <i>F95.1 Chronic motor or voice tic</i>
F95.2 Kombinirani glasovno-motorni tik <i>F95.2 Combined voice-motor tic</i>
F95.8 Drugi tik <i>F95.8 Second tic</i>
F95.9 Tik nespecifičan <i>F95.9 Tic unspecific</i>

F98.0 Neorganska enureza <i>F98.0 Inorganic enuresis</i>
F98.1 Neorganska enkopreza <i>F98.1 Inorganic encopresis</i>
F98.2 Poremećaj hranjenja dojenčadi i djeteta <i>F98.2 Infant and child feeding disorder</i>
F98.3 Pika u ranom i kasnijem djetinjstvu <i>F98.3 Pika in early and later childhood</i>
F98.4 Poremećaj sa stereotipnim pokretima <i>F98.4 Disruption with stereotypical movements</i>
F98.5 Mucanje <i>F98.5 Stammer</i>
F98.6 Eksplozivni govor s prekidima – Cluttering <i>F98.6 Explosive speech with interruptions – Cluttering</i>
F98.8 Drugi specifični poremećaji emocija i poremećaji ponašanja sa početkom u djetinjstvu <i>F98.8 Other specific emotion disorders and behavioral disorders starting in childhood</i>
F98.9 Poremećaji emocija i poremećaji ponašanja s početkom u djetinjstvu i adolescenciji, nespecifični <i>F98.9 Emotion disorders and behavioral disorders starting in childhood and adolescence, nonspecific</i>

F99 Mentalni poremećaj ne drugačije određen <i>F99 Mental disorder not otherwise determined</i>
--

U odnosu na podatke o morbiditetu odraslih, manje je pokazatelja i istraživanja vezanih uz epidemiologiju dječje i adolescentne dobi koja se odnosi na incidenciju i prevalenciju simptoma, bolesti i poremećaja.

Ovaj rad u preglednoj formi daje prikaz dijela istraživanja pronađenih pretraživanjem dostupnih baza podataka, odnosno sažeto prikazuje dio istraživanja u domaćoj i stranoj literaturi.

U Hrvatskoj do sada nije provedeno sustavno epidemiološko istraživanje koje bi pokazalo prevalenciju i incidenciju barem vodećih mentalnih poremećaja u dječjoj i adolescentnoj dobi. I u drugim su razvijenim zemljama epidemiološki podaci za psihičke poremećaje i bolesti skromni ili ne postoje, dok u manje razvijenim zemljama podaci uopće ne postoje. U gradu Zagrebu je proveden probir i rana detekcija psihičkih odstupanja

poremećaja kod djece predškolske dobi i adolescenata u osnovnim školama u kojima je sudjelovalo 292 djece.⁵ 89,7% djece u dobi od pet godina u vrtićima nema probleme s mentalnim zdravljem, 5,9% ima graničan rezultat (srednji rizik za neki od problema mentalnog zdravlja), a 4,4% povišen rezultat. Dakle, 10,3% ispitanika prema ovom istraživanju ima simptome psihičkog poremećaja, odnosno granični i visoki rizik za razvoj nekog psihičkog poremećaja.⁵ Prema istom istraživanju objavljenom u "Socijalnoj psihijatriji" 2017. godine, može se iščitati da 19,3% učenika 6. razreda ima granično i visoko izražene simptome psihičkih poremećaja, dok 80,8% učenika 6. razreda nema simptome psihičkih poremećaja.⁵

Epidemiološki podaci o hospitalizaciji djece u Hrvatskoj prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo objavljenim u njihovoj publikaciji "Unaprjeđenje i očuvanje mentalnoga zdravlja za 2011. godinu", vidljivo je da je u dobi od 10 do 19 godina bilo više hospitalizacija dječaka od djevojčica, a najčešći razlog hospitalizacije s udjelom od 16,4%, bili su mješoviti poremećaji ponašanja i osjećaja (F92).⁶

Slično kao u Hrvatskoj, i u ostalim zemljama Europske unije epidemiološka istraživanja još su u povojima ili ne postoje. U Litvi je 2018. godine provedeno epidemiološko istraživanje na 3309 djece i adolescenata u dobi od 7-16 godina.⁷ Rezultati tog istraživanja pokazali su da je učestalost psihijatrijskih poremećaja bila 13,1% za ukupni uzorak (od toga 14,0% za dječji uzorak i 12,1% za adolescentni uzorak). Najčešće skupine poremećaja bili su: poremećaji ponašanja 6,6% (7,1% za dječji uzorak i 6,0% za adolescentni uzorak), anksiozni poremećaji 5,0% (5,9% za dječji uzorak i 6,0% za adolescentni uzorak), te ADHD 2,0% (2,7% za dječji uzorak i 1,2% za adolescentni uzorak).⁷

Francusko istraživanje prevalencije depresivnog poremećaja kod djece i adolescenata u skrbi obiteljskog liječnika na uzorku od 155 ispitanika pokazalo je da je 1/10 djece mlađih od 13 godina imalo depresivni poremećaj, 6% veliki depresivni poremećaj, 4% distimiju, a 1% poremećaj prilagodbe s depresivnim raspoloženjem.⁸ Znakoviti podatak je da čak 70% poremećaja nije bilo dijagnosticirano pri pregledu liječnika obiteljske medicine.⁸

Promjena načina života i navika, razvoj informatizacije, te napredak tehnoloških dostignuća općenito odražava se i na pojavnost nove psihopatologije tipa ovisnosti o internetu i sadržajima koje nudi.

Ovisnost o internetu predstavlja novi izazov za dječje psihijatre, kako s etiološkog i kulturnog aspekta, tako i sa stanovišta prevencije i terapije. Istraživanje je pokazalo kako je u ispitivanim područjima svijeta

najmanja prevalencija ovisnosti o internetu u sjevernoj i zapadnoj Europi s 2,6% ovisnika o internetu, dok je najveću prevalenciju imalo područje Bliskog istoka s 10,9% ovisnika o internetu.⁹

Ovisnost o kocki također predstavlja veliki izazov. Istraživanje provedeno među zagrebačkim srednjoškolcima pokazalo je da je njih 75% kockalo barem jednom u životu.¹⁰

Španjolsko istraživanje o učestalosti opsesivno-kompulzivnog poremećaja kod djece, pokazalo je da je prevalencija istog od 1,8-5,5%, dok je brazilsko istraživanje među adolescentima pokazalo da je prevalencija opsesivno-kompulzivnog poremećaja 3,3%.^{11,12}

Sukladno kliničkom iskustvu autora o sve većoj pojavnosti psihopatologije vezane uz aleksitimiju kod velikog broja djece i adolescenata, iako za sada to klasifikacija nije prepoznala, skrećemo pozornost na aleksitimiju i malobrojna istraživanja vezana uz aleksitimiju kod djece i adolescenata.

Aleksitimija (gr. a = nedostatak, lexis = rije~, thymos = emocije) koncept je koji uključuje ove značajke: nesposobnost prepoznavanja i opisivanja emocija, nesposobnost razlikovanja osjećaja i tjelesnih senzacija, kao posljedica emocionalnog uzbuđenja, sužene procese imaginacije i eksterno orijentirano mišljenje.^{13,14,15} Aleksitimija je prije svega deficit, nesposobnost ili nedostatak u emocionalnom procesiranju, a manje mehanizam obrane.¹⁶ Učestalost aleksitimije kod roditelja djece s recidivirajućom abdominalnom boli iznosi 14%.¹⁷

Važno područje je pitanje agresivnosti kod mladih. Sukladno aktualnom trenutku, vezano uz pandemiju COVID-19, možemo očekivati daljnje pogoršanje statistike vezano uz kontrolu agresivnih impulsa kod djece i adolescenata, čemu sve više i svjedočimo.

Agresivnost koja se prema psihoanalitičkoj teoriji može okrenuti prema unutra (autoagresija), te proizvesti poriv za uništenjem sebe, odnosno loših introjiciranih objekata, ili prema van (heteroagresija). Može se i sublimirati ili rješavati kroz druge mehanizme obrane i načine suočavanja sa stresom. Danas ima sve više poteškoća oko zbrinjavanja djece i adolescenata s mentalnim poremećajima kod kojih je u pitanju agresija.¹⁶

Suicidalnost kao oblik autoagresije, drugi je vodeći uzrok smrti u dobi od 12 do 18 godina prema istraživanju provedenom među srednjoškolcima u Sjedinjenim Američkim Državama.¹⁸ Maltretiranje u djetinjstvu, psihički poremećaji, deficit neurokognitivnog funkcioniranja i drugo, čimbenici su rizika povezani s pokušajima samoubojstva, samoubilačkom idejom i samoubojstvom.¹⁸ Uočena je i spolna nejednakost u suicidalnom ponašanju mladih. Djevojke, u usporedbi sa

svojim muškim kolegama, imaju veću vjerojatnost da će pokušati samoubojstvo i imati samoubilačku ideju, a dječaci imaju veću vjerojatnost da će i izvršiti samoubojstvo.¹⁹ Ukoliko gledamo psihička oboljenja, depresija rezultira najvećim postotkom suicida. Do 60% mladih u trenutku oduzimanja života patilo je od depresije, a 40-80% onih koji su pokušali suicid je u vremenu pokušaja patilo od depresivnog poremećaja. Do 85% osoba koje boluju od teškog depresivnog poremećaja ili distimije ima suicidalne ideje, 32% će pokušati počinuti suicid tijekom adolescencije ili u ranoj odrasloj dobi, 20% će suicid pokušati nekoliko puta, a od 2,5-7% njih će u tome i uspjeti.²⁰ Stopa suicidalnosti kod adolescenata nije dovoljno istražena, a u odrasloj populaciji je utvrđeno da je 40,8% bolesnika sa shizofrenijom pokušalo samoubojstvo barem jednom i da je 39,6% bolesnika sa shizofrenijom koji su pokušali samoubojstvo imalo ponavljajuće pokušaje samoubojstva.²¹ Oni s pokušajima samoubojstva imali su znatno dulje prosječno trajanje neliječene psihoze i veći ukupni broj hospitalizacija, u odnosu na one bez pokušaja samoubojstva.²¹ Prema nekim istraživanjima utvrđena je statistički značajna razlika u prisutnosti traumatičnih životnih događaja između osoba sa i bez pokušaja samoubojstva.²¹

Poremećaji jedenja predstavljaju javnozdravstveni problem sami za sebe, a dodatno još i njihove potencijalne posljedice i česti komorbiditeti kompliciraju epidemiološku situaciju i terapijske mogućnosti. U našoj sredini sve veći problem predstavljaju anoreksija i bulimija, te pretilost kod djece i adolescenata.

Istraživanja na području poremećaja jedenja govore da su velike razlike u prevalenciji tih poremećaja u različitim regijama svijeta.²² U usporedbi sa zapadnim zemljama poput Europe i SAD-a, ali i s Kinom i Japanom, postoji vrlo niska rasprostranjenost anoreksije u Latinskoj Americi i Africi, ali i među latinoamerikancima u SAD-u,²² dok stopa prevalencije anoreksije u Kini iznosi 1,05%, u Africi iznosi ispod 0,01%.²²

Što se tiče anksioznih poremećaja u djece i adolescenata, činjenica je da su multifaktorijalne etiologije, a studije ukazuju na prevalenciju između 9 i 32% tijekom djetinjstva i adolescencije, no nakon šeste godine češći su u djevojčica. Anksiozni poremećaji u djetinjstvu i adolescenciji manifestiraju se brojnim mentalnim, ponašajnim i somatskim simptomima, a anksioznost kao simptom može se vidjeti kod svih psihijatrijskih entiteta, te predstavlja rizik za doživotne psihijatrijske poremećaje.²³ Anksioznost, tj. tjeskoba, predstavlja na neki način vrata, tj. ulaz za manifestaciju različitih psihičkih poremećaja, a sama je jedan od najčešćih simptoma koji se u kliničkom radu mogu

vidjeti kod svih dijagnoza, kako kod djece i adolescenata, tako i kod odraslih. Daljnji problem vezan je za upotrebu psihofarmaka tipa anksiolitika u dječjoj i adolescentnoj dobi. Psihofarmaci predstavljaju jednu od najčešće prepisivanih lijekova kod odraslih, ali i za djecu i adolescente ispod 18 godina, u smislu anksiolitika kao lijekova za redukciju tjeskobe i liječenje anksioznosti, iako nisu odobreni prema legislativi Republike Hrvatske u toj indikaciji za maloljetnike.²⁵

U udžbeniku dječje i adolescentne psihijatrije prof. Begovca i suradnika iz 2021.²⁵ navode se epidemiološki podaci vezani uz učestalost anksioznih poremećaja iz svjetske literature, a u nedostatku domaćih izvora, pa se tako navodi opća učestalost od 9,4-11,4%, GAP 0,6-3,7%, separacijski anksiozni poremećaji 1-5%, specifične fobije 2-6%, socijalne fobije 0,9-4,6%, elektivni mutizam 0,8%.

Razmjere štetnog učinka na psihičko zdravlje pandemije uvidjet ćemo u nadolazećim godinama. Istraživanje kineskih znanstvenika pokazalo je da su u Kini adolescenti imali veću učestalost simptoma depresije tijekom pandemije COVID-19, od odraslih. Prema meta-analizi provedenoj prije COVID-19 pandemije, prevalencija simptoma depresije među kineskom djecom i adolescentima bila je 15,4%, a prevalenciju anksioznih poremećaja 6,06%. Istraživanje provedeno tijekom pandemije pokazalo je prevalencija simptoma depresije 43,7%, te anksioznosti 37,4%.²⁴

Rasprava

Epidemiološki podaci, podaci o čimbenicima rizika i prediktivnim čimbenicima u području psihopatologije dječje dobi u svijetu, zaostaju za podacima koji se odnose na epidemiologiju psihijatrijskih poremećaja u odrasloj dobi.²⁶ Poznavanje osnovnih epidemioloških pokazatelja u lokalnoj sredini, te usporedba istih sa zemljama u okruženju, neophodna je i radi planiranja i organizacije zdravstvene zaštite dječje i adolescentne psihijatrije, kako aktualno, tako i u budućnosti. Podaci koje imamo iz ovoga područja za Republiku Hrvatsku su skromni, na što upućuje i ovaj rad. Podaci iz literature u skladu su s opažanjima autora u kliničkoj praksi kada govorimo o psihičkom morbiditetu djece i adolescenata. Pratimo porast agresivnih impulsa i poremećaja ponašanja, što pada na teret šire društvene zajednice, te otežava funkcioniranje obiteljskih odnosa koji su temelj društva.^{27,28} Kliničko iskustvo autora i rezultati dostupnih istraživanja upućuju na to da se sve više djece javlja, ne samo s komorbiditetom, što se donekle očekuje, već i s nizom socijalnih problema, npr.

poteškoćama u funkcioniranju u školi i zajednici, pa je razvoj multimodalnog liječenja opravdan, ali nam nedostaje preventivni aspekt.^{25,29} Ponašanja koja su povezana s bolestima i poremećajima tipa ovisnosti su u porastu. Poremećaji raspoloženja su u porastu u svijetu kod odraslih, te se takav trend predviđa i vidi i u dječjoj i adolescentnoj dobi.²⁵ Poremećaji jedenja predstavljaju osobito kompleksni problem za dijagnostičko i terapijsko djelovanje unutar dječje i adolescentne psihijatrije i s obzirom na moguću tjelesnu ugroženost oboljelih, a porast pretilosti u našoj sredini predstavlja veliki stručni i znanstveni izazov, kako na preventivnoj razini, tako i terapijski i u okviru multimodalnog pristupa, te ga se povezuje i s povećanom incidencijom šećerne bolesti kod mladih.²⁵ Klinička praksa i podaci iz literature ukazuju na porast poremećaja ličnosti čiji se simptomatski početak može pratiti često već u dječjoj dobi, ali se do punoljetnosti kao takav ne klasificira, pa i nema istraživanja na tu temu u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji. Naposljetku, anksiozni poremećaji su najčešći poremećaji u dječjoj i adolescentnoj dobi, ali i u odraslih pacijenata, te takvi podaci upućuju na važnost u prevenciji istih, liječenju i rehabilitaciji, razumijevajući razvojni aspekt anksioznosti kod mladih. Porast psihijatrijskih poremećaja u populaciji djece i adolescenata u velikim krizama, ratovima, kao i u pandemiji COVID-19 je neminovan.³⁰

Specifičnost epidemiologije dječje i adolescentne dobi, osim malobrojnih istraživanja, predstavlja i činjenica vrlo čestog komorbiditeta koji tako otežava izučavanje incidencije i prevalencije, ali i dijagnostiku i terapijsku intervenciju.²⁵ Pozitivni čimbenik u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji vezan uz pojavnost polimorfne simptomatologije jest da se dio poremećaja javlja unutar nedovršenog razvoja, ali upravo zbog nedovršenog psihosomatskog, psihoseksualnog i socijalnog razvoja u toj dobi, postoji i dalje veliki potencijal zdravog razvoja, čak i kod djece koja su razvila poremećaj. Kod djece i adolescenata, kada su najčešće smetnje u pitanju (anksiozne smetnje) treba razlikovati normalnu, npr. signalnu anksioznost, kao i razvojnu anksioznost, od simptoma tjeskobe ili pojavnost nekog poremećaja. Na pojavu visoke prevalencije anksioznih smetnji kod djece i adolescenata utječe, osim bioloških čimbenika (npr. hereditet) i rani odnos majka-dijete, te odnos prema roditeljima i važnim figurama tijekom odrastanja, te niz socijalnih i psiholoških čimbenika u okolini, kao što je stres, uobičajeni, poput akademskog neuspjeha npr., ili stres uslijed prirodnih katastrofa ili ratova koji ruše osjećaj sigurnosti i predvidljivosti, te samopouzdanje, a stvara i egzistencijalnu ugroženost.^{30,31}

Kod anksioznih poremećaja djece i adolescenata važno je uočiti ženski spol kao čimbenik rizika, osobito u predadolescenciji i adolescenciji, te različitu incidenciju i prevalenciju pojedinih anksioznih poremećaja, pa se kod mlađe djece prema nekim autorima (2016.) češće javlja separacijski anksiozni poremećaj (2-12%), a kasnije socijalne fobije (1%) ili specifične fobije (3,3%), GAP (3-12%), OKP (1,9%), dok panični poremećaj zahvaća oko 0,7% mladih.³¹ Prema nekim autorima i nekim istraživanjima, prevalencija anksioznih stanja kod mladih može doseći i 24%.^{25,32} Stope prevalencije i incidencije nekad se prilagođavaju dobi i spolu, odnosno opisuju u odnosu na te parametre. Prema nekim istraživanjima, čak jedno od četvero djece razviti će neki mentalni poremećaj, najčešće iz grupe anksioznih poremećaja³² i ovo su podaci koji su sukladni i nekim domaćim istraživanjima vezano za, npr. nasilje nad djecom i među djecom koje ostavlja posljedice na mentalno zdravlje.³³

Utjecaj prirodnih katastrofa tipa potresa, koji je relevantan i u našoj sredini, tek je predmetom izučavanja,³⁴ a epidemiološke podatke na tu temu, vezano uz dječju psihijatriju u našoj sredini nismo našli.

Sukladno gore navedenom, rane intervencije u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji i multimodalni pristup s naglaskom na prevenciju, psihoedukaciju, psihoterapijski rad s djetetom i roditeljima i prema potrebi i farmakološko liječenje, predstavljaju imperativ uspješnoga liječenja i omogućavanja daljnjeg zdravog razvoje djece i mladih. Psihičko zdravlje djece i adolescenata jedan je od temelja razvoja zdravog društva i preduvjet zdrave, stabilne i sretne budućnosti neke zajednice.

Zaključak

Epidemiološka istraživanja u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji u domaćoj i svjetskoj stručnoj i znanstvenoj literaturi još uvijek su relativno skromna, iako se zapaža trend porasta istraživanja na tu temu. Istraživanja u ovom području i praćenje rezultata, neophodni su za planiranje učinkovite zdravstvene zaštite, kako preventivne, tako i kurativne, a posredno se ova pitanja odražavaju i na obrazovanje mladih, rehabilitaciju i uključenost u društvo, te zdravlje zajednice u cjelini. Prisutan je trend povećane incidencije i prevalencije nekih mentalnih smetnji kod djece i adolescenata. Situacije poput potresa, pandemije ili rata predstavljaju dodatni rizik za mentalno zdravlje navedene skupine.

Ovaj pregledni rad koji donosi prikaz nekih domaćih i stranih istraživanja u epidemiologiji psihičkih poremećaja kod djece i adolescenata pred-

stavlja stoga važan doprinos relativno malobrojnim statističkim preglednim podacima vezanim uz epidemiologiju u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji. Upućuje i na važnost do sada nedostatnih domaćih istraživanja u ovom području, tim više, jer se podaci stranih autora nekada i znatno razlikuju.

Mentalno zdravlje djece i adolescenata temelj je i ukupnoga zdravlja u zajednici. U vremenima koja su obilježena prirodnim katastrofama, pandemijom, potresima, ekonomskim krizama i ratovima, djeca i adolescenti predstavljaju vulnerabilnu skupinu za povećanu incidenciju psihičkih bolesti i poremećaja, pri čemu su se prevencija i rana multimodalna intervencija pokazale kao nužnost koja je vezana i uz bolju prognozu mentalnih poremećaja kod mladih.

Literatura

- Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, et al. Cross-national comparisons of the prevalence and correlates of mental disorders. *Bull. World Health Organ.* 2000;78:413-426.
- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21:718-779.
- https://www.who.int/mental_health/maternal-child/child_adolescent/en/. Datum pristupa: 05.01.2021.
- Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10. Medicinska naklada, Zagreb; 1994.
- Boričević Maršanić V, Zečević I, Paradžik Lj, Karapetrić Bolfan Lj. Probir i rana detekcija psihičkih odstupanja/poremećaja kod djece u predškolskim ustanovama i adolescenata u osnovnim školama Grada Zagreba – rezultati probnog projekta. *Soc psihijat.* 2017;45:169-186.
- Štrosar I, Rudan V, Kušević Z, et al. Influence of Attachment Dimensions and Perceived Parental Acceptance/Rejection on Conduct Disorder among Adolescent Patients. *Psychiatria Danubina* (prihvaćeno za tisak).
- Lesinskiene S, Girdzijauskienė S, Gintiliene G, et al. Epidemiological study of child and adolescent psychiatric disorders in Lithuania. *BMC Public Health.* 2018;18:548.
- Mathet F, Martin-Guehl C, Maurice-Tison S, Bouvard MP. Prevalence of depressive disorders in children and adolescents attending primary care. A survey with the Aquitaine Sentinelle Network. *Encephale.* 2003; 29: 391-400.
- Jurman J, Boričević Maršanić V, Paradžik Lj, Karapetrić Bolfan Lj, Javornik S. Ovisnost o internetu i video igrama. *Soc psihijat.* 2017; 45:36-42.
- Dodig D, Ricijaš N. Obilježja kockanja zagrebačkih adolescenata. *Ljetopis socijalnog rada.* 2011;18:103-125.
- Canals J, Hernández-Martínez C, Cosi S, Voltas N. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in Spanish school children. *J Anxiety Disorder.* 2012; 26:746-52.
- de Souza Vivan A, Rodrigues L, Wendt G, Giaretton Bicca M, Tusi Braga D, Volpato Cordioli A. Obsessive-compulsive symptoms and obsessive-compulsive disorder in adolescents: a population-based study. *Braz J Psychiatry.* 2014;36:111-8.
- Nemiah JC, Freyberger H, Sifneos PE. Alexithymia: a view of the psychosomatic process. *Modern Trends in Psychosomatic Medicine.* New York: Appleton-Century-Crofts, 1976;430-439.
- Lasser IM. A review of the alexithymia concept. *Psychosom Med.* 1981;43:531-43.
- Taylor GJ. Alexithymia: concept, measurement, and implications for treatment. *Am J Psychiatry.* 1984; 141:725-32.
- Kusević Z, Marusić K. The relationship between alexithymia and morbidity. *Lijec Vjesn.* 2014; 136: 44-8.
- Majić G. Funkcioniranje obitelji djeteta s recidivirajućom abdominalnom boli neorganskog porijekla [doktorski rad]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2011.
- Lindsey MA, Sheftall AH, Xiao Y, Joe S. Trends of Suicidal Behaviors Among High School Students in the United States: 1991-2017. *Pediatrics.* 2019;144: e20191187.
- Borges G, Nock MK, Haro Abad JM, et al. Twelve-month prevalence of and risk factors for suicide attempts in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *J Clin Psychiatry.* 2010;71: 1617-1628.
- Graovac M, Prica V. Rizični čimbenici kod samoubojstva adolescenata. *Medicina Flum.* 2014; 50:74-79.
- Aydın M, İlhan BC, Tekdemir R, Çökünlü Y, Erbasan V, Altınbaş K. Suicide attempts and related factors in schizophrenia patients. *Saudi Med J.* 2019;40:475-482.
- Herpertz-Dahlmann B, Dahmen B. Children in Need – Diagnostics, Epidemiology, Treatment and Outcome of Early Onset Anorexia Nervosa. *Nutrients.* 2019;11:1932.
- Creswell C, Waite P, Cooper PJ. Assessment and management of anxiety disorders in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2014;99:674-8.
- Zhou SJ, Zhang LG, Wang LL, et al. Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese adolescents during the outbreak of COVID-19. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020; 29:749-758.
- Begovac I, i sur. Dječja i adolescentna psihijatrija. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2021.
- Kušević Z, Vukušić H, Leročić G, Jokić-Begić N, Bencarić Z. Prevalence of chronic Posttraumatic Stress Disorder in Croatian war veterans. *Psychiatr Danub.* 1999;11:19-24.
- Kušević Z, Melša M. Agresivnost kod djece i adolescenata. *Socijalna psihijatrija.* 2017;45:105-116.

28. Kušević Z, Friščić T, Babić G, Vukelić Jurić D. Depresija u svjetlu nekih psihoanalitičkih teorija. *Socijalna psihijatrija*. 2020;48:72-103.
29. Kroflin K, Krstanović K, Kušević Z. How can we improve clinical outcome by understanding the inseparability of mind and body? *Medica Jadertina*. 2021;51:243-252.
30. Kušević Z. Postraumatski stresni poremećaj u veterana domovinskog rata adolescentne i mlađe odrasle dobi [magistarski rad]. Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2000.
31. Poljak M, Begić D. Anksiozni poremećaji u djece i adolescenata. *Socijalna psihijatrija*. 2016;44: 310-329.
32. Merikangas KR, Nakamura EF, Kesler RC. Epidemiology of mental disorders in children and adolescens. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11:7-20.
33. Buljan-Flander G, Čosić I. Nasilje među djecom. *Medix*. 2004;10:90-92.
34. Kušević Z, Krstanović K, Kroflin K. Some psychological, gastrointestinal and cardiovascular consequences of earthquakes. *Psychiatr Danub*. 2022;33:1248-53.

Possible Immunological Mechanisms in COVID-19 Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura

Mogući imunološki mehanizmi kod Covid-19 bolesnika s imunološkom trombocitopeničnom purpurom

Mohammad Bahadoram, Ali Saeedi-Boroujeni, Mohammad-Reza Mahmoudian-Sani*

Summary

Millions of people around the world were, or are still involved with COVID-19 due to infection with SARS-CoV-2. In addition to hallmark symptoms, thrombotic problems, lymphopenia, and thrombocytopenia have also been reported in COVID-19 patients, of which ITP is the most common and occurs in more than one-third of COVID-19 patients. Hyperinflammation, cytokine storms, and generally immune dysregulation in a percentage of patients develop the main consequences of diseases such as ALI, ARDS and multiple organ failure. Some of the important events in the immunopathogenesis of this disease are disruption of T-cell effector differentiation and the destructive role of Th17 lymphocytes, neutrophil function and inflammatory macrophages. NLRP3-inflammasome hyperactivity causes serious dysfunction of innate immune cells and, consequently, T lymphocytes in many inflammatory disorders, most notably in the COVID-19. A closer look at the immunopathogenesis of ITP and COVID-19 brings us to common ground. The purpose of this study was to review and summarize the findings of various studies on the immunopathogenesis of ITP and its possible causes in COVID-19. Finally, enhanced differentiation of Th17 and Th1, the cell death called as pyroptosis, hyperinflammation and dysfunction of inflammatory neutrophils and macrophages, and NLRP3-inflammasome hyperactivity are important factors in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. Further studies are needed to better understand immunopathogenesis and effective treatments for ITP, especially in inflammatory disorders.

Key words: COVID-19-SARS-CoV2; inflammasome; immune thrombocytopenic purpura; platelets; immune dysregulation

Sažetak

Diljem svijeta milijuni ljudi bili su, ili još uvijek jesu, zaraženi novom bolešću COVID-19, uzrokovanom infekcijom virusa SARS-CoV-2. Uz karakteristične simptome, kod ovih bolesnika prijavljeni su i trombotski problemi, te limfopenija i trombocitopenija, od kojih je imuna trombocitopenična purpura (ITP) najčešći problem i javlja se u više od jedne trećine pacijenata s COVID-19. Hiperinflamacija, citokinske oluje i općenito imunološka disregulacija u postotku bolesnika razvijaju glavne posljedice bolesti kao što su ALI, ARDS i višestruko zatajenje organa. Neki od važnih događaja u imunopatogenezi ove bolesti su poremećaj diferencijacije efektor T-stanica i destruktivna uloga TH17 limfocita, funkcija neutrofila i upalnih makrofaga. Hiperaktivnost NLRP3-inflamasoma uzrokuje ozbiljnu disfunkciju urođenih imunoloških stanica i, posljedično, T limfocita u mnogim upalnim poremećajima, ponajviše u COVID-19. Pažljiviji pogled na imunopatogenezu ITP-a i COVID-19 dovodi nas do zajedničkog stava. Svrha ove studije bila je pregledati i sažeti nalaze različitih studija o imunopatogenezi ITP-a i njegovim mogućim uzrocima u COVID-19. Konačno, pojačana diferencijacija Th17 i TH1, stanična smrt nazvana piroptoza, hiperinflamacija i disfunkcija upalnih neutrofila i makrofaga, te hiperaktivnost NLRP3-inflamazoma, važni su čimbenici u razvoju

* **Thalassemia and hemoglobinopathy research center, Research institute of health, Ahvaz Jundishapur University of medical sciences, Ahvaz, Iran (Mohammad Bahadoram; Assist. Prof. Mohammad-Reza Mahmoudian-Sani, MD); Ahvaz Jundishapur University of medical sciences, Ahvaz, Iran, Faculty of medicine, Department of immunology (Ali Saeedi-Boroujeni)**

Correspondence address / Adresa za dopisivanje: Mohammad-Reza Mahmoudian-Sani, Assistant professor of Molecular medicine school of medicine Ahvaz Jundishapur University of medical sciences, Ahvaz, Iran. E-mail: mohamadsani495@gmail.com

Received/Primiteno 2021-05-18; Revised/Ispravljeno 2022-02-05; Accepted/Prihvaćeno 2022-02-15

trombocitopenije u bolesnika s COVID-19. Potrebite su daljnje studije, kako bi se bolje razumjela imunopatogeneza i proveli učinkoviti tretmani za ITP, posebno kod upalnih poremećaja.

Ključne riječi: COVID-19-SARS-CoV2; inflamazom; imunološka trombocitopenična purpura; trombociti; imunološka disregulacija

Med Jad 2022;52(2):129-134

Introduction

Immune thrombocytopenia purpura (ITP) is an acquired disorder, diagnosed with the aid of only two criteria; 1- there should be only thrombocytopenia and other findings should be normal in complete blood count and peripheral blood slide, and 2- there should be no other clinical condition with manifestations similar to systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome, and chronic lymphoid leukemia; patients with the above conditions are considered to have secondary ITP.¹ Because the exact etiology of ITP is unclear, the diagnosis should be made by differentiating it from other types of thrombocytopenia, such as thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, microangiopathic hemolytic anemia, and heparin-induced thrombocytopenia.^{2,3} The etiology of ITP is unknown, but it appears to be due to genetic and acquired factors.^{1,4} The ITP is a common acquired bleeding disorder, with a higher prevalence among children than adults. The annual prevalence of ITP in adults was 22 per million people.⁵ There is no marked difference in the clinical signs of ITP among patients, although ITP may start acutely and suddenly, but in most cases, it has an insidious onset. Bleeding in symptomatic patients can range from mild petechiae and bruising to severe hemorrhage, and symptoms of bleeding from thrombocytopenia often occur as mucocutaneous bleeding.⁶ The clinical manifestations of thrombocytopenia are highly age-related; older patients may exhibit the symptoms of severe hemorrhage such as gastrointestinal bleeding and intracerebral hemorrhage due to conditions such as hypertension. There is no gold standard test to confirm definitively the ITP detection, and the diagnosis is made by ruling out other causes of thrombocytopenia.⁷ Only patients with severe thrombocytopenia (platelets less than 20,000) should be treated. The treatment usually involves prednisolone at a dose of 1 mg/kg BW/day. Steroids help prevent bleeding and reduce platelet destruction.⁸ Most ITP patients respond to prednisolone treatment within two weeks and the major response is within the first week of treatment. Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) infection was officially declared a pandemic on March 11, 2020, and is still a major global threat, spreading to more than 200 countries. Although the main clinical manifestations of

coronavirus disease 2019 (COVID-19) are respiratory problems, the range of disorders and clinical manifestations of this disease is extensively wide, and many cases of neurological, gastrointestinal, hepatic, and cardiac disorders have been reported to varying degrees.⁹ On the other hand, the occurrence of biological disorders and laboratory parameters such as elevated liver enzymes, increased creatinine, electrolyte imbalance, a huge increase in CRP and hyperinflammation associated with COVID-19 is very common.¹⁰

The ITP in the patients with COVID-19

According to meta-analyses, various hematological disorders including thrombotic problems, lymphopenia, and thrombocytopenia have been reported in COVID-19, of which the ITP is very common, affecting more than one-third of COVID-19 patients.¹¹ Due to the importance of this subject in this pandemic, this study aimed to discuss the possible mechanisms in the occurrence of COVID-19-dependent ITP. As mentioned, the ITP has been reported in a significant number of patients with COVID-19. Hyperinflammation caused by SARS-CoV-2, like SARS-CoV-1, causes endothelial dysfunction/injury. It should be noted that this injury, along with the generation of autoantibodies against platelets, also increases the risk of thromboembolic disorders and exacerbates thrombocytopenia. According to previous case reports, the severity of SARS-CoV-2-induced thrombocytopenia appears to be related to age and more anti-platelet autoantibodies are developed in the elderly. The clinical signs of ITP are variable, which can be asymptomatic or accompanied by mild mucocutaneous bleeding or life-threatening hemorrhages. Although the COVID-19-associated thrombocytopenia is usually mild, very severe hemorrhage has been reported in a small number of patients.^{2,12-14} Based on a study by Sabin et al. on SARS-CoV-2-induced ITP, no association was found between hemorrhage severity and COVID-19 severity. In another study, Sue Pavord et al. found a sharp drop in platelets in the patients with end-stage COVID-19 due to multiple organ failure.¹⁵ According to a study of COVID-19-associated thrombocytopenic cases, the complication was generally found in people with a history of thrombocytopenia or underlying diseases

such as carcinoma, rheumatism, cardiovascular diseases such as hypertension, heart failure, and metabolic diseases such as type II diabetes and dyslipidemia. Some patients also received chemotherapy and immunosuppressants. According to studies of COVID-19-associated thrombocytopenia cases, the most common clinical manifestations were epistaxis and mucosal hemorrhage, petechia and purpura, and occasionally hematuria or subarachnoid and intracerebral hemorrhage.^{2,11,16,17}

Immunopathogenesis of ITP

In the immunopathogenesis of ITP, there is a disorder in the T cell population so that this dysregulation develops autoantibodies against platelets and megakaryocytes, and the cytotoxic CD8+ T cells cause platelet and megakaryocyte lysis. These two mechanisms can occur parallelly or separately; thus, the induction of apoptosis in platelets or megakaryocytes and their subsequent phagocytosis by macrophages and dendritic cells increases platelet clearance and decreases platelet count.^{18,19} In the ITP, the CD4+ T cell imbalance also occurs in which the Th1/Th2 ratio increases in favor of the Th1 phenotype, and since Th1 is responsible for the response to intracellular pathogens, its overexpression can lead to autoimmune diseases. The CD4 cells are essential for the conversion of B cells to plasma cells, and this increase in the Th1 ratio causes the production of autoreactive B cells and the secretion of autoantibodies. The Th17 is another inflammatory T cell that is elevated in ITP, which in turn disrupts the Th1/Th2 ratio and increases autoantibodies.^{20,21} Another mechanism proposed in the ITP is to disrupt the proportion of cytotoxic CD8+ T cell subtypes, which induces platelet apoptosis and inhibits thrombopoiesis in megakaryocytes.²² The primary cause of these autoimmune responses is unclear and may be related to genetic and environmental factors. Infections with HIV, HCV, CMV, HSV, Ebola virus and EBV appear to induce secondary ITP. There have also been reports of thrombocytopenia due to SARS-CoV-1 infection, which was generally mild. Several possible mechanisms have been proposed for the development of ITP due to infection with viruses, which briefly include molecular mimicry of platelet membrane glycoproteins, direct attack on megakaryocytes, induction of apoptosis, and activation of inflammasomes in platelets.²³ Stimulation of platelet membrane glycoproteins by viruses induces CD4+ T cell-assisted B cell response, leading to the production of antibodies generally of the IgG type and against the GP IIb/IIIa receptor that target both viruses and

platelets. In addition, this molecular mimicry activates CD8+ T-cells, which directly causes platelet lysis.

Direct attack on megakaryocytes, and induction of apoptosis

Another possible mechanism for the development of ITP, such as that seen in HIV-associated thrombocytopenia, is the direct attack of the virus on megakaryocytes and the induction of apoptosis in them and reduced platelet production. The differentiation of the two mechanisms of platelet destruction or reduction due to the direct viral attack on the megakaryocyte can be predicted by measuring thrombopoietin level, which is the most important regulator of thrombopoiesis.^{24,25} A. Scaradavou evaluated the incidence of thrombocytopenia in HIV patients and monitored thrombopoietin levels, and found that the lower the plasma level of thrombopoietin, the more normal the mass of megakaryocytes in the bone marrow, and the predominant mechanism of ITP is platelet destruction, while the higher the level of thrombopoietin, the lower the mass of megakaryocytes and the predominant mechanisms are lower platelet production and bone failure.^{3,25}

NLRP3-inflammasome

The NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3)-inflammasome is a multiprotein complex with a key role in the detection of a variety of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs). The activation of the NLRP3-inflammasome results in an inflammatory cell death called pyroptosis, as well as the production of an active form of cytokines such as IL1beta and IL-18.^{26,27} Unlike the previous outlook, today one cannot imagine a boundary between innate and adaptive immune systems. In fact, one of the main tasks of the innate immune system is to regulate and shape adaptive immune system responses. Today, hyperactivity and dysregulation of inflammasome function, especially NLRP3-inflammasome, is recognized as a key mechanism in the immunopathogenesis of many inflammatory disorders such as neurodegenerative diseases, gout, and metabolic syndromes.²⁸

NLRP3-inflammasome and COVID-19

Based on extensive studies on beta-coronaviruses at the onset of COVID-19 outbreaks, cytokine storms occur significantly in COVID-19 patients due to NLRP3-inflammasome hyperactivity and dysregulation.^{29,30} A study by evaluating the effects of

inflammasome activation and pyroptosis in COVID-19 patients with lymphopenic liver reported that the inhibition of NLRP3-inflammasome and pyroptosis developed liver failure, thus highlighting their potential therapeutic targets in the treatment of COVID-19 patients.³¹ In a study, a single-cell mathematical model was developed to evaluate the pyroptosis caused by SARS-CoV-2 and the anti-inflammatory response to the drug Tranilast, the results of which showed a delay in the NLRP3-inflammasome formation via tranilast and thus a decrease in pyroptosis.³²

The inflammasome activation in the ITP

Studies have shown significant effects of NLRP3-inflammasome on the T-cell responses. A study clearly showed that the level of NLRP3 gene and protein expression in active ITP patients was significantly higher than that in healthy controls and ITP patients in remission. ASC and Caspase-1 as other major components of NLRP3-inflammasome also showed a higher expression in the active ITP group compared to the control group. NLRP3 and ASC expression had a significant correlation in the active ITP group, confirming the destructive role of NLRP3-inflammasome in the occurrence of ITP. Interestingly, the plasma IL-18 levels were higher in the active ITP patients compared with controls. On the other hand, this rate had returned to normal levels in the survived individuals. Overall, the findings of this study suggested that the NLRP3-inflammasome activation could be a potential mechanism in ITP immunopathogenesis.¹² A study reported an increase in NLRP3, NLRC4 and NLRP6-inflammasomes in patients with primary ITP.¹⁴ The association of increased HMGB1 as an early detection marker, especially in pediatric ITP, with NLRP3-inflammasome activation has been demonstrated.³³ In a study, the polymorphisms in a number of inflammation-related genes associated with ITP were examined. In addition to SNPs of genes associated with inflammation, the NLRP3 gene polymorphism was also studied. Although no significant association was observed in this study between most SNPs, the protective role of rs10499194 was reported in the ITP.³⁴ Another study showed that platelets regulate NLRP3-inflammasome activation and IL1-beta production in a variety of pathways, such as platelet-derived lipid mediators, purines, nucleic acids, and a large number of platelet-derived cytokines. Therefore, any abnormality in platelet count can be associated with NLRP3-inflammasome dysregulation.¹⁰ These studies are important due to the occurrence of

extensive cytopenia such as ITP in patients with COVID-19. Evidence of NLRP3-inflammasome hyperactivity and the occurrence of ITP in patients with COVID-19 and the results of previous studies underscore the need for further studies in this area in order to better understand the immunopathogenesis of COVID-19 and find more missing parts of the mysterious puzzle of this disease and eventually achieving more effective therapeutic interventions. One type of cell death is pyroptosis, which is caused by the activation of an inflammasome complex. Although the exact role of inflammasome involvement in the development of ITP is not fully understood, increased NLRP3-inflammasome expression in platelets and its associated inflammatory cytokines has been observed in patients with ITP and some other autoimmune diseases. Cell destruction by HIV and many other viruses is due to the activation of the inflammasome and the subsequent occurrence of pyroptosis.³⁵ Therefore, this protein complex could be one of the possible mechanisms of ITP development after viral infections such as SARS-CoV-2. In addition to establishing homeostasis in innate and acquired immune systems, the platelets play an active role in controlling infections and causing inflammatory reactions. In conditions such as sepsis, malaria, or infection with viruses such as HIV, the platelets have been shown to produce a chain of inflammatory responses by activating the inflammasomes (predominantly NLRP3 inflammasome).¹⁰ The platelet-secreted IL-1 β through the activation of IL-1R on endothelial cells causes the expression of VCAM-1 in endothelial cells and consequently increases their permeability and plasma leakage, which is primarily a defense reaction for the migration of neutrophils and immune cells, but the hyperactivity can lead to thrombocytopenia. The IL-18, also known as IFN- γ , is another important inflammatory cytokine; one of the effects of its overactivity is its increased proliferation and cytotoxic activity of CD8+ T-cells, which cause platelet or megakaryocyte lysis.²⁰ This cytokine can also change the Th1/Th2 ratio in favor of Th1. As previously stated in the pathogenesis of ITP, this imbalance is associated with autoreactive B cells and the secretion of autoantibodies. Therefore, the activation of inflammasome and related cytokines is necessary to control pathogens and as a protective effect, but their activity must be controlled and their overexpression leads to autoimmune complications. Studies to date have shown that SARS-CoV-2 is significantly able to activate the NLRP3-inflammasome^{29-31,36,37} and this may be a possible explanation for the occurrence of cytokine storm and Hyperinflammation in patients with COVID-19.

Management of ITP

The ITP management in patients with SARS-CoV-2 depends on the patient's underlying condition and the extent of platelet depletion. The first line of treatment for COVID-19-associated thrombocytopenia is the administration of intravenous immune globulin (IVIG, 1g/kg) combined with systemic corticosteroids such as prednisolone or dexamethasone.¹¹ To avoid the risk of secondary infection, it is best to keep the dose and duration of steroid treatment to a minimum and the taper should be started after a maximum of two weeks. More than 70% of patients respond well to first-line treatment, and a small percentage are resistant. The second-line treatment is the use of immunosuppressants such as rituximab or splenectomy. Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RAs), such as Eltrombopag, provoke the platelet production by stimulating thrombopoietin (TPO) receptors on megakaryocytes, but they are prescribed only when the patient does not respond well to any of the first- and second-line treatments due to the risk of thrombosis and increased liver enzymes.¹⁵ As mentioned earlier, there is a risk of thrombosis in patients with COVID-19; therefore, the balance between thrombosis and bleeding must be considered to select the appropriate treatment option for ITP, and the platelet transfusion should be performed alone or simultaneously with other treatments only if there is severe and life-threatening bleeding in the patient.^{15,38}

Conclusion

COVID-19 and the ITP are two diseases with very complex immunopathogenesis, and the immune response dysregulation and dysfunction are the key factors in both. Despite extensive studies, the complex puzzle of immunopathogenesis of both diseases still has many missing pieces. To date, various SARS-CoV-2-associated hematological disorders have been observed and reported among the clinical symptoms of this infection, the most important of which is thrombocytopenia affecting more than one third of hospitalized patients. The ITP is different from other types of thrombocytopenia and occurs due to an increased rate of platelet depletion or decreased platelet production in the bone marrow following immune responses. Co-occurrence of COVID-19 and ITP at a time when nearly 40 million people around the world are affected and there is still no clear vision for the development of a definitive vaccine and drug could be an opportunity to gain an accurate understanding of how these diseases occur. Accordingly, a greater focus on the cause of ITP risk during COVID-19 not only

helps to better understand immunopathogenesis and the effective treatment of COVID-19, but also provides a new perspective on the causes of ITP, especially in other inflammatory disorders similar to COVID-19. Unregulated immune responses, especially by T lymphocytes, are of the main mechanisms involved in the development of ITP. Reviewing and interpreting previous studies, we suggest that the pathological effects of NLRP3-inflammasome hyperactivity, such as Hyperinflammation through overproduction of interleukin-1 β and IL-18, pyroptosis, increased Th17 level and the destructive role of IL-17 and generally immune dysregulation, may be a justification for severe thrombocytopenia and lymphopenia in COVID-19 patients. More detailed studies, on the one hand, and a greater focus on the common denominators of ITP and COVID-19 immunopathogenesis and other severe inflammatory disorders, on the other hand, could establish a new approach to ITP treatment in the future.

Abbreviations

- Immune thrombocytopenia purpura (ITP)
- Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2)
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19)
- Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)
- Damage-associated molecular patterns (DAMPs)
- NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3)

References

1. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-21.
2. Lévesque V, Millaire É, Corsilli D, Rioux-Massé B, Carrier FM. Severe immune thrombocytopenic purpura in critical COVID-19: a case report. *Int J Hematol* 2020;112:746-750.
3. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen ACG. Emerging concepts in immune thrombocytopenia. *Front Immunol* 2018; 9:880.
4. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br Journal Hematol* 2006; 133:364-74.
5. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005;94:178-84.
6. Kayal L, Jayachandran S, Singh K. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Contemp Clin Dent* 2014;5:410-4.
7. Justiz Vaillant AA, Gupta N. ITP-Immune Thrombocytopenic Purpura. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2020.

8. Stasi R, Provan D, ed. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2004.
9. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106054.
10. Rolfes V, Ribeiro LS, Hawwari I, et al. Platelets fuel the inflammasome activation of innate immune cells. *Cell Rep* 2020;31:107615.
11. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med* 2020;19:1-11.
12. Qiao J, Liu Y, Li X, et al. Elevated expression of NLRP3 in patients with immune thrombocytopenia. *Immunol Res* 2016;64:431-7.
13. Hottz ED, Monteiro AP, Bozza FA, Bozza PT. Inflammasome in platelets: allying coagulation and inflammation in infectious and sterile diseases? *Mediators Inflamm* 2015;2015:435783.
14. Lv Y, Ruan G, Liu Y, et al. Aberrant expression of NLRP3, NLRC4 and NLRP6 inflammasomes in patients with primary immune thrombocytopenia. *Thrombo Res* 2019;176:101-3.
15. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol* 2020;189:1038-43.
16. Humbert S, Razanamahery J, Payet-Revest C, Bouiller K, Chirouze C. COVID-19 as a cause of immune thrombocytopenia. *Med Mal Infecti* 2020;50:459-60.
17. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Eng J Med* 2020;382:e43.
18. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017;6:16.
19. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol* 2018;9:880.
20. Ji X, Zhang L, Peng J, Hou M. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol* 2014;7:72.
21. Takahashi N, Saitoh T, Gotoh N, et al. The cytokine polymorphisms affecting Th1/Th2 increase the susceptibility to, and severity of, chronic ITP. *BMC Immunol* 2017;18:26.
22. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol* 2018;9:880.
23. Franchini M, Veneri D, Lippi G. Thrombocytopenia and infections. *Expert Rev Hematol*. 2017;10:99-106.
24. Bolton-Maggs P. The management of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Paedtr* 2002;12:298-303.
25. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002;16:73-76.
26. Kelley N, Jeltama D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci* 2019;20:3328.
27. de Zoete MR, Palm NW, Zhu S, Flavell RA. Inflammasomes. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6:a016287-a.
28. Yang Y, Wang H, Kouadir M, Song H, Shi F. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. *Cell Death Dis* 2019;10:128.
29. Bertocchi I, Foglietta F, Collotta D, et al. The hidden role of NLRP3 inflammasome in obesity-related COVID-19 exacerbations: lessons for drug repurposing. *Br J Pharmacol* 2020;177:4921-30.
30. van den Berg DF, Te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 inflammasome dysregulated. *Front Immunol* 2020;11:1580.
31. Kroemer A, Khan K, Plassmeyer M, et al. Inflammasome activation and pyroptosis in lymphopenic liver patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:1258-62.
32. Hamis SJ, Macfarlane FR. A single-cell mathematical model of SARS-CoV-2 induced pyroptosis and the anti-inflammatory response to the drug tranilast. *arXiv preprint arXiv:200804172*. 2020.
33. Wang R, Cao Q, Bai ST, Wang L, Sheng GY. Potential role and mechanism for high mobility group box1 in childhood chronic immune thrombocytopenia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23:10931-41.
34. Li J, Ma S, Shao L, et al. Inflammation-related gene polymorphisms associated with primary immune thrombocytopenia. *Front Immunol* 2017;8:744.
35. Doitsh G, Galloway NL, Geng X, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature* 2014;505:509-14.
36. Theobald SJ, Simonis A, Kreer C, et al. The SARS-CoV-2 spike protein primes inflammasome-mediated interleukin-1-beta secretion in COVID-19 patient-derived macrophages. *Preprint*. 2020;1-14.
37. Freeman TL, Swartz TH. Targeting the NLRP3 inflammasome in severe COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:1518.
38. Kewan T, Almhana F, Schwartzman L, Daw H, Haddad A. COVID-19 patient with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Lab Hematol* 2020;42:e260-e262.

Važnost primjene fizikalne terapije u skrbi za trudnice

The Importance of Physical Therapy in the Care for Pregnant Women

Filip Petković, Sonja Iža, Ines Ivanković *

Sažetak

Uvod: Trudnoća donosi mnogobrojne promjene na organizam žene, te se intenzitet promjena mijenja ovisno o razdoblju trudnoće u kojem se žena nalazi. Upravo fizioterapeut svojim intervencijama utječe na poboljšanje funkcije i olakšavanje tih promjena.

Postupci: Prikupljeni su podaci iz medicinske literature, odnosno knjiga u tiskanom i elektronskom izdanju, te iz znanstveno-medicinskih baza podataka Scopus, PubMed/Medline na engleskom jeziku, te CROSB i Hrčak za časopise na hrvatskom jeziku.

Prikaz teme: Trudnoća utječe na promjenu respiratornog, kardiovaskularnog i mišićno-koštanog sustava, što može dovesti do pojave boli, pogoršanja funkcije, anksioznosti i depresije trudnice. Fizioterapeut pravilnom procjenom i fizioterapijskom intervencijom utječe na poboljšani ishod i tijek poroda primjenom individualizirane tjelevoježbe, čime se utječe na tjelesnu težinu majke i postiže pozitivan učinak na kliničku sliku djeteta pri rođenju, te se sprječavaju neke moguće komplikacije u zdravlju djeteta.

Zaključak: Za zdravlje majke i djeteta u trudnoći i pri porodu bitno je pravilnim fizioterapijskim intervencijama koje uključuju tjelesno vježbanje, procjenu muskulature i dijastaze, pravilnu prehranu i edukaciju, utjecati na kompletno psihofizičko zdravlje trudnice.

Ključne riječi: fizikalna terapija, trudnička skrb, tjelesna aktivnost, trudnoća, vježbanje

Summary

Introduction: Pregnancy brings many changes to a woman's body. The intensity of changes depends on the period of pregnancy of a woman. It is the physiotherapist who influences the improvement of the function and facilitates these changes with his interventions.

Procedure: Data from medical literature were collected. The literature includes a book in printed and electronic edition, as well as scientific and medical databases such as Scopus, PubMed/Medline in English and CROSB and Hrčak in Croatian.

Overview: Pregnancy affects the change of the respiratory, cardiovascular and musculoskeletal system, which can lead to pain, worsening of function, anxiety and depression of expecting mothers. The right treatment and proper intervention of the physical therapist can improve pregnancy and childbirth if personalized exercises are applied. That can affect women's body mass and it has a useful effect on the child's clinical reading at birth, and can also prevent likely complications in the child's health that can happen in the future.

Conclusion: For the health of both mother and child, during pregnancy and in childbirth, it is important to affect the entire psychological and physical health of pregnant women with proper physiotherapeutic interventions that include physical exercise, proper nutrition and education.

Key words: exercise, maternity care, physical activity, physical therapy, pregnancy

Med Jad 2022;52(2):135-142

* Sveučilište „Josip Juraj Strossmayer“ u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo (Filip Petković, mag. physioth.), Kineziološki fakultet (Sonja Iža, mag. physioth.); Veleučilište „Lavoslav Ružička“ u Vukovaru (Ines Ivanković, dipl. physioth.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Filip Petković, mag. physioth., Osječka ulica 2, 31 302 Kneževo, Hrvatska
e-mail: filip.petkovic4444@gmail.com

Primljeno/Received 2021-12-16; Ispravljeno/Revised 2022-01-26; Prihvaćeno/Accepted 2022-02-17

Uvod

Trudnoća, kao što je poznato, najčešće traje deset lunarnih mjeseci, odnosno 40 tjedana ili 280 dana. Usljed trudnoće dolazi do većeg broja značajnih promjena u organizmu žene, a intenzitet promjena razlikuje se ovisno o razdoblju trudnoće u kojemu se trudnica nalazi. S obzirom na intenzitet promjena u ženinom tijelu, to jest razdoblje trudnoće u kojem se nalazi, nužno je da žena u skladu s tim uvodi i promjene u načinu života.¹

Promjene u načinu života, između ostaloga, odnose se i na tjelesnu aktivnost, odnosno vrstu i količinu tjelesne aktivnosti koja se preporučuje za ženu u određenom razdoblju trudnoće. Naravno, ograničenja i propisi za tjelesnu aktivnost i vježbanje u trudnoći, najblaži su u prvom tromjesečju trudnoće, a postrožavaju se kako trudnoća napreduje prema porodu. Upravo tjelesna aktivnosti i vježbanje čine i jednu od glavnih sastavnica fizikalne terapije, kako za sveukupnu populaciju, tako i za trudnice.²

Općepoznate su dobrobiti redovne tjelovježbe na zdravlje, pa bi stoga bilo idealno steći zdravu naviku za prakticiranje redovne tjelesne aktivnosti za vrijeme trudnoće, ali isto tako usvojiti taj stil života i nastaviti sa sličnim aktivnostima i nakon trudnoće. Ovo se prvenstveno tiče žena koje vode sjedilački način života, jer takvim stilom znatno povećavaju rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Istraživanja su pokazala da i prethodno neaktivna zdrava trudnica, koja ima jednoplodnu trudnoću, može prakticirati tjelovježbu i trening umjerenog intenziteta do isteka gestacijske dobi, te da to neće uzrokovati štetne posljedice, niti majci, niti fetusu. Pozitivne strane tjelovježbe trenutno se prepoznaju i primjenjuju za prevenciju i kontrolu gestacijske šećerne bolesti. Ukoliko trudnica ima neku ginekološku ili medicinsku komplikaciju, ni to ne znači da ju se u svakom slučaju mora i treba isključiti iz tjelesnog vježbanja. Tada je potrebno program tjelovježbe individualizirati i ciljano usmjeriti prema prevenciji negativnih posljedica umanjene aktivnosti, naravno ukoliko će to stanje trudnice i fetusa dopustiti. Navedeni i slični programi treninga i tjelovježbe mogu se provoditi isključivo u okviru zdravstvene ustanove, zbog svakodnevnog praćenja stanja trudnice i fetusa, te određivanja vrste i intenziteta aktivnosti. Kako bi bilo koja aktivnost bila sigurna za trudnice i fetus, važno je da program tjelovježbe bude vođen od strane fizioterapeuta s potrebnim perinatološkim znanjima, kako bi se prepoznale apsolutne kontraindikacije aerobnog vježbanja tijekom trudnoće. Vježbanje je važno individualno prilagoditi, ukoliko postoje relativne kontraindikacije, ili ga je potrebno odmah prekinuti

ukoliko postoje znakovi ugroženosti za samu trudnoću, koji će se također navesti u nastavku rada. Temeljem tih znanja fizioterapeut može procijeniti, preporučiti i planirati različite vrste tjelesnih aktivnosti u trudnoći kod uobičajene populacije, to jest trudnica, ali i kod specifične populacije kao što su profesionalne i rekreativne sportašice, žene s kroničnim bolestima, kao što su pretilosti ili dijabetes.³

Važnost primjene fizikalne terapije u skrbi za trudnice, a ponajprije provođenje tjelesne aktivnosti i programa vježbi, pokazalo je tijekom vremena brojne dobrobiti i pozitivne učinke. Najznačajniji pozitivni učinci tjelesne aktivnosti u trudnoći, koja se provodi po svim propisima i pod stručnim nadzorom, uključuju: smanjen rizik za nastanak komplikacija trudnoće, osiguranu bolju kontrolu tjelesne težine i glikemije, smanjenje svakodnevnih nelagoda trudnoće (zatvor, smetnje mokrenja, jutarnje mučnine, varikozne vene), olakšani porod, te smanjenje simptoma depresije i neuroze tijekom trudnoće.⁴

Materijali i metode

Podaci za ovaj rad prikupljeni su iz literature, to jest knjiga iz fonda knjižnice Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo u Osijeku, te iz različitih znanstveno-medicinskih članaka, koji su pretraživani od studenoga 2021. do kraja prosinca 2021. godine. Baze podataka koje su pretraživane su Scopus i PubMed/Medline, za članke i časopise na engleskom jeziku, te CROSBİ (Hrvatska znanstvena bibliografija) i Hrčak za znanstvene članke i časopise na hrvatskom jeziku. Kriteriji isključenja i uključivanja pronađenih članaka za izradu ovoga rada odnosili su se na vrijeme publiciranja članaka od 1990. do 2021. godine, jezik na kojem su napisani (hrvatski i engleski jezik), te s obzirom na područje na koje se odnose ključne riječi po kojima su i pretraživani. Više od polovine odabranih i citiranih članaka i radova odnosi se područje primjene fizikalne terapije u skrbi za trudnice. Ključne riječi po kojima smo pretraživali literaturu po bazama podataka na hrvatskome jeziku su: trudnoća, fizikalna terapija, vježbanje, tjelesna aktivnost i skrb za trudnice. Ključne riječi za pretragu članaka na engleskom jeziku bile su: pregnancy, physical therapy, exercise, physical activity i care for pregnant women. Pretraživajući baze podataka po ključnim riječima, te kriterijima jezika i vremena objave, pronađeno je ukupno 62 znanstvena članka od kojih je, s obzirom na navedene kriterije isključenja i uključivanja, za ovaj rad iskorišteno njih 31.

Fiziološke promjene žene i fetusa u trudnoći

Ulaskom žene u razdoblje trudnoće događaju se značajne promjene cjelokupnog ženinog tijela i organskih sustava. U nastavku će se prikazati kako se na trudnoću prilagođavaju tjelesni sustavi važni za tjelesnu aktivnost, to jest prilagodbe kardiovaskularnog, respiratornog i mišićno-koštanog sustava, ali i promjene koje se događaju konzumacijom hrane i regulacijom tjelesne temperature.

Prilagodbe kardiovaskularnog sustava na trudnoću

U pogledu kardiovaskularnog sustava, najznačajnije promjene uočljive su u hemodinamici trudnice. Događa se povećanje volumena krvi, srčanoga ritma, udarnog i minutnog volumena srca i smanjenje sustavnog vaskularnog otpora. Na sredini trudnoće minutni volumen srca je 30-50% veći nego što je bio prije trudnoće. Veći broj istraživanja pokazao je da se udarni volumen trudnice poveća za 10 % do kraja prvog tromjesečja, a otkucaji srca trudnice se do kraja drugog i trećeg tromjesečja povećaju za 20 %. Srednji arterijski tlak trudnice smanji se za 5-10 mmHg do sredine drugog tromjesečja, a nakon toga se postupno vraća na vrijednosti od prije trudnoće. Važno je osvijestiti ove promjene, kako bi se osigurale cirkulatorne rezerve koje su nužne za opskrbu majke i fetusa kisikom i hranjivim tvarima tijekom vježbe i odmora. Važan čimbenik čini i položaj tijela, a posebice se to odnosi na supinirani položaj tijela i na mirno stajanje tijekom prvog tromjesečja. Supinirani položaj tijela tijekom odmora i vježbanja poslije prvog tromjesečja može izazvati relativnu opstrukciju venskog povrata i smanjenje minutnog volumena. Isto tako, minutni volumen može se smanjiti učestalim i dugotrajnim mirnim stajanjem.⁵

Prilagodbe respiratornog sustava na trudnoću

Prilagodbe respiratornog sustava na trudnoću uključuju: povećanje minutnog volumena disanja za 50% (što je više izraženo u prvom tromjesečju, u odnosu na treće), te povećanje potrošnje kisika za 10-20%. Aerobno vježbanje u trudnoći uvijek je bilo predmet rasprave. Maternica je uvećana i pritišće ošit, a samim time izazvan je pojačan rad respiracijskih mišića trudnice, a tome se pribraja i prethodno navedena povećana potrošnja kisika. Sve to rezultirati će time da će trudnice imati smanjenu mogućnosti nadoknade kisika pri aerobnom vježbanju. Iz tih spoznaja valja zaključiti da, ukoliko se aerobni trening s trudnicama i provodi, on mora biti stručno nadziran i

vođen, te posebno prilagođenog opterećenja i intenziteta.⁶

Prilagodbe mišićno-koštanog sustava na trudnoću

Promjene koje se tiču anatomije i fiziologije koje je uzrokovala trudnoća mogu imati utjecaja i na mišićno-koštani sustav, dok aktivnost traje, ali i za vrijeme mirovanja. Povećanjem tjelesne težine trudnice, povećava se i iznos sile koja djeluje na njezine zglobove, posebice prilikom aktivnosti kada je povećanje sile na zglobove kukova i koljena moguće čak i do 100%. Uslijed povećanja sila na zglobove u toj količini, razvoj patologije, kao što je primjerice osteoartritis, moguće je kod prethodno nestabilnih zglobova. Uslijed povećanja težine rastućeg fetusa, dolazi do povećanja same maternice, događa se i narušavanje držanja, odnosno posture trudnice. Poremećena postura uzrokuje poremećaj ravnoteže i balansa, što može rezultirati češćim padovima. Kao posljedica posturalne prilagodbe na povećanu tjelesnu težinu trudnice, javlja se i povećana incidencija križobolje od čak 50%. Od brojnih hormonalnih promjena u trudnoći, za mišićno-koštani sustav treba istaknuti važnost povećanog lučenja estrogena i relaksina. Navedena hormonska promjena utječe na povećanu labavost ligamenata, što rezultira povećanim rizikom za ozljede ligamenata i zglobova kod trudnica.⁷

U određenim istraživanjima mjerila se aktivnost maternice tijekom tjelesnoga rada u zadnjih 7 do 8 tjedana trudnoće i zabilježene su minimalne ili nikakve aktivnosti maternice. Isto tako, ispitivala se povezanost vježbanja s kontrakcijama maternice, a rezultati su pokazali da su to najčešće kontrakcije iznimno niskog intenziteta.⁸

Prehrana u trudnoći

Često se može čuti kako je uravnotežena prehrana i dovoljan unos tekućine ključ zdrave i uspješne trudnoće. Postoji i razlika u energetske potrebama i vrsti namirnica kod trudnica koje se bave fizičkom aktivnošću i kod onih koje se njome ne bave. Trudnice koje su fizički aktivne mogu broj kalorija na dan povećati i više od trenutno preporučenih 300. Pravilnom perinatalnom prehranom osigurava se idealan unos hranjivih tvari koje su važan čimbenik zdravlja trudnice i ploda, te je kvalitetnom prehranom moguće utjecati i na smanjenje mogućnosti javljanja poremećaja kod djece. Adekvatan unos minerala važan je za održavanje zdravlja organizma.^{9,10,11}

Termoregulacijska kontrola u trudnoći

Bazalni metabolizam uzrok je stvaranja topline tijela iznad uobičajenih vrijednosti u trudnoći. Tijekom vježbanja produkcija topline u tijelu povećava se, i to proporcionalno s povećanjem intenziteta vježbi. Srčano – krvožilni sustav pod posebnim je opterećenjem tijekom trudnoće zbog većih metaboličkih zahtjeva i povećane topline tijela. Kod žena koje nisu trudne, a vježbaju aerobno u temperaturno povoljnoj sredini, temperatura tijela rasti će za 1,5 stupanj u prvih pola sata vježbanja. U narednih pola sata temperatura tijela doživjeti će svoj vrhunac ukoliko su vježbe nastavljene istim intenzitetom. Znojenje i povećanje provodljivosti krvožilnog sustava od centra prema periferiji omogućavaju dobru ravnotežu između produkcije i disperzije nakupljenog viška topline. Termoregulacijski proces tijekom vježbanja kod trudnica može se narušiti nedovoljnom hidratacijom, jer se narušava volumen krvi trudnica. Trening trudnica u pregrijanim prostorijama uzrokuje povećano znojenje, što posljedično može dovesti i do dehidracije, a tjelesna temperatura trudnice će i dalje rasti. Temperatura fetusa za jedan je stupanj viša od temperature majke, što znači da je povišena tjelesna temperatura kod majke izrazito rizična za fetus, no nema dokaza da je povremena hipertermija tijekom tjelesnog vježbanja štetna za plod.¹²

Važnost za praksu fizioterapije

Utjecaj tjelesnog vježbanja na probleme lokomotornog sustava u trudnica

Meta-analiza Benjamina i suradnika iz 2014. godine uključivala je osam studija s ukupno 336 žena tijekom pre i postnatalnog razdoblja. Studije su obuhvaćale prikaze slučajeva, sve do randomiziranog kontroliranog ispitivanja, te su sve one uključivale neki oblik vježbanja, većinom za jačanje trbušnih mišića. Dokazi koji su bili dostupni pokazali su da je tjelesna aktivnost u prenatalnom razdoblju smanjila dijastazu za 35%. Pregledani radovi imali su vrlo malo kvalitetne literature i bili su loše kvalitete. Na temelju svih studija zaključak je kako nespecifične vježbe mogu, ali i ne moraju pomoći kod dijastaze u pre i postnatalnom razdoblju.¹³

Nikolovska i suradnici ističu kako više od jedne trećine žena doživi nenamjeran (nehotični) gubitak urina (urinarna inkontinencija) u drugom i trećem tromjesečju trudnoće, a kodoko jedne trećine trudnica mokraća curi u prva tri mjeseca nakon poroda. Urinarna inkontinencija (UI) povećava se tijekom trudnoće i nastavlja u postporođajnom razdoblju. Keglove

vježbe, također poznate kao trening mišića dna zdjelice (PFMT), obično preporučuju zdravstveni radnici tijekom trudnoće i nakon rođenja, zbog sprječavanja i liječenja inkontinencije. Mišići se jačaju i održavaju jakim uz redoviti PFMT.¹⁴

Retrospektivna studija Wadhwa i suradnika pokazala je da redovite antenatalne vježbe, uključujući jogu, rezultiraju boljim ishodima vezanim uz tijek trudnoće. Ovi rezultati su posebno pokazali da trudnice trebaju biti aktivne tijekom cijele trudnoće i slijediti program vježbanja pod nadzorom koji uključuje jogu, osim ako nije kontraindicirana.¹⁵

Utjecaj tjelesnog vježbanja na porod

Istraživanjima je utvrđeno da je kod tjelesno aktivnih žena i prije i tijekom trudnoće, došlo do manjeg rasta tjelesne mase, te je time došlo i do lakšeg poroda.^{16,17,18,19}

Vaginalni porod najbolji je završetak trudnoće za majku i novorođenče. Studija El Shamy i Abd el Fatah za cilj je imala procijeniti utjecaj kratkoročnih antenatalnih vježbi mišića dna zdjelice (PFM) na način porođaja žene. Istraživanje je obavljeno na 20 zdravih trudnica u dobi između 20 i 25 godina. Iste su nasumično raspoređene u jednu od dvije skupine: intervencijsku skupinu (n = 10) ili kontrolnu skupinu (n = 10). Snaga PFM-a mjerena je pritiskom vaginalnog stiskanja na 20 i 36 WG, a ishode porođaja procjenjivao je istražitelj iz matične knjige rođenih nakon poroda. Rezultati su pokazali kako je došlo je do značajne promjene srednje snage PFM-a na 36 WG ($p < 0,05$). Uočena je značajna korelacija između snage PFM-a na 36 WG i načina porođaja (vaginalni porod: $r = 0,58$, $p < 0,05$; porod carskim rezom: $r = -0,49$, $p < 0,05$). Rezultati istraživanja pokazuju kako je vježbanje PFM sigurna i jeftina strategija za povećanje stope vaginalnog poroda.^{20,21}

Utjecaj tjelesnog vježbanja u trudnoći na fetus

Trenutna istraživanja pokazuju kako nema značajnih negativnih utjecaja vježbanja na fetus. Ono što je poznato jest da za vrijeme hipoksije fetus aktivira zaštitne mehanizme, te da dolazi do podizanja krvnog tlaka i ubrzanog rada srca fetusa. Tim fiziološkim prilagodbama potiče se prijenos kisika i smanjuje količina ugljičnog dioksida u posteljici. Ako bi se fetus zadržao dulje vrijeme u stanju hipoksije, moguća posljedica je smanjeni rast fetusa, no međutim trenutno nema nikakvih podataka koji pokazuju korelaciju vježbanja i pojave hipoksije kod fetusa. Uloga posteljice je prijenos kisika i ugljikovog dioksida među majkom i fetusom.²²

Rast se pokazao većim kod tjelesno aktivnih trudnica, što je također dovelo do poboljšanog funkcionalnog kapaciteta posteljice i samim time i do poboljšane opskrbe fetusa krvlju tijekom aktivnosti.²³

Djeca tjelesno aktivnih žena prije i za vrijeme trudnoće u prosjeku su 320 do 400 grama lakša od djece žena koje nisu vježbale.²⁴

Isto tako, djeca fizički aktivnih žena imala su i niži postotak masti u tijelu.²⁵

Utjecaj vježbanja majke na otkucaje srca fetusa

Učinak vježbanja majke na otkucaje srca fetusa je već neko vrijeme tema nekih rasprava. Do danas nije bilo kvalitativnih istraživanja o učinku trudničkoga vježbanja na fetalne otkucaje srca i protok krvi u pupčanoj vrpici i maternici, uspoređujući intenzitet vježbanja, trajanje, volumen ili vrstu, kako bi se utvrdilo postoje li specifične vježbe koje bi mogle rezultirati abnormalnim otkucajem srca fetusa. Trenutačne međunarodne smjernice potiču sve trudnice da budu tjelesno aktivne, izuzev onih s ozbiljnim kontraindikacijama.²⁶

Najnovija istraživanja pokazala su u prosjeku povećanje od 6 otkucaja po minuti kod fetusa u akutnom trudničkom vježbanju koje je trajalo do 20 minuta po prestanku vježbanja. Broj fetusa koji su imali tahikardiju ili bradikardiju bio je nizak. Iako bradikardija može ukazati na fetalni distress, pokazalo se da je prisutna bradikardija tijekom vježbanja bila prolazna i klinički irelevantna.^{27,28}

Isto tako, protok krvi u pupčanoj vrpici i maternici, bio je minimalno promijenjen ili nepromijenjen. Slične mjere zabilježene su i u kroničnom vježbanju i treningu. Ovime se može doći do zaključka kako trudničko vježbanje nije povezano s kliničkim relevantnim promjenama otkucaja srca ili promjenama u krvnoj opskrbi i toku maternice i pupčane vrpce. Jedina neistražena “zapreka” vježbanju ostaju dugotrajne vježbe ili one s maksimalnim intenzitetom.^{29,30,31}

1996. godine provedeno je istraživanje koje je pratilo sto djece čije su majke bile tjelesno aktivne tijekom trudnoće, te kontrolnu skupinu žena koje nisu bile tjelesno aktivne tijekom trudnoće. Nakon jedne godine nije evidentirana značajna razlika u visini, težini i ostalim mjerenjima među djecom, no djeca tjelesno aktivnih majki ostvarila su bolje rezultate na standardiziranom testu razvoja, a i test mentalnih sposobnosti uglavnom je dao bolje rezultate. Nakon pet godina ponovljena su mjerenja na dvadesetak djece uključenih u istraživanje u različitim grupama, a rezultati su pokazali da su djeca tjelesno aktivnih majki rađala s manje masnog

tkiva, a također su imala i manje masnog tkiva u organizmu u postotku.^{27,28}

Utjecaj vježbanja majke na porođajnu težinu djeteta

Postoji zabrinutost od toga da trudničko vježbanje negativno utječe na razvoj fetusa u smislu dinamike protoka krvi i porođajne težine djeteta, ali ta je bojazan po sadašnjoj literaturi neutemeljena. Nekoliko istraživanja pokazalo je (spomenuto u prethodnom poglavlju) kako cirkulacija i protok krvi kod fetusa nisu značajno promijenjeni umjerenom tjelesnom aktivnošću.^{30,31}

Isto tako, porođajna težina djeteta nije bila znatno drugačija u usporedbi žena koje su bile tjelesno aktivne i onih koje to nisu bile. Utjecaji redovnog vježbanja su smanjenje krivulje rasta porođajne težine i same porođajne težine, ali i manji postotak masnoga tkiva novorođenčeta.²⁶

Ipak, nekoliko istraživanja je pokazalo kako žene koje su tjelesno aktivnije imaju manji rizik od rađanja djece koja imaju povećanu porođajnu težinu. Isto tako, vježbanje tijekom trudnoće ne povećava rizik od toga da dijete pri porodu ima smanjenu tjelesnu težinu.^{32,33,34}

Time se dolazi do zaključka da je čak 95 tisuća djece moglo biti rođeno s manjom porođajnom težinom. Također, djeca rođena s većom porođajnom težinom imaju veće šanse od razvoja kroničnih bolesti i pretilosti kasnije u životu.^{35,36}

Što se majke tiče, vježbanje u trudnoći smanjuje tjelesnu težinu u prosjeku od 1.1 kilogram i 20% su manje šanse da rodi carskim rezom. S druge strane, prekomjerna tjelesna težina majke dovodi do negativnih posljedica za dijete u djetinjstvu, kao što su: hipertenzija, povećana tjelesna težina i BMI, povećani opseg struka i povećani upalni procesi u tijelu. Logično je onda pretpostaviti kako trudničko vježbanje smanjuje tjelesnu težinu majke i ima pozitivan učinak na kliničku sliku djeteta pri rođenju i sprječava neke moguće buduće komplikacije u zdravlju djeteta.³⁷

Fizioterapijska procjena trudnice

Važno je uzeti detaljnu anamnezu i sve moguće rizike kod prvog dolaska trudnice. Ovisno o težini kontraindikacija, trudnice se usmjerava na prilagođeni program vježbanja. Važno je znati da se komplikacije i kontraindikacije mogu razviti bez obzira na prethodno dobru kliničku sliku i anamnezu. Osim anamneze i mogućih kontraindikacija, poželjno je znati razinu tjelesne aktivnosti trudnice i njezin način života. Tjelesna aktivnost trudnice uključuje razinu aktivnosti kojom se bavila prije trudnoće i razinu

tjelesne aktivnosti tijekom trudnoće. Jedan od pouzdanijih načina (osim anamneze) za uzimanje podataka o tjelesnoj sposobnosti i kondiciji trudnice je davanje upitnika. Upitnici su se pokazali pouzdanima i daju dobar uvid o tjelesnom statusu trudnice. Jedan od njih je *Physical Activity Readiness Medical Examination for Pregnancy* (PARmed-X). To je vodič za procjenu zdravstvenoga stanja trudnice prije započinjanja vježbi, ali daje procjenu i o propisivanju vježbi, zdravstvenim i prehrambenim navikama i sigurnosti vježbi za trudnice. Također postoji *Pregnancy Physical Activity Questionnaire* (PPAQ), koji daje uvid u stanje trudnice u trenutačnom trimestru. Procjenjuje sedentarnu, laganu, umjerenu i težu aktivnost, vezano uz sve aspekte života kao što su: rad u kućanstvu, posao, tjelesna aktivnost itd. Sastoji se od 3 pitanja koja daju odgovor o datumu ispunjavanja testa, datumu posljednje menstruacije i datumu poroda. Ostalih 33 pitanja odnose se na vrstu tjelesne aktivnosti i napora provedenih u različitim situacijama.^{38,39,40}

Tijekom fizioterapeutske procjene izvode se testovi koji su specifični za lokomotornu procjenu, a to je test za procjenu dijastaze mišića *rectus abdominis*.⁴¹

Dijastaza je zapravo odvajanje mišića prednje trbušne stijenke duž linije alba, te se na taj način i procjenjuje duž linije alba.⁴²

Fizioterapijski modaliteti i trudnoća

Većina trudnica osjeti bolove u lumbalnom dijelu kralježnice ili zdjeličnu bol, u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće. Osim usmjerenosti na adekvatne načine provedbe fizioterapijskih vježbi i njihove učinke na smanjenje bolova, fizioterapija se kao struka koristi i različitim fizikalnim modalitetima koji mogu upotpuniti cjelokupan fizioterapijski proces u svrhu poboljšanja i optimizacije ishoda terapije. Jedan od takvih modaliteta je transkutana elektroneurostimulacija ili TENS. Premda je literatura vezana za njegove učinke još uvijek oskudna, postoji nekoliko studija koje govore da je TENS sigurna metoda za analgeziju kod populacije trudnica, jer nema nikakvih nuspojava koje su karakteristične za farmakološke načine analgezije s kojima je TENS bio uspoređivan.⁴³

U jednom istraživanju uspoređivali su se učinci mobilizacijskih tehnika sakroilijakalnog zgloba u odnosu na učinke terapije TENS-om, te je utvrđeno da su oba načina vrlo učinkovita u smanjenju zdjeličnih bolova uzrokovanih trudnoćom, ali je ipak tehnika mobilizacije sakroilijakalnog zgloba nadmašila učinke TENS-a u smislu poboljšanja stanja trudnica.⁴⁴ Zbog lakoće primjene niskih troškova korištenja i jednostavnosti, TENS se smatra vrlo efikasnim

elektroterapijskim modalitetom u liječenju bolnosti kod trudnica s bolovima u lumbalnom dijelu kralježnice, što je u skladu s prethodno navedenim i uspoređenim rezultatima istraživanja.⁴⁵

Osim za navedene tegobe, u ranijim stadijima trudnoće javljaju se mučnine, vrtoglavice i povraćanje, pri čemu akupunkturni TENS može biti efikasna fizioterapijska metoda za redukciju povraćanja i smirivanje mučnine.⁴⁶

Osim lumbalne i zdjelične bolnosti, u trudnoći se mogu razviti antenatalna depresija i anksioznost. Meta-analiza Smitha i autora istraživala je učinke masaže, svjetlosne terapije i akupunktura na prijevorođajnu depresiju i anksioznost, koja sugerira da se navedeni modaliteti mogu koristiti kao komplementarne metode redukcije depresije i anksioznosti, ali se jednako tako sugerira i provedba opsežnijih istraživanja s većim uzorkom i boljom metodologijom istraživanja o navedenim učincima istih, iako se mogu preporučiti trudnicama s rizikom od antenatalne depresije i anksioznosti kao komplementarne metode liječenja.⁴⁷

Akupunktura se također smatra učinkovitom u navedenom liječenju lumbopelvične boli u trudnoći, te osim što ima analgetski učinak, dolazi i do smanjenja onesposobljenosti koja je uvjetovana navedenim bolovima, te je stoga preporučljiva za trudnice.⁴⁸

Hidroterapija također ima vrlo blagotvorne učinke na bolove u lumbalnom djelu kralježnice s obzirom na termičke učinke vode, a značajno je to što je za dobar rezultat i ishod liječenja dovoljno provoditi hidroterapiju samo jednom tjedno.⁴⁹

Zaključak

Trudnoća donosi mnogobrojne promjene na organizam trudnice, te se stoga žena u tom razdoblju treba najviše brinuti za svoje zdravlje i zdravlje fetusa. Upravo tjelesna aktivnost omogućuju prevenciju nastanka oboljenja trudnice i fetusa uzrokovanih lošim životnim navikama. Uloga fizioterapeuta jest edukacija i pravilna procjena mišićne mase, te dijastaze trudnice, čime se dobije kvalitetna slika o stanju, te se prema tome može postupati, kako bi se ženi, što je više moguće, olakšala trudnoća i porod, ali i poboljšalo psiho-fizičko stanje. Fizioterapijske intervencije primjenjuju se s namjerom da se smanje bolovi, nelagoda, depresija i anksioznost, čime se izravno utječe na poboljšanje zdravlja majke i fetusa.

Literatura

1. Talbolt L, Maclennan K. Physiology of pregnancy. *Anaesth Intensive Care Med* 2016;17:341-5.
2. Thomson JL, Tussing-Humphreys LM, Goodman MH, Olender SE. Physical activity changes during pregnancy in a comparative impact trial. *Am J Health Behav* 2016;40:685-696.
3. Gregg VH, Ferguson JE. Exercise in pregnancy. *Clin Sports Med* 2017;36:741-752.
4. Cid M, Gonzalez M. Potential Benefits of physical activity during pregnancy for the reduction of gestational diabetes prevalence and oxidative stress. *Early Hum Dev* 2016;94:57-62.
5. Troiano NH. Physiologic and hemodynamic changes during pregnancy. *AACN Adv Crit Care* 2018;29:273-283.
6. Izcki-Balserak B, Keenan BT, Corbitt C, Staley B, Perlis M, Pien GW. Changes in sleep characteristics and breathing parameters during sleep in early and late pregnancy. *J Clin Sleep Med* 2018;14:1161-8.
7. Glinkowski WM, Tomasik P, Walesiak K, et al. Posture and low back pain during pregnancy – 3D study. *Ginekol Pol* 2016; 87:575-580.
8. Grisso JA, Main DM, Chiu G, Synder ES, Holmes JH. Effects of physical activity and life-style factors on uterine contraction frequency. *Am J Perinatol* 1992;9: 489-492.
9. Kominiarek M, Rajan P. Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation, *Med Clin North Am* 2016;100:1199-1215.
10. Blažok T. Procjena prehrambenih navika u trudnica tijekom i prije trudnoće [Završni rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnoški fakultet 2014.
11. Myatt L, Thornburg KL. Effects of Prenatal Nutrition and the Role of the Placenta in Health and Disease. *Methods Mol Biol* 2018;1735:19-46.
12. Edwards MJ. Review: Hyperthermia and fever during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:507-16
13. Santos-Rocha R, Corrales Gutiérrez I, Szumilewicz A, Pajaujiene S. Exercise Testing and Prescription for Pregnant Women. U: Santos-Rocha i sur. *Exercise and Sporting Activity During Pregnancy* Springer. Cham: Springer 2019;183-231.
14. Tung RC, Towfigh S. Diagnostic techniques for diastasis recti. *Hernia* 2021;25:915-919.
15. Benjamin DR, Van de Water ATM, Peiris CL. Effects of exercise on diastasis of the rectus abdominis muscle in the antenatal and postnatal periods: a systematic review. *Physiotherapy* 2014;100:1-8.
16. Chiarello CM, Falzone LA, McCaslin KE, Patel MN, Ulery KR. The effects of an exercise program on diastasis recti abdominis in pregnant women. *J Womens Health Phys Therap* 2005;29:11-16.
17. Nikolovska L, Stojanova N, Spasov M. Role of Kegel exercises during pregnancy and after childbirth. 2021.
18. Wadhwa Y, Alghadir AH, Iqbal ZA. Effect of antenatal exercises, including yoga, on the course of labor, delivery and pregnancy: A retrospective study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17.15:5274.
19. Sánchez-Polán M, Franco E, Silva-José C, et al. Exercise during pregnancy and prenatal depression: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2021;12:640024.
20. McDonald SM, Isler C, Haven K, et al. Moderate intensity aerobic exercise during pregnancy and 1-month infant Morphometry. *Birth Defects Res* 2021; 113:238-247.
21. Colson A, Sonveaux P, Debiève F, Sferruzzi-Perri AN. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Hum Reprod Update* 2021;27:531-569.
22. Jaffar A, Mohd Sidik S, Foo CN, Muhammad NA, Abdul Manaf R, Suhaili N. Preliminary Effectiveness of mHealth App-Based Pelvic Floor Muscle Training among Pregnant Women to Improve Their Exercise Adherence: A Pilot Randomised Control Trial. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:2332.
23. Barakat R. An exercise program throughout pregnancy: Barakat model. *Birth Defects Res* 2021;113:218-226.
24. El-Shamy FF, Abd el Fatah E. Effect of antenatal pelvic floor muscle exercise on mode of delivery: a randomized controlled trial. *Integr Med Int* 2017;4: 187-197.
25. Di Mascio D, Magro-Malosso ER, Saccone G, Marhefka GD & Berghella V. Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:561-571.
26. Rajabi A, Maharlouei N, Rezaianzadeh A, et al. Physical activities (exercises or chores) during pregnancy and mode of delivery in nulliparous women: A prospective cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018;57:18-22.
27. Koren G, Ornoy A. The role of the placenta in drug transport and fetal drug exposure. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:373-385.
28. Matanović L. Utjecaj perinatalne hipoksije na razvoj mozga, te dugoročne posljedice na ponašanje, emocije i kogniciju [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Fakultet hrvatskih studija; 2021.
29. Kubler JM, Clifton VL, Moholdt T, Beetham KS. The effects of exercise during pregnancy on placental composition: A systematic review and meta-analysis. *Placenta* 2021;117:39-46.
30. Clapp JF, Capeless EL. Neonatal morphometrics following endurance exercise during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1805-1811.
31. Dobson KL, da Silva DF, Dervis S, Mohammad S, Nagpal TS, Adamo KB. Physical activity and gestational weight gain predict physiological and perceptual responses to exercise during pregnancy. *Birth Defects Res* 2021;113:276-286.

32. Clapp JF. Morphometric and neurodevelopmental outcome at five years of age of the offspring of women who continue to exercise throughout pregnancy. *J Pediatr* 1996;129:856-863
33. Intveld E, Cooper S, van Kessel G. The Effect of Aquatic Physiotherapy on Low Back Pain in Pregnant Women. *Int J Aquatic Res Educ* 2010;4:5-7.
34. Skow RJ, Davenport MH, Mottola MF, et al. Effects of prenatal exercise on fetal heart rate, umbilical and uterine blood flow: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2019;53:124-133.
35. Sletten J, Cornelissen G, Assmus J, Kiserud T, Albrechtsen S, Kessler J. Maternal exercise, season and sex modify the daily fetal heart rate rhythm. *Acta Physiol (Oxf)* 2018;224:e13093.
36. Perales M, Mateos S, Vargas M, Sanz I, Lucia A, Barakat R. Fetal and maternal heart rate responses to exercise in pregnant women. A randomized Controlled Trial. *Arch Med Deporte* 2015;32:361-367.
37. Farpour-Lambert NJ, Ells LJ, Martinez de Tejada B, Scott C. Obesity and weight gain in pregnancy and postpartum: an evidence review of lifestyle interventions to inform maternal and child health policies. *Front Endocrinol* 2018;9:546.
38. Ruchat SM, Mottola MF, Skow RJ, et al. Effectiveness of exercise interventions in the prevention of excessive gestational weight gain and postpartum weight retention: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018;52:1347-1356.
39. Merkaš M. Uloga primalje u antenatalnoj zaštiti [Diplomski rad]. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija; 2021.
40. Mašić P. Distocija ramena u porođaju [Magistarski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2020.
41. Hinman SK, Smith KB, Quillen DM, Smith MS. Exercise in pregnancy: a clinical review. *Sports health* 2015;7:527-531.
42. Wiebe HW, Boulé NG, Chari R, Davenport MH. The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:1185-1194.
43. Vargas-Terrones M, Nagpal, TS, Barakat R. Impact of exercise during pregnancy on gestational weight gain and birth weight: an overview. *Braz J Phys Ther* 2019;23:164-169.
44. Quittan M, Billy W, Crevena R, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in Patients with Pregnancy-Induced Low Back Pain and/or Pelvic Girdle Pain. *Phys Med Rehab Kuror* 2016;26:91-95.
45. Slesha Maulik V. Sacroiliac Joint Mobilisation versus Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Pregnancy Induced Posterior Pelvic Pain – A Randomised Clinical Trial. *J Clin Diagn Res* 2018; 12:4-7.
46. Anuradhra Mishra G. Management of Lowback in Pregnancy with Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation – A Prospective Study. *Nat J Med Dent Sci* 2019;7:645-648.
47. Shital Babruwan G, Sureshkumar T. Effect of Accu Tens with Accu Band on Nausea, Vomiting, Retching and Quality of Life in Early Pregnancy. *Indian J Physiother Occup Ther* 2020;14:233-238.
48. Smith CA, Shewamene Z, Galbally M, Schmied V, Dahlehn H. The effect of complementary medicines and therapies on maternal anxiety and depression in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019;245:428-439.
49. Wedenberg K, Moen B, Norling A. A prospective randomized study comparing acupuncture with physiotherapy for low-back and pelvic pain in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:331-335.

Azatioprin u liječenju bolesnika s ulceroznim kolitisom

Azathioprine in the treatment of patients with ulcerative colitis

Franjo Barun, Dražen Zekanović, Neven Ljubičić*

Sažetak

Ulcerozni kolitis kronična je upalna bolest za koju su karakteristične ulceracije sluznice debeloga crijeva i klinički tijek obilježen razdobljima remisije i relapsa bolesti. Klinički se ulcerozni kolitis najčešće očituje učestalim sluzavo-krvavim proljevima. Azatioprin je tiopurin koji imunosupresiju postiže putem svojih aktivnih metabolita. Oni potiču apoptozu T-limfocita, te, inkorporirajući se u replicirajući lanac DNA i blokirajući de novo sintezu purina, smanjuju njihovu proliferaciju. Mjerenjem aktivnosti tiopurin S-metiltransferaze i praćenjem metabolita tiopurina, uspješno se postiže optimizacija terapije. Time se poboljšava klinička djelotvornost liječenja, te sprječava neuspjeh liječenja uzrokovan štetnim nuspojavama azatioprina. Unatoč pretpostavkama da će u budućnosti, zbog razvoja učinkovitijih i sigurnijih lijekova, uloga tiopurina u liječenju bolesnika s ulceroznim kolitisom biti ograničenija, azatioprin i dalje ostaje neizostavan lijek u liječenju bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Ključne riječi: ulcerozni kolitis, azatioprin, tiopurini, tiopurin S-metiltransferaza

Summary

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease characterized by ulcerative lesions of the colon mucosa and clinical course characterized by periods of remissions and relapses. The most common clinical symptom of ulcerative colitis is frequent bloody diarrhea usually accompanied by mucus. Azathioprine is a thiopurine which achieves immunosuppression through its active metabolites. They induce apoptosis of T-lymphocytes and, by incorporating into the replicating DNA chain and blocking de novo purine synthesis, reduce its proliferation. The measurement of *thiopurine S-methyltransferase* together with thiopurine metabolites monitoring successfully lead to therapy optimization. Thus, improving clinical effectiveness of the therapy and preventing management failure from adverse effects. Despite assumptions that in future, due to the intensive development of more effective and safer medicaments, the role of thiopurines in the treatment of patients with ulcerative colitis will be more restricted, azathioprine still remains an unavoidable medicament in the treatment of patients with ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis, azathioprine, thiopurines, *thiopurine S-methyltransferase*

Med Jad 2022;52(2):143-153

Uvod

Ulcerozni kolitis (UC) kronična je upalna bolest crijeva nepoznate etiologije koju dominantno karakteriziraju ulceracije sluznice debeloga crijeva.¹ Najčešće

se javlja u dobroj starosnoj skupini od 15 do 30 godina.² Klinički se ulcerozni kolitis najčešće očituje učestalim sluzavo-krvavim proljevima, a klinički tijek bolesti u većine je bolesnika obilježen razdobljima relapsa i remisije bolesti.³

* **Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“**, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju (Franjo Barun, dr. med.; prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med.); **Sveučilište u Zadru**, Odjel za zdravstvene studije i **Opća bolnica Zadar**, Služba za interne bolesti (izv. prof. dr.sc. Dražen Zekanović, dr. med.); **Medicinski i stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med., Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Vinogradska 29, 10000 Zagreb. E-mail: neven.ljubicic@kbcsm.hr

Primljeno/Received 2022-03-11; Ispravljeno/Revised 2022-03-26; Prihvaćeno/Accepted 2022-04-26

Metode

Kao izvor informacija za ovaj članak korišteno je trideset publikacija objavljenih tijekom proteklih trideset godina (u razdoblju od 1992. - 2022.). Relevantne publikacije pronađene su pretraživanjem baze podataka PubMed po barem jednoj od ključnih riječi: ulcerozni kolitis, azatioprin, tiopurini, tiopurin S-metiltransferaza.

Suvremena farmakoterapija ulceroznog kolitisa

Izbor medikamentnog liječenja ovisi o proširenosti i težini, odnosno aktivnosti bolesti, stanju bolesnika, odgovoru na prethodnu terapiju, te pridruženosti drugih bolesti.^{4,5} Valja napomenuti da se u posljednjih nekoliko desetljeća liječenje bolesnika s ulceroznim

kolitisom znatno promijenilo. Cilj liječenja više nije postizanje samo kliničke remisije, već i cijeljenje sluznice uz postizanje histološke remisije bolesti.^{6,7} U usporedbi s uporabom tiopurina, primjena tzv. bioloških lijekova i malih molekula pokazala se učinkovitijom i sigurnijom u dugoročnom liječenju bolesnika s umjerenim do teškim UC-om. Primjerice, sigurnosni profil vedolizumaba i ustekinumaba pokazao se boljim od sigurnosnog profila tiopurina. Zbog sve učestalije primjene novih terapijskih opcija u liječenju bolesnika s UC-om, postavlja se pitanje gdje je mjesto tradicionalnih imunomodulatora poput azatioprina (AZA) ili 6-merkatopurina u liječenju bolesnika s UC-om.⁷

Lijekovi koje danas koristimo u liječenju bolesnika s ulceroznim kolitisom prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Lijekovi koji se koriste u liječenju bolesnika s UC-om i njihovi mehanizmi djelovanja.⁸

Table 1 *Drugs used in the treatment of patients with ulcerative colitis and their mechanisms of action.*⁸

Skupina lijekova <i>Drug category</i>	Mehanizam djelovanja <i>Mechanism of action</i>	
Aminosalicilati <i>Aminosalicylates</i>	Protuupalno djelovanje: <i>Anti-inflammatory activity:</i>	<ul style="list-style-type: none"> – inhibicija sinteze prostaglandina <i>inhibition of the production of prostaglandins</i> – hvatanje slobodnih radikala <i>free radical trapping</i> – inhibicija ekspresije NF-κB <i>inhibition of NF-κB expression</i> – PPAR-γ agonisti <i>PPAR-γ agonists</i>
Kortikosteroidi <i>Corticosteroids</i>	Protuupalno djelovanje <i>Anti-inflammatory activity</i> Imunosupresivno djelovanje: <i>Immunosuppressive activity:</i>	<ul style="list-style-type: none"> – inhibicija proliferacije T-limfocita <i>inhibit proliferation of T-cells</i>
Tiopurini <i>Thiopurines</i>	Imunosupresivno djelovanje: <i>Immunosuppressive activity:</i>	<ul style="list-style-type: none"> – antimetaboličko djelovanje: inhibicija proliferacije T-limfocita blokiranjem replikacije DNA <i>anti-metabolic activity: inhibition of the proliferation of the T-cells by blocking DNA replication</i> – proapoptičko djelovanje: indukcija apoptoze T-limfocita inhibiranjem Rac 1 (mala GTPaza) <i>pro-apoptotic activity: induction of T-cell apoptosis by inhibiting the Rac 1 (a small GTPase)</i> – inhibicija <i>de novo</i> sinteze purina <i>inhibition of de novo purine synthesis</i>
Inhibitori kalcineurina <i>Calcineurin inhibitors</i>	Imunosupresivno djelovanje: <i>Immunosuppressive activity:</i>	<ul style="list-style-type: none"> – inhibicija aktivacije T-limfocita <i>inhibition of T-cell activation</i> – inhibicija kalcineurina i regulacija naniže ekspresije IL-2 <i>inhibition of calcineurin and down-regulation of IL-2 expression</i>

TNF- α antagonisti <i>TNF-α blockers</i>	Imunosupresivno djelovanje: <i>Immunosuppressive activity:</i>	– blokiranje TNF- α , NF- κ B, MAPK i inhibicija aktivacije imunskih stanica <i>TNF-α, NF-κB, and MAPK blocking and inhibition of immune cell activation</i> – inhibicija otpuštanja proinflammatory citokina <i>inhibition of the release of pro-inflammatory cytokines</i>
Antagonisti adhezijskih molekula <i>Adhesion molecules antagonists</i>	Imunosupresivno djelovanje: <i>Immunosuppressive activity:</i>	– inhibicija vezanja integrinskih molekula eksprimiranih na T-limfocitima za MAdCAM-1 adhezijsku molekulu na vaskularnom endotelu <i>inhibition of the binding of integrin molecules expressed on T-cells with MAdCAM-1 adhesion molecule present on the vascular endothelium</i>

Od lijekova koji su u fazi kliničkih ispitivanja, treba spomenuti IL23p19 antagoniste poput brazikumaba i mirkizumaba, specifične i selektivne inhibitore Janus kinaze, poput filgotiniba i upadacitiniba, anti-integrinske lijekove poput etrolizumaba, te modulatore sfingozin-1-fosfat receptora, kao što su ozanimod, te etrasimod.⁷

Klinički učinci tiopurina

Azatioprin, konvencionalni tiopurin, predlijevak je koji se u organizmu neenzimatskim putem, uz pomoć biogenih tiola, kao što je glutation, pretvara u merkaptopurin. Merkaptopurin se u organizmu može metabolizirati trima kompetitivnim putevima: ksantin-oksidadom ili aldehyd oksidadom u tiouričnu kiselinu, metilacijom tiopurin S-metiltransferazom (TPMT) u inaktivni metabolit metilmerkaptopurin (MeMP), te nizom enzimatskih reakcija u metabolički aktivne tiogvaninske nukleotide (TGN).⁹ Prilikom replikacije DNA, inkorporirajući se u novostvoreni lanac DNA, oni zaustavljaju njezinu daljnju replikaciju, te na taj način sprječavaju proliferaciju brzodijelećih stanica, poput aktiviranih T-limfocita.^{9,10} Osim blokirajući replikaciju DNA, tiogvaninski nukleotidi smanjuju proliferaciju T-limfocita blokirajući *de novo* sintezu purina koji su potrebni za sintezu DNA i RNA. Oni također potiču apoptozu T-limfocita, te na taj način dodatno pojačavaju imunosupresijski učinak azatioprina.¹¹

Azatioprin i 6-merkaptopurin dva su najčešće korištena tiopurina u liječenju bolesnika s upalnom bolesti crijeva (IBD), a time i UC-a. Zbog sporog početka djelovanja, uočljivi učinci njihova djelovanja nastaju tek nakon 12-17 tjedana njihove kontinuirane primjene. Zbog navedenoga, tiopurini imaju specifičnu ulogu u liječenju bolesnika s upalnom bolesti crijeva, a to je ponajprije održavanje dugotrajne remisije.¹²

Naširoko korišteni tiopurini često su povezani s brojnim neželjenim učincima, a razumijevanje farma-

kogenetike i metaboličkog puta tiopurina može pomoći u individualnoj optimizaciji terapije, te posljedičnom postizanju veće sigurnosti i učinkovitosti liječenja.¹² Većina istraživača smatra da je uputno prekinuti terapiju tiopurinima najdulje nakon 5 godina. Liječenje u trajanju duljem od 4 godine pokazalo se čimbenikom rizika za pojavu nemelanomskih karcinoma kože ili limfoma, posebice u bolesnika starijih od 50 godina. Također, postoji povezanost između dugotrajne uporabe tiopurina, posebice tiogvanina i nodularne hiperplazije. Valja napomenuti da postoje dobri sigurnosni podaci o primjeni tiopurina u trudnoći i u razdoblju oko začeća.⁹

Učinkovitost tiopurina kao monoterapije u indukciji remisije

Malo je randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja koja pokazuju učinkovitost tiopurina kao monoterapije u indukciji remisije bolesti.⁷ Gisbert i suradnici¹³ metaanalizom su analizirali kliničke studije koje su dominantno uključivale bolesnike s glukokortikoid-zavisnim ili refraktornim tipom UC-a. Prema rezultatima navedene metaanalize, značajnije razlike u učinkovitosti između tiopurina i aminosalicilata, odnosno tiopurina i placeba u indukciji remisije, nije bilo. Valja napomenuti da je veliko ograničenje ove metaanalize bilo to što je u istraživanje bio uključen relativno mali broj bolesnika.

Učinkovitost tiopurina kao monoterapije u održavanju remisije

Premda tiopurini kao monoterapija nisu dokazano učinkoviti u postizanju remisije bolesti, više je ponajprije iskustvenih dokaza koji podupiru uporabu tiopurina kao terapije izbora u svrhu održavanja remisije u bolesnika u kojih je izostao ili se s vremenom smanjio povoljan terapijski učinak aminosalicilata, kao i u bolesnika s glukokortikoid-

ovisnim UC-om.⁷ Timmer i suradnici¹⁴ proveli su zbirnu analizu nekoliko istraživanja kojom je utvrđeno da je učinkovitost azatioprina znatno veća od učinkovitosti placeba u održavanju remisije, bez ili uz ograničenu primjenu glukokortikoida. Prema istraživanju Mate-Jimenez i suradnika,¹⁵ primjena 6-merkaptopurina pokazala se učinkovitijom u održavanju remisije od sulfasalazina. Pugliese i suradnici¹⁶ proveli su istraživanje nad bolesnicima s UC-om, pri čemu je medijan praćenja bio 36 mjeseci. Rezultati istraživanja pokazali su da je u gotovo 60% bolesnika postignuto cijeljenje sluznice, a u više od polovine postignuta klinička remisija bolesti bez primjene glukokortikoida. Prema retrospektivnom kohortnom istraživanju koje

su proveli Eriksson i suradnici,¹⁷ bolesnici koji su tolerirali tiopurine više od 12 mjeseci, imali su manji rizik od kolektomije, hospitalizacije, potrebe za korištenjem TNF- α antagonista i progresije bolesti. Prestanak korištenja azatioprina povezuje se s visokom stopom recidiva bolesti.⁷ Istraživanjima Hawthornea i suradnika,¹⁸ te Cassinotija i suradnika,¹⁹ dokazano je da je azatioprin korišten kao terapija održavanja remisije u bolesnika s UC-om, koristan najmanje dvije godine. Autori smatraju da ovdje navedeni podaci govore u prilog korištenja tiopurina kao terapije održavanja remisije.⁷

Podaci vezani uz navedena istraživanja prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Istraživanja vezana uz primjenu tiopurina kao monoterapije u održavanju remisije u bolesnika s UC-om.¹⁴⁻¹⁹

Table 2 Studies related to the use of thiopurine as monotherapy in maintaining remission in patients with UC.¹⁴⁻¹⁹

Autor, godina <i>Author, year</i>	Vrsta istraživanja <i>Study design</i>	Cilj <i>Objective</i>	Broj uključenih ispitanika <i>Number of patients included</i>	Rezultati istraživanja <i>Main study findings</i>	Zaključak <i>Conclusion</i>
Timmer et al. 2016.	Sistemski pregled literature	Procijeniti učinkovitost AZA-a u održavanju remisije u UC-u.	232 (4 studije)	45% (51/115) bolesnika koji su primali AZA nije uspjelo održati remisiju, u usporedbi s 65% (76/117) bolesnika koji su primali placebo.	AZA se pokazao znatno boljim naspram placeba u održavanju remisije.
<i>Timmer et al. 2016</i>	<i>Systematic literature review</i>	<i>To assess the effectiveness of AZA for maintenance of remission in UC.</i>	<i>232 (4 studies)</i>	<i>45% (51/115) of patients in the AZA group failed to maintain remission compared to 65% (76/117) of patients receiving placebo.</i>	<i>AZA was significantly superior to placebo for maintenance of remission.</i>
Sood et al. 2003.	Randomizirani kontrolirani klinički pokus	Usporediti učinkovitost azatioprina i sulfasalazina u održavanju remisije u teškom UC-u.	25	58% (7/12) bolesnika liječenih AZA-om nije uspjelo održati remisiju u usporedbi s 38% (5/13) liječenih sulfasalazinom.	Stopa recidiva UC-a veća je u bolesnika liječenih AZA-om u svrhu održavanja remisije, nego u bolesnika liječenih sulfasalazinom.
<i>Sood et al 2003</i>	<i>Randomised controlled trial</i>	<i>To compare effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in maintenance of remission in severe UC.</i>	<i>25</i>	<i>58% (7/12) of AZA patients failed to maintain remission compared to 38% (5/13) of sulfasalazine patients.</i>	<i>The relapse rate of UC is higher in patients treated with AZA for maintenance of remission than in patients treated with sulfasalazine.</i>

Matejime- nez et al. 2000.	Randomi- zirani kontrolirani klinički pokus	Usporediti učinkovitost 6-merkaptopurina i 5- aminosalicilata u održa- vanju remisije u UC-u.	22	50% (7/14) bolesnika liječenih 6- merkaptopurinom nije uspjelo održati remisiju u usporedbi s 100% (8/8) liječenih 5-aminosalicilatima.	Bolesnici s UC-om liječeni 6-merkaptopurinom u svrhu održavanja remisije imaju veću stopu remisije od bolesnika liječenih 5- aminosalicilatima.
Matejime- nez et al. 2000	Randomised controlled trial	To compare effectiveness of 6-mercapto- purine and 5- aminosalicylate in mainte- nance of re- mission in UC.	22	50% (7/14) of 6-mercaptopurine patients failed to maintain remission compared to 100% (8/8) of 5- aminosalicylates patients.	The remission rate is higher in patients with UC treated with 6-mercaptopurine for maintenance of remission than in patients treated with 5-aminosalicylates.
Pugliese et al. 2018.	Retro- spektivno opservacijsko istraživanje	Procijeniti dugoročne ishode primjene tiopurina kao terapije održavanja remisije.	192	Remisija bez primjene steroida javila se u 45,3% bolesnika; 36,3% prestalo se liječiti tiopurinima zbog neuspjeha liječenja, a 18,2% zbog nuspojava ili intolerancije. Kumulativna vjerojatnost održavanja remisije bez primjene steroida bila je 87%, 76%, 67,6% i 53,4% nakon 12, 24, 36 i 60 mjeseci. Cijeljenje sluznice javilo se u 57% bolesnika nakon medijana od 18 mjeseci (u rasponu od 5-96). Manje od 20% bolesnika prestalo se liječiti tiopurinima zbog nuspojava ili intolerancije.	Tiopurini predstavljaju učinkovitu i sigurnu dugoročnu terapiju održavanja remisije u bolesnika s UC-om.
Pugliese et al. 2018	Retrospective observational study	To evaluate the long-term outcomes of thiopurines as remission maintenance therapy.	192	Steroid-free remission occurred in 45.3% of patients; 36.3% stopped thiopurines because of treatment failure and 18.2% for adverse events or intolerance. The cumulative probability of maintaining steroid-free remission while on thiopurine treatment was 87%, 76%, 67.6%, and 53.4% at 12, 24, 36, and 60 months. Mucosal healing occurred in 57.9% of patients after a median of 18 months (range 5–96). Less than 20% of patients discontinue therapy with thiopurines because of adverse effects or intolerance.	Thiopurines represent an effective and safe long-term remission maintenance therapy for UC patients.
Eriksson et al. 2019.	Retro- spektivno kohortno istraživanje	Procijeniti učinak tiopu- rina u odnosu na učestalost kolektomije, hospitaliza- cije, progresije opsega bolesti, te potrebe za liječenjem TNF- α anta- gonistima unutar 10 godina od početka liječenja.	253	Kumulativna vjerojatnost kolektomije unutar 10 godina bila je 19,5% u bolesnika koji su tolerirali tiopurine, u usporedbi s 29,0% koji nisu. Vjerojatnost hospitalizacije bila je 34,0% u bolesnika koji su tolerirali tiopurine, naspram 56,2% koji ih nisu tolerirali. Rizik od progresije opsega bolesti bio je 20,4% u bolesnika koji su tolerirali tiopurine, u usporedbi s 48,8% koji ih nisu tolerirali. Unutar 10 godina, 16,1% bolesnika koji su tolerirali i 27,5% koji nisu tolerirali tiopurine, primili su terapiju TNF- α antagonistima.	Terapija tiopurinima povezana je sa značajnim benefitima vezanima uz prirodni tijek UC-a, uključujući smanjenje rizika od kolektomije, hospitalizacije, progresije opsega bolesti, te potrebe za liječenjem TNF- α antagonistima.

Eriksson et al. 2019	Retrospective cohort study	To assess the effect of thiopurines in terms of incidence of colectomy, hospital admission, progression in disease extent and treatment with TNF- α antagonists within 10 years from therapy initiation.	253	The cumulative probability of colectomy within 10 years was 19.5% in tolerant patients compared with 29.0% in intolerant. The probability of hospital admission was 34.0% in tolerant versus 56.2% in intolerant patients. The risk for progression in disease extent was 20.4% in tolerant patients compared with 48.8% in intolerant. Within 10 years, 16.1% of tolerant and 27.5% of intolerant patients received TNF- α antagonists.	Thiopurine therapy is associated with significant benefits on the natural history of UC, including reduced risk of colectomy, hospital admission, progression in disease extent as well as need of TNF- α antagonists.
Hawthorne et al. 1992.	Randomizirani kontrolirani klinički pokus	Odrediti može li AZA prevenirati pojavu recidiva u ulceroznom kolitisu.	79 (67 bolesnika u remisiji i 12 sa stabiliziranom kroničnom bolešću)	Za grupu bolesnika u remisiji, jednogodišnja stopa recidiva bila je 36% (12/33) za bolesnike koji su nastavili primati azatioprin, te 59% (20/34) koji su primali placebo. U podskupini od 54 bolesnika u kojih je postignuta dugotrajna remisija (dulja od 6 mjeseci prije uključanja u istraživanje) benefit je još uvijek bio očit s 31%-tnom (8/26) stopom relapsa u bolesnika na azatioprinu, te 61%-tnom (17/28) u bolesnika na placebo. U maloj grupi bolesnika sa stabiliziranom kroničnom bolešću (šestero je bilo kortikosteroid ovisno, a šestero je imalo blage simptome) benefiti kontinuirane terapije azatioprinom nisu uočeni. Štetni učinci bili su minimalni.	Terapija održavanja remisije azatioprinom u UC-u korisna je najmanje dvije godine ako je bolesnik postigao remisiju uzimajući ga.
Hawthorne et al. 1992	Randomised controlled trial	To determine whether AZA can prevent relapse in ulcerative colitis.	79 (67 patients in remission and 12 with stable chronic disease)	For the remission group the one-year rate of relapse was 36% (12/33) for patients continuing azathioprine and 59% (20/34) for those taking placebo. For the subgroup of 54 patients in long term remission (greater than six months before entry to trial) the benefit was still evident, with a 31% (8/26) rate of relapse with azathioprine and 61% (17/28) with placebo. For the small group of patients with chronic stable colitis (six were corticosteroid dependent and six had low grade symptoms) no benefit was found from continued azathioprine therapy. Adverse events were minimal.	Azathioprine remission maintenance treatment in UC is beneficial for at least two years if patients have achieved remission while taking the drug.
Cassinotti et al. 2009.	Retro-spektivno opservacijsko istraživanje	Istražiti povezanost između kliničkih ishoda i njihovih prediktivnih čimbenika, nakon	127	Nakon prestanka liječenja AZA-om, u trećine bolesnika javio se recidiv unutar 12 mjeseci, u polovine unutar 2 godine i u oko dvije trećine unutar 5 godina. Nakon multivarijabilne analize, zaključeno je da su prediktori recidiva nakon prestanka liječenja AZA-om nepotpuno postizanje odgovora na terapiju održavanja remisije AZA-om,	Istraživanje ukazuje na to da je recidiv nakon prestanka liječenja AZA-om čest. Pojava recidiva unutar 4 do 5 godina nakon prestanka liječenja je gotovo

Cassinotti et al. 2009	Retrospective observational study	prestanka liječenja AZA-om u UC-u. <i>To investigate the connection between clinical outcomes and their predictive factors, with withdrawal of AZA in UC.</i>	127	ekstenzivni kolitis i trajanje liječenja, pri čemu se kratko liječenje (3-6 mjeseci) pokazalo nepovoljnijim u odnosu na liječenje u trajanju > 48 mjeseci. Prateći aminosalicilati bili su jedini prediktori postizanja remisije tijekom terapije AZA-om. Cjelokupna stopa kolektomije bila je 10%. Prediktori kolektomije bili su s lijekom povezana toksičnost kao uzrok prestanka liječenja AZA-om, odsutnost post-AZA liječenja, te trajanje liječenja. <i>After AZA withdrawal, a third of the patients relapsed within 12 months, half within 2 years and two-thirds within 5 years. After multivariable analysis, it was concluded that predictors of relapse after drug withdrawal had insufficient of response during AZA remission maintenance therapy, extensive colitis and treatment duration, with short treatments (3–6 months) more disadvantaged than > 48-month treatments. Concomitant aminosalicylates were the only predictors of sustained remission during AZA therapy. The overall colectomy rate was 10%. Predictors of colectomy were drug-related toxicity as the cause of AZA withdrawal, no post-AZA drug therapy, and treatment duration.</i>	sigurna (91%). Veliki opseg bolesti i kratko trajanje liječenja AZA-om čini se da povećavaju rizik od recidiva. S druge strane, prateća terapija 5-aminosalicilatima jedini je prediktivni čimbenik povezan s postizanjem remisije tijekom terapije AZA-om. <i>Study indicates that relapse after AZA withdrawal is common. Appearance of relapse within the 4 or 5 years after withdrawal is almost certain (91%). The great extent of the disease and short duration of AZA therapy appears to increase the risk of relapse. In contrast, concomitant 5-aminosalicylates therapy is the only predictive factor associated with a sustained remission to AZA therapy.</i>
------------------------	-----------------------------------	--	-----	---	---

Učinkovitost tiopurina u sklopu kombinirane terapije s infliksimabom

Randomizirano i kontrolirano kliničko ispitivanje Pannacionea i suradnika²⁰ pokazalo je da je bez primjene glukokortikoida kombinacija intravenski primijenjenog infliksimaba i peroralnog azatioprina, znatno učinkovitija u održavanju remisije, u bolesnika s umjerenim do teškim UC-om, nego primjena azatioprina ili infliksimaba u obliku monoterapije. Učinkovitost kombinirane terapije u odnosu na njezine štetne učinke potrebno je tek procijeniti. Primjena kombinirane terapije ili samo infliksimaba pokazala se učinkovitijom od samog azatioprina u postizanju cijeljenja sluznice. Bolesnici koji su primali azatioprin u obliku monoterapije, u većem su postotku razvili nuspojave u smislu hepatotoksičnosti u odnosu na bolesnike koji su bili liječeni kombiniranom terapijom ili samo infliksimabom.²⁰ Također, korisno je napomenuti da kombinirana terapija adalimumaba i

azatioprina nema jasno dokazanu prednost nad primjenom adalimumaba kao monoterapije.²¹

Veliki je broj dokaza koji podupiru istodobnu primjenu infliksimaba i tiopurina, ponajprije u smislu smanjenja imunogeničnosti, odnosno proizvodnje cirkulirajućih protutijela na spomenutog TNF- α antagonista.²² Pri opetovanu izlaganju infliksimabu, azatioprin inducira RAC1-om posredovanu T-staničnu apoptozu, te postupno briše memoriju T-staničnih klonova. Na taj način postupno se uklanja od prije stvoreni, memorirani odgovor na antigene infliksimaba. Rezultat toga smanjenje je titra protutijela na infliksimab i povišenje njegove koncentracije, te posljedično poboljšanja kliničkoga odgovora.²³

Optimizacija kliničkog odgovora na tiopurine

Metabolizam tiopurina izrazito je kompleksan, ne samo zbog višestrukih, međuovisnih biokemijskih

putova koji ga čine, a koji uključuju brojne metilacijske i fosforilacijske enzime, te enzime koji stvaraju aktivne i inaktivne metabolite, već i zbog znatnih interindividualnih, ponajprije genetskih razlika. Rezultat navedenoga velika je razlika među pojedinim bolesnicima u formaciji aktivnih i inaktivnih metabolita s posljedičnim neujednačenim odgovorom na liječenje, te rizikom od pojave teško predvidivih toksičnih nuspojava.²⁴ Posljedično, mjerenje koncentracije TGN-a, koji pružaju sumarnu sliku utjecaja epigenetskih i genetskih čimbenika na metabolizam tiopurina, zajedno s mjerenjem koncentracije inaktivnog metilmerkaptopurina, predstavlja najbolji način praćenja terapijskog učinka primijenjenog tiopurina.⁹ Nadalje, praćenje koncentracije metabolita tiopurina omogućuje poboljšanje ishoda liječenja putem optimizacije doze i procjene njihove potencijalne toksičnosti. Nasuprot tomu, konvencionalno doziranje na temelju tjelesne težine, za bolesnike liječene tiopurinima, netočno je i potencijalno nesigurno. To potvrđuju i rezultati istraživanja provedenog na 92 bolesnika s IBD-om, prema kojima je samo 29% bolesnika, liječenih doziranjem na temelju tjelesne težine, imalo tiogvanine unutar terapijskog opsega.²⁴

Mjerenje koncentracije tiogvanina vrši se u svih bolesnika sa simptomima ili aktivnom bolešću 4 tjedna nakon započinjanja terapije tiopurinima ili nakon mijenjanja doze.⁹ Za danu dozu, različiti bolesnici mogu imati subterapijske razine TGN-a, izolirani višak njihove proizvodnje, normalne razine TGN-a i MeMP-a, *shunting* s niskom ili normalnom razinom TGN-a i visokim MeMP-a ili subterapijske razine TGN-a i MeMP-a.²⁴

Terapijski opseg tiogvaninskih nukleotida između 235 pmol/8x10⁸ i 450 pmol/8x10⁸ eritrocita (Erc) u korelaciji je s dobrim kliničkim odgovorom. Ako je koncentracija TGN-a ispod terapijske razine, povišenjem doze trebalo bi se postići njihovo povišenje do unutar terapijskog raspona.⁹ U slučaju da se koncentracija tiopurina povećava iznad terapijskog opsega, proporcionalno se povećava i rizik od pojave mijelotoksičnosti. U dijela bolesnika tiopurini se preferentno metaboliziraju u MeMP, te u njih razina TGN-a ostaje ispod terapijskog opsega. Takvi bolesnici nazivaju se *shunterima*, te imaju veći rizik od pojave štetnih nuspojava i neuspjeha liječenja, pri čemu su koncentracije MeMP-a >5700 pmol/8x10⁸ eritrocita povezane s trostruko većim rizikom od pojave hepatotoksičnosti. Omjer MeMP-a i TGN-a veći od 20 mjerilo je prema kojem se bolesnici definiraju kao *shunteri*. Ono je više numeričko, nego biološko te je ovisno o dozi lijeka. Pojava *shunta* u metabolizmu tiopurina česta je pojava. Prema

istraživanju provedenom na preko 7000 bolesnika, incidencija *shuntinga* bila je 15%.²⁴ Njegov točan uzrok nije još do kraja razjašnjen, a vjerojatno je povezan s polimorfizmom enzima u metaboličkom putu tiopurina. Koterapija niskom dozom tiopurina i alopurinolom (LDTA terapija) pokazala se učinkovitom u smanjenju *shuntinga* te u usmjeravanju metabolizma tiopurina k proizvodnji TGN-a.²⁴ Rezultat njene primjene je, za sada nepotpuno razjašnjenim mehanizmima posredovano, smanjenje koncentracije MeMP-a i povišenje koncentracije TGN-a, te posljedično poboljšanje kliničkih ishoda.^{9,25} Također, u *shuntera* se, osim primjene koterapije niskom dozom tiopurina i alopurinolom, preporučuje se i podjela doze. Obrazloženje za podjelu doze leži u tome što dijeljenjem doze razina tiopurina ostaje ispod optimalnog supstratnog afiniteta za tiopurin S-metiltransferazu, te se tako izbjegava njihova metilacija. Prema istraživanju provedenom na 20 bolesnika, u kojih je koncentracija MeMP-a bila veća od 7000 pmol/8x10⁸ Erc, dijeljenje doze rezultiralo je znatnim smanjenjem koncentracije MeMP-a, bez smanjenja koncentracije TGN-a.⁹ Odabirom takvog načina liječenja u bolesnika koji preferentno metaboliziraju merkaptopurin u MeMP, minimizira se potreba za korištenjem steroida, bioloških lijekova, te kirurškim zahvatima.²⁶ Također, valja napomenuti da, prema jednom istraživanju (n = 30), trudnoća utječe na metabolizam azatioprina uzrokujući smanjenje razine TGN-a tijekom gestacije, uz povratak na normalnu razinu nakon poroda.²⁷

Neželjeni učinci tiopurina

Razvijeni su različiti protokoli liječenja bolesnika s ulceroznim kolitisom, čija je svrha uklanjanje neželjenih učinaka tiopurina. Primjerice, primjenom LDTA terapije postiže se remisija neželjenih učinaka tiopurina, osim pankreatitisa, u 78% bolesnika.⁹

Nadalje, provedena su mnoga istraživanja koja su nastojala utvrditi povezanost između genotipa AZA-metabolizirajućih enzima i pojavnosti toksičnih nuspojava (mijelotoksičnosti/hepatotoksičnosti), s ciljem smanjenja njihove učestalosti, odnosno utvrđivanja ispravnog doziranja tiopurina prema određenim genotipskim karakteristikama bolesnika. Zbog različite genetske distribucije, među pripadnicima različitih etničkih skupina dobiveni su različiti rezultati. Stoga, za pripadnike različitih rasa i regija doziranje tiopurina ne bi smjelo biti jednako.²⁸

Najproučavaniji geni su ITPA, TPMT i NUDT15. Prema rezultatima pojedinih istraživanja, mutacije ITPA gena nisu povezane s pojavom mijelosupresije. Rezultati drugih studija upućuju na to da je pojavnost

hepatotoksičnosti veća što je aktivnost tiopurin S-metiltransferaze veća, dok je pojava mijelosupresije veća u bolesnika s niskom aktivnošću TPMT-a, nastalom zbog homozigotne mutacije. Zbog navedenoga, preporučljivo je učiniti genotipizaciju TPMT gena prije početka liječenja tiopurinima.²⁸

Rezultati istraživanja provedenog na kineskim bolesnicima ukazuju na znatnu povezanost polimorfizma gena NUDT15 (415C > T), te epistatičke interakcije između alela ITPA (94C > A) i NUDT15 (415C > T) s pojavom AZA-inducirane mijelosupresije. Posljedično, polimorfizam NUDT15 (415C > T) smatra se prediktorom pojave AZA-inducirane

mijelosupresije u kineskih bolesnika, te je stoga, prije započinjanja liječenja azatioprinom, u njih preporučljivo učiniti genotipizaciju navedenih alela. Rizik od pojave mijelosupresije u homozigotnih nositelja mutacije gena NUDT (415C > T) pokazao se izrazito velikim, te se u takvih bolesnika preporučuje izbjegavanje primjene azatioprina tijekom liječenja.²⁸

Osim toga, valja napomenuti kako je nedavno otkriveno da je polimorfizam jednog nukleotida (rs264708) povezan s povećanim rizikom od pojave pankreatitisa u homozigotnih bolesnika.²⁴

Učestalosti pojedinih nuspojava na liječenje AZA-om u bolesnika s UC-om prikazane su u Tablici 3.

Tablica 3. Nuspojave liječenja AZA-om u bolesnika s UC-om, prema istraživanju Avallonea i sur.²⁹
Table 3 Side-effects of AZA treatment in UC patients, according to Avallone et al. study.²⁹

Nuspojave <i>Side-effects</i>	Broj <i>No</i>	Postotak bolesnika <i>Percentage of patients</i>
Leukopenija <i>Leukopenia</i>	29	58%
Pankreatitis <i>Pancreatitis</i>	3	6%
Hepatitis <i>Hepatitis</i>	7	14%
Povraćanje <i>Vomiting</i>	2	4%
Mučnina <i>Nausea</i>	3	6%
Alergijska reakcija <i>Allergic reaction</i>	2	4%
Urtikarija <i>Urticaria</i>	2	4%
Artralgiya <i>Arthralgia</i>	1	2%
Erythema nodosum <i>Erythema nodosum</i>	0	0%
Limfom <i>Lymphoma</i>	0	0%
Trombocitopenija <i>Thrombocytopenia</i>	1	2%
Bubrežna toksičnost <i>Renal toxicity</i>	0	0%
Sveukupno <i>Total</i>	50	100%

Neželjeni učinci u gastrointestinalnom sustavu

Mučnina je česta nuspojava pri primjeni tiopurina. Ova nuspojava može se ublažiti promjenom vremena/rasporeda primjene doze: primjenom umjesto ujutro, popodne ili navečer. Primjenom merkaptopurina

može se spriječiti mučnina uzrokovana azatioprinom. Također, postupnim povećanjem doze tiopurina tijekom 2-4 tjedna, umjesto primjenom maksimalne doze odmah na početku, te primjenom LDTA terapije, može se spriječiti pojava mučnine u dijela bolesnika.⁹

Neželjeni učinci na koštanu srž

Mijelosupresija se povezuje s niskom aktivnošću TPMT-a i s razinom MeMP-a $>11.450 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ Erc. Kao i u pojave hepatotoksičnosti i hipermetilacije, u pojave mijelosupresije primjenjuje se LDTA terapija. Ako se pojavi leukopenija uz odsutnost hipermetilacije, potrebno je promijeniti dozu prema parametrima krvne slike.⁹

Hepatotoksičnost

Oko 4% bolesnika liječenih tiopurinima imati će pokazatelje hepatotoksičnosti. Ako se pojavi hepatotoksičnost, primjenu tiopurina treba obustaviti sve dok se testovi jetrene funkcije ne normaliziraju, kada treba započeti s primjenom LDTA terapije. Razina MeMP-a $> 5700 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ Erc, trostruko povećava rizik od nastanka hepatotoksičnosti. Dio bolesnika razvije hepatotoksičnost i u odsutnosti hipermetilacije. U većine bolesnika pojava hepatotoksičnosti može se spriječiti primjenom LDTA terapije.⁹

Pankreatitis

Nakon pojave pankreatitisa uzrokovanog tiopurinima, njihova daljnja primjena se ne preporučuje. Primjenom tiogvanina, alternativnog tiopurina, kao adekvatne zamjenske terapije, u dozi od 20-40 mg, sprječava se ponovna pojava pankreatitisa u 79% bolesnika tijekom godine dana.⁹ Prema podacima istraživanja koje je uključivalo 510 bolesnika s IBD-om, njih 37, odnosno 7,3%, razvilo je akutni pankreatitis, te je zbog toga liječenje azatioprinom prekinuto.³⁰

Zaključak

Zaključno, unatoč pretpostavkama da će razvoj učinkovitijih i sigurnijih lijekova ograničiti uporabu tiopurina, azatioprin i dalje ostaje nezaobilazan lijek u liječenju bolesnika s ulceroznim kolitisom. Praćenjem metabolita tiopurina, uz mjerenje, ponajprije aktivnosti TPMT-a, uspješno se postiže optimizacija terapije. Time se poboljšava klinička djelotvornost, liječenja te se sprječava neuspjeh liječenja uzrokovan neželjenim učincima azatioprina, što predstavlja klasični primjer benefita personalizirane medicine.

Literatura

1. Kaur A, Goggolidou P. Ulcerative colitis: Understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. *J Inflamm.* 2020;17:1.
2. Yun J, Xu CT, Pan BR. Epidemiology and gene markers of ulcerative colitis in the Chinese. *World J. Gastroenterol.* 2009;15:788-803.
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389:1756-70.
4. Baumgart DC. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:123-33.
5. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:384-413.
6. Bryant R, Burger D, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut.* 2015;65:408-414.
7. Chhibba T, Ma C. Is there room for immunomodulators in ulcerative colitis?. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20:379-90.
8. Ahmad H, Kumar VL. Pharmacotherapy of ulcerative colitis - Current status and emerging trends. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2018;29:581-92.
9. Warner B, Johnston E, Arenas-Hernandez M, Marinaki A, Irving P, Sanderson J. A practical guide to thiopurine prescribing and monitoring in IBD. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9:10-15.
10. Misdag M, Ziegler S, Von Ahnen N, Oellerich M, Asif AR. Thiopurines induce oxidative stress in T-lymphocytes: a proteomic approach. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:434825.
11. Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Investig.* 2003;111:1122-4.
12. Lim SZ, Chua EW. Revisiting the role of thiopurines in inflammatory bowel disease through pharmacogenomics and use of novel methods for therapeutic drug monitoring. *Front Pharmacol.* 2018;9:1107.
13. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:126-37.
14. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD000478.
15. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:1227-33.
16. Pugliese D, Aratari A, Festa S, et al. Sustained Clinical Efficacy and Mucosal Healing of Thiopurine Maintenance Treatment in Ulcerative Colitis: A Real-Life Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:1-7.

17. Eriksson C, Rundquist S, Cao Y, Montgomery S, Halfvarson J. Impact of thiopurines on the natural history and surgical outcome of ulcerative colitis: a cohort study. *Gut*. 2019;68:623-32.
18. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992;305:20-2.
19. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, et al. Maintenance Treatment With Azathioprine in Ulcerative Colitis: Outcome and Predictive Factors After Drug Withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2760-7.
20. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392-400.
21. Colombel JF, Jharap B, Sandborn WJ, et al. Effects of concomitant immunomodulators on the pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis who had failed conventional therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;45:50-62.
22. Hashash JG, Fadel CGA, Rimmani HH, Sharara AI. Biologic monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in the induction and maintenance of remission of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Ann Gastroenterol*. 2021;34:612-624.
23. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an Immunomodulator to Infliximab Therapy Eliminates Antidrug Antibodies in Serum and Restores Clinical Response of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:444-7.
24. Wilson L, Tuson S, Yang L, Loomes D. Real-World Use of Azathioprine Metabolites Changes Clinical Management of Inflammatory Bowel Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020;4:101-9.
25. Vasudevan A, Beswick L, Friedman AB, et al. Low-dose thiopurine with allopurinol co-therapy overcomes thiopurine intolerance and allows thiopurine continuation in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2018;50:682-8.
26. Shih DQ, Nguyen M, Zheng L, et al. Split-dose administration of thiopurine drugs: a novel and effective strategy for managing preferential 6-MMP metabolism. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:449-58.
27. Lambert-Fliszar F, Bernatsky S, Kalache F, Grenier LP, Pineau CA, Vinet E. Personalised therapy during preconception and gestation in SLE: usefulness of 6-mercaptopurine metabolite levels with azathioprine. *Lupus Sci Med*. 2021;8:e000519.
28. Chen ZY, Zhu YH, Zhou LY, et al. Association Between Genetic Polymorphisms of Metabolic Enzymes and Azathioprine-Induced Myelosuppression in 1,419 Chinese Patients: A Retrospective Study. *Front Pharmacol*. 2021;12:672769.
29. Avallone EV, Pica R, Cassieri C, Zippi M, Paoluzi P, Vernia P. Azathioprine treatment in inflammatory bowel disease patients: type and time of onset of side effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:165-70.
30. Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, et al. Azathioprine-induced acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel diseases-a prospective study on incidence and severity. *J Crohn's Colitis*. 2016;10:61-8.

Arnold-Chiari malformation – A case report

Arnold-Chiari malformacija – Prikaz slučaja

Dobrića Karlica Utrobičić, Žana Ljubić*

Summary

A case of a 14-year-old girl suffering from intense headaches is presented. At the first pediatrician's examination, the patient had regular findings. Prolonged P100 wave latencies were found by testing the visual evoked potentials. After further examination following repeated headaches, Arnold Chiari type I malformation was diagnosed. Arnold Chiari malformation is classified as downward displacement of one or both cerebellar tonsils through foramen magnum. The most common symptom is occipital or suboccipital headaches that usually happens after hard physical effort. Changes in visual evoked potential latencies can be present before other clinical symptoms and can be a useful tool in the diagnostics of headaches in children and adolescents.

Key words: diplopia, cephalgia, Arnold-Chiari malformation, case reports, visual evoked potentials

Sažetak

Prikazan je slučaj djevojčice u dobi od 14 godina koja pati od intenzivnih glavobolja. Bolesnica je na prvom pregledu neuropedijatra imala uredne nalaze. Pretragom vidnih evociranih potencijala nađene su produljene latencije P100 vala. Nakon daljnjih pregleda koji su napravljeni nakon ponovljenih glavobolja, dijagnosticirana joj je malformacija Arnolda Chiarija tipa I. Malformacija Arnolda Chiarija klasificira se pomicanjem jedne ili obje tonzile maloga mozga kroz foramen magnum. Najčešći simptom je okcipitalna ili subokcipitalna glavobolja koja se obično javlja nakon teškog fizičkog napora. Promjene latencija vidnih evociranih potencijala mogu biti prisutne prije ostalih kliničkih simptoma i mogu biti korisno sredstvo u dijagnostici glavobolje u djece i adolescenata.

Ključne riječi: dvoslike, glavobolja, Arnold-Chiari malformacija, prikaz slučaja, vizualni evocirani potencijali

Med Jad 2022;52(2):155-158

Introduction

First described by Hans Chiari in the 19th century, the Arnold Chiari malformation is classically defined as the downward displacement of one or both cerebellar tonsils through foramen magnum.¹ The condition is rather common in the general population, usually in young adults, ranging from 0.5% to up to 3.5%. It can be manifested with symptoms ranging from light headache or neck pain to symptoms of acute brainstem compression. 15 to 30% of adult patient with Chiari malformation type I are asymptomatic. Various

comorbidities are also common, most frequently syringomyelia which is present in up to 70% of cases.^{2,3}

A positive correlation between raised intracranial pressure and prolonged latencies on visual evoked potentials has been proven in hydrocephalic patients and patients with head injuries.⁴ Visual evoked potentials could be useful when evaluating the posterior visual pathway and visual cortex. However, the role of visual evoked potentials in Chiari malformation type 1 has yet to be studied.⁵ The purpose of this article is to present a case of a 14-year-old female with frequent intensive headaches and

* **University hospital centre Split**, Clinic for eye diseases (Assist. Prof. Dobrića Karlica Utrobičić, MD; Žana Ljubić, MD);

Correspondence address / *Adresa za dopisivanje*: Dobrića Karlica Utrobičić, Velebitska 145, 21 000 Split, Hrvatska; Tel.+385 1 3780 682. E-mail: dobrića.karlica@gmail.com

Received/*Primljeno* 2022-03-22; Revised/*Ispravljeno* 2022-04-21; Accepted/*Prihvaćeno* 2022-04-26

prolonged latencies on visual evoked potentials that was later diagnosed as Chiari malformation type I.

Case Report

A 14 year old female presented with frequent, intense, occipital headaches, especially after hard physical effort. She was otherwise healthy and was a professional Judo athlete. She was examined by a neuropediatrician and referred to an ophthalmologist.

Upon the first ophthalmic exam, she had visual acuity on both eyes of 20/20. The color vision, tested with Ishihara plates was 38/38 on both eyes. Slit lamp examination was normal, and a relative afferent pupillary defect was absent. Fundus examination showed normal optic disc and retina. Visual evoked potentials performed on monocular stimulation of the samples were recorded in accordance with the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV Guidelines). Testing was done with light samples of size 1.0 and 0.3 degrees using TomeyEP-1000 (TOMEY GmbH Am Weichselgarten Erlangen, Germany).

The results showed prolonged latencies on both eyes with normal amplitudes. She was diagnosed as migraines and prescribed pain killers.

Four months after the diagnosis, the patient lost consciousness after her usual Judo training. Her vital signs were normal. Other symptoms included intense

headache, vomiting and double vision. She was admitted at the Pediatric Clinic of University Hospital Split. Once more, a complete ophthalmic exam was performed. Visual acuity on both eyes was 20/200. Testing of extra ocular motility revealed bilateral abduction deficit with horizontal binocular double vision. The orthoptic exam showed + 8 prism dioptre esotropia in primary position. In the Hess Lancaster test, she had hypofunction of both lateral recti muscles, with hyperfunction of medial recti muscles. Visual evoked potentials were repeated, and latencies even more prolonged.

Magnetic resonance imaging described a 7 mm herniation of cerebellar tonsils through the foramen magnum, syringomyelia was not present on the cervical spine MRI. She was diagnosed as Chiari malformation type I. Neurosurgical evaluation dismissed the need for a surgical intervention and she was instructed to rest and pain killers were prescribed. All of her symptoms, including double vision and visual acuity were resolved during the next few days. She was advised to avoid any hard physical effort, including her Judo training. Visual evoked potentials were done for the 3rd time 6 months after the diagnosis (Table 1).

On her routine check-up, one month after hospitalization, she stated that her headaches were less frequent, she had no double vision and complete ophthalmic examination was normal.

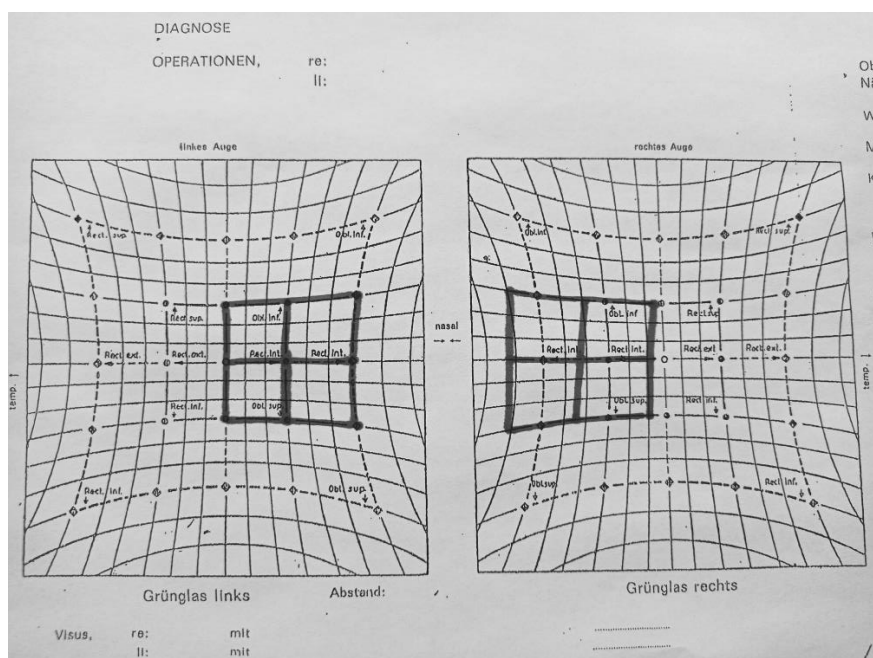


Figure 1 Hess- Lancaster test showing hypofunction of both lateral recti muscles and hyperfunction of both medial recti muscles.

Slika 1. Hess-Lancaster test pokazuje hipofunkciju oba lateralna ravna mišića i hiperfunkciju oba medijalna ravna mišića

Table 1 Results of visual evoked potentials testing using 1 and 0.3 degrees checker.
 Tablica 1. Rezultati vidnih evociranih potencijala dobiveni korištenjem podražaja od 1 i 0,3 stupnja

	Pattern size <i>Veličina uzorka</i>	Right eye <i>Desno oko</i>		Left eye <i>Lijevo oko</i>	
		Amplitude <i>Amplituda</i> (mV)	Latency <i>Latencija</i> (ms)	Amplitude <i>Amplituda</i> (mV)	Latency <i>Latencija</i> (ms)
1 st testing	1°	18.1	112.1	18.6	112.4
	0.3°	17.2	113.4	17.0	113.5
2 nd testing	1°	15.5	116.8	15.9	116.2
	0.3°	13.0	115.6	13.1	115.0
3 rd testing	1°	18.9	111.1	19.0	111.3
	0.3°	17.2	111.0	111.0	111.0

Discussion

The overall prevalence of headache in children and adolescents is estimated to be around 60%. The most common types are tension headache and migraine.⁶ Taking this into consideration, it is very important to diagnose it properly and efficiently. Headaches caused by the Chiari type 1 malformation are usually occipital or suboccipital, short in duration (less than 5 minutes) and are most commonly provoked by cough or other Valsalva- like manoeuvres.⁷ Visual evoked potentials, as non-invasive and fast method, could potentially be useful when diagnosing headaches in adolescents. Prolonged latencies, with normal amplitude, are observed in visual evoked potentials, prior to clinical changes in visual acuity in idiopathic intracranial hypertension.⁸ There is also a positive correlation of prolonged latencies with elevations of intracranial pressure.⁴ It is our opinion that a child and adolescent with a headache and abnormal latencies of visual evoked potentials should undergo further diagnostic examinations, especially MRI. Prolonged latencies of visual evoked potentials must not be disregarded as irrelevant findings.

Double vision in this case was associated with transient bilateral sixth nerve palsy. Miki T et al. in 1999 reported a case of a 12-year-old patient with similar symptoms. Mechanism of bilateral abducens nerve palsy in their case was due to strangulation and downward traction of the pons- oblongata junction.⁹ Other cases of transient bilateral sixth nerve palsy in patients with Chiari malformation have also been reported and they usually require operative treatment.

In this case report, the aim is to show the need for visual evoked potentials testing in patients with headaches, which is a non-invasive method, but whose results may suggest the suspicion of serious neurological

brain diseases, in this case the Arnold Chiari malformation.

A few authors conducted somatosensory testing (SEP) in patients with Arnold-Chiari's syndrome, but we did not find that the testing visual evoked potentials was performed, so we cannot compare our results with the other ones. SEP (somatosensory evoked potentials) are a neurophysiological technique for examining the sense of touch. They are most often used in the diagnosis and monitoring of diseases and damage to the spinal cord and brain.

Conclusion

Visual evoked potentials could be a safe, fast and non-invasive method in diagnosing headaches in children and adolescents. Prolonged latencies in patients with headache could be a sign of raised intracranial pressure and requires further diagnostics, as was the case with our patient.

References

1. Besachio DA, Khaleel Z, Shah LM. Odontoid process inclination in normal adults and in an adult population with Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Spine*. 2015;23:701-6.
2. Attenello FJ, McGirt MJ, Gathinji M, et al. Outcome of Chiari-associated syringomyelia after hindbrain decompression in children: analysis of 49 consecutive cases. *Neurosurgery*. 2008;62:1307-13.
3. Arnautovic A, Splavski B, Boop FA, Arnautovic KI. Pediatric and adult Chiari malformation Type I surgical series 1965-2013: a review of demographics, operative treatment, and outcomes. *J Neurosurg Pediatr*. 2015; 15:161-177.
4. York DH, Pulliam MW, Rosenfeld JG, Watts C. Relationship between visual evoked potentials and intracranial pressure. *J Neurosurg*. 1981;55:909-916.

5. Scaioli V, Curzi S, Saletti V, et al. The neurophysiological balance in Chiari type 1 malformation (CM1), tethered cord and related syndromes. *Neurol Sci.* 2011;32 (Suppl 3):S311-S316.
6. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. The prevalence of headache and migraine in children and adolescents: A systematic review of population-based studies. *Dev Med Neurol.* 2010;52:1088-97.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version) *Cephalalgia.* 2013;33:629-808.
8. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Drory VE. Visual evoked potentials in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111: 433-6.
9. Miki T, Ito H, Kawai H, Nakanishi T. Chiari malformation (type I) associated with bilateral abducens nerve palsy: case report. *No Shinkei Geka.* 1999;27:1037-42.

„Pismo uredniku“

Poštovani Glavni uredniče časopisa Medica Jadertina,

kao autor za dopisivanje rada „Povezanost vremenskih uvjeta s brojem obrađenih i hospitaliziranih bolesnika s ozljedama“, objavljenom u časopisu Med Jad 2021;51(3):217-226, greškom i nenamjerno, propustio sam provjeriti činjenicu da kao prvi autor rada nije navedena Željka Matekalo, mag. med. techn. Radi se isključivo o mojoj grešci i odgovornosti, pa ljubazno molim Uredništvo, uz priloženu suglasnost drugih autora rada, da u prvom sljedećem broju časopisa korigiraju redosljed autora rada, kako slijedi: Matekalo Ž, Puntarić I, Puntarić D, Stašević I, Ropac D.

S poštovanjem

Prof. dr. sc. Dinko Puntarić, dr. med.
redoviti profesor u trajnom zvanju
Hrvatsko katoličko sveučilište

Corrigendum

Matekalo Ž, Puntarić I, Puntarić D, Stašević I, Ropac D. Povezanost vremenskih uvjeta s brojem obrađenih i hospitaliziranih bolesnika s ozljedama. Med Jad 2021:51(3);217-226.

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 zgradu – 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 these 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-glutamyl 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

medica jadertina

