

UDK 61(05)=862=20  
GOD. 54/2024, 1

ISSN 0351-0093  
Coden: MEJAD6

# medica jadertina



Med. Jad. God 54. Br. 1 Str. 1-66 Zadar 2024.

Nakladnik  
Opća bolnica Zadar

Publisher  
Zadar General Hospital

UDK 61(05)=862=20

ISSN 0351-0093

GOD. 54/2024, 1

Coden: MEJAD6

Med. Jad.

God 54.

Br. 1

Str. 1-66

Zadar 2024.

Nakladnik

*Publisher*

Opća bolnica Zadar

*Zadar General Hospital*

Nakladnik  
Opća bolnica Zadar

Publisher  
Zadar General Hospital

Urednički odbor – *Editorial Board*

Ivan Bačić, Željko Čulina, Boris Dželalija, Robert Karlo, Ivo Klarin, Alan Medić, Jakov Mihanović, Jure Pupić-Bakrač,  
Nataša Skitarelić, Neven Skitarelić, Tatjana Šimurina, Dražen Zekanović

Glavni i odgovorni urednik – *Editor-in-Chief*  
NEVEN SKITARELIĆ

Urednici – *Editors*  
JAKOV MIHANOVIĆ  
NATAŠA 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*  
PREDRAG JELIČIĆ

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 Mihatrov, Miro Morović, Marko Mustać, Boris Petričić,  
Mladen Srzentić, Tatjana Vukelić-Baturić

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](mailto:opca-bolnica-zadar@zd.t-com.hr)

Časopis MEDICA JADERTINA objavljuje uvodnike, izvorne znanstvene i stručne članke, prethodna priopćenja, pregledne članke, prikaze bolesnika, izlaganja sa znanstvenih skupova i druge priloge iz temeljnih i kliničkih medicinskih znanosti.

*The journal MEDICA JADERTINA publishes editorials, original scientific and professional articles, earlier announcements, reviewed articles, case reports, presentations from scientific conferences and other enclosures basic and applied medical sciences.*

Medica Jadertina izlazi četiri puta godišnje. Godišnja pretplata iznosi 14 €. Broj žiro računa: HR5924020061100879223 kod Erste&Steiermärkische Bank d.d., s naznakom: Za Medica Jadertina i adresom 23000 Zadar, B. Peričića 5, p.p. 291.  
*Medica Jadertina is published four times a year. The annual subscription is 14 € payable to Erste&Steiermärkische Bank, account number HR5924020061100879223, SWIFT: ESBCHR22 for Medica Jadertina and the address Croatia, 23000 Zadar, B. Peričića 5, p.p. 291.*

Medica Jadertina je indeksirana u EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, Hrčak – portal hrvatskih znanstvenih i stručnih časopisa. Medica Jadertina član je registracijske agencije Crossref putem sustava za DOI.  
*Medica Jadertina is indexed in EMBASE/Excerpta Medica, Scopus. Hrčak - portal of Croatian scientific and professional journals. Medica Jadertina is a member of the Crossref registration agency through the DOI system.*

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

---

Rješenje i priprema korica: NILO KARUC  
Priprema: PREDRAG JELIČIĆ  
Tisak: FG GRAFIKA, Zadar  
Naklada 85 primjeraka  
Printed in Croatia

## SADRŽAJ

### Contents

#### IZVORNI ZNANSTVENI ČLANCI

*Original scientific papers*

Ivo Dilber, Sara Bilić Knežević, Mirisa Tokić, Vesna Telesmanić Dobrić, Martina Dokoza, Nataša Lisica Šikić, Anela Tolić, Željko Čulina  
BOLESNICI S NOVOOTKRIVENIM KARCINOMOM PLUĆA U OPĆOJ BOLNICI ZADAR U  
RAZDOBLJU OD SIJEČNJA 2021. DO PROSINCA 2022. GODINE .....5  
*Patents with newly diagnosed lung cancer at Zadar General Hospital in the period from January 2021 to  
December 2022*

Mirjana Puharić, Tihomir Jovanović, Zrinka Puharić, Filip Puharić, Marin Mamić  
PREDIKTORI DEPRESIJE KOD UČENIKA OSMIH RAZREDA POŽEŠKO-SLAVONSKE  
ŽUPANIJE .....11  
*Predictors of depression of children in the final grade of primary schools in Požega-Slavonia County*

#### PREGLEDNI ČLANCI

*Review*

Lucija Didović, Ivan Samardžić Ilić, Goran Arbanas  
RAZNOLIKOST ZAKONOM PROPISANIH MJERA ZA POČINITELJE S DUŠEVNIM  
SMETNJAMA.....19  
*The diversity of measures proscribed measures for offenders with mental health issues*

#### STRUČNI ČLANCI

*Professional papers*

Ivona Stipica Safić, Tina Vilović, Sanja Žužić Furlan, Nina Janjić Zovko, Maja Vrebalov Cindro, Tina Aljinović Baleta, Mirna Tadić, Dino Dučić, Marion Tomičić  
USPOREDBA STAVOVA I ZNANJA O CIJEPLJENJU PROTIV BOLESTI COVID-19 STUDENATA  
MEDICINSKOG FAKULTETA U SPLITU I LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE SPLITSKO-  
DALMATINSKE ŽUPANIJE.....29  
*Comparison of attitudes and knowledge about vaccination against COVID-19 disease of Medical school  
students in Split and family medicine doctors of Split-Dalmatia County*

Marko Vulić, Branka Petrić Miše, Sandra Zekić, Damir Roje, Marko Jukić, Dino Markovina, Luka Vulić  
PREGNANCY COMPLICATED BY SMALL CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE  
CERVIX: A CASE PRESENTATION .....37  
*Sitnostanični neuroendokrini rak vrata maternice u trudnoći – prikaz bolesnice*

Ragib Pugonja, Nejla Hrustić, Neira Ćurić, Hakija Bečulić  
DEXAMETHASONE TREATMENT IN CHRONIC SUBDURAL HEMATOMA - A CASE REPORT ....43  
*Upotreba deksametazona u liječenju kroničnog subduralnog hematoma - prikaz bolesnice*

Admir Dilberović, Jurica Arapović, Ana Stanić, Lidija Kola, Dolores Martinović DETECTION OF VOLUNTARY BLOOD DONOR WITH PREVIOUS HEPATITIS B INFECTION – ....47 A CASE REPORT <i>Detekcija dobrovoljnog darivatelja krvi s preboljelom infekcijom hepatitisa B-prikaz bolesnice</i>	
Bruno Korać, Silvana Juranec, Đidi Delalić, Ingrid Prkačin DRUG – INDUCED IMMUNE THROMBOCYTOPENIA – A CASE REPORT .....53 <i>Lijekovima uzrokovana imuna trombocitopenija – prikaz bolesnice</i>	
<b>UPUTE AUTORIMA</b> .....59 <i>Instructions for authors</i>	

## Bolesnici s novootkrivenim karcinomom pluća u Općoj bolnici Zadar u razdoblju od siječnja 2021. do prosinca 2022. godine

*Patients with newly diagnosed lung cancer at Zadar General Hospital in the period from January 2021 to December 2022*

Ivo Dilber, Sara Bilić Knežević, Mirisa Tokić, Vesna Telesmanić Dobrić, Martina Dokoza, Nataša Lisica Šikić, Anela Tolić, Željko Čulina\*

---

### Sažetak

Karcinom pluća jedan je od vodećih javno-zdravstvenih problema, kako u svijetu, tako i u Republici Hrvatskoj. Većina bolesnika u Hrvatskoj otkriva bolest u lokalno uznapredovalom ili metastatskom stadiju bolesti, što u konačnici rezultira petogodišnjim preživljenjem od svega 10%. Nakon učinjene slikovne obrade i postavljene sumnje na tumor pluća, u sklopu daljnje dijagnostičke obrade slijedi uzorkovanje tkiva za citološku i patohistološku dijagnostiku, što može predstavljati velike izazove za kliničara. Cilj ovog istraživanja je ukazati na problematiku prilikom postavljanja dijagnoze kod bolesnika s nesitnostaničnim karcinomom pluća u Općoj bolnici Zadar, odnosno odrediti vremenske intervale za pojedine dijagnostičke postupke prije patohistološke ili citološke potvrde bolesti. Ovaj rad ukazuje na poteškoće u pravovremenom postavljanju dijagnoze karcinoma pluća kod određenog broja bolesnika, što u konačnici rezultira odgodom početka onkološkog liječenja.

**Ključne riječi:** karcinom pluća; bronhoskopija; citologija; patohistološka analiza

---

### Summary

Lung cancer remains a significant global public health concern, and the Republic of Croatia is no exception where a majority of patients are diagnosed in advanced stages, leading to a five-year survival rate of only 10%. The diagnostic process for non-small cell lung cancer (NSCLC) involves image processing followed by cytological and histopathological sampling. This study aims to identify the challenges clinicians face during the diagnostic procedure and determine the time intervals required before obtaining histopathological or cytological confirmation of the disease in Zadar General Hospital. By analyzing these time intervals, this paper points to the factors contributing to delayed diagnosis, which leads to a delay in the initiation of crucial oncological treatments for patients.

**Keywords:** lung cancer; bronchoscopy; cytology; pathohistological analysis

*Med Jad 2024;54(1):5-10*

---

\* **Opća bolnica Zadar, Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu** (prim. Ivo Dilber, dr.med., Sara Bilić Knežević, dr.med.; Mirisa Tokić, dr.med.; Vesna Telesmanić Dobrić, dr.med.); **Opća bolnica Zadar, Služba za interne bolesti, Odjel za pulmologiju** (Željko Čulina, dr.med.); **Opća bolnica Zadar, Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu** (prim. Nataša Lisica Šikić, dr.med.); **Opća bolnica Zadar, Odjel za radiologiju** (Anela Tolić, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / *Corresponding address:* prim. Ivo Dilber, dr.med. Opća bolnica Zadar, Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu, Bože Peričića 5, 23 000 Zadar E-mail: [ivodilber81@gmail.com](mailto:ivodilber81@gmail.com)

Primljeno/Received 2023-08-03; Ispravljeno/Revised 2023-11-28; Prihvaćeno/Accepted 2023-11-30

## Uvod

Karcinom pluća vodeći je uzrok smrti među zloćudnim bolestima u svijetu.<sup>1</sup> Godišnje u Republici Hrvatskoj (RH) oboli preko 3000 osoba, a mortalitet bolesnika iznosi gotovo 90%.<sup>2</sup> Nakon učinjene slikovne obrade i postavljene sumnje na tumor pluća u sklopu daljnje dijagnostičke obrade slijedi uzorkovanje tkiva za citološku i patohistološku dijagnostiku. Postoji više metoda uzorkovanja, ovisno o veličini i dostupnosti lezije. Bronhoskopija je endoskopska metoda kojom se analiziraju dišni putovi, te pomoću brisa bronha četkicom i iglenom punkcijom uzimaju uzorci za citološku analizu, odnosno u slučaju vidljive tumorske tvorbe uzorci za histološku analizu biopsijom.<sup>3,4</sup> Endobronhalni ultrazvuk (engl. *endobronchial ultrasound*, EBUS) pretraga je koja se koristi za inspekciju i analizu uvećanih limfnih čvorova medijastinuma. EBUS-TBNA (engl. *endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration*) pretraga je kojom se pomoću EBUS-a uzimaju uzorci tkiva transbronhalnom aspiracijskom ili biopsijskom iglom.<sup>3,4</sup> Za potvrdu dijagnoze perifernih plućnih nodusa koristi se rEBUS (engl. *radial endobronchial ultrasound*) kao endoskopska metoda, a može se učiniti i transtorakalna punkcija (TTP) pod kontrolom ultrazvuka ili CT-a od strane intervencijskog radiologa.<sup>3,4</sup> Nakon uzorkovanja tkiva materijali se šalju na Odjel za citologiju i Odjel za patologiju radi daljnje analize. Na Odjelu za patologiju se nakon inicijalne obrade primljeni uzorci stavljaju u standardni postupak bojanja hemalaun-eozin (HE) bojilom. Slijedi mikroskopiranje kojim se utvrđuje postojanje tumorskog tkiva u primljenim materijalima (sitnostanični / nesitnostanični karcinom). Ako se radi o nesitnostaničnom karcinomu, dodatnom imunohistokemijskom analizom (p40 i TTF) subtipizira se vrsta nesitnostaničnog karcinoma (planocelularni karcinom, adenokarcinom ili NOS – engl. *not otherwise specified*), te se parafinski blok zajedno s histološkim staklom i uputnicom šalje na molekularnu analizu u Zavod za patologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split.<sup>5</sup> Na Odjelu za citologiju OB Zadar, pod kontrolom mikroskopa analiziraju se materijali dobiveni prilikom bronhoskopije (brisevi četkice, otisci sluznice bronha, kateter aspirati), materijali transbronhalnih punkcija i transtorakalnih punktata. Nakon citološke potvrde da se radi o nesitnostaničnom karcinomu pluća uz negativan patohistološki nalaz, citološki materijal se u razdoblju do kolovoza 2023.g. slao u KBC Split radi određivanja statusa EGF receptora (engl. *epidermal growth factor*), jednog od

prediktivnih biomarkera. Od kolovoza 2023.g. na Odjelu za citologiju OB Zadar počeli su se izrađivati citoblokovi iz materijala dobivenog EBUS-om, odnosno transtorakalnom punkcijom, koji se ranije nisu radili. Nakon citološke potvrde dijagnoze karcinoma pluća, materijal se dogovorno šalje u KBC Split radi određivanja svih prediktivnih biomarkera (EGFR; ALK, engl. *anaplastic lymphoma kinase*; ROS1, engl. *C-ros oncogene 1*; RET, engl. *rearranged during transfection*; MET, engl. *mesenchymal epithelial transition*) i PD-L1 (engl. *programmed cell death ligand 1*).

U ovom retrospektivnom istraživanju evaluirani su dostupni podaci o bolesnicima s novodijagnosticiranim karcinomom pluća u OB Zadar u razdoblju od siječnja 2021. do prosinca 2022. godine. U navedenom razdoblju dijagnosticirano je 168 bolesnika s karcinomom pluća, od kojih 117 s nesitnostaničnim karcinomom i 51 sa sitnostaničnim karcinomom pluća. Cilj ovog istraživanja je ukazati na problematiku prilikom postavljanja dijagnoze kod 117 bolesnika s nesitnostaničnim karcinomom pluća, odnosno odrediti vremenske intervale za pojedine dijagnostičke postupke prije patohistološke potvrde bolesti.

## Bolesnici i metode

Ispitanici su svi bolesnici s postavljenom dijagnozom nesitnostaničnog karcinoma pluća u OB Zadar u razdoblju od 01.01.2021. do 31.12.2022. godine.

Kriteriji uključenja: odrasli bolesnici oba spola s novootkrivenim nesitnostaničnim karcinomom pluća.

Kriteriji isključenja: 1.bolesnici koji nisu imali potrebnu potpunu dokumentaciju, 2.bolesnici kojima se citološkom ili patohistološkom analizom nije potvrdila dijagnoza karcinoma pluća, 3.bolesnici kojima je citološkom ili patohistološkom analizom potvrđen sitnostanični karcinom pluća.

Istraživanje je provedeno u OB Zadar. Podaci su prikupljeni pretraživanjem bolničkog informacijskog sustava.

U radu su analizirani sljedeći podaci: dob, spol i ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status bolesnika, broj operiranih bolesnika, stadij bolesti pri postavljanju dijagnoze, broj invazivnih dijagnostičkih postupaka učinjenih pojedinom bolesniku, citološki i patohistološki nalaz nakon učinjenih dijagnostičkih pretraga, broj dana od uzorkovanja za patohistološku analizu do prispjeća nalaza, broj dana od posjeta pulmologu do postavljene patohistološke dijagnoze, te broj dana od posjeta pulmologu do početka onkološkog liječenja.

Standardna invazivna dijagnostika za postavljanje maligne bolesti pluća: bronhoskopija, endobronhalni ultrazvuk (EBUS - TBNA), rEBUS, transtorakalna punkcija (TTP) pod kontrolom ultrazvuka ili CT-a. Patohistološka priprema i obrada bioptičkog materijala: mikroskop, bojanje hemalaun–eozin bojilom, imunohistokemijske metode u diferencijaciji nesitnostaničnog karcinoma pluća (p40, TTF). Citološka priprema i obrada uzoraka: mikroskop, priprema citoloških razmaza (sušenje i bojanje May-GrünwaldGiemsa), priprema citoblokova.

### Rezultati

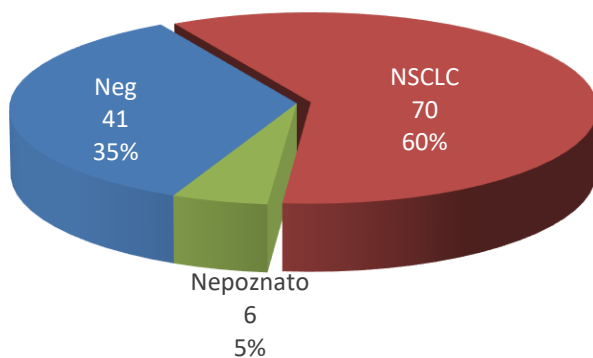
U razdoblju od siječnja 2021. do prosinca 2022. godine u OB Zadar dijagnosticirano je 117 bolesnika s nesitnostaničnim karcinomom pluća. Značajno je više muškaraca (74) nego žena (43) (Tablica 1). Prosječna dob bolesnika iznosila je 67 godina. Većina bolesnika bila je ECOG statusa 0 (84) i 1 (18) (Tablica 1). Samo 16 bolesnika (13,7%) bilo je stadija I, dok je većina bolesnika, njih 69 (58,9%) bilo u IV stadiju bolesti (Tablica 1). Operacijski zahvat obavljen je kod 31 bolesnika (Tablica 1). Podaci o potpunoj dijagnostičkoj obradi dostupni su za 110 bolesnika kod kojih je učinjeno 158 invazivnih dijagnostičkih postupaka. Prilikom prve invazivne dijagnostičke metode, dijagnoza na osnovu citološkog nalaza postavljena je kod njih 70 od ukupnog broja bolesnika (59,8%), dok je nalaz bio negativan kod 41 bolesnika (35%) (Slika 1). Za šest bolesnika nema podataka o nalazima citologije (5,2%). Patohistološka dijagnoza postavljena je kod 56 bolesnika (47,8%) prilikom prve invazivne dijagnostičke metode (Slika 2). Od toga 30 (25,6%) njih je imalo planocelularni karcinom, a 26 (22,2%) adenokarcinom. Negativan patohistološki nalaz bio je kod njih 53 (45,3%), a podaci su nepoznati za osam bolesnika (6,9%). Nakon ponovljene dijagnostičke obrade patohistološka dijagnoza je postavljena u dodatnih 36 bolesnika, od čega je njih 27 imalo adenokarcinom, a devet planocelularni karcinom (Tablica 1). Prosječan broj dana od posjeta pulmologu do patohistološke dijagnoze dostupan je za 87 bolesnika, te je iznosio 47,72 dana. Prosječan broj dana za očitavanje patohistološkog nalaza dostupan je za 89 bolesnika, a iznosio je 18,16 dana. Točan broj dana od upućivanja materijala u KBC Split do dobivanja nalaza je nepoznat. Broj dana od posjeta pulmologu do početka onkološkog liječenja dostupan je za 74 bolesnika, a iznosio je 54,78 dana.

Tablica 1. Karakteristike bolesnika s novootkrivenim karcinomom pluća

Table 1 Characteristics of patients with newly diagnosed lung cancer

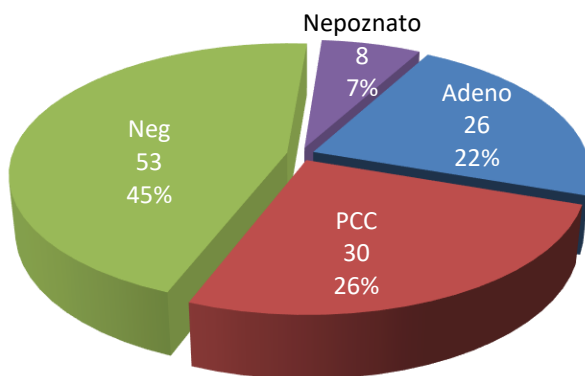
PHD nalaz / PHD finding (N=92)	
Adenokarcinom /Adenocarcinoma	53 (57,61%)
Planocelularni karcinom	39 (42,39%)
<i>Squamous cell carcinoma</i>	
Prosječna dob (godina)	67
<i>Average age (years)</i>	
Spol /Gender	
Ž / F	43 (36,8%)
M	74 (63,2%)
Broj operiranih bolesnika	31 (26,5%)
<i>Number of operated patients</i>	
ECOG status (N=117)	
0	84 (71,8%)
1	18 (15,4%)
2	8 (6,8%)
3	6 (5,1%)
4	1 (0,9%)
Stadij bolesti (N=117)	
<i>Stage of the disease</i>	
I	16 (13,7%)
II	15 (12,9%)
III	14 (11,9%)
IV	69 (58,9%)
Nepoznat/Unknown	3 (2,6%)
Prosječan broj dana od posjeta pulmologu do patohistološke dijagnoze	
<i>Average number of days from the visit to the pulmonologist to the pathohistological diagnosis</i>	47,72
Prosječan broj dana za očitavanje patohistološkog nalaza	
<i>Average number of days to read the pathohistological findings</i>	18,16
Prosječan broj dana od posjeta pulmologu do početka onkološkog liječenja	
<i>Average number of days from the visit to the pulmonologist to the start of oncological treatment</i>	54,78
Broj bolesnika kod kojih je započeto onkološko liječenje na osnovu citološkog nalaza bez prethodnog određivanja prediktivnih biomarkera	
<i>Number of patients in whom oncological treatment was started based on cytological findings without prior determination of predictive biomarkers</i>	22 (18,8%)

ECOG engl. Eastern Cooperative Oncology Group



Slika 1. Citološka analiza prvog uzetog bronhoskopskog materijala kod 117 bolesnika u OB Zadar (nesitnostanični karcinom - NSCLC).

Figure 1 Cytological analysis of the first taken bronchoscopic material in 117 patients in Zadar General Hospital (non-small cell carcinoma - NSCLC).



Slika 2. Patohistološka analiza prvog uzetog bronhoskopskog materijala kod 117 bolesnika u OB Zadar (PCC – planocelularni karcinom, Adeno – adenokarcinom).

Figure 2 Pathohistological analysis of the first taken bronchoscopic material in 117 patients in Zadar General Hospital (PCC – squamous cell carcinoma, Adeno – adenocarcinoma).

## Rasprava

Karcinom pluća jedan je od vodećih javno-zdravstvenih problema, kako u svijetu, tako i u RH. Gotovo isti broj bolesnika kod kojih se dijagnosticira karcinom pluća svake godine i umre od ove bolesti.<sup>2</sup> Većina bolesnika u RH otkriva se u lokalno uznapredovalom ili metastatskom stadiju bolesti, što u konačnici rezultira petogodišnjim preživljenjem od svega 10%.<sup>2</sup> Otkrivanje karcinoma pluća u ranijim stadijima bolesti polučilo bi pozitivne rezultate u borbi protiv ove zloćudne bolesti. Stoga je u RH 2020. godine uveden Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća s ciljem dijagnosticiranja

bolesti u ranom stadiju, što bi rezultiralo operacijskim liječenjem većeg broja bolesnika, odnosno smanjenjem ukupne smrtnosti za 20% u razdoblju od 10 godina.<sup>2</sup> Ciljna skupina za probir su pušači u dobi od 50 do 75 godina koji su godišnje pušili tridesetak i više kutija cigareta ili oni koji su prestali pušiti prije petnaestak godina.<sup>2</sup> Najznačajnije dvije studije koje su potvrdile opravdanost provođenja probira i ranog otkrivanja raka pluća u rizičnoj populaciji korištenjem LDCT-a (eng. *low-dose computed tomography*) u svrhu smanjenja smrtnosti jesu američka studija NLST (engl. *National lung screening trial*) i Europska studija NELSON.<sup>6,7</sup> Nakon slikovne obrade i sumnje na tumor pluća, slijedi invazivna dijagnostička obrada, no patohistološka potvrda dijagnoze karcinoma pluća nije uvijek jednostavna. Najčešće invazivna dijagnostička obrada započinje bronhoskopskim pregledom dišnih putova, uz uzimanje citoloških i patohistoloških uzoraka, nakon čega se prema indikaciji koriste i druge invazivne dijagnostičke metode poput EBUS - TBNA, rEBUS ili TTP. Budući da se radi o sitnim uzorcima, najčešće promjera 0,2 do 0,4 cm, pojavljuje se problem neadekvatnog ili nedostatnog uzorka za konačnu dijagnozu, a time i za daljnju molekularnu analizu. Naime, kod premalog broja tumorskih stanica ili tumorske nekroze koja često prati uznapredovale karcinome, potrebno je ponavljanje pretrage koja ne garantira da će u novom uzorku biti tumorskog tkiva. Odbađanje dijagnosticiranja karcinoma pluća dovodi do kasnijeg započinjanja liječenja, što potencijalno može negativno utjecati na sveukupno preživljenje bolesnika. U svakodnevnom radu onkologa Opće bolnice Zadar zamijetili smo dugo vremensko razdoblje od prvog javljanja u bolnicu do početka onkološkog liječenja kod nemalog broja bolesnika s dijagnozom karcinoma pluća. Pregledavajući literaturu nalazimo da većina autora navodi kako nema sigurnih poveznica između vremenskog razdoblja početka liječenja i sveukupnog preživljenja, no da su za donošenje točnih zaključaka potrebne nove prospektivne studije s točno zadanim parametrima i skupinama bolesnika.<sup>8-11</sup> Prema Stokstad i suradnicima, vrijeme od dijagnoze do početka liječenja karcinoma pluća u različitim zemljama iznosi od 35 do 90 dana.<sup>8</sup> U Republici Hrvatskoj nema vremenskih normativa za postavljanje dijagnoze, odnosno početka kirurškog ili sustavnog onkološkog liječenja. U Norveškoj to razdoblje iznosi 35 dana za primjenu sustavnog onkološkog liječenja, a 42 dana za operacijski zahvat ili liječenje zračenjem<sup>8</sup>, no autori u svom radu navode da je svega 35% bolesnika koji su trebali kurativno i 65% bolesnika koji su trebali palijativno liječenje,

započelo svoje liječenje u zadanim vremenskim okvirima.<sup>8</sup> Zaključno navode da su potrebna dodatna istraživanja i da bi odgoda liječenja kod pojedinih skupina bolesnika ipak mogla imati negativan utjecaj na sveukupno preživljenje.<sup>8</sup> Prema rezultatima istraživanja Bullard i suradnika na 746 bolesnika kojima je dijagnosticiran karcinom pluća, razumno vremensko razdoblje za započinjanje liječenja je unutar 6 tjedana.<sup>11</sup> Ipak, zaključno u radu navode da nije bilo pozitivnog utjecaja na sveukupno preživljenje kod svih kategorija bolesnika u odnosu na one koji su započeli s liječenjem nakon 6 tjedana.<sup>11</sup> Prema rezultatima rada Gomez i suradnika, čak 40% bolesnika imalo je značajnu odgodu u početku liječenja, nakon postavljanja dijagnoze karcinoma pluća.<sup>12</sup> Najvažniji uzrok u odgodi započinjanja liječenja bilo je čekanje na PET/CT, što bi se jasno moglo preslikati i na našu svakodnevnu kliničku praksu. Naši bolesnici s karcinomom pluća čekaju na PET/CT u prosjeku 2-3 mjeseca, no unatoč navedenim odgodama, autori navode da je medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio 27 dana.<sup>12</sup> U preglednom radu Jacobsena i suradnika, na 65 radova iz 21 države, vrijeme od dijagnoze do početka liječenja iznosilo je od 6 do 45 dana.<sup>13</sup> Zaključno u radu navode da se bolesnici u mnogim zemljama i zdravstvenim ustanova uglavnom suočavaju s problemima pravovremene dijagnoze karcinoma pluća.<sup>13</sup> Prema radu Hall i suradnika vremenski interval početka liječenja bio je od važnosti kod bolesnika koji su podvrgnuti operacijskom zahvatu, dok takav trend nije primijećen kod bolesnika koji su palijativno liječeni.<sup>14</sup> Unatoč izazovima u postavljanju dijagnoze, mišljenja smo da je potrebno skratiti vrijeme od prve posjete pulmologu (visoka klinička sumnja na rak pluća) do potvrde bolesti (u prosjeku kod nas iznosi 48 dana). Potrebno je također skratiti vrijeme za očitavanje citološkog/patohistološkog nalaza, te prednost u obradi dati citološkim materijalima s analizom prediktivnih biomarkera. Unatoč rezultatima pojedinih ranije spomenutih studija, ovim radom imali smo potrebu ukazati na poteškoće u postavljanju dijagnoze karcinoma pluća u OB Zadar koje su rezultirale odgodom početka onkološkog liječenja kod određenog broja bolesnika. Zbog istog razloga kod nekih naših bolesnika specifično onkološko liječenje započelo je na osnovi citološkog nalaza (Tablica 1), bez mogućnosti određivanja svih prediktivnih biomarkera prije početka liječenja. Stoga je odluka multidisciplinarnog tima za tumore pluća naše ustanove bila uvođenje izrade citoblokova u svrhu određivanja prediktivnih biomarkera. Ključ uspjeha u liječenju bolesnika s karcinomom pluća leži u multidisciplinarnom

pristupu za svakog pojedinca, što u svom radu apostrofiraju Albano i suradnici.<sup>15</sup> Obzirom na uvođenje Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka pluća, važnu kariku u lancu svakako predstavljaju i liječnici obiteljske medicine. Mišljenja smo da je potrebna dodatna medijska kampanja i dodatni angažman zdravstvenih djelatnika i stručnih društava radi osvješćivanja građana o važnosti obavljanja preventivnih pregleda i povećanja odaziva na Nacionalne programe za rano otkrivanje raka.

## **Zaključak**

Sumnja na karcinom pluća zahtijeva potvrdu bolesti, bilo citološku, bilo patohistološku, radi određivanja prediktivnih biomarkera s ciljem optimalnog izbora terapije za svakog pojedinog bolesnika. Ovaj rad ukazuje na poteškoće u pravovremenom postavljanju dijagnoze karcinoma pluća u OB Zadar kod određenog broja bolesnika, što u konačnici rezultira odgodom početka onkološkog liječenja. Da bi se onkološko liječenje započelo u prihvatljivim vremenskim intervalima potrebno je poboljšati i ubrzati pojedine korake u dijagnostici, unaprijediti pripremu citološkog materijala u svrhu određivanja prediktivnih biomarkera, te pospješiti multidisciplinarni pristup u svrhu poboljšanja ishoda liječenja.

## *Literatura*

1. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2021;25:45-52.
2. Ministarstvo zdravstva Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća 2020. – 2024. [Cited 2023 May 02]. Available on: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2019%20Programi%20i%20projekti/NACIONALNI%20PROGRAM%20PREVENCIJE%20RAKA%20PLUCA%20C4%86A.pdf>
3. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007;75:56-63.
4. Almeida FA. Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. *Cleve Clin J Med.* 2012;79 Electronic Suppl 1:eS11-eS16.
5. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol* 2022;17:362-387.
6. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 ;365:395-409.
7. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA et al.

- Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J* 2020;382:503-513.
8. Stokstad T, Sørhaug S, Amundsen T, Grønberg BH. Associations Between Time to Treatment Start and Survival in Patients With Lung Cancer. *In Vivo* 2021;35:1595-1603.
  9. Vinas F, Ben Hassen I, Jabot L, Monnet I, Chouaid C. Delays for diagnosis and treatment of lung cancers: a systematic review. *Clin Respir J* 2016;10:267-71.
  10. Jensen AR, Mainz J, Overgaard J. Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer. *Acta Oncol* 2002;41:147-52.
  11. Bullard JT, Eberth JM, Arrington AK, Adams SA, Cheng X, Salloum RG. Timelines of Treatment Initiation and Associated Survival Following Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancer in South Carolina. *South Med J* 2017;110:107-113.
  12. Gomez DR, Liao KP, Swisher SG. Et al. Time to treatment as a quality metric in lung cancer: Staging studies, time to treatment, and patient survival. *Radiother Oncol* 2015 ;115:257-63.
  13. Jacobsen MM, Silverstein SC, Quinn M. Et al. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: A scoping literature review. *Lung Cancer* 2017;112:156-164.
  14. Hall H, Toccock A, Burdett S. Et al. Association between time-to-treatment and outcomes in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorax* 2022;77:762-768.
  15. Albano D, Bilfinger T, Feraca M, Kuperberg S, Nemesure B. A Multidisciplinary Lung Cancer Program: Does It Reduce Delay Between Diagnosis and Treatment? *Lung* 2020; 198:967-972.

## Prediktori depresije kod učenika osmih razreda Požeško-slavonske županije

### *Predictors of depression of children in the final grade of primary schools in Požega-Slavonia County*

Mirjana Puharić, Tihomir Jovanović, Zrinka Puharić, Filip Puharić, Marin Mamić\*

---

#### Sažetak

UVOD: Depresivnost je emocionalno stanje karakterizirano osjećajima tuge, neraspoloženja, žalosti i utučenosti, a manifestira se promjenom raspoloženja, gubitkom interesa i anhedonijom, umorom i slabljenjem životne energije, osjećajem bezvrijednosti i krivnje, teškoćama u koncentraciji i donošenju odluka. Na tjelesnom planu ove promjene prati poremećaj apetita, spavanja i psihomotoričke organizacije. Depresija je zasebna psihopatološka kategorija i njezina etiologija je kompleksna jer uključuje i organske i okolišne čimbenike.

CILJ: Posebno validiranim anketama ispitati prediktore depresije kod učenika osnovnih škola na području Požeško-slavonske županije.

METODE: Istraživanje je provedeno u osnovnim školama Požeško-slavonske županije anonimnim anketiranjem učenika, uz pisanu dozvolu roditelja.

REZULTATI: Iznadprosječnu razinu depresivnosti postiže 42 (10,2%) djece, a njih 17 (4,1%) klinički značajnu depresivnost. Šansu za nastanak depresije povećavaju spol (djevojčice 3,5× češće nego dječaci), pušenje (2,3× više pušača), te djeca koja pohađaju vanškolske aktivnosti (2× više). Značajna razlika postoji i prema dobi ispitanika ( $F=5,359$ ;  $p=0,005$ ) - značajno veću depresivnost imaju ispitanici sa 16 godina. Postoji značajna razlika u depresivnosti prema bračnom statusu roditelja ( $T=-2,32$ ;  $p=0,02$ ), značajno veću depresivnost imaju ispitanici kojima roditelji ne žive zajedno. Značajna razlika postoji i prema financijskim primanjima obitelji ( $F=4,102$ ;  $p=0,01$ ), pokazalo se kako značajno veću depresivnost imaju ispitanici kojima su obiteljska primanja manja od 5000 kn naspram ispitanika čija su primanja veća od 10000 kn ( $p=0,02$ ). Prosječna vrijednost rezultata na skali samopoštovanja iznosi 16,92 za svu testiranu djecu sa statistički značajnom razlikom između dječaka i djevojčica (djevojčice imaju niže samopoštovanje i izraženiju depresivnost). Značajni prediktori depresivnosti su spol ispitanika ( $p=0,003$ ), mjesto stanovanja ( $p=0,01$ ), školski uspjeh ( $p=0,002$ ), obrazovanje majke ( $p=0,006$ ) i samopoštovanje ( $p<0,001$ ). Ženski spol i stanovanje u gradu značajno doprinose depresivnosti kod učenika. Bolji školski uspjeh, više obrazovanje majke i više samopoštovanje negativno doprinose depresivnosti.

ZAKLJUČAK: Rezultati ovoga istraživanja ukazuju na potrebu još jačeg međudjelovanja obrazovnih i zdravstvenih institucija na ranu detekciju mentalnih poremećaja mladih, kao i na mogućnost potrebe uvođenja standardiziranih testova koji bi detektirali te poremećaje u ranoj fazi ranjive populacije.

**Ključne riječi:** depresija, samopoštovanje, javno zdravstvo, osnovna škola, učenici

---

#### Summary

INTRODUCTION: Depression is an emotional state characterized by feelings of sadness, low mood

---

\*Zavod za javno zdravstvo Požeško-slavonske županije, Požega (Mirjana Puharić, bacc.med.techn.); Opća županijska bolnica Pakrac (Tihomir Jovanović, mag.med.techn.); Veleučilište u Bjelovaru (izv.prof.dr.sc. Zrinka Puharić, dr.med.); Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (Filip Puharić, student); Opća županijska bolnica Požega (Marin Mamić, mag.med.techn.); Medicinski fakultet Osijek (Tihomir Jovanović, mag.med.techn. Marin Mamić, mag.med.techn.); Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek (Tihomir Jovanović, mag.med.techn., izv.prof.dr.sc. Zrinka Puharić, dr.med., Marin Mamić, mag.med.techn.)

Adresa za dopisivanje / Corresponding address: izv.prof.dr.sc. Zrinka Puharić, dr.med., Veleučilište u Bjelovaru, trg Eugena Kvaternika 4, 43 000 Bjelovar E-mail: [zpuharic@vub.hr](mailto:zpuharic@vub.hr); Mob.091-798-1653

Primljeno/Received 2023-08-16; Ispravljeno/Revised 2023-11-15; Prihvaćeno/Accepted 2023-12-19

and dejection, mood swings, loss of interest and anhedonia, fatigue and weakening of life energy, feelings of worthlessness and guilt, difficulties in concentration and decision-making. These changes are accompanied by disturbances in appetite, sleep and psychomotor organization. Depression is a psychopathological category and its etiology is complex because it includes both organic and environmental factors.

**AIM:** To examine predictors of depression among elementary school students in Požega-Slavonska County with specially validated surveys.

**METHODS:** The research was conducted in primary schools by anonymously surveying students with the written permission of their parents.

**RESULTS:** 42 (10.2%) of children have an above-average level of depression, and 17 (4.1%) have clinically significant depression. The chance of developing depression is increased by gender (girls 3.5 times more often than boys), smokers (2.3 times more than non-smokers) and children who attend extracurricular activities (2 times more). There is also a significant difference according to the age of the subjects ( $F=5.359$ ;  $p=0.005$ ), subjects with 16 years of age have significantly higher depression. There is a significant difference in depression according to the marital status of the parents ( $T=-2.32$ ;  $p=0.02$ ). Respondents whose parents do not live together have a significantly higher level of depression. According to the financial income of the family ( $F=4.102$ ;  $p=0.01$ ), less money per month has a significantly higher level of depression for respondents whose family income is less than HRK 5,000 have significantly higher levels of depression compared to respondents whose income is greater than HRK 10,000 ( $p=0.02$ ). The average value of the result on the self-esteem scale is 16.92 for all tested children with a statistically significant difference between boys and girls (girls have lower self-esteem and more pronounced depression). Significant predictors of depression are the subject's gender ( $p=0.003$ ), place of residence ( $p=0.01$ ), school performance ( $p=0.002$ ), mother's education ( $p=0.006$ ) and self-esteem ( $p<0.001$ ). Female gender and living in the city significantly contribute to depression among students. Better school performance, higher education of the mother and higher self-esteem contribute negatively to depression.

**CONCLUSION:** The results of this research indicate the need for even stronger interaction between educational and health institutions for the early detection of mental disorders in young people, as well as the possibility of the need to introduce standardized tests that would detect these disorders in the earlier phase of the vulnerable population.

**Key words:** depression, self-esteem, public healthcare, primary school, pupils

*Med Jad 2024;54(1):11-18*

## Uvod

U Hrvatskoj trenutno osnovnu školu polazi 310076 djece, što je 7,9% ukupne populacije.<sup>1</sup> Razdoblje rasta i razvoja, te sazrijevanja i školovanja, čini tu populaciju osobito osjetljivom na poremećaj zdravlja. Osim zaštite tjelesnog i duševnog zdravlja, u mladim je osobito potrebno prepoznati i spriječiti rizična ponašanja koja mogu imati dalekosežne posljedice na zdravlje u odrasloj dobi. Znanja, stavovi i ponašanja stečena u mladosti lako se zadržavaju a teško mijenjaju u odrasloj dobi. Zdravstvena zaštita školske djece i mladeži teži osiguranju nesmetanog tjelesnog i psihičkog sazrijevanja mladih. Za uredan rast i razvoj djece, kako tjelesni, tako i mentalni, važni su brojni čimbenici: zdravo obiteljsko okruženje; poticajno školsko okruženje; osigurana prava djeteta; dostupna i dobro organizirana preventivna zdravstvena zaštita. Procjenjuje se da 1 od 7 djece (14%) u dobi od 10-19 godina ima neki od poremećaja mentalnog zdravlja koji se ne prepoznaje niti ne liječi. Depresija, anksioznost i poremećaji ponašanja vodeći su uzroci bolesti i invaliditeta mladih.<sup>2</sup> Depresivnost je emocionalno stanje karakterizirano osjećajima tuge, neraspoloženja,

žalosti i utučenosti, te se manifestira promjenom raspoloženja, gubitkom interesa i anhedonijom, umorom i slabljenjem životne energije, osjećajem bezvrijednosti i krivnje, teškoćama u koncentraciji i donošenju odluka. Na tjelesnom planu ove promjene prati poremećaj teka, spavanja i psihomotorike. U psihijatrijskoj praksi koriste se dvije klasifikacije bolesti: Međunarodna klasifikacija bolesti MKB-11<sup>3</sup> i Klasifikacija američkog udruženja psihijatarata DSM-5.<sup>4</sup>

Depresija je zasebna psihopatološka kategorija i njezina etiologija je kompleksna jer uključuje i organske i okolišne čimbenike. Ukoliko se ne liječi, može dovesti do ozbiljnih problema u obitelji, školi, s vršnjacima, zlouporabe/ovisnosti o alkoholu i drogama, pa čak i do tragičnih događaja kao što su nasilje ili samoubojstvo.<sup>5</sup> Epidemiološki podaci Svjetske zdravstvene organizacije pokazuju da oko 3% na 1.000 predškolske djece, 1-2% djece u nižim razredima osnovne škole i 3-4% djece u završnim razredima osnovne škole i početkom srednje škole imaju veliki depresivni poremećaj.<sup>6</sup> Prosječno trajanje depresivne epizode u djece ili adolescenata iznosi 7 do 9 mjeseci. Većina bolesnika (90%) oporavi se unutar 18-24 mjeseca, no međutim, kod

50% mladih dolazi do relapsa, tj. ponovnog razvoja simptoma prije punog oporavka. Stopa ponavljanja, tj. povratak nove depresivne epizode nakon oporavka je visoka: 40% bolesnika će doživjeti drugu epizodu unutar dvije godine, 70% unutar pet godina, a 6% do 10% će imati kronični tijek bolesti.<sup>7</sup>

### Cilj rada

Cilj ovoga rada bio je ispitati razinu depresivnosti učenika osmih razreda osnovnih škola; ispitati razlike u depresivnosti prema demografskim varijablama, bračnom status i obrazovanju roditelja, prema finacijskim primanjima obitelji, te konzumaciji cigareta i alkohola; ispitati povezanost depresivnosti i samopoštovanja i dobi ispitanika, te odrediti prediktore depresije (demografske, bračni status i obrazovanje roditelja i finacijska primanja obitelji, konzumacija cigareta i alkohola, te samopoštovanje).

### Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno u osnovnim školama na području Požeško-slavonske županije, uz prethodno potpisani pristanak roditelja. Sudjelovalo je ukupno 445 ispitanika od mogućih 653, što je 68,1%. Sociodemografski upitnik sastojao se od čestica koje su se odnosile na: spol, dob, školski uspjeh, mjesto stanovanja (grad/selo), obiteljski status (žive li roditelji zajedno ili odvojeno), obrazovanje roditelja, mjesečne prihode u obitelji, vanškolske aktivnosti učenika (sport), ovisnosti o pušenju i alkoholu. Skala samopoštovanja (SEI) Coopersmithov inventar samopoštovanja (SEI- Self-Esteem Inventory, Coopersmith,1967) skraćena verzija (forma B) se sastoji od 25 čestica na koje su ispitanici odgovarali s "točno" i "netočno". Čestice 2, 5, 7, 13 boduju se ako je odgovor "točno", a ostale čestice se boduju ako je odgovor "netočno". Ukupan rezultat je suma svih odgovora, te se mogući raspon rezultata kreće od 0 do 25. Pouzdanost skale tipa unutrašnje konzistentnosti (Cronbach alfa) iznosi od 0,77 do 0,79.<sup>8</sup>

Skala depresivnosti za djecu i adolescente (SDD) namijenjena je za mjerenje depresivnosti, a konstruirana je na temelju popisa simptoma iz DSM-V klasifikacije. Skala ima ukupno 26 čestica koje opisuju najčešće simptome depresivnosti u djetinjstvu i adolescenciji. Na ponuđena pitanja odgovara se na skali Likertovog tipa gdje 1 označava „uopće nije točno“, a 5 „da, u potpunosti je točno“. Ukupan rezultat je suma svih odgovora i mogući raspon rezultata je od 26 do 130, te veći rezultat ukazuje na izraženiju depresivnu simptomatologiju. Pouzdanost skale tipa unutrašnje konzistentnosti (Cronbach alfa) iznosi 0,89.<sup>9,10</sup>

Za opis distribucije frekvencija istraživanih varijabli upotrijebljene su deskriptivne statističke metode. Srednje su vrijednosti izražene aritmetičkom sredinom, rasponom i standardnom devijacijom. Za provjeru razlika u rezultatima među više nezavisnih skupina ispitanika korištena je Jednosmjerna analiza varijance, dok je za provjeru rezultata između dvije nezavisne skupine korišten T test. Za izračunavanje povezanosti depresivnosti, samopoštovanja i dobi korištene su Pearsonove korelacije. Za utvrđivanje prediktora depresivnosti korištena je Linearna regresijska analiza. Kolmogorov Smirnov test korišten je za testiranje normalnosti razdiobe. Za razinu statističke značajnosti uzeta je vrijednost  $p < 0,05$ . Za obradu je korišten statistički paket IBM SPSS 25, proizvedeno u Chicago, SAD, 2017. godine.

### Rezultati

U provedenom istraživanju sudjelovalo je 455 ispitanika, od toga 232 (51%) djevojčice, 318 ispitanika (69,9%) u dobi je od 14 godina, 277 (60,9%) ih živi na selu, 158 (34,7%) ima vrlo dobar školski uspjeh, prosječni školski uspjeh je 3,98 (SD=0,82), a njih 271 (59,6%) nema izvanškolskih aktivnosti (sport) (Tablica 1.).

Tablica 1. Demografska obilježja ispitanika  
Table 1 Demographic characteristics of respondents

		N (%)
Spol Gender	Muško/Male	223 (49)
	Žensko/Female	232 (51)
Dob Age	14	318 (69,9)
	15	135 (29,7)
	16	2 (0,4)
Mjesto stanovanja Residence	Grad / City	176 (38,7)
	Selo / Village	277 (60,9)
	Nije odgovorilo No answer	2 (0,4)
	Ponavljjač/Repeater	2 (0,4)
Školski uspjeh School success	Dovoljan/Sufficient	5 (1,1)
	Dobar/Good	144 (31,6)
	Vrlo dobar/Very good	158 (34,7)
	Odličan/Excellent	143 (31,4)
Izvanškolske aktivnosti Extracurricular activities	Da /Yes	183 (40,2)
	Ne/No	271 (59,6)
	Nije odgovorilo No answer	1 (0,2)
Školski uspjeh School success	<b>M (min - max)</b>	<b>SD</b>
	3,98 (2 – 5)	0,82

Od ukupnog broja ispitanika njih 382 (84%) ne konzumira cigarete i duhanske proizvode, a 305 (67%) ih ne konzumira alkoholna pića (Tablica 2.).

Tablica 2. Distribucija varijabli koje se odnose na konzumaciju cigareta i alkohola  
 Table 2 Distribution of variables related to cigarette and alcohol consumption

		N (%)
Pušenje Smoking	Ne /no	382 (84)
	Povremeno/ <i>sometimes</i>	49 (10,8)
	Svaki dan / <i>every day</i>	23 (5,1)
	Nikada / <i>never</i>	305 (67)
	Nekoliko puta godišnje / <i>a couple of times a year</i>	118 (25,9)
Alkohol	Manje od 5 puta mjesečno / <i>less than 5 times a month</i>	16 (3,5)
	Od 5 do 10 puta mjesečno / <i>From 5 to 10 times a month</i>	8 (1,8)
	Više od 10 puta mjesečno / <i>more than 10 times a month</i>	6 (1,3)
	Nije odgovorilo / <i>No answer</i>	2 (0,4)

Od ukupnog broja ispitanika, kod njih 406 (89,2%) roditelji žive zajedno, 313 (68,8%) majki ima završenu srednju stručnu spremu, 339 (74,5%) očeva ima završenu srednju stručnu spremu, a 216 (47,5%) obitelji imaju primanja od 5000 do 10000 kuna (Tablica 3.).

Tablica 3. Distribucija varijabli koje se odnose na bračno stanje i obrazovanje roditelja i finacijska primanja obitelji  
 Table 3 Distribution of variables related to marital status and parents' education and financial income of the family

		N (%)
Bračno stanje roditelja <i>Parents' marital status</i>	Žive zajedno / <i>live together</i>	406 (89,2)
	Ne žive zajedno / <i>do not live together</i>	44 (9,7)
	Nije odgovorilo / <i>No answer</i>	5 (1,1)
Obrazovanje majke <i>Mother's education</i>	OŠ / <i>elementary school</i>	51 (11,2)
	SSS / <i>secondary school</i>	313 (68,8)
	VŠS/ VSS / <i>higher education</i>	87 (19,1)
	Nije odgovorilo / <i>No answer</i>	4 (0,9)
Obrazovanje oca <i>Father's education</i>	OŠ / <i>elementary school</i>	43 (9,5)
	SSS/ <i>secondary school</i>	339 (74,5)
	VŠS/ VSS/ <i>higher education</i>	70 (15,4)
Financijska primanja obitelji	Nije odgovorilo / <i>No answer</i>	3 (0,7)
	Manje od 5000 kn <i>Less than 5,000 kn</i>	113 (24,8)
	od 5000 do 10000 kn <i>from 5,000 to 10,000kn</i>	216 (47,5)

<i>Financial income of the family</i>	Više od 10000 kn <i>More than 10,000 kn</i>	73 (16)
	Nije odgovorilo <i>No answer</i>	53 (11,6)

Aritmetička vrijednost Skale depresivnosti za djecu i adolescente M=50,53 (SD=17,51) i Skale samopoštovanja M=17,75 (SD=4,75) (Tablica 4.).

Tablica 4. Deskriptivna statistika skala  
 Table 4 Descriptive statistics of scales

	M (min – max)	SD
Skale depresivnosti za djecu i adolescente <i>Depression scales for children and adolescents</i>	50,53 (26 – 113)	17,51
Skala samopoštovanja <i>Self-esteem scale</i>	17,75 (3 – 25)	4,75

Postoji značajna razlika u depresivnosti prema spolu ispitanika (T=-6,548; p<0,001), na način da značajno veću depresivnost imaju ispitanici ženskog spola. Značajna razlika postoji i prema dobi ispitanika (F=5,359; p=0,005), post hoc usporedbama (Tukey) pokazalo se kako značajno veću depresivnost imaju ispitanici koji imaju 16 godina, naspram ispitanika koji imaju 15 godina (p=0,003) i 14 godina (p=0,003), a treba napomenuti kako su se samo dva ispitanika izjasnila da su u dobi od 16 godina. Značajna razlika postoji i prema izvanškolskim aktivnostima (T=5,814; p<0,001), pa tako značajno veću depresivnost imaju ispitanici koji imaju izvanškolske aktivnosti naspram onih koji ih nemaju (Tablica 5.).

Rezultati su pokazali kako postoji značajna razlika u depresivnosti prema bračnom statusu roditelja (T=-2,32; p=0,02), na način da značajno veću depresivnost imaju ispitanici kojima roditelji ne žive zajedno. Značajna razlika postoji i prema finacijskim primanjima obitelji (F=4,102; p=0,01), post hoc usporedbama (Tukey) pokazalo se kako značajno veću depresivnost imaju ispitanici kojima su mjesečna obiteljska primanja manja od 5000 kn naspram ispitanika čija su primanja veća od 10000 kn mjesečno (p=0,02) (Tablica 6.).

Rezultati su pokazali kako ne postoji značajna razlika u depresivnosti prema konzumaciji duhanskih proizvoda i alkohola (Tablica 7.).

Pokazalo se kako postoji značajna visoka negativna povezanost samopoštovanja i depresivnosti (r=-0,740; p<0,001), odnosno što je veće samopoštovanje manja je depresija i obrnuto (Tablica 8.).

Tablica 5. Depresivnost prema demografskim varijablama  
 Table 5 Depressiveness according to demographic variables

		<b>M (min – max)</b>	<b>SD</b>	<b>T</b>	<b>p</b>
Spol / gender	Muško /male	44,99 (26 – 102)	15,15	-6,548	<b>&lt;0,001</b>
	Žensko /female	55,74 (26 – 113)	18,00		
Mjesto stanovanja Residence	Grad / city	51,12 (26 – 102)	17,29	0,55	0,57
	Selo/ village	49,77 (26 – 100)	17,18		
Izvanškolske aktivnosti Extracurricular activities	Da / yes	56,58 (27 – 113)	19,06	5,814	<b>&lt;0,001</b>
	Ne / no	46,71 (26 – 113)	15,21		
		<b>M (min – max)</b>	<b>SD</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
Dob / Age	14	50,43 (26 – 113)	17,27	5,359	<b>0,005</b>
	15	50,10 (26 – 102)	17,48		
	16	90,50 (81 – 100)	13,43		
Školski uspjeh School success	Ponavljjač/repeater	67,00 (53 – 81)	19,79	0,52	0,71
	Dovoljan/sufficient	51,00 (43 – 61)	9,16		
	Dobar/good	51,17 (26 – 113)	17,56		
	Vrlo dobar/very good	50,03 (26 – 102)	17,72		
	Odličan /excellent	48,24 (25 – 98)	16,67		

Tablica 6. Depresivnost prema bračnom stanju i obrazovanju roditelja i finacijskim primanjima obitelji  
 Table 6 Depressiveness according to the marital status and education of the parents and financial income of the family

		<b>M (min – max)</b>	<b>SD</b>	<b>T</b>	<b>p</b>
Bračno stanje roditelja Parents' marital status	Žive zajedno / live together	49,73 (26 – 113)	17,23	-2,32	<b>0,02</b>
	Ne žive zajedno / do not live together	56,55 (29 – 102)	17,26		
	Nije odgovorilo / No answer			<b>F</b>	<b>p</b>
Obrazovanje majke Mother's education	OŠ /elementary school	54,23 (26 – 100)	19,62	2,888	0,05
	SSS / secondary school	50,94 (26 – 113)	17,58		
	VŠS/ VSS /higher education	46,84 (26 – 113)	15,33		
Obrazovanje oca Fther's education	OŠ /elementary school	54,07 (26 – 100)	21,20	0,970	0,38
	SSS/ secondary school	50,15 (26 – 113)	16,83		
	VŠS/ VSS/higher education	49,53 (26 – 102)	18,04		
Financijska primanja obitelji Financial income of the family	Manje od 5000 kn Less than 5,000 kn	53,23 (26 – 113)	19,42	3,470	<b>0,03</b>
	od 5000 do 10000 kn from 5,000 to 10,000kn	50,04 (26 – 102)	17,08		
	Više od 10000 kn More than 10,000 kn	46,11 (26 – 71)	14,12		

Tablica 7. Depresivnost prema konzumaciji cigareta i alkohola  
 Table 7 Depression according to cigarette and alcohol consumption

		<b>M (min – max)</b>	<b>SD</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
Pušenje Smoking	Ne /no	49,65 (26 – 113)	17,47	2,943	0,05
	Povremeno/ sometimes	55,97 (27 – 102)	17,52		
	Svaki dan / every day	53,05 (29 – 92)	16,38		
	Nikada / never	49,85 (26 – 113)	17,57		
	Nekoliko puta godišnje / a couple of times a year	50,72 (26 – 102)	17,05		
Alkohol	Manje od 5 puta mjesečno /less than 5 times a month	58,37 (29 – 92)	18,53	1,150	0,33
	Od 5 do 10 puta mjesečno / from 5 to 10 times a month	52,00 (30 – 74)	18,82		
	Više od 10 puta mjesečno / more than 10 times a month	59,00 (37 – 80)	17,94		

Tablica 8. Povezanost dobi, depresije i samopoštovanja  
 Table 8 Relationship in age, depression and self-esteem

		1.	2.	3.
Dob / Age	r	1		
	p	-		
	N	455		
Depresivnost / Depresiveness	r	0,032	1	
	p	0,517	-	
	N	413	413	
Samopoštovanje / Self-esteem	r	-0,006	-0,740**	1
	p	0,899	<0,001	-
	N	414	381	414

Da bismo odgovorili na pitanje koje su varijable prediktori depresivnosti, kod ispitanih učenika provedena je linearna regresijska analiza. Iz Tablice 9. vidljivo je da ova skupina varijabli značajno objašnjava ukupno 57% ( $AR^2=0,57$ ;  $p<0,001$ ) varijance depresivnosti kod učenika. Značajni prediktori depresivnosti su spol ispitanika ( $p=0,003$ ), mjesto stanovanja ( $p=0,01$ ), školski uspjeh

( $p=0,002$ ), obrazovanje majke ( $p=0,006$ ) i samopoštovanje ( $p<0,001$ ). Uvidom u  $\beta$ -koeficijent vidljivo je kako ženski spol i stanovanje u gradu značajno doprinose depresivnosti kod učenika. Također, školski uspjeh pozitivno, a obrazovanje majke i samopoštovanje, negativno doprinose depresivnosti (Tablica 9.).

Tablica 9. Rezultati linearne regresijske analize za kriterijsku varijablu depresivnosti  
 Table 9 Results of linear regression analysis for the criterion variable of depression

	B	t	p	AR <sup>2</sup>	p
<b>(Constant)</b>		4,261	<0,001	0,57	<0,001
Spol /Gender	0,122	3,031	<b>0,003</b>		
Dob / Age	0,015	0,405	0,686		
Naselje /locality	-0,099	-2,571	<b>0,011</b>		
Školski uspjeh (bez ponavljača) School success (without repeaters)	0,123	3,138	<b>0,002</b>		
Izvannastavne aktivnosti Extracurricular activities	-0,064	-1,658	0,098		
Bračni status roditelja Parents' marital status	-0,025	-0,650	0,516		
Obrazovanje majke Mother's education	-0,114	-2,752	<b>0,006</b>		
Obrazovanje oca Father's education	-0,015	-0,376	0,707		
Financija primanja obitelji Financial income of the family	0,022	0,554	0,580		
Pušenje /Smoking	<0,001	0,002	0,998		
Alkohol	0,035	0,856	0,393		
Samopoštovanje / Self-esteem	-0,711	-18,350	<0,001		

### Rasprava

Prevalencija simptoma depresije među adolescentima porasla je s 24% (95% CI: 0.19-0.28) između 2001-2010. do 37% (95% CI: 0.32-0.42) između 2011-2020. godine.<sup>11</sup> Rezultati provedenog istraživanja pokazali su da visoka razina depresivnosti djece nije rijetkost u Požeško-slavonskoj županiji. Čak 42 (10,2%) djece postiže rezultate koji sugeriraju na iznadprosječnu razinu

depresivnosti, a 17 (4,1%) na klinički značajnu depresivnost. Prema istraživanju koje je provedeno 2015. godine na 1549 djece u gradu Splitu 16,2% djece pokazivalo je iznadprosječnu razinu depresije, a njih 11,9% pokazivalo je znakove klinički značajne depresije.<sup>12</sup> Dijagnozu depresije postiglo je i 25,8% ispitanika u dobi 14-19 godina u Italiji, te 8% u istraživanju u SAD-u.<sup>13,14</sup> Iako se istraživanja o povezanosti spola i depresije razlikuju, muškarci imaju pozitivniju sliku o sebi i snažniji osjećaj vlastite

vrijednosti, što je pronađeno i u ovom istraživanju. Mnogi autori navode brojne razloge i objašnjenja ovih razlika, od socijalnih usporedbi kojima su djevojke sklonije, do različite socijalizacije mladića i dječaka. Rano razdoblje adolescencije donosi mnogo promjena na individualnom i socijalnom planu, što mlađi adolescenti, dok se još uvijek prilagođavaju maturacijskim promjenama, mogu doživjeti teškima.<sup>15</sup>

Prema spolu ovo istraživanje dokazuje da je ženski spol rizičniji za nastanak depresije. Istraživanje provedeno u Zadru potvrđuje veću učestalost pojave depresivnosti kod dječaka. Rezultati dobiveni na Skali depresivnosti za djecu i adolescente pokazuju da djevojke, bez obzira na dob, postižu značajno više prosječne vrijednosti od dječaka. Spolne razlike potrebno je promatrati u funkciji dobi, budući da je depresivnost značajno češća u adolescenciji, nego u djetinjstvu i upravo na prijelazu između ova dva razdoblja događa se obrat - do puberteta depresivni simptomi su češći kod dječaka, a nakon puberteta kod djevojčica.<sup>16</sup> Da je ženski spol izloženiji riziku nastanka depresije 2-3×, kao i to da pojavnost depresije raste tijekom adolescentnog razdoblja, dokazuju i istraživanja provedena u SAD-u.<sup>11,17,18</sup> U ovom istraživanju prediktor za nastanak depresije je stanovanje ispitanika u gradu, dok ostala ispitivanja dovode u pozitivnu korelaciju depresiju i život u manjim sredinama (selima).<sup>19,20</sup>

Redovita tjelesna aktivnost je kod djece povezana s manjim rizikom za pojavu simptoma depresije, utvrdili su norveški znanstvenici sa sveučilišta u Trondheimu. Za potrebe istraživanja praćena je tjelesna aktivnost oko 800 djece u dobi od 6 do 8 godina, te eventualna prisutnost simptoma depresije dvije godine kasnije. Ranija istraživanja o vezi tjelesne aktivnosti i depresije uglavnom su provedena uz sudjelovanje odraslih ispitanika. Časopis Pediatrics piše kako je tjelesna aktivnost povezana s izlučivanjem endorfina, serotonina i dopamina u mozgu, što dovodi do reduciranja simptoma depresije. Uz to, tjelesna aktivnost može dovesti do smanjenja prisutnosti hormona stresa kortizola.<sup>21</sup> U ovom istraživanju vannastavno bavljenje sportom prakticira 183 (42%) ispitanika, te je u toj skupini nađena značajno veća depresivnost, što bi svakako valjalo detaljnije ispitati.

Što se ostalih sociodemografskih čimbenika tiče, ovo istraživanje pokazuje povezanost uspjeha u školi i depresije kao i ostala istraživanja<sup>22,23</sup>; depresivniji su ispitanici kojima roditelji nisu u braku<sup>24,25</sup>, niže obrazovanje majke pridonosi nastanku depresije ispitanika, dok očevo obrazovanje nema utjecaja; slična istraživanja pokazuju da obrazovanje roditelja

nema utjecaj na nastanak depresije ispitanika<sup>19</sup>; istraživanja dokazuju da su ispitanici koji žive u obiteljima s nižim financijskim mjesečnim primanjima izloženija nastanku depresije.<sup>19,24,25</sup>

U Požeško-slavonskoj županiji povremeno puši 49 (10,8%) učenika osmih razreda, a svakodnevno njih 23 (5,1%), a korelacija pušenja i depresije nije pronađena. Prema rezultatima europskog istraživanja ESPAD 2019. u kojem je sudjelovalo 35 zemalja s ukupno 99647 učenika, povremeno puši njih 20%, dok je njih 10% izjavilo da puši svakodnevno.<sup>19</sup> Na Sveučilištu u Oslu provedeno je istraživanje o povezanosti pušenja i depresije. Trajalo je 11 godina i u njega je bilo uključeno 1.190 ispitanika. Pokazalo se da ispitanici koji dnevno popuše više od 20 cigareta imaju čak četiri puta veće „šanse“ razviti simptome depresije nego oni koji nikada nisu pušili. Što je broj popušanih cigareta veći, povećava se i rizik od depresije. Rezultati također pokazuju da kod ispitanika na povećanje rizika nisu utjecali čimbenici kao što je fizičko zdravlje, redovno vježbanje, niti izloženost stresu, što navodi na zaključak da pušenje izravno utječe na pojavu depresije. Samo u 15% slučajeva depresija se pojavila prije nego što je osoba počela pušiti.<sup>26</sup> Sistematsko istraživanje do sad objavljenih članaka do 2017. godine pokazuje povezanost pušenja i depresije.<sup>27</sup> Ovo istraživanje je pokazalo da je u Požeško-slavonskoj županiji alkohol probalo 134 (29,4%) učenika osmih razreda, a učestalo ga pije njih 14 (3,1%), dok korelacija konzumacije alkohola i depresije nije pronađena. Prema rezultatima europskog istraživanja ESPAD 2019. u kojem je sudjelovalo 35 zemalja s ukupno 99647 učenika, alkohol je probalo 79% njih, dok je njih 47% izjavilo da ga trenutno konzumira.<sup>28</sup> Istraživanja pokazuju povezanost alkohola i depresivnog raspoloženja, no bez utjecaja na razvoj kliničke depresije u adolescentnoj dobi.<sup>14</sup> Što se tiče povezanosti samopoštovanja i depresije, pronađeno je da je nisko samopoštovanje u obrnuto proporcionalnoj korelaciji s depresijom, što potvrđuju i ostala istraživanja.<sup>29,30,31</sup>

## Zaključak

S obzirom na manjak istraživanja ove tematike u Hrvatskoj, istraživanje je vrlo vrijedno jer daje početne polazišne podatke za pripremu intervencijskih mjera. Dobiveni rezultat značajno veće depresivnosti djece koja se vanškolski bave sportom zahtijeva ponavljanje istraživanja na specifičnim skupinama ispitanika. Zbog lokaliziranosti i malog broja ispitanika preporučujemo proširiti isto ispitivanje na šire područje. Rezultati ovoga istraživanja ukazuju na

potrebu još jačeg međudjelovanja institucija na ranu detekciju mentalnih poremećaja, kako bi se u kasnijoj životnoj dobi izbjegli ozbiljniji mentalni poremećaji, te ostavlja mogućnost djelovanja odgojno-obrazovnog i zdravstvenog sustava.

#### Literatura

1. Državni zavod za statistiku. 6.6.2022. Dostupno na adresi: <https://podaci.dzs.hr/2022/hr/29006Datum> pristupa: 2.8.2023.
2. WHO: Mental health of adolescents. 17 November 2021. Dostupno na adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-healthDatum> pristupa: 2.8.2023.
3. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-11. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
4. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, DSM-5. 5 Izd. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2014.
5. Karlović D. Depresija: klinička obilježja i dijagnoza. *Medicus*. 2017;26:161-165.
6. Dodig Čurković K. i suradnici. Psihopatologija dječje i adolescentne dobi, Osijek: Svjetla Grada; 2013.
7. Psihijatrijska bolnica za djecu i mladež. Depresija u dječjoj i adolescentnoj dobi. 2014. Dostupno na adresi: <http://djecja-psihiatrija.hr/depresija-u-djecjoj-i-adolescentnoj-dobi/>. Datum pristupa 2.8.2023.
8. Lacković-Grgin, K. Coopersmithov upitnik samopoštovanja-SEI. Zbirka psiholoških skala i upitnika. Zadar: Sveučilište u Zadru; 2002.
9. Vulić-Prtorić, A. Priručnik za skalu despresivnosti za djecu i adolescente (SDD). Jastrebarsko: Naklada Slap; 2003.
10. Vulić-Prtorić, A. Skala depresivnosti za djecu i adolescente (SDD). Jastrebarsko: Naklada Slap; 2003.
11. Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol*. 2022;61:287-305.
12. Tripković I, Roje R, Krnić S, Nazor M, Karin Ž, Čapkun V. Depression and Self-Esteem in Early Adolescence. *Cent Eur J Public Health*. 2015;23:166-9.
13. Faravelli C, Alessandra Scarpato M, Castellini G, Lo Sauro C. Gender differences in depression and anxiety: the role of age. *Psychiatry Res*;210:1301-3.
14. Mason WA, Kosterman R, Haggerty KP. Et al. Dimensions of adolescent alcohol involvement as predictors of young-adult major depression. *J Stud Alcohol Drugs* 2008 ;69:275-85.
15. Nekić, M. Uloga samopoštovanja i vršnjačkog pritiska u objašnjenju usamljenosti adolescenata. *Acta Iadertina*.2016;13:41-63.
16. Vučenović, D. Percepcija roditeljskog stila odgoja i depresivnost adolescenata s obzirom na spol i dob. *Klin psihol* 2015; 8: 81-92.
17. Avenevoli S, Swendsen J, He JP, Burstein M, Merikangas KR. Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:37-44.e2.
18. Salk RH, Petersen JL, Abramson LY, Hyde JS. The contemporary face of gender differences and similarities in depression throughout adolescence: Development and chronicity. *J Affect Disord* 2016;205:28-35.
19. Moeini B, Bashirian S, Soltanian AR, Ghaleiha A, Taheri M. Prevalence of depression and its associated sociodemographic factors among Iranian female adolescents in secondary schools. *BMC Psychol* 2019;7:25.
20. Girma S, Tsehay M, Mamaru A, Abera M. Depression and its determinants among adolescents in Jimma town, Southwest Ethiopia. *PLoS One* 2021;16:e0250927.
21. Zahl T, Steinsbekk S, Wichstrøm L. Physical Activity, Sedentary Behavior, and Symptoms of Major Depression in Middle Childhood. *Pediatrics* 2017;139:e20161711.
22. Fröjd SA, Nissinen ES, Pelkonen MU, Marttunen MJ, Koivisto AM, Kaltiala-Heino R. Depression and school performance in middle adolescent boys and girls. *J Adolesc* 2008;31:485-98.
23. López-López JA, Kwong ASF, Washbrook L, Tilling K, Fazel MS, Pearson RM. Depressive symptoms and academic achievement in UK adolescents: a cross-lagged analysis with genetic covariates. *J Affect Disord* 2021;284:104-113.
24. Raheel H. Depression and Associated Factors among Adolescent Females in Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia, A Cross-sectional Study. *Int J Prev Med* 2015;6:90.
25. Siu AL; US Preventive Services Task Force. Screening for Depression in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Pediatrics* 2016 ;137:e20154467.
26. Klungsoyr O, Nygård JF, Sørensen T, Sandanger I. Cigarette smoking and incidence of first depressive episode: an 11-year, population-based follow-up study. *Am J Epidemiol* 2006 ;163:421-32.
27. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res* 2017 ;19:3-13.
28. Hrvatski zavod za javno zdravstvo ESPAD. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/author/mnovosel/Datum> pristupa 2.8.2023.
29. Orth U, Robins RW, Roberts BW. Low self-esteem prospectively predicts depression in adolescence and young adulthood. *J Pers Soc Psychol* 2008;95:695-708.
30. Gardner AA, Lambert CA. Examining the interplay of self-esteem, trait-emotional intelligence, and age with depression across adolescence. *J Adolesc* 2019;71:162-166.
31. Masselink M, Van Roekel E, Oldehinkel AJ. Self-esteem in Early Adolescence as Predictor of Depressive Symptoms in Late Adolescence and Early Adulthood: The Mediating Role of Motivational and Social Factors. *J Youth Adolesc* 2018;47:932-946.

## Raznolikost zakonom propisanih mjera za počinitelje s duševnim smetnjama

*The diversity of measures proscribed measures for offenders with mental health issues*

Lucija Didović, Ivan Samardžić Ilić, Goran Arbanas\*

---

### Sažetak

**Uvod:** Psihijatrija i pravo često se isprepliću, zajedno omogućujući rehabilitaciju i socijalnu reintegraciju duševnih bolesnika koji su počinili nezakonita djela.

**Cilj:** U ovom radu prikazati ćemo tri različite vrste pravnih mjera u hrvatskom pravosudnom sustavu koje se odnose na počinitelje kojima je potrebna psihijatrijska pomoć.

**Pregled:** Kazneno pravo u Hrvatskoj dijeli psihijatrijske mjere liječenja u tri kategorije: mjere oslobađanja od krivice zbog neubrojivosti, sigurnosne mjere, te zaštitne mjere. Duševni bolesnici koji nisu krivi zbog neubrojivosti zaštićeni su Zakonom o zaštiti osoba s duševnim smetnjama i ne mogu biti kažnjeni. Umjesto toga, mogu biti podvrgnuti institucionalnom liječenju, liječenju izvan psihijatrijske ustanove ili se uopće ne liječiti, ako ne predstavljaju nikakav dodatni rizik za buduće prijestupe. Sigurnosne mjere dijele se na obvezno psihijatrijsko liječenje i obvezno liječenje od ovisnosti. To se odnosi samo na one koji su u trenutku počinjenja kaznenog djela bili "bitno smanjene računalnosti" ili su bili pod utjecajem psihoaktivnih tvari. U zamjenu za blažu kaznu ili izostanak kazne izriče im se obvezno psihijatrijsko liječenje kao mjera sigurnosti radi sprječavanja ponavljanja kaznenog djela. Budući da su još uvijek krivi i u vrijeme počinjenja djela su bili ponešto svjesni svojih postupaka, nepridržavanje liječenja koje im je odredio sud, mogu biti smješteni u zatvor radi izvršenja preostalog vremena kazne predviđenog za počinjeno djelo. Zaštitne mjere služe istoj svrsi, ali ih može odrediti sam sud, bez vještačenja.

**Zaključak:** Hrvatski zakonodavac predvidio je gotovo sve moguće ishode u kojima bi zdravstveni sustav mogao spriječiti ponavljanje kaznenih djela u slučajevima počinitelja s psihičkim smetnjama.

**Ključne riječi:** bolesnici, duševni, kazneni zakon, počinitelji

---

### Summary

**Introduction:** Psychiatry and law frequently intertwine, together allowing rehabilitation and social reintegration of the mentally ill who have committed illegal acts.

**Objectives:** In this review, we will present three different types of legal measures in the Croatian justice system concerning the parties who require psychiatric help.

**Review:** Criminal law in Croatia divides psychiatric treatment measures into three categories: measures regarding those not guilty by reason of insanity, safety measures, and protective measures. Offenders not guilty by reason of insanity are protected by the Act on the Protection of Persons with Mental Disorders and cannot be punished. Instead, they may receive institutional treatment, treatment outside of a psychiatric facility, or no treatment if they do not pose a risk for future offending. Safety measures are split into obligatory psychiatric treatment and treatment of substance addiction. These only apply to those who had "seriously decreased responsibility" or were under the influence of psychoactive substances at the time of the offense. In exchange for a lighter term or no sentence at all, they are given mandatory psychiatric treatment to prevent crime repetition. Since they are still guilty and somewhat aware of their actions, by

---

\* **Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Ksenija Ulamec Mamić, Sesvete, Zagreb** (Lucija Didović, dr.med.); **Klinika za psihijatriju Vrapče** (Ivan Samardžić Ilić, dr.med.); **Klinika za psihijatriju Vrapče, Zavod za forenzičku psihijatriju, Zagreb, Hrvatska** (izv.prof.dr.sc. Goran Arbanas, dr.med., FECSM); **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Katedra za društvene i humanističke znanosti u medicini, Rijeka, Hrvatska** (izv.prof.dr.sc. Goran Arbanas, dr.med., FECSM)

Autor za dopisivanje/ *Author for correspondence:* Lucija Didović E-mail: [lucijaskrbic@gmail.com](mailto:lucijaskrbic@gmail.com)  
Primljeno/Received 2023-07-04; Ispravljeno/Revised 2024-02-21; Prihvaćeno/Accepted 2024-02-25

not complying with the treatment ordered by the court they may be sent to jail to complete the remainder of their term. Protective measures serve the same purpose but can be ordered by the court alone, without an expert opinion.

**Conclusion:** Croatia's legislator has predicted almost every possible outcome where the medical system could prevent repeated criminal offenses in cases of offenders with mental disorders.

**Key words:** patients, mental disorders, criminal law, offenders

*Med Jad 2024;54(1):19-28*

## Uvod

Hrvatsko zakonodavstvo razmatra i regulira širok raspon okolnosti pod kojima može biti počinjeno kazneno djelo. Zakonske mjere koje mogu biti propisane počiniteljima raznolike su i namijenjene u više svrha. Osim sankcije za počinjeno djelo, određene mjere usmjerene su na prevenciju ponavljanja djela, te liječenje i rehabilitaciju osoba kojima je duševna smetnja igrala bitnu ulogu u samom počinjenju. U takvom sustavu nitko nije zanemaren, a cilj je održati dostojanstvo i osnovna ljudska prava svakom pojedincu, istodobno smanjujući budući rizik za društvo.

Kako bi se u ovakvom sustavu mjera našlo mjesto za svakog počinitelja, one se svrstavaju u određene kategorije. Obzirom na ubrojivost (kaznenu odgovornost) počinitelji se dijele na ubrojive, smanjeno ubrojive, bitno smanjeno ubrojive, te neubrojive. Svaka od ovih kategorija određuje daljnji postupak s počiniteljem koji se temelji na sljedećim zakonima: Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama, Kazneni zakon, Zakon o kaznenom postupku, Prekršajni zakon i Zakon o zaštiti od nasilja u obitelji.<sup>1-5</sup> Sudu u provođenju ovih zakona pomažu vještaci, te je stoga od iznimne važnosti da vještak dobro poznaje zakon i sve ostale aspekte koji dolaze u obzir prilikom davanja svog stručnog mišljenja sudu. U ovom radu usredotočiti ćemo se na pravne mjere koje mogu biti određene počiniteljima protupravnih djela s duševnim smetnjama.

Kazneno pravo u Hrvatskoj definira tri kategorije mjera u kojima pravni sustav dolazi u doticaj s medicinskim: mjere prisilnog smještaja ili liječenja na slobodi neubrojivih počinitelja, sigurnosne mjere, te zaštitne mjere. Kazneni zakon definira neubrojivost kao stanje u kojem osoba nije mogla shvatiti značenje svog postupanja ili vladati svojom voljom zbog teže duševne smetnje.<sup>2</sup> Daljnji postupak s ovakvim osobama određen je Zakonom o zaštiti osoba s duševnim smetnjama. One mogu biti podvrgnute institucionalnom liječenju (smještaj u psihijatrijsku ustanovu), liječenju izvan psihijatrijske ustanove (liječenje na slobodi) ili se uopće ne liječiti ukoliko stanje zbog kojeg je nastupila neubrojivost ne predstavlja rizik od ponovnog počinjenja težeg djela

u budućnosti („teže kazneno djelo“ odnosi se na djelo za koje je zapriječena kazna zatvora od tri godine ili više).

Sigurnosne mjere koje se tiču osoba s duševnim smetnjama su obvezno psihijatrijsko liječenje i obvezno liječenje od ovisnosti. To se odnosi samo na one koji su u trenutku počinjenja kaznenoga djela bili bitno smanjeno ubrojivi (te potom mogu dobiti mjeru obveznog psihijatrijskog liječenja) ili kojima je, neovisno o ubrojivosti, ovisnost bila od odlučujućeg značenja za počinjenje djela (te time mogu dobiti mjeru obveznog liječenja od ovisnosti). U zamjenu za blažu kaznu zatvora ili izostanak iste izriče im se obvezno psihijatrijsko liječenje kao mjera sigurnosti radi sprječavanja činjenja kaznenog djela u budućnosti. Budući da su još uvijek krivi (svatko tko nije neubrojiv je kriv, dakle ubrojivi, smanjeno ubrojivi, i bitno smanjeno ubrojivi počinitelji su krivi) i u vrijeme počinjenja djela su bili u određenoj mjeri svjesni svojih postupaka, nepridržavanjem mjera koju im je odredio sud mogu biti smješteni u zatvor radi izvršenja preostalog vremena kazne predviđenog za počinjeno djelo.

Zaštitne mjere služe istoj svrsi kao i sigurnosne te se dijele na više kategorija, a može ih, za razliku od sigurnosnih, odrediti sam sud bez vještačenja s obzirom da ne podrazumijevaju nikakvo smanjenje ubrojivosti.

## Povijesni razvoj

Pravo se već dugo vremena susreće s problemom postupanja s osobama s duševnim smetnjama, kako u civilnom, tako i u kaznenom pravu. Jedan od ranijih zapisa koji opisuju „obranu ludošću“ zabilježen je 1581. godine u Engleskoj, te navodi kako „ludak koji u vrijeme svoje ludosti“ počinio ubojstvo ne može biti odgovoran za svoje djelo.<sup>6</sup> Od tada su osmišljeni brojni testovi u raznim europskim zakonima kojima se preispitivalo psihičko stanje počinitelja i njegova odgovornost za protupravno djelo. Njihovim razvojem tijekom vremena očuvana je glavna ideja da duševno oboljela osoba koja je djelo počinila pod utjecajem bolesti, te nije bila svjesna svojih postupaka i njihovih posljedica, nije kriva za počinjeno djelo. U hrvatskom kaznenom zakonu

osoba je kriva za kazneno djelo ako je u trenutku počinjenja djela bila ubrojiva, postupala s namjerom ili iz nehaja, bila svjesna ili dužna ili je mogla biti svjesna da je njezino djelo zabranjeno, a ne postoji nijedan ispričujući razlog.<sup>2</sup> Promjena Kaznenog zakona 1997., prema kojem nije postojala mogućnost izricanja kaznenopravnih sankcija (pa tako ni sigurnosnih mjera obveznog psihijatrijskog liječenja) neubrojivim počiniteljima, dovela je do potrebe za uvođenjem zakona koje imamo danas.<sup>7</sup> Danas je zakon dopunjen odredbom da se „neubrojiva osoba može smjestiti u psihijatrijsku ustanovu ili joj se odrediti mjera liječenja na slobodi prema odredbama Zakona o zaštiti osoba sa duševnim smetnjama“.

### *Vještačenje ubrojivosti*

Osoba koja je počinila protupravno djelo, na nalog suda zbog sumnje ili na zahtjev same stranke, vještači se od strane psihijatra kojeg dodjeljuje sud ili državno odvjetništvo, ovisno u kojoj je fazi sudski postupak. Uz pomoć iskaza vještaka sud odlučuje o ubrojivosti osobe. Po članku 24. Kaznenog zakona, neubrojiva osoba je ona koja u vrijeme ostvarenja protupravnog djela nije mogla shvatiti značenje svoga postupanja ili nije mogla vladati svojom voljom, odnosno bila je spriječena zbog duševne bolesti, privremene duševne poremećenosti, nedovoljnog duševnog razvitka ili neke druge teže duševne smetnje.<sup>2</sup> Sama duševna smetnja ne znači automatski i neubrojivost jer ubrojivost nije medicinski, već pravni termin. Dakle, ispitivanje ubrojivosti ne znači samo i isključivo ispitivanje prisutnosti duševne bolesti, već i počiniteljevog shvaćanja djela i kontrole nad vlastitom voljom u trenutku počinjenja djela.<sup>8,9</sup> Ubrojivost se odnosi na vrijeme djela (*tempore criminis*) i na konkretno djelo za koje se osoba tereti. Ako je osoba počinila više djela, ocjena ubrojivosti može se razlikovati za različita djela, ovisno o tome koliko je za svako pojedino djelo osoba, zbog svoje duševne bolesti, bila sposobna shvatiti značenje svojega postupanja i upravljati svojom voljom. Vještak mora poznavati medicinski i pravni jezik, te način na koji se jedan prevodi u drugi. Njegov nalaz zajedno s mišljenjem uzima se u obzir prilikom donošenja presude i određivanja mjere liječenja (i/ili kazne, ovisno o stupnju ubrojivosti). Ipak, sud je taj koji donosi konačnu odluku o ubrojivosti i daljnjim postupcima.

Kategorija ubrojivosti prema zakonu u RH ima nekoliko stupnjeva, što znači da osoba ne mora biti isključivo ubrojiva ili neubrojiva. Smanjena ubrojivost i bitno smanjena ubrojivost termini su koji se također koriste u hrvatskom pravosuđu i podliježu zasebnim zakonski definiranim sankcijama i

mjerama. Dakle, vještačenje je pomoćni proces u određivanju postupanja s počiniteljima kojima je potrebno psihijatrijsko liječenje. Najčešće se vještakovo mišljenje u sudskoj praksi prihvaća u cijelosti od strane suda.<sup>10</sup>

### *Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama*

Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama koji je u skladu sa čl. 5 Europske konvencije o ljudskim pravima, propisuje postupanje s osobama s duševnim smetnjama u pravosudnom sustavu čuvajući njihova osnovna prava.<sup>11</sup> U ovom zakonu, osim prisilnog smještaja i liječenja na slobodi neubrojivih osoba, opisuju se i koncepti prisilnog smještaja i zadržavanja, pristanka, smještaja bez pristanka, te definiraju svi pojmovi vezani za prateće sudske postupke i psihijatrijsko liječenje.<sup>12</sup> Temeljno načelo je osigurati istu zaštitu zdravlja, dostojanstva, vlastite volje, te jednakih uvjeta i standarda liječenja u osoba s duševnim smetnjama koje su osigurane i svim osobama smještenim u druge zdravstvene ustanove. Osim toga, potrebno je čak i inzistirati na posebnim pravima za ove osobe, jer se radi o posebno ranjivoj skupini.<sup>1</sup> Osnovna ljudska prava određena su i Poveljom Ujedinjenih naroda i Općom deklaracijom o ljudskim pravima.<sup>13,14</sup>

Glava VII ovoga zakona propisuje postupke s osobama koje su počinile protupravno djelo, a u trenutku počinjenja su bili neubrojivi. Ovi počinitelji nisu izvršili kazneno, već protupravno djelo. Naime, počinjenje kaznenoga djela bi podrazumijevalo krivnju koja je u zakonu kažnjiva. Neubrojivi pojedinci nisu krivi, iz čega proizlazi da ne mogu ni biti kažnjeni. Kriv može biti samo onaj koji je u trenutku počinjenja djela bio svjestan svojih postupaka i njihovih posljedica, te moguće kazne koja mu za to djelo može biti izrečena.<sup>2,4</sup> Vještakovo mišljenje o počiniteljevom shvaćanju značenja svojeg postupanja i upravljanju svojom voljom sud uzima u obzir prilikom donošenja presude, te određuje mjeru liječenja ili kaznu. Cilj ovoga zakona je liječenje duševnih smetnji, otklanjanje rizika za ponavljanje počinjenog djela, te očuvanje osnovnih prava osoba s duševnim smetnjama. Kao što je već spomenuto, ovo se može postići prisilnim smještajem u instituciji ili obveznim liječenjem na slobodi. Uvijek se teži liječenju na slobodi i deinstitucionalizaciji psihijatrijskih bolesnika<sup>15</sup> s ciljem postupanja na način koji u najmanjoj mjeri ograničava njihova prava kad god je to moguće. Smisao je da se primjenjuje ona mjera koja je najmanje restriktivna, a kojom se može ukloniti budući rizik od počinjenja težega djela (zbog bolesti zbog koje je nastupila neubrojivost). Međutim, ako je procjena suda i mišljenje vještaka

takvo da liječenje na slobodi neće moći umanjiti rizik od počinjenja težeg djela, biti će im određen prisilni smještaj u psihijatrijskoj ustanovi. Bitno je naglasiti da su odluke o liječenju, ubrojivosti i oslobađanju u potpunosti u nadležnosti suda, a vještak daje svoje stručno mišljenje. Liječenje neubrojivih osoba prisilnim smještajem u psihijatrijskoj ustanovi zakonski može trajati najviše onoliko koliko bi trajala maksimalna kazna zatvora za počinjeno djelo. No, liječenje na slobodi ne može trajati dulje od pet godina.<sup>15</sup> Prvotna odluka o liječenju u psihijatrijskoj ustanovi donosi se na trajanje od šest mjeseci, a svako sljedeće produljenje može se odrediti do šest mjeseci ili do godine dana, što je u skladu s brojnim zakonima diljem svijeta.<sup>16</sup> Odluka o produljenju mora biti donesena prije isteka mjere, a produžetak mjere nastupa na dan kada stara ističe. Ova odluka temelji se na potencijalnoj opasnosti da će okrivljenik ponoviti teže kazneno djelo pod utjecajem iste bolesti. Po tome se razlikuje od odluke o prisilnom smještaju u civilnom sustavu (koji je reguliran čl. 27. ZZODS-a). U tom se procesu pojedinci prisilno zadržavaju samo ako u danom trenutku predstavljaju opasnost za sebe ili druge. Iz toga se može zaključiti kako ZZODS svojim odredbama obuhvaća čuvanje prava okrivljenika, ali i zadovoljavanje socijalnog aspekta sankcije protupravnih djela, tj. zaštitu društva od opasnih počinitelja. Sud može razmotriti i donošenje odluke o zamjeni liječenja na slobodi za prisilni smještaj i obrnuto, sve na prijedlog nadležnog psihijatra ili neubrojive osobe, s tim da sveukupno trajanje mjere ne smije prijeći već spomenuta maksimalna vremenska ograničenja (a koja su uvedena zbog pravnog načela razmjernosti). Kao zadnja mogućnost, neubrojivi počinitelji mogu biti oslobođeni bilo kakve kazne ili liječenja. Ovakav ishod moguć je ako po vještakovoj prosudi i odluci suda počinitelji nisu pod rizikom od počinjenja težeg kaznenog djela u budućnosti zbog duševne bolesti koja je dovela do neubrojivog stanja.<sup>7</sup>

### *Sigurnosne mjere*

Sigurnosne mjere na koje ćemo se usredotočiti su mjera obveznog psihijatrijskog liječenja, mjera obveznog liječenja od ovisnosti i obvezni psihosocijalni tretman. U hrvatskom pravnom sustavu mogu se provoditi kazne ili sigurnosne mjere kao dva osnovna tipa kaznenopravnih sankcija, pri čemu je sigurnosna mjera najčešće nadopuna kazni za kazneno djelo. Kazne se izriču osobama koje su prema sudu proglašene krivima, što podrazumijeva ubrojivost. Ubrojivost uključuje i (bitno) smanjenu ubrojivost. Na ovaj način kazne predstavljaju zakonski propisane sankcije za već počinjeno djelo. S

druge strane, sigurnosna je mjera usmjerena na otklanjanje opasnosti koja bi mogla nastupiti u budućnosti.<sup>17</sup>

Jasno je kako se one međusobno nadopunjuju - sigurnosne mjere dodatno potpomažu reintegraciju počinitelja u društvo i liječenje duševne bolesti. Na ovaj način je hrvatski pravosudni sustav pokrio mogućnost da počinitelj koji je *tempore criminis* bio (bitno) smanjeno ubrojiv zbog duševne smetnje ili utjecaja psihoaktivne tvari bude adekvatno sankcioniran, istovremeno dobivajući potreban psihijatrijski tretman. Sigurnosna mjera psihijatrijskog liječenja može se dakle propisati osobama koje su vještačene kao bitno smanjeno ubrojive i kod kojih je vještačenjem utvrđeno da bi mogle ponoviti teže kazneno djelo zbog istih duševnih smetnji uslijed kojih je smanjena ubrojivost nastupila.<sup>1-4</sup> Sigurnosna mjera liječenja od ovisnosti može se propisati neovisno o stupnju ubrojivosti (pa čak i ubrojivim počiniteljima) ako je ovisnost bila od odlučujućeg značenja za počinjenje djela. Može se provoditi u kombinaciji s izdržavanjem kazne zatvora, novčanom ili uvjetnom kaznom, te radom za opće dobro na način da se kazna umanja u zamjenu za psihijatrijsko liječenje ili ju može u potpunosti zamijeniti. U slučaju počinjenja djela s obilježjima nasilja, ako postoji opasnost da će osoba počinuti isto ili slično djelo, sud će izreći počinitelju sigurnosnu mjeru obveznog psihosocijalnog tretmana. Ukoliko je sigurnosna mjera izrečena zajedno sa kaznom zatvora, provodi se u zatvorskom sustavu u skladu s Kaznenim zakonom i Zakonom o izvršavanju kazne zatvora.<sup>2,18</sup> U slučaju da izdržavanje kazne završi prije isteka sigurnosne mjere, mjera liječenja se nastavlja u zdravstvenoj ili drugoj specijaliziranoj ustanovi. Mjera obveznog psihijatrijskog liječenja može trajati sve dok traje kazna izrečena od strane suda i zadaća suda je minimalno jednom godišnje evaluirati stanje počinitelja, te odlučiti o daljnjem provođenju ili ukidanju sigurnosne mjere. Ovaj postupak može zatražiti i sama osoba kojoj je propisana mjera. Za razliku od nje, obvezno liječenje od ovisnosti može se provoditi maksimalno tri godine, pri čemu sud provodi evaluacije svakih šest mjeseci. Budući da je počinitelj kojem je propisana sigurnosna mjera kriv jer nije neubrojiv, može mu biti nametnuta sankcija kazne. To znači da se o eventualnom nepridržavanju ove mjere liječenja sud mora obavijestiti od strane nadležnog psihijatra. Sud tada može donijeti odluku o izdržavanju kazne zatvora do isteka kazne, bez sigurnosne mjere.

### *Zaštitne mjere*

Zaštitne mjere definirane su Prekršajnim

zakonom,<sup>4</sup> a nadopunjuju se zaštitnim mjerama opisanim u Zakonu o zaštiti od nasilja u obitelji.<sup>5</sup> Za donošenje zaštitnih mjera nije nužno vještačenje počinitelja, već samo procjena suda. Zaštitne mjere psihijatrijskog liječenja mogu biti obvezno liječenje od ovisnosti, te psihosocijalni tretman (definiran Zakonom o zaštiti od nasilja u obitelji). One se mogu provoditi u okviru zatvorskog sustava ili pak zdravstvenoj ili drugoj specijaliziranoj ustanovi, a, ako se procjeni dostatnim, i terapijskoj zajednici. Prema članku 51. Prekršajnog zakona, svrha je otkloniti uvjete koji omogućavaju ili poticajno djeluju na počinjenje novog prekršaja. Isto tako, prema članku 11. Zakona o zaštiti od nasilja u obitelji, zaštitne mjere služe otklanjanju uvjeta koji omogućavaju ili poticajno djeluju na počinjenje novog prekršaja, a izriču se radi otklanjanja ugroženosti žrtve nasilja u obitelji.

Zaštitna mjera obveznog liječenja od ovisnosti razlikuje se od sigurnosne mjere liječenja od ovisnosti u tome što se vještačenje ne provodi nužno i okrivljenici su samim time označeni kao ubrojivi, ali i njezinom trajanju. Također je važno napomenuti da se, budući da zaštitnu mjeru liječenja od ovisnosti sud može izreći bez konzultacije s vještakom, u praksi često događa da sudovi odrede zaštitnu mjeru liječenja od ovisnosti osobama koje nemaju dijagnozu ovisnosti (no sucima se čini da bi mogli biti ovisni jer su u trenutku počinjenja djela bili pod utjecajem psihoaktivne tvari i/ili imaju povijest zlorabe psihoaktivnih sredstava). Dok sigurnosna mjera može trajati i do tri godine, zaštitna mjera liječenja od ovisnosti se pripisuje u trajanju od jednog mjeseca do godine dana. Sud ju može i prije isteka vremena obustaviti, ako je postigla svoju svrhu ili je nastavak iste bezizgledan, na zahtjev ustanove ili samog okrivljenika.<sup>4</sup>

Zaštitna mjera psihosocijalnog tretmana opisana je posebno u Zakonu o zaštiti od nasilja u obitelji. Ona se propisuje osobama koje su počinile nasilje u obitelji kako bi se otklonilo njihovo nasilničko ponašanje ili opasnost od ponavljanja ovakve vrste djela. Mjera se može izreći u trajanju od najmanje šest mjeseci, te također ne zahtjeva mišljenje vještaka o pitanju ubrojivosti, već se polazi od pretpostavke da je osoba u trenutku počinjenja djela bila ubrojiva. Prema Pravilniku o provođenju zaštitne mjere obveznog psihosocijalnog tretmana, cilj provođenja ove mjere je potaknuti počinitelja da prepozna svoje nasilno ponašanje, prihvati odgovornost za njega, te usvoji obrasce nenasilnog ponašanja. Tretman se provodi u ustanovi za izvršenje kazne zatvora, u zdravstvenoj ustanovi, u pravnoj osobi ili kod fizičke osobe specijalizirane za otklanjanje nasilničkog ponašanja. Provodi ga psihijatar, psiholog, socijalni

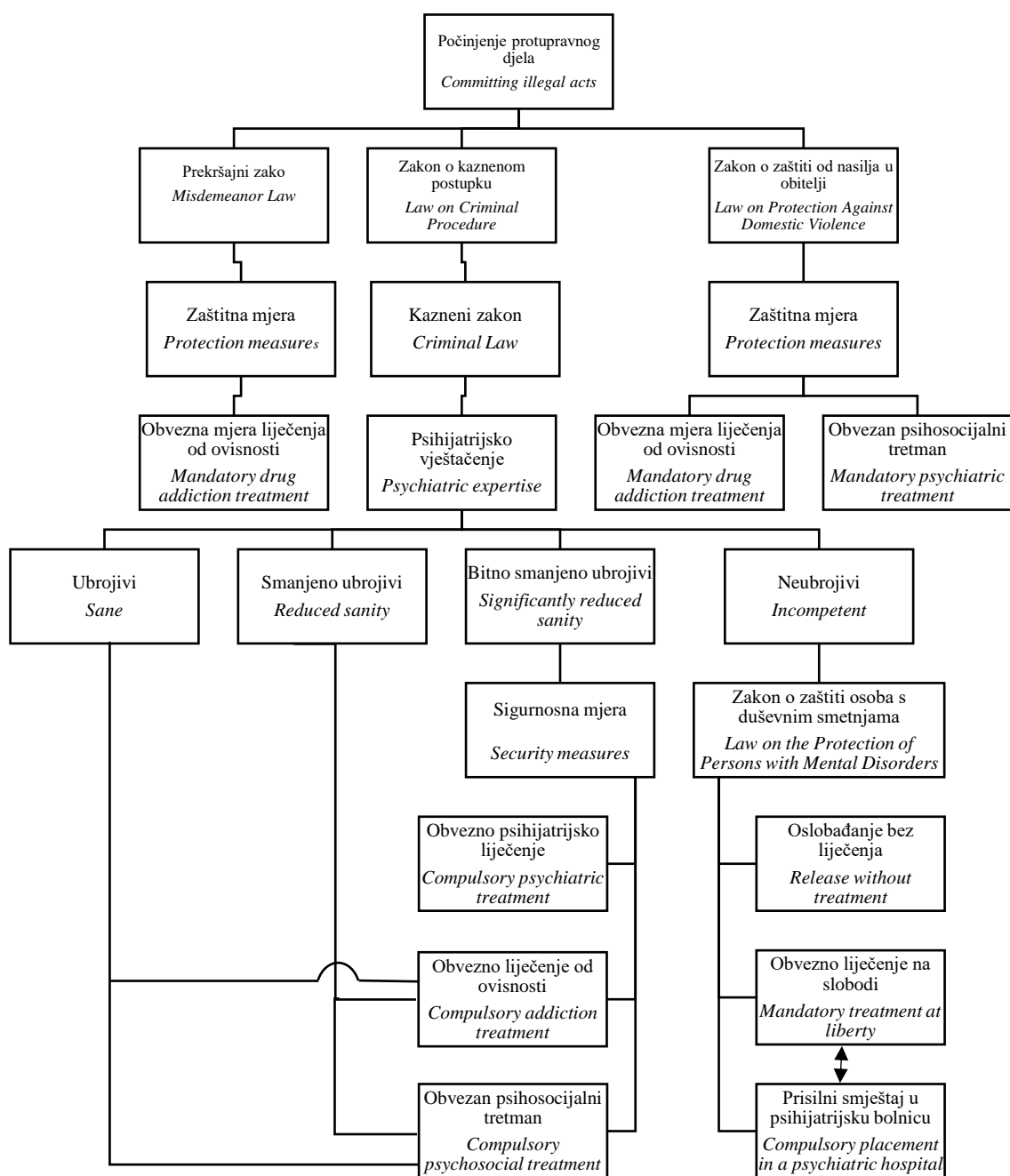
pedagog ili socijalni radnik s najmanje tri godine radnog iskustva u struci i dodatnom izobrazbom za rad s počiniteljima nasilja.<sup>19</sup>

## Rasprava

U ne toliko davnoj povijesti kriteriji za osobe koje se ne mogu smatrati odgovornima za zločin bili su puno jednostavniji i samim time jasniji. Takve bi osobe često doživotno bile smještene u psihijatrijsku ustanovu bez dodatnih etičkih dilema, jer u to vrijeme nije postojalo primjenjivo psihijatrijsko liječenje za ovakve slučajeve. Otkrićem mnogobrojnih psihofarmaka, te uvođenjem novih pristupa psihijatrijskog liječenja 1950-ih i 1960-ih godina, dolazi do mogućnosti liječenja počinitelja s duševnim bolestima na slobodi, te deinstitucionalizacije bolesnika koji zadržavaju svoju pravnu odgovornost.<sup>20,21</sup>

Važno je imati na umu da postojanje psihijatrijske bolesti ne potvrđuje automatski neubrojivost osobe i da mnogi kažnjavani, ubrojivi počinitelji boluju od psihijatrijskih bolesti, te u najčešćem slučaju imaju i komorbiditetne dijagnoze koje zahtijevaju liječenje.<sup>10</sup> Tako se često u zatvorskim sustavima može susresti sa suicidalnošću, PTSP-om, poremećajima ličnosti, ovisnostima, depresijom i psihotičnim, te psihoorganskim poremećajima.<sup>22</sup> Postojanje duševne bolesti (ili neke duševne smetnje) samo je preduvjet za utvrđivanje neubrojivosti, ali ne i dostatan uvjet za to. Da bi se procijenilo da je netko neubrojiv, ta osoba upravo zbog duševnih smetnji mora biti u stanju u kojem nije sposobna shvatiti značenje svojega postupanja i upravljati svojom voljom, tj. duševna bolest (smetnja) mora biti u sadržajnoj, vremenskoj, uzročno-posljedičnoj vezi s počinjenim djelom.

Hrvatski pravosudni sustav je pokrio širok raspon mogućnosti u kojem medicinski sustav pomaže pravosudnom u rehabilitaciji osoba koje su počinile protupravno djelo. U hrvatskom Kaznenom zakonu počinitelj je kriv za počinjeno djelo ukoliko je u vrijeme počinjenja kaznenog djela bio ubrojiv. Pojam ubrojivosti zakon ne definira, već samo pojam neubrojivosti. Dok je ubrojivost počinitelja pred sudom pretpostavka, neubrojivost se mora utvrditi. U procjeni sudu pomažu vještaci koji daju svoje mišljenje o počiniteljevom psihičkom statusu tijekom počinjenja djela. Zakon o kaznenom postupku, članak 325., propisuje da se u slučaju sumnje u neubrojivost ili smanjenu ubrojivost počinitelja, određuje vještačenje psihijatrijskim pregledom. Ovo nije slučaj u svim državama, pa tako na primjer u Njemačkoj sud postavlja svoju „dijagnozu“ i nije obvezan tražiti mišljenje vještaka u slučaju sumnje u počiniteljevu ubrojivost.<sup>10</sup>



Slika 1. Shematski prikaz zakona koji reguliraju postupanje s počiniteljima s duševnim smetnjama u Republici Hrvatskoj

Figure 1 Schematic presentation of laws regulating the treatment of offenders with mental disorders in Croatia

Najveće razlike u suđenjima psihijatrijskih bolesnika među državama temelje se na poimanju ubrojivosti. Neke zemlje kao što su Bugarska i Norveška ne poznaju pojam smanjene ubrojivosti, već samo ubrojivosti ili neubrojivosti.<sup>23</sup> Dvojni pogled na ubrojivost imaju i Austrija i Izrael, dok većina država zadržava stupnjevitu podjelu ubrojivosti, gdje ona može biti i smanjena.<sup>16,24</sup>

Neovisno o gledištu, diljem svijeta prepoznata je potreba za liječenjem počinitelja s duševnim smetnjama, kako bi se smanjio rizik za ponavljanje djela (jer kazna zatvora bez liječenja ne bi postigla očekivani rezultat).<sup>24</sup>

U SAD-u se počinitelji kaznenih djela s mentalnim smetnjama klasificiraju nešto drugačije, u skladu s načelima anglosaksonskog prava.<sup>25</sup> Bitno je

spomenuti razlike između europskog prava koje se primjenjuje u Hrvatskoj i anglosaksonskog prava (common law) koje se koristi u Velikoj Britaniji i SAD-u. Europsko pravo temelji se na starorimskom pravnom sustavu koji koristi pisane zakone i propise, dok se anglosaksonsko pravo temelji na sudskoj praksi i pravnim presedanima utvrđenim od strane sudova.<sup>26</sup>

Sistemi anglosaksonskog prava („common law“) i rimskog prava („civil law“) teže pronalaženju „istine“ istovremeno nastojeći izbjeći osuđivanje nevinih osoba. U okvirima anglosaksonskog prava ovo se postiže kroz proces svojevrsne bitke između tužiteljstva i obrane, pri čemu je na obrani da dokaže svoju nevinost. Zbog toga i postoji termin „insanity defense“, koji implicira da je duševna bolest vrsta obrane, premda osoba i dalje ostaje kriva. S druge strane, sudski procesi temeljeni na europskom pravu usredotočuju se na detaljnu istragu i proučavanje dokaza, a svatko je pred zakonom nevin dok se ne dokaže suprotno.<sup>21,27</sup> U europskom pravu odvjetnici obje strane su pozvani da pomognu sudu u pronalaženju istine, te nisu dužni predstaviti „dokaze“ kao takve niti su u izravnoj borbi jedni s drugima. U ovom sustavu sud nalaže potrebu za psihijatrijskim vještačenjem u svrhu pronalaženja pravne istine.<sup>21</sup>

S obzirom na utvrđivanje ubrojivosti i krivnje, europsko pravo se usredotočuje na psihološki čimbenik „odgovornosti“, odnosno već objašnjenu ubrojivost, dok se u sudskim procesima anglosaksonskog sustava mogu pronaći različiti testovi za utvrđivanje stanja počinitelja u trenutku ostvarivanja djela.<sup>21,25</sup>

Zbog različitih zakona među saveznom državama SAD-a i s ciljem što točnijeg utvrđivanja odgovornosti, razvijeni su različiti testovi poput McNaughton-ovog ili testa nesavladivog poriva (irresistible impulse test). Prema McNaughtonovom testu svaka osoba se smatra ubrojivom dok se ne dokaže suprotno. Kako bi se osoba mogla braniti neubrojivošću („insanity defense“) mora biti jasno da je u trenutku počinjenja djela bila pod manjkom razuma kao posljedicom duševne bolesti koja je utjecala na počiniteljevo razumijevanje djela.<sup>6,28</sup> S druge strane test nesavladivog poriva govori o tome je li optuženik zbog duševne bolesti bio u nemogućnosti suzdržati se od počinjenja protupravnog djela. Za razliku od Mcnaughtonovog testa, ovdje nije bitno optuženikovo razumijevanje djela.<sup>6,29</sup> McNaughtonovo pravilo i irresistible impulse test zapravo odgovaraju intelektualnoj i voljnoj komponenti procjene ubrojivosti u Hrvatskoj. Naime, nemogućnost shvaćanja značenja svojega postupanja odgovara McNaughtonovu pravilu, a

nemogućnost kontrole svoje volje testu nesavladivog poriva.

No, često takvi testovi nisu dovoljni za definitivnu odluku. Postaje jasno da u mnogim slučajevima dolazi do potrebe određenog stupnjevanja odgovornosti za počinjeno djelo, koje „insanity defense“ ili isključivanje iste ne pokrivaju. Iz tog razloga u Hrvatskom zakonu postoje stupnjevi bitno smanjeno ubrojiv i smanjeno ubrojiv. Američki pravosudni sustav snalazi se na drugačiji način u postupanju s počiniteljima s duševnim bolestima. Kako bi istodobno osobu mogli proglasiti krivom i odrediti joj mjeru liječenja, uvode termin „guilty but mentally ill“ kojim optuženik može po odluci suda dobiti psihijatrijsko liječenje, ali na kraju izlječenja i dalje mora odslužiti svoju kaznu.<sup>6</sup>

Smanjena ubrojivost koristila se i u suđenjima ratnih zločina sa svrhom umanjanja kazne zatvora. Najčešća dijagnoza koja je služila kao podloga obrani bila je PTSP, te ona ulazi u široku praksu tijekom Prvog svjetskog rata.<sup>30</sup> Jedan ovakav slučaj pod nazivom „Čelebići“, pojavljuje se i na suđenju ICTY-ja (International Criminal Tribunal of the former Yugoslavia). Unatoč tome što je ovakva vrsta obrane bila u uporabi već dulje vrijeme, u statutu ICTY-ja ona nije dovoljno jasno definirana rezultirajući višestrukim pokušajima njezinog prilagođavanja suđenju, što puno govori o kompleksnosti ovoga pojma.<sup>31</sup>

Nasuprot tome, postoje primjeri u kojima je cilj tužiteljstva proglasiti pojedinca neubrojivim, kao što je slučaj Breivikovog terorističkog napada u Norveškoj. U Norveškoj, koja nema smrtnu kaznu, maksimalna kazna koju je Breivik mogao dobiti bi iznosila 21 godinu što je većina smatrala premalom kaznom obzirom na ozbiljnost njegova djela. No, kada bi sud Breivika proglasio neubrojivim, on bi mogao biti liječen i zatvoren u psihijatrijskoj ustanovi dokle god se smatra opasnim za sebe i druge (Norveška nema hrvatski model ograničavanja forenzičkog liječenja maksimalno zapriječenom kaznom zatvora za isto djelo, već samo budućom opasnošću počinitelja).<sup>32</sup> U ovakvim situacijama trebamo misliti o kontratransferu suda i psihijataru kako on (kontratransfer) ne bi utjecao na procjenu ubrojivosti u svrhu teže kazne. Pojam kontratransfera u psihijatriji označava reakciju psihijatra koja se javlja kao posljedica bolesnikovog djelovanja na njegove nesvjesne osjećaje. U ovom slučaju, kontratransfer se mogao manifestirati na način da je počiniteljevo djelo izazvalo izrazito negativne osjećaje kod vještaka, a tako i suda, zbog čega bi njihova nesvjesna reakcija bila nastojati osuditi počinitelja na što dulju kaznu, bez obzira na njegov stvaran stupanj ubrojivosti.

Ovaj slučaj otvara problem namjernog ocjenjivanja pojedinca neubrojivim u svrhu duljeg zadržavanja. Naime, prilikom određivanja neubrojivosti u Norveškoj, bitan je općeniti utjecaj bolesti na okrivljenikovo shvaćanje stvarnosti, ali ne i utjecaj iste na počinjenje djela. Zato ovaj slučaj navodi na pitanje može li ozbiljnost zločina nekoga kategorizirati kao mentalno oboljelog i prema tome neubrojivog, jer svaka osoba (po ovom principu) koja počinji teroristički napad teoretski može biti deklarirana kao duševno bolesna.

Norveška nakon ovog slučaja uvodi promjene u zakonu. Novim zakonom vještaci daju samo mišljenje o mentalnom stanju bolesnika, no ne i zadovoljava li okrivljenikovo stanje pravne kriterije za psihozu. Tu odluku donosi sud na temelju vještakovog mišljenja.<sup>33</sup>

Razlike u zakonima među državama vide se u svim koracima postupanja s počiniteljima s duševnim smetnjama, od definiranja pojma krivnje zakonom, do procesa vještačenja okrivljenoga, te konačno sankcija za počinjeno djelo. Tako, na primjer, Nizozemska ima „otvoren kriterij“ za pojam „ludila“ u kojem zakon navodi samo da osoba nije kriva uslijed mentalnog defekta ili bolesti, a ostalo je prepušteno vještacima i sudu. Nadalje, Švedska uopće ne priznaje oslobađanje od krivnje na temelju mentalne bolesti i osoba je kriva za djelo bez obzira na svoje mentalno stanje, ali ono može utjecati na određivanje vrste i trajanja kazne (što nalikuje terminu „guilty but mentally ill“ iz američkog pravosudnog sustava). Ovakve osobe služe kaznu zatvora samo u iznimnim slučajevima koje određuje sud, na primjer ako je stanje svijesti bilo samoskrivljeno ili je procijenjeno da osoba ne treba psihijatrijsku pomoć.<sup>33</sup>

Poseban primjer je i zbrinjavanje ovakvih počinitelja u Bugarskoj koje može biti provedeno od vlastite rodbine pod nadzorom Centra za mentalno zdravlje, što je odraz kuturološke slike u kojoj obitelj ima centralnu ulogu u društvu.<sup>23</sup>

U pretraživanju literature puno se više može naći o pojmu ubrojivosti, osobama oslobođenih krivnje na temelju mentalne bolesti, te liječenju na odjelima, nego o ambulantom liječenju bolesnika s duševnim smetnjama. Međutim, zaštitne i sigurnosne mjere koje se provode u Republici Hrvatskoj nisu karakteristične samo za hrvatsko zakonodavstvo već su u skladu sa zakonima drugih država koje prate principe europskog prava.<sup>34</sup> Na primjer, svugdje u Europi postoji mjera obveznog liječenja od ovisnosti za koju počinitelj nema izbor želi li ju prihvatiti niti izvršiti.<sup>35</sup> Na primjeru Hrvatskog zakonodavstva, ako osoba mjeru ne provodi može dobiti kaznu zatvora. Iako su sigurnosne mjere europskih država općenito

usklađene, postoje određene razlike u njihovom tumačenju i provedbi.

Ovisno o zemlji, pitanja o postupanju s osobama s duševnim smetnjama u različitim su zemljama različito riješena.<sup>36</sup> Forenzičke mjere se u nekim državama provode kroz pravosudni sustav (Portugal, Italija, Grčka), u nekima kroz medicinski sustav (Njemačka i Engleska), a u ostalima njihovom kombinacijom. (Belgija).<sup>16</sup>

Slično kao u Hrvatskoj, i u Njemačkoj, Nizozemskoj, te Poljskoj, neovisno o kaznenoj odgovornosti, osobi se mogu propisati različite rehabilitacijske i sigurnosne mjere. Tako na isti način smanjena ubrojivost u njihovom zakonu podrazumijeva sigurnosne mjere uz smanjenu kaznu zatvora.<sup>34</sup>

Iako se propisuju u brojnim zemljama, učinkovitost sigurnosnih i zaštitnih mjera u obliku obveznog psihijatrijskog liječenja, još uvijek je nedovoljno istražena. Određena istraživanja u državama kao što su Njemačka i Švicarska govore o pozitivnom učinku izvanbolničkog liječenja počinitelja u prevenciji ponavljanja protupravnih djela.<sup>37</sup> Istraživanja na ovu temu pojavljuju se u svega zadnjih nekoliko godina, s obzirom na to da je i povijest sigurnosnih mjera kraća od povijesti samog pojma ubrojivosti. One se 80-ih godina prošlog stoljeća polako počinju implementirati diljem svijeta, a prva država u Europi koja je uvela ovakve mjere 1961. godine je Norveška.<sup>38</sup> Sigurnosne i zaštitne mjere javljaju se u skladu s trendom deinstitucionalizacije bolesnika u medicini općenito, te potrebom za kontroliranjem sve većeg problema zlouporabe alkohola.<sup>39</sup>

Promatrajući odnos pravosudnih sustava različitih država prema ovoj tematici, može se naići na cijeli spektar dilema s kojima se susreću, te različitosti pravnih i medicinskih termina. I u Hrvatskoj i dalje dolazi do pogrešaka u radu u kojem se vještaci i sudovi pozivaju na zastarjele zakone. Jedan takav primjer je korištenje sigurnosne mjere obveznog psihijatrijskog liječenja i čuvanja u zdravstvenoj ustanovi iz nevažećeg Osnovnog krivičnog zakona Republike Hrvatske.<sup>7</sup> U svakodnevnoj praksi i dalje se nailazi na niz propusta koji posljedično ugrožavaju prava osoba kojima je potrebna psihijatrijska pomoć. Zbog toga je od velike važnosti da su svi uključeni u postupak vještačenja mentalno oboljelih počinitelja upoznati sa zakonima Republike Hrvatske.

## Zaključak

Osobe s duševnim smetnjama predstavljaju poseban izazov pravosudnim sustavima diljem svijeta. Raznolikost mjera u različitim državama

odraz su njihovih kulturoloških pozadina i određenih društveno-povijesnih okolnosti koje su utjecale na stvaranje njihovih zakona. U zadnje vrijeme postoji sve veći interes za harmonizacijom ovoga zakonodavstva, pogotovo na području Europe.<sup>17</sup> Glavni cilj je očuvati ljudska prava svih građana i osigurati adekvatno liječenje onima kojima je to potrebno. Hrvatski zakonodavni sustav osobe s duševnim smetnjama svrstava u čak četiri kategorije i za njih predodređuje širok raspon mjera. Na ovaj način precizno definira postupke za sve počinitelje kojima je potrebno psihijatrijsko liječenje, bili oni ubrojivi, (bitno) smanjeno ubrojivi ili neubrojivi za vrijeme počinjenja djela. Ovakav sustav nije usmjeren samo na sankcije već počinjenih djela, već i prevenciju budućih. Također pruža mogućnost rehabilitacije i društvene reintegracije osobama koje su podložne počinjenju protupravnog djela zbog duševnih bolesti. Za psihijatrijske vještake izuzetno je bitno poznavanje ovih zakona kako bi prava svakog pojedinca bila očuvana, ali i ispunjena društvena potreba za sigurnom okolinom. Također, sa sve većim razvitkom forenzičke psihijatrije i interesom za nju, raste i potreba za daljnjim istraživanjima o učinkovitosti zaštitnih i sigurnosnih mjera koje se provode u okvirima ambulantnih liječenja.

#### Literatura

1. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama (NN 76/14). Dostupno na adresi: <https://www.zakon.hr/z/181/Zakon-o-za%C5%A1titi-osoba-s-du%C5%A1evnim-smetnjama>
2. Kazneni zakon (pročišćeni tekst, NN 125/11, 144/12, 56/15, 61/15, 101/17, 118/18, 126/19, 84/21, 114/22). Dostupno na adresi: <https://www.zakon.hr/z/98/Kazneni-zakon>
3. Zakon o kaznenom postupku (pročišćeni tekst, NN 152/08, 76/09, 80/11, 121/11, 91/12, 143/12, 56/13, 145/13, 152/14, 70/17, 126/19, 126/19, 130/20, 80/22). Dostupno na adresi: <https://www.zakon.hr/z/174/Zakon-o-kaznenom-postupku>
4. Zakon o zaštiti od nasilja u obitelji (pročišćeni tekst, NN 70/17, 126/19, 84/21, 114/22). Dostupno na adresi: <https://www.zakon.hr/z/174/Zakon-o-za%C5%A1titi-od-nasilja-u-obitelji>
5. Prekršajni zakon (pročišćeni tekst zakona, NN 107/07, 39/13, 157/13, 110/15, 70/17, 118/18, 114/22). Dostupno na adresi: <https://www.zakon.hr/z/52/Prekr%C5%A1ajni-zakon>
6. Zakon o zaštiti od nasilja u obitelji (pročišćeni tekst zakona, NN 70/17, 126/19, 84/21, 114/22). Dostupno na adresi: <https://www.zakon.hr/z/81/Zakon-o-za%C5%A1titi-od-nasilja-u-obitelji>
7. Asokan T V. The insanity defense: Related issues. *Indian J Psychiatry* 2016;58(Suppl 2):191–8.
8. Tripalo D. Neubrojivi počinitelji protupravnih djela u kaznenom pravu i sudskoj praksi Republike Hrvatske. *Zbornik Pravnog fakulteta Sveučilišta u Rijeci*. 2017;38:1205–21.
9. Math S, Kumar C, Moirangthem S. Insanity Defense: Past, Present, and Future. *Indian J Psychol Med* 2015;37:381–387.
10. Areh I, Sotlar A, Zgaga S. Neke psihološke i pravne karakteristike korištenja neubrojivosti u obrani na suđenjima za ratne zločine u Europi. *Zbornik Pravnog fakulteta u Zagrebu*. 2016;66:87–103.
11. Martinović I. Pojam ubrojivosti u kaznenopravnoj teoriji, zakonodavstvu i praksi. *Zbornik Pravnog fakulteta Sveučilišta u Rijeci*. 2017;38:1187–202.
12. Periša A, Arbanas G. O raspravnoj sposobnosti u forenzičnoj psihijatriji. *Medicina Fluminensis: Med Flumin* 2021;57:365–72.
13. Council of Europe. Strasbourg: European Convention on Human Rights. Dostupno na: [https://www.echr.coe.int/documents/convention\\_eng.pdf](https://www.echr.coe.int/documents/convention_eng.pdf)
14. Povelja Ujedinjenih naroda (NN - MU 15/1993). Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/medunarodni/1993\\_12\\_15\\_35.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/medunarodni/1993_12_15_35.html)
15. Opća deklaracija o ljudskim pravima (NN - MU 12/2009). Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/medunarodni/2009\\_11\\_12\\_143.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/medunarodni/2009_11_12_143.html)
16. Škorić M, Srdoč E. Pravni položaj neubrojivih počinitelja protupravnih djela u Republici Hrvatskoj. *Zbornik radova Pravnog fakulteta u Splitu*. 2015;52:933–53.
17. Melamed Y. Mentally Ill Persons Who Commit Crimes: Punishment or Treatment? *J Am Acad Psychiatry Law* 2010;38:100–103.
18. Sušić E, N. Gruber E, Guberina Korotaj B, Aščić R, Marković B. Osoba sa psihičkim poremećajem počinitelj protupravnih djela u zatvorskom sustavu – prikaz slučaja i pregled zakonskih propisa koji reguliraju postupanje. *Soc psih* 2013;41:245–255.
19. Zakon o izvršavanju kazne zatvora (NN 14/21). Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/179/Zakon-o-izvr%C5%A1avanju-kazne-zatvora>
20. Pravilnik o provođenju zaštitne mjere obveznog psihosocijalnog tretmana (NN 116/2018). Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018\\_12\\_116\\_2315.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_12_116_2315.html)
21. Szasz T. “Idiots, infants, and the insane”: mental illness and legal incompetence. *J Med Ethics* 2005;31:78–81.
22. Goethals K, ur. *Forensic Psychiatry and Psychology in Europe*. Cham: Springer, 2018;3–30.
23. Sušić E, N. Gruber E, Kovačić I, Šuperba M. Komorbiditetne dijagnoze kod osoba koje uz zatvorsku kaznu imaju izrečenu sigurnosnu mjeru obveznog psihijatrijskog liječenja na Odjelu forenzičke psihijatrije Zatvorske bolnice Zagreb. *Soc psih* 2013;41:164–73.
24. Gröning L, Dimitrova S. Criminal insanity in Bulgaria and Norway: Analysing the prospect of a common approach. *Int J Law Psychiatry* 2023;87:101866.

24. Zemishlany Z, Melamed Y. The Impossible Dialogue between Psychiatry and the Judicial System: A Language Problem. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2006;43:150–154.
25. Beis P, Graf M, Hachtel H. Impact of Legal Traditions on Forensic Mental Health Treatment Worldwide. *Front Psychiatry* 2022;13:876619.
26. Pejović Š. “Civil law” i “common law”: Dva različita puta do istoga cilja. *Poredbeno pomorsko pravo* 2001;40:7–32.
27. Mayer N. Kontratransfer u radu sa psihotičnim bolesnicima u settingu bolničkog odjela. *Psihoterapija* 2019;33:289–98.
28. Asokan T. Daniel McNaughton (1813-1865). *Indian J Psychiatry* 2007;49:223-224.
29. Donohue A, Arya V, Fitch L, Hammen D. Legal Insanity: Assessment of the Inability to Refrain. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008;5:58-66.
30. Areh AI, Sotlar AA, Areh I, Sotlar A, Zgaga S. Some Psychological and Law Features of the Insanity Defence in War Crimes Trials in Europe. *Zbornik Pravnog fakulteta u Zagrebu*. 2016;66:87–103.
31. Sparr LF. Mental Incapacity Defenses at the War Crimes Tribunal: questions and controversy. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2005;33:59-70.
32. Richie WD, Alam F, Gazula L, Embrack H, Nathani M, Bailey RK. Frenck to Phenix to Breivik: An Examination of the Imposed Insanity Defense. *Front Psychiatry* 2014;5:172.
33. Gröning L, Haukvik UK, Meynen G, Radovic S. Constructing criminal insanity: The roles of legislators, judges and experts in Norway, Sweden and the Netherlands. *New J Eur Crim Law* 2020;11:390–410.
34. Jehle JM, Lewis C, Nagtegaal M et al. Dealing with Dangerous Offenders in Europe. A Comparative Study of Provisions in England and Wales, Germany, the Netherlands, Poland and Sweden. *Crim Law Forum* 2021;32:181–245.
35. Israelsson M, Nordlöf K, Gerdner A. European laws on compulsory commitment to care of persons suffering from substance use disorders or misuse problems- a comparative review from a human and civil rights perspective. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2015;10:34.
36. Salize HJ, Dressing H, Fangerau H. et al. Highly varying concepts and capacities of forensic mental health services across the European Union. *Front Public Health* 2023;11:1095743.
37. Krammer S, Gamma A, Znoj H, Klecha D, Signorini P, Liebrez M. Effectiveness of forensic outpatients' psychiatric treatment and recidivism rates: A comparison study. *Forensic Sci Int Mind Law* 2020;1:100032.
38. Rugkåsa J, Nytingnes O, Simonsen TB et al. The use of outpatient commitment in Norway: Who are the patients and what does it involve? *Int J Law Psychiatry* 2019;62:7–15.
39. Reitan T. Commitment without confinement. Outpatient compulsory care for substance abuse, and severe mental disorder in Sweden. *Int J Law Psychiatry* 2016;45:60–9.

## Usporedba stavova i znanja o cijepljenju protiv bolesti COVID-19 studenata Medicinskog fakulteta u Splitu i liječnika obiteljske medicine Splitsko-dalmatinske županije

*Comparison of attitudes and knowledge about vaccination against COVID-19 disease of Medical school students in Split and family medicine doctors of Split-Dalmatia County*

Ivona Stipica Safić, Tina Vilović, Sanja Žužić Furlan, Nina Janjić Zovko, Maja Vrebalov Cindro, Tina Aljinović Baleta, Mirna Tadić, Dino Dučić, Marion Tomičić\*

---

### Sažetak

Glavni cilj ovog istraživanja bio je ispitati razlikuju li se stavovi o cijepljenju protiv bolesti COVID-19 studenata medicine i liječnika obiteljske medicine u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Provedeno je presječno istraživanje u kojem je sudjelovalo 176 studenata medicine, 47 studenata dentalne medicine, te 100 liječnika obiteljske medicine. Ispitanici su rješavali anketni upitnik putem Google forms internetske aplikacije tijekom lipnja 2021. Korištena je peterostupanjaska Likertova skala koja je sadržavala 27 tvrdnji. Prikupljeni podaci obrađeni su u programima STATISTICA 14 i Python. Utvrđeno je da pozitivan stav o svim cjepivima protiv bolesti COVID-19 ima statistički značajno više liječnika u odnosu na studente ( $P=0,038$ ). Zadovoljstvo organiziranošću cijepljenja protiv bolesti COVID-19 statistički je značajno veće u liječnika nego studenata ( $P=0,006$ ). Iako u procijepljenosti između studenata i liječnika nema statistički značajne razlike, ona je pronađena između studenata pretkliničkih i kliničkih godina studija ( $P=0,005$ ). Udio cijepljenih veći je u studenata kliničkih godina (67%). Također, utvrđeno je, sa statistički značajnom razlikom, da su ispitanici koji su cijepljeni protiv gripe spremniji i na cijepljenje protiv COVID-19 bolesti ( $P=0,001$ ), te da se značajno više liječnika nego studenata odlučilo na cijepljenje protiv gripe ove ili prethodnih sezona ( $P<0,001$ ).

Studijom je dokazano da su opći stavovi studenata medicinskog fakulteta i liječnika obiteljske medicine o cijepljenju pozitivni. Naime, poznato je da se stavovi pojedinca prema primjeni cjepiva uvelike odražavaju na procijepljenost i incidenciju zaraznih bolesti u populaciji, te je jako važno da i studenti, koji će biti aktivni sudionici zdravstvenog sustava i liječnici obiteljske medicine, koji su najdostupniji sudionici zdravstvenog sustava, imaju jednake stavove o najučinkovitijoj metodi zaštite populacije od širenja zaraznih bolesti.

**Ključne riječi:** bolest COVID-19, cijepljenje, liječnici obiteljske medicine, studenti medicinskog fakulteta.

---

### Summary

The main goal of this research was to examine whether the attitudes about vaccination against the COVID-19 disease distinguish between medical students and family medicine doctors in the County of Split. In this cross-sectional study 176 medical students participated, 47 students of dental medicine and 100 family medicine doctors. The respondents answered a questionnaire via the Google forms internet

---

\* **Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije; Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet** (dr.sc. Ivona Stipica Safić, dr.med., dr.sc. Tina Vilović, dr.med., dr.sc. Sanja Žužić Furlan, dr.med., Nina Janjić Zovko, dr.med., Maja Vrebalov Cindro, dr.med., Tina Aljinović Baleta, dr.med., izv.prof.dr.sc. Marion Tomičić, dr.med.); **Dom zdravlja Zagrebačke županije** (Mirna Tadić, dr.med., Dino Dučić, dr.med.)

Adresa za dopisivanje/Correspondence address: Marion Tomičić, dr.med., Kavanjinova 2, 21 000 Split E-mail: [marion.tomicic@mefst.hr](mailto:marion.tomicic@mefst.hr)

Primljeno/Received 2023-09-26; Ispravljeno/Revised 2024-01-10; Prihvaćeno/Accepted 2023-01-31

application during June 2021. A five-point Likert scale containing 27 statements was used. The collected data were processed in STATISTICA 14 and Python programs. It was found that statistically significantly more doctors had a positive attitude about all vaccines against the COVID-19 disease than students ( $P=0.038$ ). Satisfaction with the organization of vaccination against the COVID-19 disease was statistically significantly higher in doctors than in students ( $P=0.006$ ). Although there was no statistically significant difference in vaccination between students and doctors, it was found between students in the preclinical and clinical years of study ( $P=0.005$ ). The proportion of those vaccinated was higher in students of clinical years (67%). It was also determined, with a statistically significant difference, that respondents who had been vaccinated against the influenza were more willing to be vaccinated against the COVID-19 disease ( $P=0.001$ ) and that significantly more doctors than students decided to get vaccinated against the influenza this season than in previous seasons ( $P<0.001$ ).

The study proved that the general attitudes of medical school students and family medicine doctors concerning vaccination are positive. To be specific, it is known that an individual's attitude towards the use of vaccines are largely reflected in the vaccination rate and incidence of infectious diseases in the population. It is very important that both students, who will be active participants in the health system and family medicine doctors, who are the most accessible participants in the health system, have equal views on the most effective method of protecting the population from the spread of infectious diseases.

**Keywords:** COVID-19 disease, family medicine doctors, medical school students, vaccination.

*Med Jad 2024;54(1):29-36*

## Uvod

Razvoj cjepiva predstavlja jedan od najvažnijih događaja u povijesti medicine, pri čemu su sustavnim cijepljenjem u drugoj polovini 20. stoljeća iskorijenjene mnoge zarazne bolesti, te je spašeno više života nego bilo kojim drugim medicinskim zahvatom.<sup>1-4</sup> Procjenjuje se da se dva do tri milijuna smrtnih slučajeva godišnje izbjegne provođenjem cijepljenja.<sup>5</sup> Pojavom virusa SARS-CoV-2 krajem 2019. godine započela je pandemija u kojoj su izgubljeni mnogi ljudski životi.

Prema do sada dostupnim informacijama na svjetskoj razini, do prosinca 2022. bilo je 650.561.349 oboljelih od bolesti COVID-19, dok je 6.648.276 osoba umrlo u zadnje dvije godine.<sup>6</sup> U Hrvatskoj su do prosinca 2022. oboljele 1.255.155 osobe, a umrlih od bolesti COVID-19 bilo je 17.364. Jednom dozom cjepiva cijeljeno je 2.320.351, dvjema dozama 2.250.240, a docjepnom ili trećom dozom cjepiva 982.200 odraslih stanovnika Republike Hrvatske.<sup>6</sup> Najveću stopu procijepljenosti ukupnog stanovništva dvjema dozama postigao je grad Zagreb (68%), dok Šibensko-kninska, Bjelovarsko-bilogorska i Splitsko-dalmatinska županija bilježe nešto nižu stopu procijepljenost (48%).<sup>7</sup>

Stope cijepljenja u mnogim dijelovima svijeta su u opadanju. Najčešći razlozi odbijana cijepljenja su strah od nuspojava, nepovjerenje prema relevantnim izvorima informacija o cjepivu i farmaceutskim tvrtkama, ograničeno povjerenje prema medijima, ali i mišljenje da je izlaganje samoj bolesti često poželjnije od samog cijepljenja, te vjerovanje da se cjepiva preporučuju radi stjecanja profita.<sup>7</sup> Edukacija populacije o dobrobiti cijepljenja, mogućnosti pojave

neželjenih reakcija i određivanje najpovoljnijeg trenutka za cijepljenje preduvjeti su stvaranja pozitivne percepcije i uspješne provedbe cijepljenja.<sup>8</sup> Poznato je da se stavovi pojedinca prema primjeni cjepiva uvelike odražavaju na procijepljenost i incidenciju zaraznih bolesti u populaciji, što se posebno odnosi na stavove medicinskog osoblja.<sup>2</sup> Ulogu u prevenciji zaraznih bolesti imaju i studenti medicine. Njihova edukacija i znanja o cijepljenju važna su u postizanju viših cijepnih obuhvata diljem europskih zemalja. U tijeku antivakcinacijskog pokreta u Europi, ali i Hrvatskoj, jako je važno da medicinsko osoblje, a posebno liječnici obiteljske medicine, imaju pozitivan stav prema cijepljenju.<sup>9,10</sup>

## Ispitanici i metode

Provedeno je presječno istraživanje temeljeno na anketnom upitniku, s ciljem da se procijene stavovi i znanja studenata medicine i dentalne medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, te liječnika obiteljske medicine Splitsko-dalmatinske županije o bolesti COVID-19 i cijepljenju protiv virusa SARS-CoV-2.

Liječnicima obiteljske medicine i studentima je putem e-pošte distribuirana poveznica na mrežnu stranicu Google obrasci na kojoj su mogli pristupiti ispunjavanju anketnog upitnika. Istraživanje je provedeno tijekom lipnja 2021. godine na način da je prvi poziv za sudjelovanje poslan početkom lipnja, a potom je ponovljen dva puta u razmaku od sedam dana.

Sudjelovanje u istraživanju bilo je u potpunosti anonimno i dobrovoljno, a ispunjavanje upitnika smatrano je dobrovoljnim pristankom ispitanika na

sudjelovanje u istraživanju.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije.

#### *Anketni upitnik*

Nakon pregleda dostupne literature o stavovima i znanju studenata zdravstvenih studija i liječnika obiteljske medicine o COVID-19 bolesti, cjepivima općenito, te cijepljenju protiv SARS-CoV-2 virusa, osmišljen je anketni upitnik.<sup>11-15</sup> U izradi je sudjelovalo dvoje specijalista obiteljske medicine s Katedre za obiteljsku medicinu, te dvoje studenata Studija medicine, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Radna verzija anketnog upitnika sadržavala je 64 pitanja kojima su prikupljeni podaci o sociodemografskim karakteristikama, osobnom iskustvu preboljenja COVID-19 bolesti, cjepnom statusu, te izvoru informacija o bolesti COVID-19. Posljednji dio upitnika sadržavao je pitanja u obliku Likertove skale kojima su ispitani općeniti stavovi o cjepivima i cijepljenju, epidemiološkim mjerama koje se provode u Republici Hrvatskoj, organizaciji cijepljenja, te o razini znanja o COVID-19 bolesti i cjepivu.

Daljnjom evaluacijom upitnika koju su provela dva nezavisna specijalista obiteljske medicine i troje studenata, uklonjeno je šest pitanja zbog nerazumljivosti ili potencijalno dvosmislenih odgovora. Završna verzija anketnog upitnika poslana ispitanicima sadržavala je 58 pitanja i bila je podijeljena u pet dijelova.

Prvi dio upitnika sastojao se od osam pitanja i razlikovao se s obzirom na ciljnu skupinu ispitanika. U upitniku poslanom studentima prikupljeni su podaci o spolu, dobi, studijskom programu, godini studija i studentskom statusu. U upitniku poslanom liječnicima obiteljske medicini ovim dijelom upitnika prikupljeni su podaci o spolu, dobi, specijalističkom usavršavanju, godinama radnog staža, te sredini u kojoj rade (grad/ruralno područje). Ostala četiri dijela upitnika bila su jednaka za sve ispitanike.

Drugi dio upitnika sastojao se od osam pitanja s pomoću kojih se prikupilo podatke o postojanju kroničnih bolesti u osobnoj anamnezi, preboljenju bolesti COVID-19 i težini kliničke slike za ispitanike i članove bliže obitelji.

Treći dio upitnika sastojao se od 13 pitanja kojima se prikupilo podatke o cjepnom statusu ispitanika (cjepiva u obaveznom kalendaru cijepljenja, dodatnim cjepivima, te cijepljenju protiv gripe i bolesti COVID-19).

Četvrti dio upitnika sastojao se od dva pitanja kojima su prikupljeni podaci o učestalosti traženja novih informacija o bolesti COVID-19, te o izvorima informacija.

Peti dio upitnika sastojao se od 27 izjava kojima se istražilo stavove o cijepljenju i cjepivima, bolesti COVID-19 i cjepivu protiv iste, te organizaciji cijepljenja i epidemiološkim mjerama koje su provođene u Republici Hrvatskoj. Pitanja su bila u formi Likertove skale na kojoj su ispitanici mogli svoj odgovor ocijeniti u rasponu od 1-5.

#### *Statistička obrada podataka*

Prikupljeni podaci prikazani su grafički i tabelarno. Numeričke su vrijednosti prezentirane upotrebom metoda deskriptivne statistike, aritmetičke sredine i standardne devijacije kao pokazatelja odstupanja oko aritmetičke sredine u slučaju normalne razdiobe vrijednosti, dok je u slučaju odstupanja razdiobe od normalne, kao srednja vrijednost korišten medijan, a kao pokazatelj odstupanja oko srednjih vrijednosti korišten je interkvartilni raspon (IQR). U svrhu provjere normalnosti distribucije korišten je Shapiro-Wilk test. Usporedba kategorijalnih varijabli izvršena je primjenom Hi-kvadrat testa, gdje je to moguće, dok je u ostalim slučajevima korišten Fisherov egzaktni test. Granica statističke značajnosti (P-vrijednost) postavljena je na 5%. Analiza je učinjena u statističkom softveru STATISTICA 14 (2020, StatSoft, SAD), te paketima programskog jezika Python (2019, Python 3.8).

### **Rezultati**

U istraživanje je uključeno 176 studenata Studija medicine, 47 studenata Studija dentalne medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, te 100 liječnika obiteljske medicine zaposlenih u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

U prvom dijelu istraživanja sudjelovalo je 176 studenata medicine i 100 liječnika obiteljske medicine. Sudjelovali su studenti svih šest godina Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, najviše studenti šeste godine (63 studenta; 35,8%), a najmanje treće godine (10 studenata; 5,7%). Od 100 ispitanika liječnika obiteljske medicine, 75 je doktora medicine (75%), te 25 specijalista obiteljske medicine (25%). Od ukupnog broja studenata medicine, studentica je bilo 136 (77,3%), a od ukupnog broja liječnika, 85 liječnica (85%). Medijan dobi studenata je 24 (20-24), a liječnika 31 (26-39) godinu.

Među studentima medicine, 170 njih slaže se s tvrdnjom da su cjepiva općenito korisna, od čega se

njih 159 (90,3%) u potpunosti slaže, a 11 (6,3%) ih se djelomično slaže. Samo šest studenata se ne slaže s navedenom tvrdnjom, od čega se njih pet (2,8%) u potpunosti ne slaže, a jedan (0,5%) se djelomično ne slaže. Među liječnicima obiteljske medicine, 95 ih se slaže da su cjepiva općenito korisna, od čega ih se 86 (86%) u potpunosti slaže, a devet (9%) ih se

djelomično slaže. Ostalih pet liječnika se ne slaže, od čega se dvoje (2%) djelomično ne slažu, a troje (3%) se u potpunosti ne slažu. Nije pronađena statistički značajna razlika između studenata medicine i liječnika ( $P=0,527$ ) (Tablica 1).

Tablica 1. Općeniti stavovi studenata medicine i liječnika obiteljske medicine o korisnosti cjepiva.  
Table 1 General attitudes and opinions of medical students and family doctors on the usefulness of vaccines

Tvrdnja (Claim)	Stavovi (Attitudes)	Studenti (Students) (N=176)	Liječnici obiteljske medicine (Family doctors) (N=100)	P*
S1. Smatram da su cjepiva općenito korisna ( <i>I consider vaccines to be generally beneficial</i> )	1	5 (2,8)	3 (3)	0,527†
	2	1 (0,5)	2 (2)	
	3	0 (0)	0 (0)	
	4	11 (6,3)	9 (9)	
	5	159 (90,3)	86 (86)	
S2. Smatram da su cjepiva općenito sigurna ( <i>I consider vaccines to be generally safe</i> )	1	1 (0,5)	3 (3)	0,148
	2	5 (2,8)	3 (3)	
	3	6 (3,4)	1 (1)	
	4	57 (32,4)	42 (42)	
	5	107 (60,8)	51 (51)	
S3. Cijepio sam se/cijepio bih svoju djecu redovnim cjepivima po nacionalnom kalendaru ( <i>I have vaccinated/would vaccinate my children with regular vaccines according to the national calendar</i> )	1	5 (2,8)	3 (3)	0,349
	2	2 (1,1)	2 (2)	
	3	2 (1,1)	1 (1)	
	4	7 (4)	10 (10)	
	5	160 (90,9)	84 (84)	

Podaci su prikazani kao cijeli broj (postotak). *Data are presented as a whole number (percentage).*

Likertova skala (*Likert scale*): 1-U potpunosti se ne slažem (*I completely disagree*), 2- Djelomično se ne slažem (*I partially disagree*), 3- Niti se slažem, niti se ne slažem (*I neither agree or disagree*), 4- Djelomično se slažem (*I partially agree*), 5-U potpunosti se slažem (*I completely agree*)

\*hi-kvadrat test. *Chi-square test*

† Fisherov egzaktni test. *Fisher's exact test*

Pozitivan stav prema svim cjepivima protiv bolesti COVID-19 ima 109 (61,9%) studenata, od kojih se s navedenom tvrdnjom u potpunosti slaže njih 63 (35,8%), a djelomično se slaže 46 (26,1%) studenata. Pozitivan stav prema svim cjepivima protiv COVID-19 bolesti ima 74 (74%) liječnika, od kojih se 31 (31%) u potpunosti slaže, a 43 (43%) djelomično slaže, te je broj liječnika koji imaju pozitivan stav prema svim cjepivima protiv bolesti COVID-19 statistički značajno veći u odnosu na studente ( $P=0,038$ ) (Tablica 2).

Statistički značajno više studenata medicine smatra da su stekli dovoljno znanja o COVID-19 bolesti u odnosu na liječnike ( $P=0,040$ ). Statistički značajno više liječnika obiteljske medicine spremno je informirati populaciju o bolesti COVID-19 i cjepivu protiv iste, nego studenata medicine ( $P<0,001$ ).

Protiv bolesti COVID-19 cijepljena su 104 (59,1%) studenta (jednom ili objema dozama), te ih

se 49 (27,8%) namjerava cijepiti, a 23 (13,1%) ih se nema namjeru cijepiti. Protiv bolesti COVID-19 cijepljeno je jednom ili objema dozama 60 (60%) liječnika, 29 (29%) ih se namjerava cijepiti, a 11 (11%) ih nema tu namjeru (Slika 1).

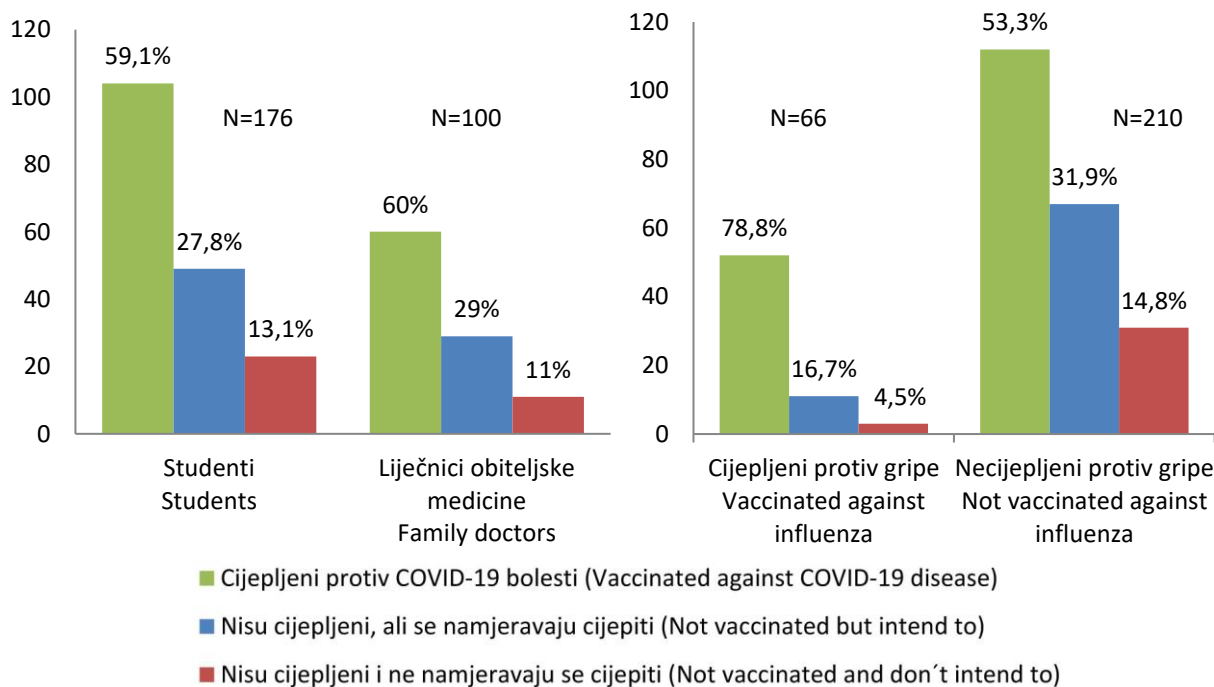
Od ukupne ispitivane populacije, 66 osoba cijepilo se protiv gripe ove ili prethodnih sezona, te je 52 (78,8%) njih cijepljeno i protiv bolesti COVID-19, 11 (16,7%) ih se namjerava cijepiti, a troje (4,5%) ih nema namjeru cijepiti se protiv bolesti COVID-19. 210 osoba od ukupne ispitivane populacije nije se cijepilo protiv gripe, ali se 112 (53,3%) njih cijepilo protiv bolesti COVID-19, 67 (31,9%) ih se nije cijepilo, ali ima namjeru, a 31 (14,8%) osoba se ne namjerava cijepiti protiv bolesti COVID-19. Značajno više osoba koje su se cijepile protiv gripe, cijepljene su i protiv bolesti COVID-19, u odnosu na osobe koje nisu cijepljene protiv gripe ( $P=0,001$ ) (Slika 2).

Tablica 2. Razlike u stavovima o cijepljenju protiv COVID-19 između studenata medicine i liječnika obiteljske medicine.

Table 2 Differences in opinion about the COVID-19 vaccine between medical students and family doctors.

Tvrđnja (Claim)	Stavovi (Attitudes)	Studenti (Students) (N=176)	Liječnici obiteljske medicine (Family doctors) (N=100)	P*
<b>S1.</b> Smatram da sam na radnom mjestu/fakultetu stekao dovoljno informacija o COVID-19 infekciji. (I consider that I have acquired enough information about the COVID-19 infection at my workplace/college)	1	18 (10,2)	11 (11)	0,040
	2	21 (11,9)	19 (19)	
	3	31 (17,6)	25 (25)	
	4	55 (31,2)	31 (31)	
	5	51 (29)	14 (14)	
<b>S2.</b> Smatram da sam na radnom mjestu/fakultetu stekao dovoljno informacija o cjepivu protiv COVID-19 (I consider that I have acquired enough information about the vaccine against COVID-19 at my workplace/college)	1	25 (14,2)	3 (3)	<0,001
	2	21 (11,9)	7 (7)	
	3	40 (22,7)	10 (10)	
	4	50 (28,4)	40 (40)	
	5	40 (22,7)	40 (40)	
<b>S3.</b> Osjećam se sposobnim informirati populaciju o COVID-19 infekciji i cjepivu protiv iste (I feel capable of informing the population about the COVID-19 infection and the vaccine against it)	1	18 (10,2)	3 (3)	<0,001
	2	23 (13,1)	7 (7)	
	3	46 (26,1)	7 (7)	
	4	57 (32,4)	47 (47)	
	5	32 (18,2)	36 (36)	
<b>S4.</b> Imam pozitivan stav prema svim cjepivima protiv COVID-19 (I have a positive attitude towards all vaccines against COVID-19)	1	9 (5,1)	6 (6)	0,038
	2	18 (10,2)	5 (5)	
	3	40 (22,7)	15 (15)	
	4	46 (26,1)	43 (43)	
	5	63 (35,8)	31 (31)	

Podaci su prikazani kao cijeli broj (postotak). Data are presented as a whole number (percentage). Likertova skala (Likert scale): 1-U potpunosti se ne slažem (I completely disagree), 2- Djelomično se ne slažem (I partially disagree), 3- Niti se slažem, niti se ne slažem (I neither agree or disagree), 4- Djelomično se slažem (I partially agree), 5-U potpunosti se slažem (I completely agree), \*hi-kvadrat test Chi-square test



Slika 1. Procijepljenost studenata protiv bolesti COVID-19 u odnosu na liječnike obiteljske medicine  
Figure 1 Vaccination of students against the COVID-19 disease in relation to doctors of family medicine

Slika 2. Stupanj procijepljenosti svih ispitanika protiv gripe, te bolesti COVID-19  
Figure 2 Degree of influenza and COVID-19 disease vaccination among all respondents

U drugom dijelu istraživanja sudjelovala su 223 studenta, od čega 176 studenata medicine i 47 studenata dentalne medicine. Najbrojniji su bili studenti šeste godine (70 studenata; 31,4%), a najmanje je bilo studenata treće godine (10 studenata; 4,5%). S pretkliničkih godina studija bilo je 85 (38,1%) studenata, dok je 138 (61,9%) studenata bilo na kliničkim godinama studija.

U ispitivanoj skupini bilo je više studenata ženskog spola (79,8%). Medijan dobi studenata je 23.

Od ukupnog broja studenata njih 76 (34,1%) navodi da je prije ispunjavanja upitnika preboljelo bolest COVID-19, dok ih 147 (65,9%) tvrdi da nije.

Među studentima pretkliničkih godina studija njih 78 slaže se s tvrdnjom da su cjepiva općenito korisna, od čega se njih 71 (83,5%) s tim u potpunosti slaže, a sedam (8,2%) ih se djelomično slaže. Samo pet studenata se ne slaže s navedenom tvrdnjom, od čega se troje (3,5%) u potpunosti ne slaže, a dvoje (2,4%) ih se djelomično ne slaže. Dvoje studenata niti se slaže, niti se ne slaže (2,4%) s navedenom tvrdnjom. U ovom slučaju nije pronađena značajna razlika između studenata pretkliničkih i kliničkih godina studija ( $P=0,113$ ) o cjepivima, kao ni u odgovoru na pitanje o sigurnosti cjepiva ( $P=0,089$ ) (Tablica 3).

Tablica 3. Opći stavovi o cijepljenju studenata medicine.

Table 3 General attitudes about vaccination of medical students

Tvrđnja (Claim)	Stavovi (Attitudes)	Studenti prekliničkih godina (Pre-clinical students) (N=85)	Studenti kliničkih godina (Clinical students) (N=138)	P*
Smatram da su cjepiva općenito korisna (I consider vaccines to be generally useful)	1	3 (3,5)	3 (2,2)	0,113
	2	2 (2,4)	0 (0)	
	3	2 (2,4)	0 (0)	
	4	7 (8,2)	12 (8,7)	
	5	71 (83,5)	123 (89,1)	
Smatram da su cjepiva općenito sigurna (I consider vaccines to be generally useful)	1	6 (7,1)	5 (3,6)	0,089
	2	11 (12,9)	15 (10,9)	
	3	19 (22,3)	36 (26,1)	
	4	29 (34,2)	30 (21,7)	
	5	20 (23,5)	52 (37,7)	

Podaci su prikazani kao cijeli broj (postotak). Data are presented as a whole number (percentage).

Likertova skala (Likert scale): 1-U potpunosti se ne slažem (I completely disagree), 2- Djelomično se ne slažem (I partially disagree), 3- Niti se slažem, niti se ne slažem (I neither agree or disagree), 4- Djelomično se slažem (I partially agree), 5-U potpunosti se slažem (I completely agree)

\*hi-kvadrat test. Chi-square test

Uspoređujući stavove o svim dostupnim cjepivima protiv virusa SARS-CoV-2 nije bilo statistički značajne razlike između studenata pretkliničkih i kliničkih godina studija ( $P=0,236$ ). Većina ispitanika s pretkliničkih (75; 88,2%), kao i s kliničkih godina (130; 94%) u potpunosti ili djelomično se slaže s tvrdnjom da ima pozitivan stav prema svim cjepivima protiv bolesti COVID-19.

### Rasprava

U ovom istraživanju ispitivani su stavovi studenata medicine i liječnika obiteljske medicine o bolesti COVID-19, cijepljenju protiv iste bolesti, te procijepljenosti navedene populacije. Studenti medicine i liječnici obiteljske medicine imali su pozitivne stavove o korisnosti i sigurnosti cijepljenja, što je vjerojatno posljedica kvalitetne medicinske edukacije studenata, odnosno izloženosti

visokokvalitetnim informacijama u procesu izobrazbe liječnika. Značajno više liječnika, međutim, smatra da su stekli dovoljno informacija o cjepivima protiv bolesti COVID-19, te imaju pozitivan stav o svim cjepivima protiv bolesti COVID-19 u odnosu na studentsku populaciju. Također se smatraju sposobnima informirati populaciju o cjepivu protiv bolesti COVID-19, ali i o samoj bolesti. Mogući je razlog takvim stavovima liječnika to što u svom svakodnevnom poslu svojim bolesnicima približavaju zdravstvene informacije, a studenti, iako vjerojatno imaju veće teorijsko znanje, nemaju dovoljno praktičnog kliničkog iskustva.<sup>13,15-18</sup> Od ukupnog broja ispitivanih studenata i liječnika obiteljske medicine, 60% ih je bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19. Procijepljenost protiv bolesti COVID-19 među ispitanicima, bilo studentima, bilo liječnicima, koji su cijepljeni protiv gripe ove ili prethodnih sezona, bila je veća u odnosu na one koji

se nikada nisu cijepili protiv gripe. Isto je dokazano i u istraživanju El-Elimat i suradnika u kojem je pronađena pozitivna korelacija između cijepljenja protiv gripe i prihvaćanja cjepiva protiv bolesti COVID-19 u općoj populaciji.<sup>19</sup> Također, značajno je više liječnika obiteljske medicine cijepjeno protiv gripe u odnosu na studente. Razlozi za veću procijepljenost liječnika protiv gripe mogli bi uključivati veću izloženost liječnika bolesnicima.<sup>20</sup> Jedan od ciljeva je bio i istražiti utječe li godina studija i preboljena bolest COVID-19 na navedene stavove. Među ispitivanim studentima, studenti kliničkih godina bili su spremniji na cijepljenje protiv bolesti COVID-19, te je značajno više njih već cijepjeno protiv iste, dok se više studenata pretkliničkih godina tek namjerava cijepiti. Procijepljenost studenata koji su preboljeli bolest COVID-19 znatno je niža od onih koji je nisu preboljeli. U istraživanju Lucia i suradnika utvrđeno je da su studenti kliničkih godina bili spremniji na sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima cjepiva protiv bolesti COVID-19. U istraživanju koje su proveli Tavolacci i suradnici nad skoro 30 000 studenata u dobi do 25 godina, među kojima su bili i studenti medicine, razlika u oklijevanju ili odbijanju cjepiva protiv bolesti COVID-19 nije pronađena između studenata na nižim i višim godinama studija, te je pronađeno da su studenti medicine bili najspremniji cijepiti se.<sup>18,20-23</sup> Vjerojatno su studenti kliničkih godina spremniji cijepiti se protiv bolesti COVID-19 jer više vremena provode s bolesnicima, pa samim time imaju i veću šansu da obole i/ili prenose bolest. Ovaj dio studije imao je ograničenja zbog neravnomjernog odaziva studenata različitih godina studija, te je odnos ispitanika koji pripadaju pojedinim godinama studija i studijskim programima bio neravnotežan. Isto se odnosi i na broj studenata koji su preboljeli bolest COVID-19 i onih koji to nisu. Zbog toga bi razlike u stavovima između skupina mogle biti veće ili manje, te bi stoga bilo nužno povećati uzorak studenata pretkliničkih godina studija. Cjepiva protiv bolesti COVID-19 dokazano učinkovito i na neškodljiv način sprečavaju bolest COVID-19, naročito njezine teške oblike, potrebu bolničkog liječenja i smrtni ishod. Cjepiva također smanjuju učestalost razvoja post-COVID sindroma koji se može razviti i nakon blažeg do umjereno teškog oblika bolesti COVID-19. Također je nužno poticati na cijepljenje imunokompromitirane osobe jer mogu biti u povećanom riziku od razvoja teških oblika bolesti COVID-19 i njezinih komplikacija.<sup>24,25</sup> Studenti medicine o cijepljenju, koje je dokazano najučinkovitija preventivna mjera u zaštiti od zaraznih bolesti, moraju biti adekvatno educirani jer će jednom biti aktivni sudionici zdravstvenoga

sustava. Izvori njihovog informiranja također su važna stavka svake edukacije, a kvaliteta znanja izravno ovisi o pouzdanosti i provjerenosti tih izvora.<sup>8</sup> Cijepljenje predstavlja pozitivnu stavku u očuvanja individualnog i nacionalnog zdravlja jer se visokim cijepnim obuhvatom postiže zaštita populacije koja nije cijepjena. Učinkovitost kolektivnog imuniteta poznatog i kao „imunitet krda“ temelji se na imunizaciji velikog broja pojedinaca unutar populacije kako bi se neizravno zaštitile necijepljene osobe koje zbog kontraindikacija ne mogu primiti cjepivo.<sup>10,25</sup> Zbog većeg rizika za razvoj težih oblika bolesti COVID-19 prioritet za docjepnu dozu imaju osobe u dobi od 60 godina i starije, te osobe s kroničnim bolestima (osobe s umjerenom ili teškom imunodeficijencijom, osobe s teškim kroničnim bolestima dišnog sustava, teškim bolestima srca i krvožilnog sustava, metaboličkim i endokrinim bolestima). Liječnici obiteljske medicine jedini u zdravstvenom sustavu imaju cjelokupni uvid u bolesnikove bolesti, te terapiju koju koristi, pa je stoga važno prepoznati rizične skupine i aktivno ih poticati na cijepljenje.<sup>17,26,27</sup>

#### Literatura

1. Jolley D, Douglas KM. The effects of anti-vaccine conspiracy theories on vaccination intentions. *PLoS One* 2014; 9:e89177
2. Richter D. Cijepljenje (aktivna imunizacija). U: Mardešić D i sur., urednici. *Pedijatrija*. Osmo izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 2016;553-74.
3. Goodson JL, Alexander JP, Linkins RW, Orenstein WA. Measles and rubella elimination: learning from polio eradication and moving forward with a diagonal approach. *Expert Rev Vaccines* 2017;16:1203-16.
4. WHO Geneva 2019. Measles. Dostupno na adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>. Datum pristupa: 28. lipnja 2021.
5. Gualano MR, Olivero E, Voglino G et al. Knowledge, attitudes and beliefs towards compulsory vaccination: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:918-31.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Dnevna izvješća o cijepljenju. Dostupno na adresi: <https://www.koronavirus.hr/dnevna-izvjesca-o-cijepljenju/953>. Datum pristupa: 20. prosinca 2022.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo grada Zagreba: Cijepljeno je 45 posto odraslog stanovništva! Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/cijepljeno-je-45-posto-odraslog-stanovnistva/>. Datum pristupa: 13. srpnja 2021.
8. Bralić I. Cijepljenje: najuspješniji preventivni program. *Paediatr Croat* 2016;60 (Supl.1):152-9.
9. Facciola A, Visalli G, Orlando A et al. Vaccine hesitancy: An overview on parents' opinions about vaccination and possible reasons of vaccine refusal. *J Public Health Res* 2019;8:1436.

10. Larson HJ, Cooper LZ, Eskola J, Katz SL, Ratzan S. Addressing the vaccine confidence gap. *Lancet* 2011;378:526-35.
11. Kelekar AK, Lucia VC, Afonso NM, Mascarenhas AK. COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy among dental and medical students. *J Am Dent Assoc* 2021;152:596-603.
12. Barello S, Nania T, Dellafiore F, Graffigna G, Caruso R. 'Vaccine hesitancy' among university students in Italy during the COVID-19 pandemic. *Eur J Epidemiol* 2020;35:781-83.
13. Saied SM, Saied EM, Kabbash IA, Abdo SAE. Vaccine hesitancy: Beliefs and barriers associated with COVID-19 vaccination among Egyptian medical students. *J Med Virol* 2021;93:4280-91.
14. Erdoğan A, Güven K, Şahin AR, Okyay RA. Understanding the approach of family physicians in Turkey to the problem of vaccine rejection. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:1693-8.
15. Ofei-Dodoo S, Kellerman R, Russell T. Family Physicians' Perception of the New mRNA COVID-19 Vaccines. *J Am Board Fam Med*. 2021;34:898-906.
16. Cupertino V, Bozzola E, De Luca G et al. The awareness and acceptance of anti-COVID 19 vaccination in adolescence. *Ital J Pediatr* 2022;48:194.
17. Collange F, Verger P, Launay O, Pulcini C. Knowledge, attitudes, beliefs and behaviors of general practitioners/family physicians toward their own vaccination: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1282-92.
18. Lucia VC, Kelekar A, Afonso NM. COVID-19 vaccine hesitancy among medical students. *J Public Health (Oxf)* 2021;43:445-9.
19. El-Elimat T, AbuAlSamen MM, Almomani BA, Al-Sawalha NA, Alali FQ. Acceptance and attitudes toward COVID-19 vaccines: A cross-sectional study from Jordan. *PLoS One*. 2021;16:0250555
20. Tanner AR, Dorey RB, Brendish NJ, Clark TW. Influenza vaccination: protecting the most vulnerable. *Eur Respir Rev* 2021;30:200258
21. Ayyala RS. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and physicians with a disability: a compounding stressor. *Pediatr Radiol* 2022;52:420-2.
22. Smith J, Abouzaid L, Masuhara J, Noormohamed S, Remo N, Straatman L. "I may be essential but someone has to look after my kids": women physicians and COVID-19. *Can J Public Health* 2022;113:107-16.
23. Tavalacci MP, Dechelotte P, Ladner J. COVID-19 Vaccine Acceptance, Hesitancy, and Resistancy among University Students in France. *Vaccines (Basel)* 2021;9:654.
24. Lee ARBJ, Wong SY, Choi LYA et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022; 376:e068632.
25. Metcalf CJE, Ferrari M, Graham AL, Grenfell BT. Understanding Herd Immunity. *Trends Immunol* 2015;36:753-5.
26. Mouliou DS, Gourgoulianis KI. False-positive and false-negative COVID-19 cases: respiratory prevention and management strategies, vaccination, and further perspectives. *Expert Rev Respir Med* 2021;15:993-1002.
27. Ratzan S, Schneider EC, Hatch H, Cacchione J. Missing the Point - How Primary Care Can Overcome Covid-19 Vaccine "Hesitancy". *N Engl J Med* 2021;384:e100

## Pregnancy complicated by small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: a case presentation

*Sitnostanični neuroendokrini rak vrata maternice u trudnoći – prikaz bolesnice*

**Marko Vulić, Branka Petrić Miše, Sandra Zekić, Damir Roje, Marko Jukić,  
Dino Markovina, Luka Vulić\***

---

### Summary

Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix (SCNCC) is considered to be an extremely rare, highly invasive and aggressive subtype of squamous cell carcinoma. It is particularly rare during pregnancy. Here we report a case in which a 32-year-old patient who was admitted to our Department at 27 completed weeks of gestation with intermittent vaginal spotting and a large amount of malodorous vaginal discharge. Gynecological examination revealed a 2 cm exophytic polypoid tumor coming out of the cervix. On rectal examination there was no clinically evident parametrial invasion. Biopsy of the cervix was performed and the diagnosis of small cell neuroendocrine carcinoma was established. We reviewed and discussed the features, diagnosis, treatment and prognosis of SCNCC diagnosed during pregnancy.

**Key words:** pregnancy, small cell neuroendocrine carcinoma, cervix

---

### Sažetak

Sitnostanični neuroendokrini rak cerviksa je iznimno rijedak, visoko invazivan i agresivan podtip pločastog raka cerviksa. Poglavito je rijedak tijekom trudnoće. U ovom radu prikazujemo slučaj 32-godišnje bolesnice koja je zaprimljena u našu kliniku s navršenih 27 tjedana trudnoće, s oskudnim vaginalnim krvarenjem, te obilnim iscjetkom neugodnog mirisa. Pregledom u spekulima smo pronašli polipoidnu tvorbu veličine 2 cm koja je prominirala iz cerviksa. Rektalnim pregledom nismo pronašli zahvaćenost parametrija. Učinjena je biopsija polipoidne tvorbe i postavljena dijagnoza sitnostaničnog neuroendokrinog raka cerviksa. U prikazu slučaja raspravljamo o značajkama, dijagnozi, liječenju i prognozi ovoga raka dijagnosticiranog tijekom trudnoće

**Ključne riječi:** trudnoća, sitnostanični neuroendokrini karcinom, cerviks

*Med Jad 2024;54(1):37-42*

### Introduction

The incidence of cancer diagnosis during pregnancy is estimated to be 1 in every 1,000

pregnant women. It is expected to increase in the coming years, likely because of the growing age of childbearing, associated with amplified risk of developing age-dependent malignancies.<sup>1-4</sup> The most

---

\***Split Clinical Hospital Centre, Department of Gynaecology and Obstetrics** (Prof. Marko Vulić, MD, PhD; prof. Damir Roje, MD, PhD, Marko Jukić, MD; Dino Markovina, MD); **University of Split, School of Medicine** (Prof. Marko Vulić, MD, PhD; assoc. prof. Branka Petrić Miše, MD; assist. prof. Sandra Zekić, MD; prof. Damir Roje, MD, PhD; Marko Jukić, MD; Dino Markovina, MD); **University of Split, Department of Health Studies** (prof. Damir Roje, MD, PhD); **Split Clinical Hospital Centre, Department of Oncology** (Assoc. prof. Branka Petrić Miše, MD); **Split Clinical Hospital Centre, Department of Pathology** (Assist. prof. Sandra Zekić, MD); **Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Department of Gynaecology and Obstetrics** (Luka Vulić, MD)

Correspondence address/*Adresa za dopisivanje*: Marko Vulić, Clinical Hospital Centre Split, Department of Gynaecology, Spinčićeva 1, 21000 Split E-mail: marko.vulic1@st.t-com.hr

Primljeno/*Received* 2023-09-07; Ispravljeno/*Revised* 2023-11-06; Prihvaćeno/*Accepted* 2023-12-19

common solid malignancies during pregnancy are breast, gynecological and gastrointestinal cancer, and melanomas. Cervical cancer is the third most common cancer during pregnancy after breast cancer and lymphoma.<sup>1,2,5</sup> Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix (SCNCC) is very rare and a high-grade malignant tumor.<sup>6,7</sup> It comprises 1–3% of cervical carcinomas and is the most common of four neuroendocrine tumors, according to the College of American Pathologists and the National Cancer Institute.<sup>8</sup> This uncommon histological subtype of cervical cancer is associated with poor survival and its occurrence during pregnancy is particularly rare.<sup>9</sup> So far only 18 cases of SCNCC have been reported in pregnancy.<sup>7</sup> Early diagnosis and staging are of the importance for treatment and prognosis of patients with such cancer.<sup>1</sup> We are presenting the case of the patient who was diagnosed with SCNCC during advanced pregnancy.

### Case report

A 32-year-old woman, gravida 3, para 2, was referred to our department in November 2022, at 27 completed weeks of gestation with intermittent vaginal spotting and a large amount of malodorous vaginal discharge. Gynecological examination revealed a 2 cm exophytic polypoid tumor coming out of the cervix, without clinically evident parametrial invasion. She had no family history of malignancy. Previously the patient had laparoscopic removal of ovarian cyst and no history of other medical conditions. Last PAP smear was performed in March 2022, (eight months earlier) and it did not show any abnormality. Cervix biopsy was performed and fragmented pieces of tumor measuring 1×0.7 cm in total were submitted for pathohistological analysis. Microscopically, the tumor was composed of sheets of highly atypical cells with hyperchromatic nuclei, scarce to moderately abundant cytoplasm, with occasional rosette-like formation and signet-ring cells. Mitotic activity was brisk. Apoptotic bodies were numerous. Immunohistochemically, the tumor was positive for cytokeratin 7 (CK7), p16-INK, synaptophysin (Syn) and chromogranin A (CHGA) (Figure 1). The following immunohistochemical markers were negative: cytokeratin 5/6 (CK5/6), p40, p63 and CD45 LCA. More than 85% of tumor cells were Ki-67 positive (Figure 1). Based on the histological appearance and immunohistochemical stains the diagnosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix (SCNCC) was established. MRI of the abdomen and pelvis did not show any nodal metastases. CT scan of the brain and lungs did not show any distant metastases. Termination of

pregnancy was offered to the patient but she refused it. After careful multidisciplinary team approach, we started neoadjuvant chemotherapy (NACT) with 3 cycles of cisplatin (CDDP; 50 mg/m<sup>2</sup>) and etoposide (VP-16; 100 mg/m<sup>2</sup>) every three weeks. There was no associated maternal toxicity and fetal development was good. The patient was clinically followed every two weeks with obstetrical examinations. Fetal control was regularly performed on weekly basis with FHR monitoring, ultrasound and Doppler examination. After three cycles of NACT, we performed control MRI and CT in order to see the presence of nodal and distant metastases. There were no nodal and distant metastases. Reduction in tumor size was noticed (32×20×24 mm compared to 17×9×6 mm) (Figure 2). The patient was on iron supplementation and we weekly checked CBC in order to avoid anaemia of pregnancy.

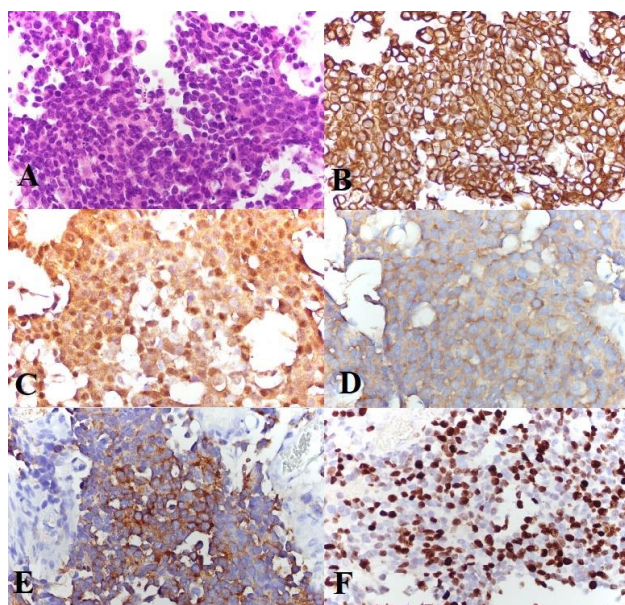


Figure 1 A) Pathohistologic examination showed a tumor composed of sheets of highly atypical cells with scant to imperceptible cytoplasm, ovoid to slightly spindle hyperchromatic nuclei. Mitosis and apoptotic bodies are numerous (HE, original magnification ×400). Tumor shows diffuse cytokeratin 7 (B), p-16 INK (C), synaptophysin (D) and chromogranin (E) positivity (original magnification ×400). Proliferation index was high and determined using anti-body Ki-67 (F) (original magnification ×400).

*Slika 1. A) Patohistološki pregled pokazuje tumor sastavljen od nakupina visoko atipičnih stanica s oskudnom citoplazmom, te ovoidnim, do blago vretenastim jezgrama. Mitoze i apoptotska tjelešca su brojna. Imunohistokemijski stanice su pozitivne na citokeratin 7 (B), p-16 INK (C), sinaptofizin (D) i kromogranin (E). Proliferacijski indeks je određen uporabom protutijela na Ki-67.*



Figure 2 Macroscopic appearance of small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix after three cycles of neoadjuvant chemotherapy.

*Slika 2. Makroskopski prikaz sitnostaničnog neuroendokrinog karcinoma cerviksa nakon tri ciklusa neoadjuvantne kemoterapije.*

Two weeks after completed three courses of NACT, at 37<sup>5/7</sup> completed week, we performed cesarean section and delivered a female newborn 2840 gr /47 cm. APGAR score was 10 in 1 and 5 min. In the same act, the patient underwent radical hysterectomy type Piver 2 with bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic lymphadenectomy (Figure 3 and 4). Blood loss during procedure was less than 500 ml. During the postoperative period, the patient received LMWH and early postoperative recovery was normal. There was no need for transfusion during puerperium. With these pre, intra and postoperative measures we respected the key goals of patient blood management PBM: (a) to identify, evaluate, and manage anemia; (b) reduce iatrogenic blood loss; (c) optimize hemostasis; and (d) establish decision thresholds for transfusion. She was dismissed from hospital on the fourth postoperative day. Breastfeeding was discouraged because she had to complete chemotherapy after delivery. In that case, and when time elapsed from the previous chemotherapy cycle did not reach at least three weeks breastfeeding was discouraged.<sup>1,10</sup> On pathological examination dimension of uterus were 24.5×12.5×4cm with left (11×3cm) and right (10×3cm) parametria. The length of the vaginal fornix was 1.5 cm. Final patohistological examination revealed a cervical tumor size 4×2.5cm with no parametrial and LVSI involvement, and according to

FIGO it is classified 1B2. There was minimally invasion of stroma (<1mm). Histopathologically type was neuroendocrine carcinoma of the cervix, gradus 3.

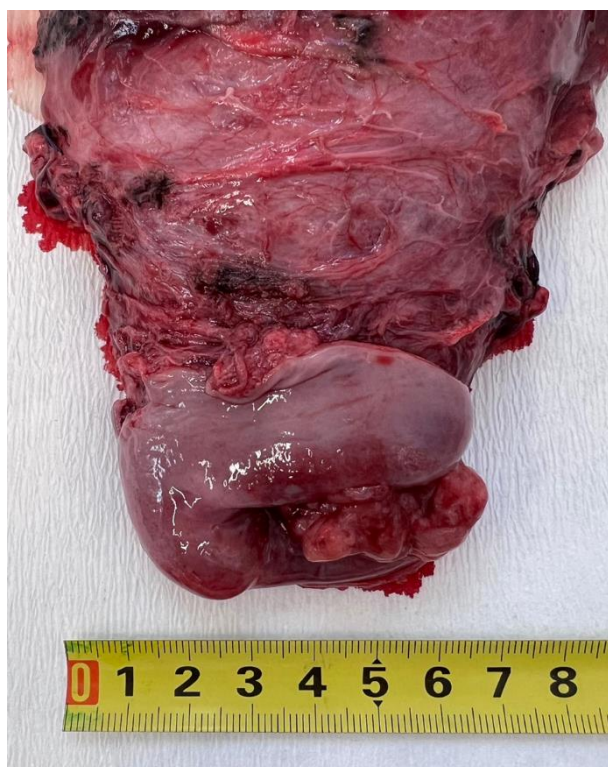


Figure 3 Specimen after radical hysterectomy.  
*Slika 3. Preparat nakon radikalne histerektomije*



Figure 4 Specimen after radical hysterectomy.  
*Slika 4. Preparat nakon radikalne histerektomije*

### Discussion

In this article we present a case of small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix (SCNCC) diagnosed and treated during advanced pregnancy. This pathological type of cervical carcinoma is considered to be an extremely rare, highly invasive

and aggressive subtype of squamous cell carcinoma. Outside of pregnancy, the behaviour of this malignancy is different from squamous cell carcinomas because it has a high propensity for metastases, nodal and distant. Typical sites of metastasis are the lung, liver and bones.<sup>7,11,12</sup> Histopathologically, the tumors are recognized by their microscopic closeness to pulmonary small cell carcinomas (oat cell or intermediate types). The phenotypic and pathological features of small cell cervical carcinoma (SCCC) and small cell lung cancer (SCLC) are very similar.<sup>6</sup> In fact, small cell neuroendocrine carcinoma represents an extrapulmonary variant of small cell lung cancer. Most of these tumors express one or more markers of neuroendocrine activeness and discernment.<sup>7,12,13</sup> On immunohistochemistry, these tumors have been found to be immunoreactive for cytokeratin, epithelial membrane antigen, carcino-embryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE), Leu 7, synaptophysin (SYN), chromogranin (CHG) and a variety of other peptide amine hormones. Electron microscopy may demonstrate dense core granules in most of the cases.<sup>7,12,13</sup> SYN and CD56 are the most sensitive markers. However, in some cases of SCNCC expression of neuroendocrine markers may be negative.<sup>12</sup>

The presence of high-risk HPV DNA has been revealed in the majority of small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix (NECC), similarly to squamous cell cervical carcinoma.<sup>12</sup> Various researchers have confirmed the presence of Human Papilloma Virus type 18 DNA or messenger RNA in almost two thirds of these cases. They are more often seen in tumors in which a neuroendocrine differentiation has been shown.<sup>12</sup> In a metaanalysis, Castle et al. analyzed HPV infection data in 403 cases of small cell and 45 cases of large cell NECC. They found that 85 and 88% of cases were HPV positive, respectively. The predominant subtypes were HPV18 and HPV16.<sup>14</sup> It was previously mentioned that PAP smear was performed eight months before the final diagnosis and it has not shown any abnormalities. Also, it is confusing that in medical documentation, from the beginning of the pregnancy, there was no data about polypoid mass extruding from the cervical canal. This can be explained with rapid growth of these tumors. Sometimes in the beginning, small cell neuroendocrine carcinomas of the cervix may be misdiagnosed as cervical myomas or rapidly growing polyps in the cervix.<sup>7,9</sup> The incidence of abnormal cervical cytology, during pregnancy, is similar to that in nonpregnant women. There is an overall higher rate of false-positive results. This can be explained by stromal decidualization which leads

to large nuclei that may be wrongly interpreted as dysplastic cells, particularly during the second half of pregnancy.<sup>15–17</sup> Reports on natural history of CIN 2/3 in pregnant women are conflicting.<sup>16</sup> Origoni et al. reported an extremely rare progression rate to invasive cervical cancer of 0.4%.<sup>16</sup> By contrast, in another study a progression rate of 13.3% was observed which is 33 times higher compared to Origoni. In this study, there was also progression to microinvasive cancer occurring in four of 30 women.<sup>15,17,18</sup> Spontaneous regression postpartum is reported to occur in 16.7–69.3% of pregnant women with CIN 2/3.<sup>17</sup> Some of the possible and plausible explanation is that over expression of sex hormones during pregnancy can modify the local immune system and facilitate cervical carcinogenesis by inducing squamous metaplasia in the transformation zone.<sup>15</sup>

Management of cervical cancer during pregnancy needs a multidisciplinary approach that must consider the benefit–risk ratio for the mother and fetus. It also includes some ethical and moral issues which are beyond the scope of this article. The cornerstone of cervical cancer management in advanced pregnancy is neoadjuvant chemotherapy followed by surgery.

The management of cervical carcinoma during pregnancy mainly depends on the size, type and stage of cancer, duration of pregnancy, and histological subtype.<sup>13,19</sup> There is paucity of data in literature on treatment schemes for NECC. Due to the features of cervical SCNCC during pregnancy being low morbidity, highly malignant, powerful invasiveness, and poor prognosis, and lack of prospective clinical trials because of the rarity of these malignancies there is no established standard treatment for SCNCC in pregnancy.<sup>13</sup> So far only, 18 cases of SCNCC have been reported in pregnancy.<sup>7</sup> Multimodality treatment with radical surgery and adjuvant or neoadjuvant chemotherapy with etoposide and cisplatin is the mainstay of treatment for early stage disease while combined radiochemotherapy and chemotherapy are appropriate for women with locally advanced or recurrent NECC. For SCNCC, different multimodality approaches have been used, mainly derived from the therapy of cervical cancer in general as well as from neuroendocrine tumors of the lung in particular.<sup>12</sup> A large number of chemotherapy regimens have been described in the treatment of patients with NECC but cisplatin/carboplatin and etoposide alone or in combination with other substances have been described in more than two thirds of the published studies. So far The Society of Gynecologic Oncology (SGO), Gynecologic Cancer Inter Group (GCIG) and The European Society for Medical Oncology ESMO published documents on

the management of women with NECC and SCNCC.<sup>15,20–22</sup> The Society of Gynecologic Oncology (SGO) published a clinical document on the management of women with NECC.<sup>12,20</sup> The Gynecologic Cancer Inter Group (GCIG), in 2014 published a consensus review on the treatment of small cell carcinoma of the cervix (SCCC).<sup>21</sup> Both of them recommend radical surgery for early stage disease, either primarily or after neoadjuvant chemotherapy. For patients with an advanced stage disease, the GCIG recommends chemoradiation or systemic chemotherapy consisting of etoposide and cisplatin.<sup>21</sup> The European Society for Medical Oncology (ESMO) clinical practice guidelines recommend the use of platinum-based chemotherapy with or without paclitaxel for the second trimester.<sup>22</sup> This therapy is extrapolated from therapy for small cell carcinoma of the lungs. The use of platinum-based chemotherapy during pregnancy is described in the literature, and its efficacy, combined with good maternal and neonatal tolerance at birth and during the follow-up period (median: 17 months), make their use reasonable.<sup>22,23</sup> Regarding recent recommendations, carboplatin is now preferred over cisplatin due to the risk of dose-dependent ototoxicity in children after cisplatin exposure during pregnancy and the better maternal toxicity profile of carboplatin.<sup>22–25</sup> The possibility of transplacental transfer of the drug, impact on fetal growth and risk of teratogenicity is of particular importance for obstetricians. In order to understand this possibility we must be aware of the significant physiological pharmacokinetic/dynamic variations observed in pregnant women that may have an impact on the transplacental transfer of anticancer agents.<sup>1,23</sup> Generally, molecules that are not ionized at physiological pH and weakly bound to plasma proteins, which are highly lipophilic and low-molecular-weight are likely to cross the placental barrier more easily.<sup>1,10</sup> Most anticancer agents fulfill these criteria and can therefore theoretically cross the placenta and reach the fetal circulation. So far we know that extent of placental transfer of different chemotherapeutic agents varies considerably.<sup>1,10</sup> In the study of placental transport of chemotherapeutic drugs commonly used in pregnant baboon models results showed that the average concentration of carboplatin in baboon fetal plasma was 57.5% of the maternal body.<sup>26</sup> There are suggestions that there is the possibility of a platinum placental filtration mechanism because the platinum concentrations in the fetal cord blood and amniotic fluid were 23%-65% and 11%-24% of maternal blood, respectively.<sup>26,27</sup> Anticancer drugs can act on the growing fetus, directly or indirectly through the

placenta.<sup>26</sup> Mechanisms by which chemotherapeutics could induce teratogenic effects are incompletely understood. Recent study found that chemotherapy was associated with an increased risk of major congenital malformations only in the first 12 weeks of pregnancy.<sup>28</sup> The rate of malformations following exposure to CDDP in the first trimester was 20%; however, in the second or third trimester of pregnancy, that percentage decreased to 1%. The most frequent minor and major malformations were blepharophimosis, microcephaly and hydrocephalus and the incidence of IUGR was 13%. For VP16, the rate was 3% of major malformations following administration in the second and third trimesters and 24% fetal growth restriction have been reported. The most frequent major malformation associated with VP16 was cerebral atrophy and ventriculomegaly.<sup>3,23,29</sup>

In cases of SCNCC, a cesarean section must be performed to avoid dissemination in the episiotomy or vaginal injury site, and a corporeal incision is advised to avoid abdominal dissemination.<sup>1,2,26</sup> Moreover, there are reports of cases of vertical tumor transmission during vaginal delivery from mothers with cervical cancer to their children.<sup>26</sup>

In conclusion, SCNCC is extremely rare and its characteristics during pregnancy are high malignancy, invasiveness and mortality. It is interrelated with highrisk HPV16 and HPV18. Careful examination of the cervix per speculum during pregnancy is mandatory in order to avoid misdiagnosis of cervical myomas or rapidly growing polyps in the cervix. There is no established standard treatment for SCNCC in pregnancy because of the rarity of this malignancy during pregnancy and consequently the lack of prospective studies. Current recommendation for SCNCC treatment in advanced pregnancy is neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery. The optimal choice for neoadjuvant chemotherapy is cisplatin/carboplatin and etoposide alone. The recommended mode of delivery is a cesarean section with corporeal incision in order to avoid dissemination in the abdomen, episiotomy or vaginal injury site. In order to find more effective therapy for SCNCC during advanced pregnancy, we need more prospective studies.

### References

1. Benoit L, Mir O, Vialard F, Berveiller P. Cancer during Pregnancy: A Review of Preclinical and Clinical Transplacental Transfer of Anticancer Agents. *Cancers* (Basel). 2021 ;13:1238.

2. Maggen C, Wolters VERA, Cardonick E. et al. Pregnancy and Cancer: the INCIP Project. *Curr Oncol Rep* 2020;22:17.
3. Gil-Ibañez B, Regueiro P, Llubra E, Fariñas-Madrid L, Garcia A, Diaz-Feijoo B. Challenges in the management of neuroendocrine cervical cancer during pregnancy: A case report. *Mol Clin Oncol* 2018;9:519–22.
4. Parazzini F, Franchi M, Tavani A, Negri E, Peccatori FA. Frequency of Pregnancy Related Cancer: A Population Based Linkage Study in Lombardy, Italy. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:613–9.
5. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K. et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018;19:337–46.
6. Egawa-Takata T, Yoshino K, Hiramatsu K. et al. Small Cell Carcinomas of the Uterine Cervix and Lung: Proteomics Reveals Similar Protein Expression Profiles. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28:1751-1757.
7. Pan L, Liu R, Sheng X, Chen D. Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix in Pregnancy: A Case Report and Review. *Case Rep Obstet Gynecol* 2019;2019:e8028459.
8. Wu PY, Cheng YM, New GH et al. Case report: term birth after fertility-sparing treatments for stage IB1 small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *BMC Womens Health* 2017;17:56.
9. Ohwada M, Suzuki M, Hironaka M, Irie T, Sato I. Neuroendocrine Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix Showing Polypoid Growth and Complicated by Pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001;81:117–9.
10. Schwab R, Anic K, Hasenburg A. Cancer and Pregnancy: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* 2021;13:3048.
11. Pavithra V, Shalini CNS, Priya S, Rani U, Rajendiran S, Joseph LD. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: A Rare Entity. *J Clin Diagn Res* 2014;8:147–8.
12. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A. et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2018;18:530.
13. Lu J, Li Y, Wang J. Small Cell (Neuroendocrine) Carcinoma of the Cervix: An Analysis for 19 Cases and Literature Review. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:916506.
14. Castle PE, Pierz A, Stoler MH. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix. *Gynecol Oncol* 2018 ;148:422–9.
15. Stuebs FA, Mergel F, Koch MC et al. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3: development during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet* 2022;307:1567-1572.
16. Origoni M, Salvatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:851–60.
17. Grimm D, Lang I, Prieske K. et al. Course of cervical intraepithelial neoplasia diagnosed during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301:1503–12.
18. Coppolillo EF, DE Ruda Vega HM, Brizuela J, Eliseth MC, Barata A, Perazzi BE. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:293–7.
19. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012;379:558–69.
20. Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 2011 ;122:190–8.
21. Satoh T, Takei Y, Treilleux I. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for small cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S102-108.
22. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160-170.
23. Amant F, Berveiller P, Boere IA. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019;30:1601–12.
24. Geijteman ECT, Wensveen CWM, Duvekot JJ, van Zuylen L. A child with severe hearing loss associated with maternal cisplatin treatment during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014 ;124(Suppl 1):454–6.
25. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M. et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373:1824–34.
26. Beharee N, Shi Z, Wu D, Wang J. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women. *Cancer Med* 2019;8:5425–30.
27. Köhler C, Oppelt P, Favero G. et al. How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:206.e1-206.e5.
28. van Gerwen M, Maggen C, Cardonick E. et al. Association of Chemotherapy Timing in Pregnancy With Congenital Malformation. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2113180.
29. Correa A, Cragan JD, Kucik JE. et al. Reporting birth defects surveillance data 1968–2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:65–186.

## Dexamethasone treatment in chronic subdural hematoma - a case report

### *Upotreba deksametazona u liječenju kroničnog subduralnog hematoma - prikaz bolesnice*

Ragib Pugonja, Nejla Hrustić, Neira Ćurić, Hakija Bečulić\*

---

#### Summary

The topic of this research, chronic subdural hematoma (CSH), is one of the most common pathologies in neurosurgery, and it is more frequent in the elderly. Surgical evacuation has been widely considered the gold standard treatment. Despite the excellent outcomes, sometimes some cases require a different approach. The treatment choice depends on the general condition of the patients, as well as the clinical presentation and hematoma volume. Also, preexisting comorbidities in elderly patients, postoperative complications, and the ability to recover must be considered. Consequently, conservative treatment can be effective in carefully selected cases, and can be considered if the patient's neurological and physical conditions allow. Some drugs contribute to CSH resolution by changing the capsule membrane permeability and inhibiting the fibrinolytic and inflammatory systems. Our work is based on the efficacy of dexamethasone as a method of conservative therapy, and it was demonstrated in the case of a 91-year-old patient.

**Keywords:** chronic subdural hematoma, dexamethasone, neurosurgery, pharmacological treatment, spontaneous remission

---

#### Sažetak

Tema ovoga rada, kronični subduralni hematom, jedna je od najčešćih patologija u neurokirurgiji, a češće se javlja kod starije populacije. Kirurška evakuacija hematoma smatra se zlatnim standardom u liječenju. Usprkos izvrsnim rezultatima, postoje slučajevi koji zahtijevaju drugačiji terapijski pristup. Izbor liječenja ovisi o općem stanju bolesnika, kliničkoj slici i volumenu hematoma. U obzir se moraju uzeti i komorbiditeti kod starijih bolesnika, te poslijeoperacijske komplikacije i mogućnost oporavka. Posljedično, konzervativno liječenje može biti uspješno kod pažljivo odabranih bolesnika i može se primijeniti ukoliko to bolesnikovo neurološko i fizičko stanje dopušta. Neki lijekovi dovode do rezolucije hematoma, mijenjajući permeabilnost kapsule membrane ili inhibirajući fibrinolitičke i inflamatorne procese. Naš rad temelji se na učinkovitosti deksametazona kao metode konzervativnog liječenja koje je prikazano na slučaju 91-godišnje bolesnice.

**Ključne riječi:** kronični subduralni hematom; deksametazon; neurokirurgija; farmakološki tretman; spontana remisija

*Med Jad 2024;54(1):43-46*

---

\* Zenica School of Medicine, University of Zenica, Bosnia and Herzegovina (Ragib Pugonja, MD, Nejla Hrustić, MD, Neira Ćurić, MD);

Zenica Cantonal Hospital, Department of Neurosurgery, Zenica, Bosnia and Herzegovina (Assist. prof. Hakija Bečulić, MD);

University of Zenica, School of Medicine, Department of Anatomy (Assist. prof. Hakija Bečulić, MD);

Correspondence address/ Adresa za dopisivanje: Ragib Pugonja, University of Zenica, School of medicine, Department of anatomy; Kaćuni bb, Busovača, Bosnia and Herzegovina E-mail: [rpugonja@gmail.com](mailto:rpugonja@gmail.com)

Primljeno/Received 2023-03-24; Ispravljeno/Revised 2024-01-15; Prihvaćeno/Accepted 2024-01-22

## Introduction

Chronic subdural hematoma (CSH) is a hemorrhagic brain injury that persists for more than 21 days after its initial formation.<sup>1</sup> The CSH incidence in the general population is estimated at 1-13.1 cases per 100,000 inhabitants per year, and it can increase with the aging of the population.<sup>2</sup> It can occur even after a minor head injury, but about 50% of patients deny a history of trauma. In addition to trauma, common risk factors related to the development, malabsorption, or recurrence of CSH include the following: long-term use of anticoagulants or antiplatelet drugs, repeated or a sudden increase in chest and abdominal pressure, craniotomy, and coagulopathy.<sup>2,3</sup> Symptoms related to a CSH include headache, gait disturbance, falls, cognitive decline, focal neurological deficit, speech disturbance, decreased consciousness, and seizures.<sup>3</sup> Surgical treatment is the gold standard for symptomatic individuals, but some patients receive conservative treatment with clinical measures and serial radiological follow-up. However, spontaneous resolution may occur in some cases without surgical intervention with an extremely variable epidemiology incidence: lower than 1% to 20%. Some drugs, such as mannitol, corticosteroids, tranexamic acid, and atorvastatin, contribute to CSH resolution because they change the capsule membrane permeability and inhibit the fibrinolytic and inflammatory systems.<sup>1</sup>

## Case report

A 91-year-old female patient was admitted to the Emergency Care Unit of Zenica Cantonal Hospital after being hit by a truck as a pedestrian when she fell on her right hand and her head. She was conscious, hemodynamically stable, orientated, communicative, mobile, with symmetrical and reactive pupils, and recalled the event completely. The initial Glasgow Coma Scale score (GCS) was 15. There was a 1 cm laceration on the lateral edge of the periorbital region, affecting the skin and subcutaneous tissue and the excoriation and hematoma in the right infraorbital and frontal region. The performed CT (computed tomography) of the head showed discrete traumatic subarachnoid hemorrhage (tSAH) on the left side of the parietal lobe without signs of cerebral edema (Figure 1).

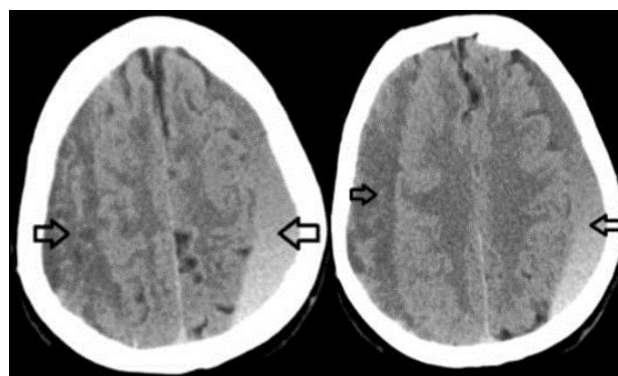
The neurosurgical exam excluded the lateralization or signs of focal brain deficit. During the examination, she complained of a headache without nausea and vomiting. After a short observation, the patient felt well subjectively, so she was dismissed. Two months later, she was admitted

to the Emergency Care Unit due to intense headache in the frontal region, nausea, vomiting, and back pain. She was conscious, with symmetrical and reactive pupils, an unremarkable neurological status, and a GCS score of 15. CT showed bilateral chronic subdural hematoma without the lateral shift of the midsagittal structures (Figure 2).



**Figure 1** CT scan of the head (axial scan): acute traumatic subarachnoid hemorrhage, left subdural hygroma

*Slika 1. CT glave (aksijalna snimka): akutno traumatsko subarahnoidno krvarenje, lijevi subduralni higrom*

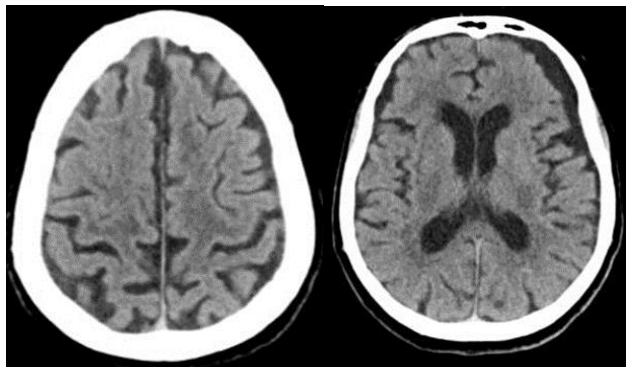


**Figure 2** CT scans of the head (axial scans): bilateral compressive massive chronic subdural hematoma

*Slika 2. CT glave (aksijalne snimke): bilateralni kompresivni masivni kronični subduralni hematom*

The neurosurgeon in charge indicated urgent surgical treatment, but the patient declined surgery. The neurosurgeon then offered conservative therapy with corticosteroids, which she consented to. She

received dexamethasone 4 mg BID i.m. per the nursing patronage service for five days, along with pantoprazole 20 mg BID to prevent gastrointestinal complications. She received dexamethasone 4 mg along with gastroprotection for the next ten days. A follow-up CT scan after four weeks showed the complete resorption of hematoma on both sides (Figure 3).



**Figure 3.** Follow-up CT scans of the head (axial scans): small residual bilateral subdural hygromas - resorbed subdural hematomas

*Slika 3. Praćenje CT-a glave (aksijalne snimke): mali rezidualni bilateralni subduralni higromi - resorbirani subduralni hematomi*

### Discussion

Surgical evacuation of a chronic subdural hematoma (cSDH) by burr hole craniostomy, with or without subdural or subperiosteal drainage, is the standard of care for symptomatic patients, although it carries a risk of mortality and other complications, including the recurrence of the subdural fluid collection. Glucocorticoid therapy, such as dexamethasone, has been proposed as an alternative, nonoperative treatment because of its anti-inflammatory effect in subdural space, but may cause side effects such as hyperglycemia and fluid retention. Spontaneous resorption without the use of dexamethasone can also occur.<sup>4</sup> Given the current information, the precise causative factor of hematoma's resorption in our case remains ambiguous. This emphasizes the need for further investigation. Embolization of the middle meningeal artery has recently also been imposed as a treatment method for chronic subdural hematoma. It has the advantage of targeting the vascular supply of the neomembranes implicated in chronic subdural hematoma pathophysiology and avoids surgical or bedside drainage, which is suitable in a population associated with significant comorbidities. It can be used in both primary and recurrent cases.<sup>5,6,7</sup>

The choice of treatment depends on the individual patient's circumstances.<sup>8,9</sup>

The indications of drug treatment for promoting hematoma absorption are: stable vital signs, Markwalder's Grading Scale (MGS) grade 0-2, midline shift less than 1 cm, patient with multiple comorbidities, patient with coagulation disorder, patient refusing surgery and the prevention of recurrence of SDH after surgery.<sup>2</sup> Atorvastatin, tranexamic acid, and dexamethasone are commonly used drugs for the treatment of CSDH, and atorvastatin and dexamethasone decreased the incidence of CSDH recurrence requiring surgery compared to placebo.<sup>10</sup>

The study of Chaturbedi shows that at six months of follow-up, the functional outcome of patients measured by the modified Rankin Score scale was not statistically significant between a group of exclusively Dexamethasone-treated group and a surgery group, and the adverse effects or morbidity related to Dexamethasone therapy was not markedly higher compared to surgical treatment.<sup>11</sup>

In a study by Miah et al., a randomized trial assessed the noninferiority of a 19-day tapering course of dexamethasone therapy compared to surgery by burr-hole drainage for functional outcomes in patients with CSDH. The trial was terminated early due to safety concerns and inferior outcomes in the dexamethasone group. Based on the available outcomes at the time of termination, noninferiority of dexamethasone could not be established within the prespecified margin. While the trial was not designed to assess the superiority of either approach, most results numerically favored surgery. The mortality rate was higher in the dexamethasone group than in the surgery group, and patients in the dexamethasone group experienced more complications and required longer hospitalizations.<sup>12</sup>

These findings correlate with the conclusions of the study by Hutchinson et al., where dexamethasone therapy for CSDH was also associated with inferior outcomes compared to placebo.<sup>13</sup>

Despite reports of the beneficial effects of dexamethasone for chronic subdural hematoma (CSDH) in uncontrolled studies, these studies were limited by small sample sizes and a lack of control groups.<sup>14</sup>

The potential role of dexamethasone therapy in selected cases of chronic subdural hematoma (CSDH), such as those with specific imaging characteristics or smaller hematomas, was not investigated in the aforementioned studies. However, other studies are underway to address this question.<sup>15</sup>

Despite the interest and potential impact of conservative treatment options for CSH patients, further research is needed to assess which treatment is the most beneficial for each individual patient. However, several studies have supported the use of dexamethasone and shown some evidence of its efficacy in reducing recurrence after classic surgical treatment, consisting of hematoma drainage or as stand-alone therapy to avoid surgery. As a result, some clinicians are beginning to adopt dexamethasone as a treatment option in their routine practice, especially in patients with CSH with minimal or moderate symptomatology and relatively small subdural collection without midline shift shown on CT scans.

### References

1. Rabelo NN, Pereira VHH, Santos dos Passos G et al. Chronic subdural hematoma spontaneous resolution. *Braz Neurosurg* 2017;36:96-100.
2. Zhang J, Fei Z, Feng H et al. Expert consensus on drug treatment of chronic subdural hematoma. *Chin Neurosurg J* 2021;7:47
3. Kalias AG, Edlmann E, Thelin EP et al. Dexamethasone for adult patients with a symptomatic chronic subdural haematoma (Dex-CSDH) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2018;19:670.
4. Kim HC, Ho Ko J, Yoo DS, Lee S-K. Spontaneous resolution of chronic subdural hematoma: close observation as a treatment strategy. *J Korean Neurosurg Soc* 2016; 59:628-636.
5. Rudy RF, Catapano JS, Jadhav AP, Albuquerque FC, Ducruet AF. Middle meningeal artery embolization to treat chronic subdural hematoma. *Stroke Vasc Intervent Neurol* 2023; 3:e000490.
6. Ban SP, Hwang G, Byoun HS et al. Middle meningeal artery embolization for chronic subdural hematoma. *Radiology* 2018; 286:992-999.
7. Desir LL, D'Amico R, Link T et al. Middle meningeal artery embolization and the treatment of a chronic subdural hematoma. *Cureus* 2021; 13:e18868.
8. Santarius T, Kirkpatrick PJ, Ganesan D et al. Use of drains versus no drains after burr-hole evacuation of chronic subdural haematoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1067-1073
9. Soleman J, Lutz K, Schaedelin S et al. Subperiosteal vs subdural drain after burr-hole drainage of chronic subdural hematoma: a randomized clinical trial (cSDH-Drain-Trial). *Neurosurgery* 2019;85:E825-E834.
10. Wang X, Song J, He Q, You C. Pharmacological treatment in the management of chronic subdural hematoma. *Fronti Aging Neurosci* 2021;13:684501
11. Chaturbedi A. The Role of Dexamethasone in the Era of “Dex-CSDH” Randomized Controlled Trial. A Multicenter, Prospective Study on Specific Subset of Patients with Chronic Subdural Hematoma (CSDH) Treated with Dexamethasone Alone or Surgery. *J Head Neck Spine Surg* 2021;4:32-39.
12. Miah IP, Holl DC, Blaauw J et al. DECSA Collaborators. Dexamethasone versus Surgery for Chronic Subdural Hematoma. *N Engl J Med*. 2023;388:2230-2240.
13. Hutchinson PJ, Edlmann E, Bulters D et al. Trial of Dexamethasone for Chronic Subdural Hematoma. *N Engl J Med* 2020;383:2616-2627.
14. Holl DC, Volovici V, Dirven CMF et al. Corticosteroid treatment compared with surgery in chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161:1231-1242.
15. Prud'homme M, Mathieu F, Marcotte N, Cottin S. A pilot placebo controlled randomized trial of dexamethasone for chronic subdural hematoma. *Can J Neurol Sci* 2016;43:284-290.

## Detection of voluntary blood donor with previous hepatitis B infection – a case report

### *Detekcija dobrovoljnog darivatelja krvi s preboljelijom infekcijom hepatitisa B-prikaz bolesnice*

Admir Dilberović, Jurica Arapović, Ana Stanić, Lidija Kola, Dolores Martinović\*

---

#### Summary

**Introduction:** Hepatitis B is liver inflammation caused by the hepatitis B virus, with more than 250 million documented cases worldwide in the chronic form of infection. Markers of hepatitis B infection can be measured in the blood during or after infection and may be present in the form of specific hepatitis B surface antigen (HBsAg) or antibodies to hepatitis B surface (HBs), core (HBc), or envelope (HBe) antigens.

**Case report:** A 42-year-old female, who successfully donated blood for the first time, underwent mandatory serological and molecular testing along with additional testing for other hepatitis B markers. Standard screening showed the absence of HBsAg in the blood, but additional serological testing confirmed the presence of total antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc). Upon repeated reactive results, the sample was sent for confirmatory testing to a reference center. After obtaining all the results, it was determined that the voluntary blood donor had the presence of anti-HBc and HBs antibodies, indicating a prior contact with the hepatitis B virus. While serological tests suggested a resolved hepatitis B infection, the possibility of a persistent liver infection could not be ruled out, despite the absence of detectable hepatitis B virus DNA in the blood. Therefore, the individual has been permanently excluded from the list of potential blood donors.

**Conclusion:** Mandatory serological and molecular testing of blood donors for the hepatitis B virus successfully detects potentially infected individuals and carriers of hepatitis B markers. However, additional testing further enhances the safety of both recipients and blood donors. This case study highlights the importance of comprehensive screening for hepatitis B markers, as relying solely on HBsAg screening would not have identified the voluntary blood donor as a resolved hepatitis B case. Thus, comprehensive screening ensures a higher level of safety in blood transfusion and contributes to overall healthcare protection.

**Keywords:** anti-HBc antibodies, blood donor, case report, hepatitis B, hepatitis B surface antigen, serological testing

---

#### Sažetak

**Uvod:** Hepatitis B upala je jetre uzrokovana hepatitis B virusom s više od 250 milijuna zabilježenih slučajeva širom svijeta koji imaju kronični oblik infekcije. Biljezi hepatitis B infekcije mjerljivi su u krvi tijekom ili nakon infekcije, a mogu biti prisutni u obliku specifičnog hepatitis B površnog (engl. HB surface) antigena (HBsAg) ili antitijela na hepatitis B antigene HBs, HBc (engl. HBcore) ili HBe (engl. HB envelope).

**Prikaz bolesnice:** Ženska osoba u dobi od 42 godine, koja je prvi put uspješno darovala krv, podvrgnuta

---

\*Opća bolnica Dubrovnik, Odjel za transfuzijsku medicinu (Admir Dilberović, mag. med. lab. diag.; Lidija Kola, dr. med.; Dolores Martinović, dr. med.); Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Klinika za infektivne bolesti (Prof. dr. sc. Jurica Arapović, dr. med.); Medicinski fakultet Mostar, Katedra za medicinsku biologiju (Prof. dr. sc. Jurica Arapović, dr. med.); Opća bolnica Dubrovnik, Odjel za laboratorijsku dijagnostiku (Ana Stanić, mag. med. biochem.)

Correspondence address/Adresa za dopisivanje: Admir Dilberović, mag. med. lab. diag., Opća bolnica Dubrovnik, Odjel za transfuzijsku medicinu, Roka Mišetića 2, 20 000 Dubrovnik E-mail: [ado4@hotmail.com](mailto:ado4@hotmail.com)

Primljeno/Received 2023-07-03; Ispravljeno/Revised 2023-12-28; Prihvaćeno/Accepted 2024-02-05

je obveznom serološkom i molekularnom testiranju, kao i dodatnom testiranju na druge biljege hepatitisa B. Nadalje, standardnim probirom uočeno je odsustvo HBsAg u krvi, no dodatnim serološkim testiranjem utvrđeno je prisustvo ukupnih anti-HBc antitijela. Po ponovljenom reaktivnom rezultatu, uzorak je poslan na potvrdno testiranje u referentni centar. Nakon dobivanja svih rezultata, dobrovoljnoj darivateljici krvi utvrđeno je prisustvo ukupnih anti-HBc i HBs-antitijela, što je ukazalo na raniji kontakt s virusom hepatitisa B. Iako serološki testovi govore u prilog preboljeloj infekciji hepatitisa B, u ovom slučaju ne može se isključiti mogućnost postojanja infekcije u jetri, unatoč odsustvu detekcije DNA hepatitisa B virusa u krvi. Stoga je osoba trajno isključena s popisa mogućih darivatelja krvi, organa, tkiva ili stanica.

**Zaključak:** Obvezno serološko i molekularno testiranje darivatelja krvi na hepatitis B virus uspješno otkriva možebitno zaražene osobe i nositelje markera hepatitisa B, no dodatno testiranje pridonosi većoj sigurnosti primatelja, ali i darivatelja krvi. U ovom prikazu bolesnice pokazano je kako probirom HBsAg dobrovoljna darivateljica krvi ne bi bila identificirana kao preboljeni slučaj hepatitisa B bez dodatnog testiranja hepatitisa B biljega. Sveobuhvatniji probir na prisustvo hepatitisa B omogućuje višu razinu sigurnosti pri procesu transfuzije krvi, kao i bolju zdravstvenu zaštitu.

**Ključne riječi:** antitijela na hepatitis B antigene, dobrovoljni darivatelji krvi, hepatitis B, hepatitis B površinski antigen, prikaz bolesnice, serološko testiranje

Med Jad 2024;54(1):47-52

## Introduction

The hepatitis B infection is liver inflammation caused by hepatitis B virus (HBV). It occurs in two forms: the primary form, also known as acute viral hepatitis B which usually ends in complete cure, and the chronic or persistent form, which occurs in 5-10% of patients with acute HBV infection.<sup>1</sup> More than 250 million people worldwide have a chronic form of the infection, and it is estimated that approximately one million people die annually from complications.<sup>2</sup> Markers of infection can be measured in the blood during or after the infection. They can manifest as antigens or antibodies indicating the presence of the virus.<sup>3</sup> To ensure their safety for use, blood products must meet national requirements. Blood is always considered potentially contagious. Sample testing results show the absence of causative agents of infectious diseases, for which mandatory testing is required by law. Therefore, the careful selection of donors and testing of blood products is of utmost importance.<sup>4</sup>

In voluntary blood donor hepatitis B testing, the presence of HBsAg is demonstrated through blood testing using enzyme immunochemical methods. The test must possess a high sensitivity and specificity (>99%).

The implementation of mandatory nucleic acid testing (NAT) has been a significant step in ensuring the safety of blood products. It has considerably reduced the window period (WP), which used to be measured in months and is now shortened to 5-15 days depending on the type of infection. NAT molecular testing involves multiplex testing for HBV, HCV, and HIV. In the case of a reactive result, the

next step is a discriminatory test that determines which of these three types of infection is present. NAT has a sensitivity of 100%, and the discriminatory tests have a specificity of 100%. One of the great advantages of NAT is its ability to detect and amplify very small amounts of viruses that are not detectable by serological tests.<sup>2</sup>

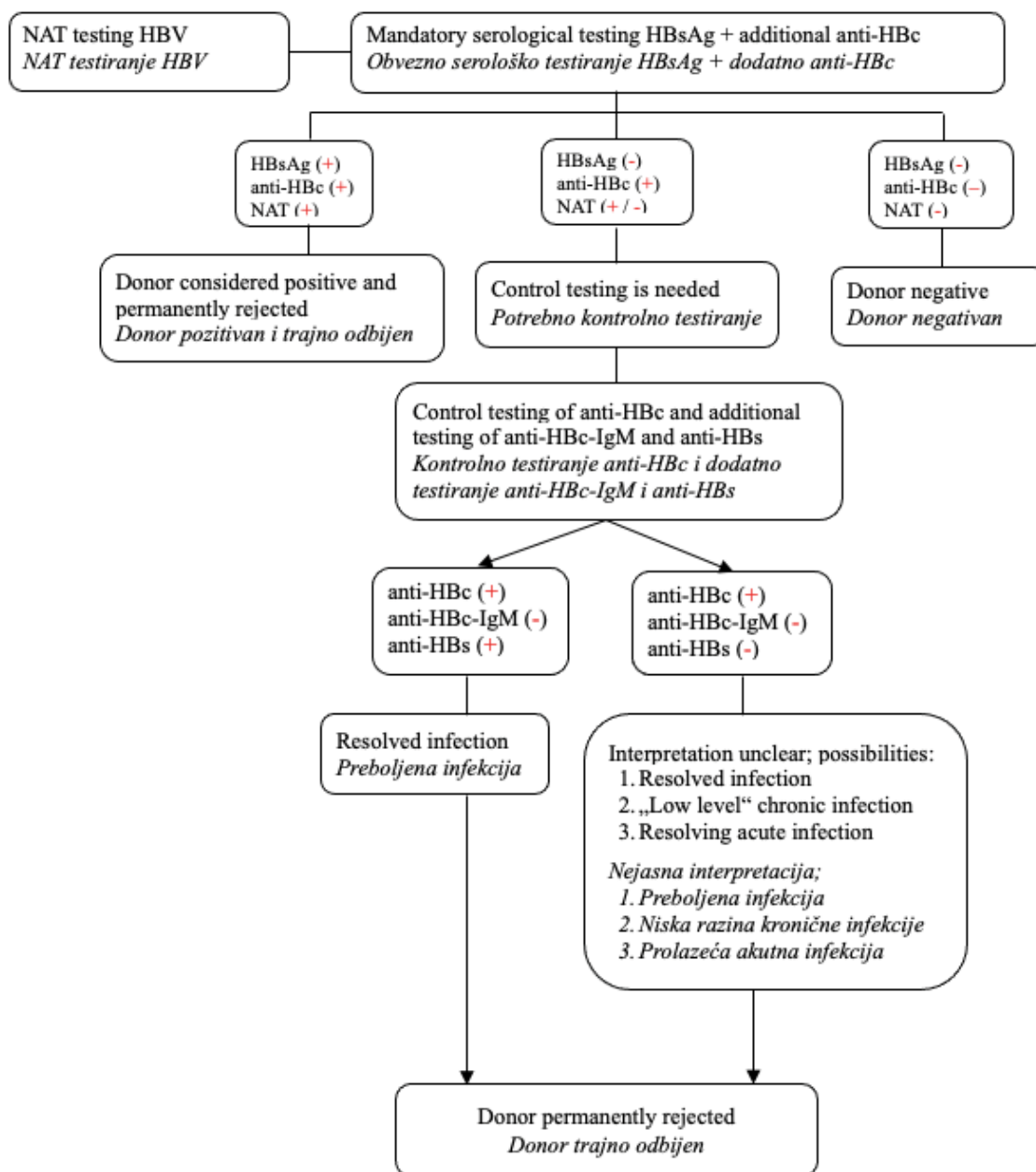
Due to the specificity of serological methods, NAT testing is also useful in resolving cases of false reactive donation results, which is crucial for the final evaluation of the donor.

This paper aims to present the testing of voluntary blood donors, the different tests performed to detect recovered hepatitis B infection, and discuss the testing methods used globally and the benefits of introducing additional testing. As testing guidelines, we will utilize the hepatitis B algorithm (Figure 1) employed in the Republic of Croatia. The algorithm provides detailed procedures for handling positive results and the criteria for rejecting donors based on molecular and serological testing. It is complemented by additional testing for total antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc), conducted by our Department for enhanced safety of blood products.

## Case report

A 42-year-old female visited the Transfusion Department of Dubrovnik General Hospital to donate blood for the first time. She completed a pre-donation questionnaire that included relevant questions about her general health, potential diseases, and risks that could affect the safety of the donated blood. Additionally, she acknowledged and agreed that her blood would be tested for blood-borne diseases.

Figure 1 The testing algorithm for hepatitis B  
 Slika 1. Algoritam testiranja na hepatitis B



Legend: (+) – positive result; (-) – negative result;  
 Legenda: (+) - pozitivan rezultat; (-) - negativan rezultat;

After completing the questionnaire, her hemoglobin concentration was determined, which was satisfactory (>125 g/L), and she underwent an interview with a transfusion medicine specialist. During the interview, the potential donor stated that there was no history of hepatitis B in her family, no contact with hepatitis B, and no previous accidental needle stick injury. She also mentioned that she had not changed sexual partners and did not engage in risky sexual relationships. In addition to the donation of whole blood samples were collected for serological, immune hematological, and molecular

testing. The NAT samples were sent to a reference center that conducts molecular testing for the entire country. The new blood donor underwent mandatory serological testing as required by the laws of Croatia. She also underwent additional testing for total antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc) using the Abbott Architect i2000sr analyzer (Abbott Diagnostics, Illinois, USA). The method employed for determination was chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA), and the unit of measurement used was S/CO (signal-to-cutoff).

The reactive result criterion was set at >1.00

S/CO. All test results are presented in Table 1.

Table 1 Serological and molecular test results  
*Tablica 1. Rezultati seroloških i molekularnih testova*

<b>Test</b> <i>Test</i>	<b>Test results</b> <i>Rezultati testova</i>
HBsAg	Neg/neg
Syphilis/ <i>Sifilis</i>	Neg/neg
Anti-HCV	Neg/neg
HIV	Neg/neg
Anti-HBc	Pos/poz
NAT	Neg/neg

The donor initially showed reactivity in the anti-HBc test, and in accordance with the manufacturer's recommendations, the test was repeated in duplicate. The manufacturer stated that the test must yield reactive results twice to be considered repeatedly reactive. Following another reactive result, additional markers of hepatitis B were examined, and a sample was sent to a reference center. The confirmatory testing involved several different methods on various analyzers to ensure good sensitivity and specificity of used tests. The NAT testing produced a nonreactive result, indicating no evidence of acute infection through molecular methods.

All the extended and repeated tests are presented in Table 2.

Table 2 Confirmatory testing  
*Tablica 2. Potvrđno testiranje*

<b>Test</b> <i>Test</i>	<b>Test results</b> <i>Rezultati testova</i>
Anti-HBc	Pos/poz
Anti-HBc - IgM	Neg/neg
Anti-HBe	Pos/poz
Anti-HBs	Pos/poz (145 IU/L)

The test results confirmed that the donor had successfully recovered from hepatitis B infection in the past. If the result of a confirmatory test is positive, the donor is declared positive, and the finding must be confirmed by a control blood sample to affirm the donor's positivity or infection. The donor was contacted 21 days after the blood donation and scheduled for an interview with a transfusion medicine specialist. During the interview, an additional medical history was taken, and the findings were explained to the donor. A confirmatory sample was requested for further testing. The donor reiterated that there had been no risky behavior, affirmed that

she had not received the hepatitis B vaccination, and provided evidence through a vaccination card. The control blood sample underwent analysis using the same tests and methods as the initial sample. It was also sent for confirmatory testing to a reference center, and all the results matched those of the first sample.

The donor was now considered positive and was personally informed of the finding through a letter. The letter stated that reactivity to markers of hepatitis B virus infection had been established.

The marker findings indicated a previous contact with the hepatitis B virus, although the presence of the virus in the blood was not confirmed. However, it could be present in the liver and potentially harm its function. Due to this finding, the donor was permanently disqualified from donating blood, organs, tissues, and cells.

The blood donor, along with a letter from a specialist in transfusion medicine, was referred for further assessment to an infectious disease specialist who would examine her current health condition and assess any potential damage that the hepatitis B virus might have caused. This evaluation will be important for her future health, and after the assessment is completed, she will receive recommendations for ongoing monitoring and visits to infectious disease specialists in the future.

## Discussion

Here we have presented a case involving a 42-year-old female voluntary blood donor with a resolved hepatitis B infection. The donor successfully donated blood for the first time and underwent mandatory serological and molecular testing, including additional testing for other hepatitis B markers. The results of the mandatory HBV testing were negative. However, upon further serological testing, it was determined that the voluntary blood donor had a presence of anti-HBc and HBs antibodies, indicating prior contact with the hepatitis B virus. While the serological tests suggested a resolved hepatitis B infection, the possibility of a persistent liver infection could not be ruled out, despite the absence of detectable hepatitis B virus DNA in the blood. Therefore, the individual was permanently excluded from the list of potential blood donors.

The risk of transfusion-transmitted HBV infection is relatively low but still higher compared to the transmission risk associated with other viruses that are subject to mandatory testing. This difference in transmission risk may be attributed to the variability in the clinical presentation of HBV infection, host

immune responses, viral replication, and dynamics of serological markers. These factors pose challenges in both blood donor selection and testing procedures.<sup>5</sup>

While current HBsAg tests demonstrate high sensitivity, relying solely on HBsAg testing has its limitations and is more suitable for countries with high vaccination rates and low HBV prevalence. According to the Viral Hepatitis National Strategic Plan for the United States, research needs to be conducted to support changes in hepatitis B screening guidelines. This research should aim to demonstrate screening reliability, efficacy, safety, and cost-effectiveness. Moreover, there is a need to develop and implement quality measures for viral hepatitis testing, as well as an increase in hepatitis B testing in geographic regions where HBsAg prevalence is  $\geq 2\%$ .<sup>6</sup>

The window period (WP) for HBsAg testing is still relatively long, approximately 40 days, which limits its ability to detect infections during the early acute phase and early convalescence when HBsAg may no longer be present in the blood and viral replication is low. With this testing strategy, it is not possible to detect a donor with occult hepatitis B infection (OBI).<sup>7</sup>

OBI is characterized by the presence of viral DNA without detectable HBsAg in the blood outside WP. More than 80% of individuals with OBI have specific antibodies against HBV present in their blood.<sup>8</sup>

Detecting OBI in blood donors is crucial as they pose a risk of transmitting HBV infection to immunocompromised recipients. Furthermore, OBI is the most common cause of hepatitis B transmission through transfusion of blood products.<sup>7</sup>

The diagnosis of OBI is more frequent in individuals who test positive for anti-HBc compared to those who test negative for anti-HBc.<sup>9</sup>

In the absence of an HIV-specific test, anti-HBc has also been used in the USA as a marker of risky sexual behavior, demonstrating high efficacy in detecting established HIV infections.<sup>8</sup>

Therefore, implementing a strategy that combines HBsAg, NAT, and anti-HBc testing for HBV appears to be the best choice, particularly in countries with a high HBV prevalence.<sup>6</sup>

In countries with a low HBV prevalence and a substantial number of regular donors, testing for anti-HBc can be valuable in assessing the prevalence of resolved HBV infections in the population. However, the economic aspect of such testing poses a significant challenge, which is why NAT testing has not yet become a global standard, especially in low-income countries. In such cases, the use of anti-HBc testing provides a cost-effective alternative that contributes to the safety of blood products.

In Croatia, the anti-HBc test is employed as a supplemental test in the confirmation algorithm for initially reactive and repeatedly non-reactive samples in the NAT test when confirmation through discriminatory NAT or high-sensitivity quantitative HBV DNA testing is not feasible.<sup>7</sup>

At our department, we have decided to include anti-HBc testing in combination with HBsAg and NAT testing for all blood donors. This approach allows for the detection of HBV-infected blood donors who may be HBsAg negative and have low-level viremia that cannot be detected by even the most sensitive NAT tests available. By combining different tests, the overall effectiveness of detecting HBV-infected blood donors can be increased. In regions with low HBV endemicity, testing for anti-HBc has been utilized in blood transfusions to minimize the incidence of post-transfusion hepatitis when transfusing HBsAg-negative blood.<sup>10</sup>

In HBV non-endemic countries, the inclusion of anti-HBc testing in blood donor screening is not routine as it would result in the discard of many blood products, even though most of them would be safe for transfusion due to the presence of satisfactory levels of anti-HBs antibodies.<sup>11</sup>

Certain countries, such as Germany and the Netherlands, allow blood donations if the anti-HBs value is higher than 100 IU/L and 200 IU/L, respectively.<sup>12,13</sup>

In Croatia, individuals who test positive for anti-HBc are permanently excluded from being blood donors and are notified through a letter stating their rejection due to past contact with HBV. According to a study conducted in Croatia, deferring all anti-HBc positive donors would lead to the exclusion of 1.32% of blood donors.<sup>7</sup> Such a criterion may not be sustainable in the future, as demonstrated by the recent example of the SARS-CoV-2 pandemic, which has led to a decrease in the global blood supply and posed numerous challenges for transfusion services worldwide. Croatia has also experienced a decline in the number of blood donors due to restrictions on population movement. Additionally, the consumption of blood components in hospitals has been variable, further impact in the blood component supply in Croatia.<sup>14</sup>

Since HBV infections remain a global health concern, it is important to emphasize that in addition to testing for HBV, the blood donor population should also be screened for any risk-behavior factors through medical examinations and pre-donation blood donor questionnaires based on parenteral and sexual risk factors.<sup>15</sup>

It is crucial to strike a balance between ensuring the safety of blood products and maintaining a

continuous blood supply.

Mandatory serological and molecular testing of blood donors for hepatitis B successfully detects potentially infected individuals and carriers of hepatitis B markers. However, additional testing further enhances the safety of both recipients and blood donors. This case study highlights the importance of comprehensive screening for hepatitis B markers such as anti-HBc and anti-HBs, as relying solely on HbsAg screening would not have identified the voluntary blood donor as a resolved hepatitis B case. The absence of HBsAg in apparently healthy donors does not guarantee the absence of the virus in their blood or organs.

Without routine testing for anti-HBc and anti-HBs, individuals with low HBV viremia may go undetected. Moreover, in donors who deny vaccination, the presence of anti-HBs could serve as an indication of a previously resolved infection. Thus, comprehensive screening ensures a higher level of safety in blood transfusion and contributes to overall healthcare protection.

### References

1. Delić D, Nikolić P, Božić M. Virusni hepatitis. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998.
2. Slavulj M. Obvezna serološka testiranja dobrovoljnih davatelja krvi [Završni rad]. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, 2016;38-39.
3. Debra A, Kessler RN, Alexandra Jimenez MD. Transfusion Medicine and Hemostasis. 3rd ed. Elsevier Science; 2019.
4. Mihaljević I, ur. Postupak evaluacije doza i davatelja krvi prema rezultatima NAT i seroloških testova u transfuzijskoj djelatnosti RH. 2016. Dostupno na adresi: [www.hztm.hr/dokumenti/postupak-za-evaluaciju-doza-krvi-i-davatelja-krvi-2016.pdf](http://www.hztm.hr/dokumenti/postupak-za-evaluaciju-doza-krvi-i-davatelja-krvi-2016.pdf). veljača 2015 Datum pristupa: 18.1.2023.
5. Samji NS, Buggs AM, Roy PK. Viral hepatitis 2017. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/775507-overview#showall> Datum pristupa: 20.1.2023.
6. U.S. Department of Health and Human Services. 2020. *Viral Hepatitis National Strategic Plan for the United States: A Roadmap to Elimination (2021–2025)*. Washington, DC. Dostupno na: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/Viral-Hepatitis-National-Strategic-Plan-2021-2025.pdf> Datum pristupa 19.9.2023.
7. Miletić M. Važnost detekcije protutijela na sržni antigen u identifikaciji dobrovoljnih davatelja krvi s okultnom infekcijom virusom hepatitisa B [Doktorska disertacija]. Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2019;34-40.
8. Raimondo G, Pollicino T, Romanò L, Zanetti, A. R. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol. Biol* 2010;58:254–257.
9. Arora S, Doda V, Kirtania T. Sensitivity of individual donor nucleic acid testing (NAT) for the detection of hepatitis B infection by studying diluted NAT yield samples. *Blood Transfus* 2015;13:227–232.
10. Fiedler SA, Oberle D, Churdy M, et al. Effectiveness of blood donor screening by HIV, HCV, HBV-NAT assays, as well as HBsAg and anti-HBc immunoassays in Germany (2008–2015). *Vox Sang* 2019;114:443–450.
11. Fasola FA, Fowotade AA, Faneye AO, Adeleke A. Prevalence of hepatitis B virus core antibodies among blood donors in Nigeria: Implications for blood safety. *Afr J Lab Med* 2022;11:1434.
12. Hourfar MK, Walch LA, Geusendam G, et al. Sensitivity and specificity of Anti-HBc screening assays--which assay is best for blood donor screening? *Int J Lab Hematol* 2009;31:649–656.
13. Van de Laar TJ, van der Kreek TM, Molenaar-de Backer MW, Hogema BM, Zaaijer HL. The yield of universal antibody to hepatitis B core antigen donor screening in the Netherlands, a hepatitis B virus low-endemic country. *Transfusion* 2015;55:1206-1213.
14. Jukic I, Hećimovic A, Vuk T. Blood donation during natural disasters – experience with COVID-19 and earthquakes in Croatia. *Croat Med J* 2021;62:196–197.
15. Drlje IT, Arapović J. Prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in blood donor population in Bosnia and Herzegovina: Impact of the pre-donation questionnaire implementation and mandatory hepatitis B virus (HBV) vaccination schedule - 20 years' experience of the University Clinical Hospital Mostar. *Transfus Clin Biol* 2022; 29:231-235.

## Drug – induced immune thrombocytopenia – a case report

### *Lijekovima uzrokovana imuna trombocitopenija – prikaz bolesnice*

**Bruno Korać, Silvana Juranec, Đidi Delalić, Ingrid Prkačin\***

---

#### Summary

Thrombocytopenia is defined as a reduced platelet count. Drug-induced immune thrombocytopenia (DITP) is a condition mediated by antibodies developed following the ingestion of a certain medication. A sudden drop in platelet count accompanied by ecchymosis, petechiae, and mucosal bleeding following the introduction of a new medication should raise suspicion for DITP.

This case report describes the case of a 76-year-old female patient who first appeared at the Emergency Department (ED) with symptoms related to heart failure and atrial fibrillation. The patient was taking warfarin as an anticoagulant therapy when she presented herself to the ED. Following a short hospitalization at the Cardiology Department, the patient was discharged home with dabigatran instead of warfarin as the anticoagulant therapy. After several days of taking dabigatran, the patient came to the ED with a chief complaint of dark-colored urine. Her platelet count (measured using a machine and manually counted) was  $13 \times 10^9/L$ , and the urinalysis was positive for microhematuria. Dabigatran was excluded from the patient's medication list. At a later date, following the patient's request, she started with rivaroxaban prescribed by her general practitioner. The test for anti-platelet IgG antibodies (performed while the patient was taking dabigatran and later rivaroxaban) was positive. Therefore, rivaroxaban was also excluded from the patient's medication list. After the platelet count normalized, warfarin was reinstated into the patient's therapy.

Due to the diagnosis of DITP being most often empirical, clinicians should suspect DITP if there is a sudden drop in the platelet count accompanied by signs of bleeding following the introduction of a new medication in the patient's therapy. Additional laboratory workup for transfusion reactions should be conducted, while the culprit medication should be excluded from the patient's medication list without delay.

**Keywords:** Direct Oral Anticoagulants; Emergency Medicine; Side Effects; Thrombocytopenia.

---

#### Sažetak

Pojam trombocitopenije podrazumijeva snižen broj trombocita u krvi. Lijekom uzrokovana imuna trombocitopenija (eng. drug-induced immune thrombocytopenia - DITP) posljedica je djelovanja antitijela razvijenih posljedično unosu određenog lijeka, koja dovode do uništenja trombocita. Naglo nastao pad trombocita, uz ekhimoze, petehije, te krvarenje sluznica, nakon uvođenja novog lijeka treba pobuditi sumnju da se radi o DITP-u.

Ovaj prikaz bolesnice opisuje 76 godina staru bolesnicu koja se javila prvi puta u hitnu službu radi tegoba vezanih uz srčano popuštanje i fibrilaciju atrijske, te je uzimala varfarin. Nakon hospitalizacije na Zavodu za kardiologiju, varfarin je zamijenjen dabigatranom. Nakon nekoliko dana uzimanja dabigatrana bolesnica se ponovno javila u hitnu službu jer je uočila mutniju boju urina, misleći da se radi o urinarnoj infekciji. Broj trombocita mjeren strojno, te ručnim brojanjem bio je  $13 \times 10^9/L$ , a u urinu je bila prisutna mikrohematurija. Iz terapije je izostavljen dabigatran. Na inzistiranje bolesnice, od strane nadležnog LOM-a ponovno je uveden DOAK - rivaroksaban. Test na antitrombocitna protutijela klase IgG (uzet pri drugom

---

\*University of Zagreb, Medical School (Bruno Korać); Merkur Clinical Hospital, Department of Hematology (Silvana Juranec, MD); Haematopoietic Stem Cell Bank, Zagreb (Silvana Juranec, MD); Merkur Clinical Hospital, Emergency Internal Medicine Department (Đidi Delalić, MD, prof. Ingrid Prkačin, MD, PhD)

Correspondence address/ Adresa za dopisivanje: Prof. Ingrid Prkačin, MD, PhD, Clinical Hospital Merkur, Emergency Internal Medicine department, Zajčeva ulica 19, 10 000 Zagreb)

E-mail: [ingrid.prkacin@gmail.com](mailto:ingrid.prkacin@gmail.com)

Primljeno/Received 2023-12-19; Ispravljeno/Revised 2024-01-22; Prihvaćeno/Accepted 2024-02-05

dolasku u Hitnu službu, te ponovljen uz rivaroksaban) bio je pozitivan. Rivaroksaban je također izostavljen iz terapije. Varfarin je ponovno uveden po normalizaciji broja trombocita.

Obzirom na to da je dijagnoza DITP-a najčešće empirijska, treba posumnjati na istu ukoliko neposredno nakon uvođenja novog lijeka dođe do naglog pada broja trombocita uz znakove krvarenja, te učiniti dodatnu transfuziološku obradu. Iznimno je važno bez odgode isključiti lijek za koji se sumnja da je potencijalni uzrok neželjenog štetnog događaja.

**Ključne riječi:** izravni oralni antikoagulansi; hitna medicina; nuspojave; trombocitopenija

*Med Jad 2024;54(1):53-58*

## Introduction

Thrombocytopenia is defined as a reduced platelet count. There are numerous causes of thrombocytopenia, from infectious diseases such as AIDS to medications. The cause may also be unknown, in which case the condition is referred to as idiopathic thrombocytopenic purpura. This case report will describe drug-induced thrombocytopenia. Drug-induced thrombocytopenia can be a consequence of both immunological and non-immunological events in the body. Drug-induced non-immune thrombocytopenia is thrombocytopenia caused by bone marrow suppression. Cytostatic drugs cause thrombocytopenia by suppressing the bone marrow, usually as part of general myelosuppression. There are reports that thiazide diuretics, ethanol, and tolbutamide can lead to thrombocytopenia by selective suppression of megakaryocytopoiesis.<sup>1,2,3</sup> In addition to causing bone marrow suppression, some cytotoxic drugs can cause antibody-mediated immune thrombocytopenia. Examples of such cytostatics are oxaliplatin and irinotecan.<sup>4,5</sup> On the other hand, drug-induced immune thrombocytopenia (DITP) is thrombocytopenia caused by drug-dependent antibody-mediated destruction of platelets. DITP is a form of secondary immune thrombocytopenia (ITP). A "drug" in this context can be a prescribed drug (or its metabolite), an over-the-counter drug, a herbal supplement, a food, drink, or other substance.

## Case description

A 76-year-old female patient presented to the Emergency Department (ED) with dyspnea was initially hospitalized at the Cardiology Department in March 2016 due to heart failure with underlying atrial fibrillation. Until October 20<sup>th</sup>, 2016, she had been taking warfarin as anticoagulant medication for atrial fibrillation, but it was replaced by dabigatran 110 mg twice daily following discharge from the hospital; the patient came to the ED on February 10<sup>th</sup>, 2017, due to newly verified isolated thrombocytopenia and microhematuria. On clinical examination, arrhythmic heart action and three small hematomas on the right

hand were found. The laboratory workup confirmed thrombocytopenia (platelet count  $13 \times 10^9/L$ ; counted both by the machine and manually) and microhematuria (10 erythrocytes per large field of vision on urinalysis). DITP was suspected, following the exclusion of other differential diagnoses: primarily pseudo thrombocytopenia (excluded by repeated blood draw using collection tubes that did not contain EDTA), TTP (excluded by peripheral blood smear analysis and the absence of anemia), and vitamin B12/folate deficiency thrombocytopenia (excluded by normal serum concentrations of vitamin B12 and folate). Dabigatran was excluded from the patient's medication list as the culprit medication. On March 1<sup>st</sup>, 2017, the laboratory findings demonstrated an increase in platelets to  $47 \times 10^9/L$ , while a peripheral blood smear showed a considerable number of platelets. The following day, the test result for anti-platelet autoantibodies of the IgG class was positive. The antibodies were directed to the platelet membrane's GP complex IIb – IIIa and Ia – IIa, as assessed using the commercially available Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigen (MAIPA) assay kit (MAIPA Assay 480T; manufactured by Advanced Practical Diagnostics BV). The withdrawal of dabigatran was accompanied by an increase in platelets from 13 to 70 ( $\times 10^9/L$ ) over five months and a decrease in microhematuria. Following the patient's request, her general practitioner instituted another direct oral anticoagulant (DOAC) in her medication list - rivaroxaban 15 mg once daily. Following the introduction of rivaroxaban (which she used for only ten days), a drop in platelet count from  $70 \times 10^9/L$  to  $42 \times 10^9/L$  was observed, which prompted the exclusion of rivaroxaban from the patient's medication list. Another blood sample was taken for antiplatelet antibody tests, which returned positive. Two days later, a further drop in platelet count to  $33 \times 10^9/L$  was observed, and anticoagulation therapy was halted until the platelet count stabilized at  $100 \times 10^9/L$ , at which point warfarin was reinstated.

Both instances of (suspected) drug-induced thrombocytopenia described (with dabigatran and rivaroxaban) were reported to the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices

(HALMED) using an online form available on the Agency's website.

### Discussion

Drug-induced immune thrombocytopenia (DITP) is an uncommon clinical disorder, with epidemiologic studies estimating its incidence to be 10 cases per million patients annually.<sup>6</sup> It is more common in adults than in children.<sup>7</sup> The expected course of the disease is a rapid onset of thrombocytopenia within 2-3 days from the introduction of the drug if it was used earlier or within seven or more days if the drug was not used earlier.<sup>8</sup> Thrombocytopenia caused by GP IIb/IIIa inhibitors (abciximab, tirofiban, eptifibatid) can occur within 24 hours of the first exposure to the drug or even after a few minutes.<sup>9</sup> There are reports of thrombocytopenia caused by vancomycin that occurred after one day of exposure to the drug but with earlier use of the drug, i.e., prior sensitization.<sup>10</sup> The patient presented in this case report had an unusually late onset of DITP, with five months elapsing from starting the drug to the appearance of thrombocytopenia. Although such a late onset is unusual, other authors have described it in the literature. Cisarovsky et al. described a case of a female patient with relapsing-remitting multiple sclerosis developing DITP 10 years after starting regular taking of interferon 1-beta.<sup>11</sup> The most common mechanism of DITP is the binding of drug-dependent antibodies to specific epitopes on glycoproteins (GP) of platelet membranes in the presence of a sensitizing drug.<sup>12</sup> Drug-dependent antibodies are very specific to the structure of the drug. These antibodies may be natural, weakly reactive autoantibodies that have a slight affinity for epitopes on GP platelet membranes but cannot bind to them without the presence of the drug. Sensitizing drugs are assumed to contain charged and/or hydrophobic elements that enable them to bind to both platelet GP and antibodies. Quinine and other drugs that cause DITP modify the binding site for the antigen by creating a hybrid paratope that increases the binding affinity of antibodies to platelet glycoproteins. The binding between drug and antibody and drug and platelets is non-covalent and reversible, usually at sites on GP IIb-IIIa and/or GP Ib-V-IX. The resulting "sandwich" facilitates the formation of a tight bond between the antibody and the platelet epitope. With its Fab domain, the antibody recognizes the drug bound to the platelets' epitope.<sup>13</sup> Another potential mechanism is that the binding of the drug to the platelet surface causes a conformational change of the surface protein, which leads to the exposure of the neoepitope, which

stimulates the formation of antiplatelet antibodies.<sup>14</sup> Drug-dependent antibodies may have specificity for the main metabolites of the drug and/or the parent drug. Still, they usually do not react with different drugs that have a similar molecular structure (e.g., they react to sulfamethoxazole but not to almost identical sulfisoxazole, or they react to quinine but not to the optical stereoisomeric quinidine).<sup>15</sup> Due to this, patients with DITP can receive another drug from the same group, although even this is not entirely safe due to possible cross-reactivity. In patients with DITP, moderate to severe thrombocytopenia usually occurs suddenly. The platelet count is often less than 20,000/ $\mu$ L.<sup>16</sup> Bleeding can present as ecchymoses and petechiae, mucosal bleeding, or clinically significant and life-threatening intracranial bleeding. Deaths from bleeding have also been described.<sup>17</sup> For unknown reasons, platelets are the target of drug-dependent antibodies much more often than neutrophils or erythrocytes. In recent years, direct oral anticoagulants (DOACs) have established themselves as safe and effective options for anticoagulant therapy. The group of DOACs consists of dabigatran, a reversible thrombin inhibitor, and rivaroxaban, apixaban, and edoxaban, specific inhibitors of activated factor X (FXa). Indications for the use of DOAC are the treatment of venous thromboembolism (VTE), prevention of recurrent VTE, prophylaxis in orthopedic surgeries, and prevention of thromboembolism in non-valvular atrial fibrillation (AF). By searching the available databases and literature, we found only 11 previously described cases of thrombocytopenia due to DOAC therapy worldwide. 9 cases of the 11 occurred following dabigatran therapy, and 2 cases occurred after rivaroxaban therapy.<sup>18-21</sup> None of these case reports provided a possible explanation or pathophysiological mechanism by which DOACs could cause thrombocytopenia.

The diagnosis of DITP is often empirical. Before making a final diagnosis of DITP, it is important to exclude other differential diagnoses, the most common of which shall be succinctly discussed here.

Pseudothrombocytopenia is characterized by *in vitro* platelet aggregation due to the interactions with the anticoagulation agent in the blood collection tube. The most common culprit is EDTA, - a routine anticoagulation agent used for hematologic laboratory tests. Pseudothrombocytopenia can be excluded using blood collection tubes containing citrate or heparin instead of EDTA on a repeat blood draw. Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease in which antibodies cause thrombocytopenia. It can be either transient or last for months to years. The main difference between ITP

and DITP is that in ITP, platelet levels do not recover with the cessation of a culprit medication.

Heparin-induced thrombocytopenia is a condition characterized by thrombocytopenia and thromboembolic complications following the application of heparin, irrespective of the route of administration or dose.

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) / Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a life-threatening disease characterized by thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia. TTP can cause damage to any organ due to the microangiopathic changes it involves. However, most clinical manifestations result from the damage sustained by the central nervous system and the kidneys. The diagnosis is made based on severe thrombocytopenia (platelet levels usually  $10\text{--}30 \times 10^9/\text{L}$ ), Coombs-negative hemolytic anemia, and the presence of mechanically fragmented erythrocytes and schistocytes, visible on cytological peripheral blood smear analysis.

The antiphospholipid syndrome (APS) is an acquired systemic autoimmune disorder characterized by the presence of thrombosis and/ or pathology related to pregnancy, with a positive laboratory test for antiphospholipid antibodies. Thrombocytopenia is often seen in APS, with an incidence ranging from 22% to 42%. Post-transfusion purpura is a rare complication of packed red blood cell transfusion. It is a consequence of creating antibodies to platelet antigen 1a (HPA-1a). Thrombocytopenia usually occurs 7-10 days following the transfusion and is generally self-limiting, with intravenous immunoglobulins and plasma exchange available as therapeutic options in case of persistence.

Vitamin B12/folate deficiency may cause isolated thrombocytopenia, although this is usually accompanied by macrocytic anemia.

The recovery of the platelet count in a patient exposed to one drug after discontinuation of the drug is evidence that the thrombocytopenia is drug-induced.<sup>22</sup> In addition to clinical criteria, demonstrating drug-dependent anti-platelet antibodies is important to confirm the DITP diagnosis. Various tests demonstrate the presence of antibodies: thrombocyte immunofluorescence test (PIFT), ELISA, flow cytometry, and many others. Tests confirming the presence of antibodies require some time and can be falsely negative in patients with probable DITP. The decision to stop taking a specific drug must be made before the test results are available. It is prudent to obtain a peripheral blood smear when thrombocytopenia is suspected. Coagulation tests, such as the measurement of

prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT), serve to measure the extrinsic pathway (PT) and the intrinsic pathway of coagulation (APTT). Decreased results or prolonged time in these tests may be an indication of coagulation factor deficiency or may be an indication of the presence of coagulation inhibitors such as heparin. Coagulation tests such as platelet count (reference interval  $150\text{--}400 \times 10^9/\text{L}$ ) and fibrinogen concentration can give us a better insight into the differential diagnosis of a patient with hematomas and microhematuria, as was the case with our patient. If the above tests show normal results, and the patient's family history and personal medical history indicate that they are prone to bleeding, additional workup and testing such as measurement of the von Willebrand factor or platelet function testing are required.<sup>23</sup> In our case, the patient was carefully monitored first due to a decrease in platelet count to  $13 \times 10^9/\text{L}$ . This required special attention because platelet counts below  $20 \times 10^9/\text{L}$  can cause spontaneous bleeding and is considered a high-risk condition. There are several treatment options for thrombocytopenia, depending on its cause. It can be treated with corticosteroids or immunoglobulins (ITP), treatment of the underlying disease that causes thrombocytopenia, repeated plasma exchange (thrombotic thrombocytopenic purpura) or immediate discontinuation of the culprit drug in the context of suspected DITP. An increase in platelets is expected after one to two days of stopping the drug, with a return to normal values within a week, unless the metabolism and elimination of the drug from the body are slowed down due to renal or hepatic insufficiency. In certain situations, supportive treatment with intravenous immunoglobulins and plasma exchange is necessary.<sup>23</sup> Platelet transfusions are indicated in severe thrombocytopenia when there is a high risk for spontaneous bleeding or in the case of active bleeding. Corticosteroids are used when the diagnosis of ITP cannot be ruled out. When DITP is confirmed, corticosteroids should be stopped, as they seem ineffective in treating DITP. Drug-dependent antibodies can persist for many years, and patients must be advised not to take the drug that caused the thrombocytopenia.

Drug-induced thrombocytopenia can have a non-immunological or immunological underlying mechanism. Although the diagnosis of DITP is primarily empirical, it is important to carry out coagulation tests and a further transfusion reactions workup to determine the cause of DITP. It is of the utmost importance to discontinue the culprit drug without delay and carefully monitor the patient's clinical condition and laboratory values.

### References

1. Wazny LD, Ariano RE. Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. *Pharmacotherapy* 2000;20:292–307.
2. Rutherford CJ, Frenkel EP. Thrombocytopenia. Issues in diagnosis and therapy. *Med Clin North Am* 1994;78:555–575.
3. Majhail NS, Lichtin AE. What is the best way to determine if thrombocytopenia in a patient on multiple medications is drug-induced? *CleveClin J Med* 2002;69:259–262.
4. Curtis BR, Kaliszewski J, Marques MB, et al. Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. *Am J Hematol* 2006; 81:193-198.
5. Mirtsching BC, George JN, Aster RH, Curtis BR. Irinotecan-induced immune thrombocytopenia. *Am J Med Sci* 2014; 347:167-169.
6. van den Bemt PMLA, Meyboom RHB, Egberts ACG. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf* 2004;27:1243-52.
7. Reese JA, Nguyen LP, Buchanan GR et al. Drug-induced thrombocytopenia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1975-1981.
8. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357:580-587.
9. Llevadot J, Coulter SA, Giugliano RP. A practical approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia associated with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9:175-180.
10. Rousan TA, Aldoss IT, Cowley BD Jr. et al. Recurrent acute thrombocytopenia in the hospitalized patient: sepsis, DIC, HIT, or antibiotic-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2010; 85:71-74.
11. Cisarovsky C, Théaudin M, Bart PA, Stalder G, Alberio L. Severe Late-Onset Drug-Induced Immune Thrombocytopenia Following IFN  $\beta$ -1a Treatment: A Case Report of a 52-Year-Old Woman with Relapse-Remitting Multiple Sclerosis. *Case Rep Hematol* 2022;2022:2767031.
12. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *J Thromb Haemost* 2009;7:911–918.
13. Bougie DW, Wilker PR, Aster RH. Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both “drug-dependent” and drug-specific” antibodies. *Blood* 2006;108:922–927.
14. Burgess JK, Lopez JA, Berndt MC, Dawes I, Chesterman CN, Chong BH. Quinine-dependent antibodies bind a restricted set of epitopes on the glycoprotein Ib-IX complex: characterization of the epitopes. *Blood* 1998; 92:2366-2373.
15. Christie DJ, Weber RW, Mullen PC, Cook JM, Aster RH. Structural features of the quinidine and quinine molecules necessary for binding of drug-induced antibodies to human platelets. *J Lab Clin Med* 1984;104:730-740.
16. Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:183-189.
17. George JN, Raskob GE, Shah SR et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998; 129:886-890.
18. Kang HG, Lee SJ, Chung JY, Cheong JS. Thrombocytopenia induced by dabigatran: two case reports. *BMC Neurol.* 2017;17:124.
19. Deidda A, Rapallo M, Sofia MD et al. Thrombocytopenia Possibly Induced By Dabigatran: A Case Report. *J Pharmacovigilance* 2015; 3:4.
20. Pop MK, Farokhi F, Iduna L. Drug-induced thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban. *Am J Emerg Med* 2018 ;36:531.e1-531.e2.
21. Mima Y, Sangatsuda Y, Yasaka M, Wakugawa Y, Nagata S, Okada Y. Acute thrombocytopenia after initiating anticoagulation with rivaroxaban. *Intern Med* 2014;53:2523–7.
22. Burgess JK, Lopez JA, Gaudry LE, Chong BH. Rifampicin-dependent antibodies bind a similar or identical epitope to glycoprotein IX-specific quinine-dependent antibodies. *Blood* 2000;95:1988–1992.
23. Watson HG, Culligan DJ, Manson LM Haematology and transfusion medicine. In: Davidson's Principles and Practice of Medicine, 23. Ed. Edinburgh: Elsevier, 2018; 927–929.



Recenziji podliježu članci koji se prema općim standardima dijele u četiri kategorije:

- izvorni znanstveni članak (Sadrži dotada neobjavljene rezultate znanstvenog istraživanja. Članak mora sadržavati sve detalje nužne radi ponovljivosti opisanog rada.)
- prethodno priopćenje (Sadrži dotad neobjavljene preliminarne rezultate znanstvenog istraživanja koje je poželjno brzo objaviti.)
- pregledni članak (Sažet i kritičan pregled specifičnog istraživačkog područja sa svježim informacijama o trenutačnom stanju razvoja i usmjerenja.)
- stručni članak (Sažet i kritičan pregled odabrane teme, s usmjerenjima i kontroverzama u njoj. Mora biti razumljiv i nespecijalistima tog područja. Od znanstvenoga se razlikuje prvenstveno u tomu što ne donosi originalne rezultate autora istraživanja nego rabi već objavljene rezultate i koje usustavljuje i objašnjava.)

Kategoriju članka predlaže autor, a konačan sud donosi urednik na prijedlog recenzenata rada. Nekategorizirani radovi (recenzije, prikazi i slično) ne podliježu recenzentskom postupku, uredništvo ih prihvaća na temelju vlastitih uvida.

Recenzent je odgovoran za kritičku procjenu kvalitete rada koji je dobio na ocjenu.

Dužnost mu je iznijeti detaljne primjedbe i savjete o istraživanju i formulaciji rezultata kako bi autoru/ima pomogao pri poboljšanju njihova rada. Procjena rada uključuje ocjenu njegove izvornosti i važnosti, njegova metodološkog ustroja te valjanosti zaključaka izvedenih na temelju dobivenih rezultata.

Recenzent je dužan upozoriti uredništvo o mogućim poteškoćama koje bi ga spriječile u objektivnosti pri postupku recenziranja. Također je dužan s dobivenim člankom postupati kao s povjerljivim spisom, tj. ne pokazivati rad bilo kome drugom bez pristanka uredništva, ne koristiti rezultate iz rada koji im je poslan na recenziju za vlastita istraživanja prije objave rada.

Recenzent je dužan recenziju obaviti na vrijeme i zadržati akademsku razinu komunikacije pri pisanju recenzije.

Nakon pročitano rada, recenzent je dužan dati svoj sud o tome treba li rad objaviti, predložiti kategorizaciju ukoliko je recenzija pozitivna te iznijeti sud o tome treba li se u radu išta popraviti ili doraditi. Ocjena se treba kretati unutar sljedećih smjernica:

- DA – („Prihvaća se“) Bezuvjetno odobrenje za objavu rada.
- DA, POD UVJETOM DA – („Prihvaća se uz doradu“) Odobrenje predviđa izvjesne modifikacije/poboljšanja koja se trebaju izvršiti na radu
- NE, OSIM U SLUČAJU – („Ne prihvaća se“) Nužna temeljita revizija i rekonstrukcija rada.
- NE – („Ne prihvaća se“) Ne postoji niti minimum elemenata koji se mogu iskoristiti.

Recenzije su dvostruko slijepe, tj. recenzent neće znati ime autora niti će autor znati ime recenzenta.

Articles divided into four categories according to general standards are subject to reviews such as:

- Original scientific article (It contains previously unpublished results of scientific research. The article must contain all the details necessary for the reproducibility of the described work.)
- Previous announcement (It contains previously unpublished preliminary results of scientific research, desired to be published quickly)
- Review article (A concise and critical overview of a specific research area with fresh information on the current state of development and direction)
- Expert article (A concise and critical overview with guidelines and controversies in it. It must be understandable to non-specialists of the field. It differs from the scientific article primarily in that it does not bring the original results of the authors of the research, but uses already published results it systematizes and explains.)

The author suggests the article category, while the final judgement is made by the editor at the suggestion of the reviewer of the work. Non-categorized works (reviews, displays and similar) are not subject to review procedure, the editorial board accepts these based on their own insights.

The reviewer is responsible for critically evaluating the quality of the work received for evaluation. It is his duty to provide detailed remarks and advice on research and formulation of results in order to help the author/s in improving his/their work. The evaluation of the paper includes an assessment of its originality and importance, its methodological structure and the validity of the conclusions drawn based on the obtained results.

The reviewer is obliged to warn the editorial board on the possible difficulties that may prevent him in being objective in the review procedure. He is also obliged to treat the received article as a confidential file, i.e. not show the work to anyone without the approval of the editorial board, not use for his own research the work results sent for review prior to the work being published.

The reviewer is obliged to perform the review on time and retain the academic level of communication in writing his review.

Having read the paper, the reviewer is obliged to give his judgment on whether the paper should be published, suggest the categorization if the review is positive, and make a judgment on whether anything in the paper should be corrected or amended.

The evaluation should be within the following guidelines:

- YES – (“Accepted“) Unconditional approval for the publication of the paper.
- YES, UNDER THE CONDITION THAT – (“Accepted with amendments“) The approval foresees certain amendments/improvements that are to be performed in the work
- NO, EXCEPT IN THE CASE THAT – (“Not accepted“) A thorough revision and reconstruction of the work is necessary.
- NO – (“Not accepted“) There is not even a minimum of elements that can be used.

Reviews are double blind, i.e. the reviewer shall not know the name of the author nor shall the author know the name of the reviewer.

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 3000 riječi (iznimno 4000 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 nekom 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. Nužno je navesti koje je etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje ispitivanja, te da je ono provedeno u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije. Treba naznačiti da su ispitanici dali svoj informirani pristanak za sudjelovanje u ispitivanju, kao i priložiti pismeni pristanak pacijenta za objavljivanje njegovih podataka u "Prikazu slučaja". Potrebno je opisati korištene statističke metode kao i statistički program koji je korišten za obradu podataka. Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Mjerne jedinice moraju biti izražene prema SI sustavu. Rasprava treba naglasiti nove i važne spoznaje koje proizlaze iz ispitivanja te ih usporediti s rezultatima iz literature. Kratice u tekstu mogu se koristiti tek nakon drugog spominjanja potpune riječi u tekstu. Iznimno je moguće koristiti istaknute riječi u tekstu italic fontom. Potrebno je označiti mjesta na kojima će se tiskati tablice i slike, navodeći u tekstu zagradu – npr. (Tablica 1.). Sve priloge uz tekst rada treba svesti na razuman broj (najviše šest tablica, odnosno slika).

#### *Tablice i slike*

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

Iznimno, na zahtjev recenzenata ili Uredništva časopisa, autori će dostaviti podatke na temelju kojih su izrađeni grafikoni (u formatu .xls). Naslovi slika (crteža, ilustracija, fotografija) moraju biti navedeni dvojezično, na hrvatskom i engleskom jeziku i

označeni rednim brojem. Naslov i redni broj pišu se ispod slike, a umetnuti su na posebnoj stranici na kraju dokumenta. Slike je potrebno dostaviti posebno u .jpeg, .png 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. Neuro-psihološki razvoj nedonoščadi. *Liječ Vjesn* 1983;105:343-6.

#### 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 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 3000 words (exceptionally 4000 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 state that the Ethics Committee has given its approval for the examination which has been performed in line with the ethical principles of the Helsinki Declaration. It is to be emphasized that the examinees gave their consent to participate in the examination as well as the submission of their patient's consent to publishing their data in the "Case Presentation". It is necessary to describe the used statistical methods as well as statistical program used for data processing. The significance of the results needs to be statistically substantiated. The measurement units must be expressed according to the SI system. The discussion should emphasize new and important knowledge arising from the research and compare theses with the results from the bibliography. The abbreviations can be used in the text only after the second mention of the entire word in the text. It is possible to use prominent words in italic font in exceptional cases. It is necessary to mark the places where the tables or illustrations are to be placed citing the parenthesis in the text – i.e. (Table 1). All supplements to the paper text are to be reduced to a reasonable number (six tables at most, illustrations/figures respectively).

#### *Tables and figures*

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

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

#### *Bibliography index*

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

#### *The bibliography is quoted:*

##### a) Periodical publications

#### *Article in journal*

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

Soter Na Wasserman SJ, Austebn KF. Cold urticarial: release into the circulation of histamine and eosinophil chemostatic factor of anaphylaxis during cold challenge.

N Engl J Med. 1976;194:687-90.

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

#### *Web article*

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

#### *Mutual author*

The Committee of Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended method for the

determination of gamma 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 [dorski 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**  
**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 one 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**

