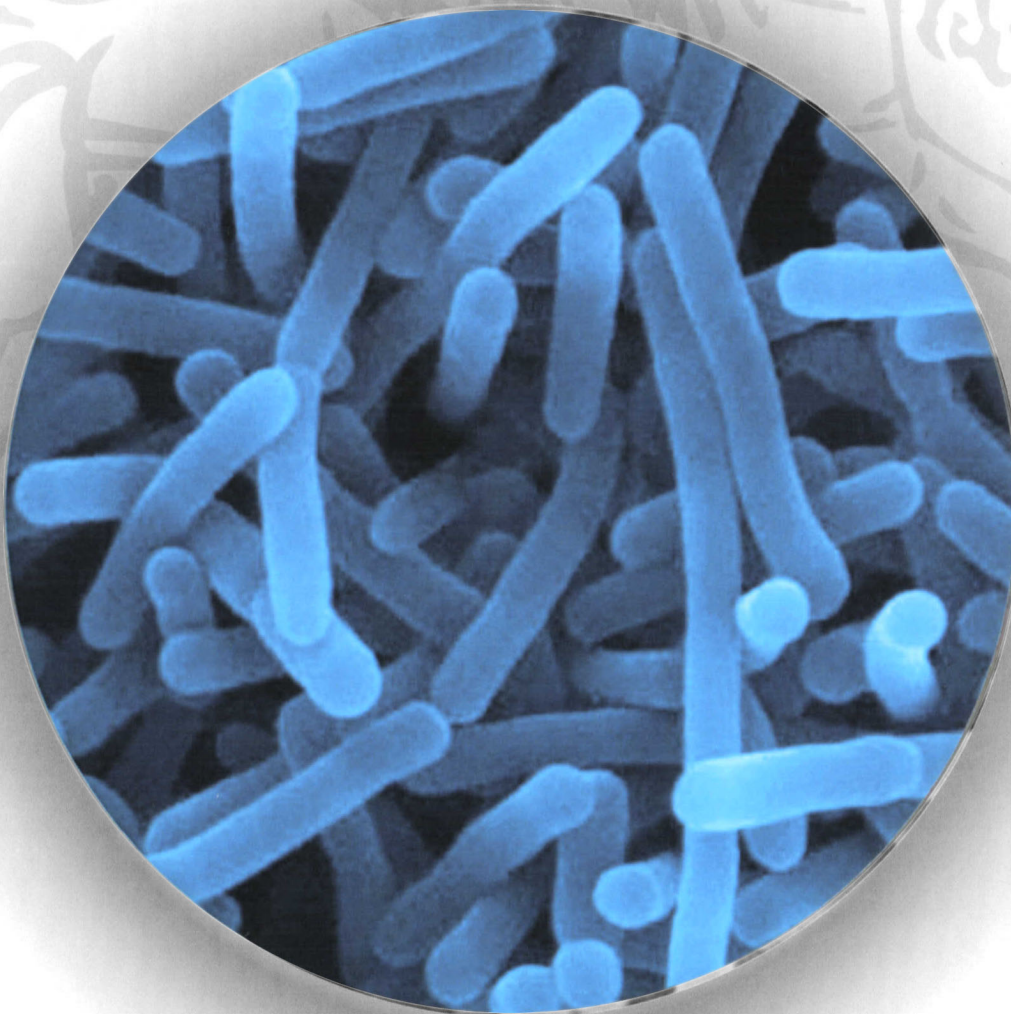


UDK 61(05)=862=20  
GOD. 54/2024, 2

ISSN 0351-0093  
Coden: MEJAD6

# medica jadertina



Med. Jad. God 54. Br. 2 Str.67-150 Zadar 2024.

*Nakladnik*  
Opća bolnica Zadar

*Publisher*  
Zadar General Hospital

UDK 61(05)=862=20

ISSN 0351-0093

GOD. 54/2024, 2

Coden: MEJAD6

Med. Jad.

God 54.

Br. 2

Str. 67-150

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 Pupiće-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

#### PEGLEDNI ČLANAK

*Review*

- Neven Skitarelić, Robert Nezirović, Jakov Mihanović, Nataša Skitarelić, Željko Čulina  
MEDICA JADERTINA – 55 GODINA ČASOPISA .....71  
*Medica Jadertina – 55 years of the journal*

#### IZVORNI ZNANSTVENI ČLANCI

*Original scientific papers*

- Zrinka Puharić, Marija Prebeg, Marija Čatipović, Tatjana Čulina  
STAVOVI I ZNANJE ZATVORENIKA O HEPATITISU C .....77  
*Attitudes and knowledge of prisoners about hepatitis C*

- Mladen Mavar, Lucijana Rupić Krstić  
ZADOVOLJSTVO ZDRAVSTVENOM SKRBI LIJEČNIKA OPĆE I OBITELJSKE MEDICINE  
KOD KORISNIKA S KRONIČNIM I AKUTNIM BOLESTIMA .....85  
*Satisfaction of health care provided by general practice and family health services in users with chronic and acute diseases*

- Tonči Mašina, Marjeta Majer, Milan Milošević, Maja Vidaković  
UTJECAJ PANDEMIJE COVID – 19 NA KVALITETU ŽIVOTA STUDENATA MEDICINE .....95  
*Impact of COVID – 19 pandemic on the quality of life of medical students*

#### PEGLEDNI ČLANAK

*Review*

- Stjepan Bulat, Živka Dika, Boris Lovrić, Luka Matak, Vesna Elvedi Gašparović, Josip Juras  
THE ROLE OF ANTIBIOTIC THERAPY ON THE CHILDREN'S NEUROLOGICAL OUTCOME .....105  
IN PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES  
*Uloga antibiotске terapije u prijevremenom prsnuću plodovih ovoja prije termina, na neurološki ishod djece*

#### STRUČNI ČLANCI

*Professional papers*

- Boris Dželalija, Marijana Senkić-Klapan, Tomislav Blažević  
STATUT „USTANOVE DOMOLJUBNE ZADRUGE DALMATINSKE OD GOSPODJA, NA.....115  
POTPORU RANJENIM I BOLESNIM VOJNICIMA“ - TEMELJ ZA NASTANAK PRVE  
ORGANIZACIJE CRVENOG KRIŽA U HRVATSKOJ  
*The Statute of the "Institution of the Dalmatian Patriotic Association of the Ladies, in Support of Wounded and Sick Soldiers" - foundation of the first Red Cross Society in Croatia*

Iva Ravlić, Robert Cerović, Barbara Mady Maričić THE INCIDENCE OF COMPLICATIONS IN ORTHOGNATHIC SURGERY: A RETROSPECTIVE ...121 STUDY <i>Učestalost komplikacija u ortognatskoj kirurgiji: retrospektivna studija</i>	
Ivo Dilber, Mirisa Tokić, Natalija Ljubičić Škorić, Oliver Jurić, Željko Čulina, Ivica Grgurević INTRAHEPATALNA PORTALNA HIPERTENZIJA UZROKOVANA OKSALIPLATINOM U .....129 LIJEČENJU KARCINOMA ŽELUCA – PRIKAZ BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE <i>Oxaliplatin induced intrahepatic portal hypertension in a patient with gastric cancer – case report and literature review</i>	
Ella Đukić, Damjan Dimnjaković, Ivan Bojanić SINOVIJSKI HEMANGIOM KOLJENA .....135 <i>Synovial haemangioma of the knee</i>	
<b>UPUTE AUTORIMA</b> .....143 <i>Instructions for authors</i>	

## Medica Jadertina – 55 godina časopisa

### *Medica Jadertina – 55 years of the journal*

Neven Skitarelić, Robert Nezirović, Jakov Mihanović, Nataša Skitarelić, Željko Čulina\*

---

#### Sažetak

Časopis Medica Jadertina medicinski je znanstveno - stručni časopis Opće bolnice Zadar, čiji je prvi broj otisnut 1969. godine, prije 55 godina. Jedan je od najstarijih medicinskih časopisa u Republici Hrvatskoj.

Potkraj šezdesetih godina prošlog stoljeća javila se ideja da tadašnji razvoj bolnice slijedi i unaprijeđenje znanstveno – stručne misli. Od 1987. godine časopis je dvojezičan, te se u njemu objavljuju članci na hrvatskom i engleskom jeziku, ovisno o izboru autora. Time je postignuta bolja vidljivost časopisa i u međunarodnoj znanstvenoj zajednici. Također, časopis je, uz hrvatske, postao otvoren i za strane autore. Tijekom Domovinskog rata časopis nije prestao izlaziti unatoč brutalnom razaranju grada i okolice, te ratnim stradanjima.

Medica Jadertina je više puta mijenjala format i naslovnu stranicu, te cjelokupan grafički izgled. Od 2002. godine časopis počinje izlaziti u formatu A4 i s novim dizajnom naslovnice. Time je grafičko oblikovanje i uređivanje usklađeno s međunarodnim pravilima. Od 2002. godine svi radovi objavljeni u časopisu Medica Jadertina citirani su u cijelosti u bazi Scopus u kojoj je časopis indeksiran i danas.

Od 2006. godine Medica Jadertina u cijelosti je vidljiva na Portalu hrvatskih znanstvenih i stručnih časopisa HRČAK. Tako je časopis među čitaocima dobio bolju vidljivost i dostupnost, kako u tiskanom, tako i u elektroničkom obliku.

**Ključne riječi:** biomedicina i zdravstvo, znanstveni časopisi, Medica Jadertina

---

#### Summary

Medica Jadertina is a medical, scientific, and professional journal of Zadar General Hospital. Its first issue was pressed in 1969, 55 years ago, making it one of the oldest medical journals in Croatia.

At the end of the sixties of the last century, there was an idea that the improvement of scientific and professional thought should accompany the development of the hospital. Since 1987, the journal has been bilingual, with articles published in Croatian or English. This has also improved the journal's visibility in the international scientific community. The journal has also become open to Croatian and foreign authors. During the Croatian War of Independence, the journal did not cease publishing despite the brutal destruction of the city and its surroundings and the war atrocities.

Medica Jadertina has repeatedly changed its format, cover page, and overall graphic appearance. Since 2002, the magazine has been published in A4 format with a new cover design. Thus, the journal's graphic design and editing were harmonized with the International Committee of Medical Journal Editors' Recommendations. Since 2002, all manuscripts published in Medica Jadertina are cited entirely in the Scopus database.

Since 2006, Medica Jadertina has provided open access through the Portal of Croatian scientific and professional journals (HRČAK). Thus, the magazine has increased its visibility among readers in paper and electronic forms.

**Keywords:** biomedicine and health care, scientific journals, Medica Jadertina

*Med Jad 2024;54(2):71-76*

---

\***Opća bolnica Zadar** (prof.dr.sc. Neven Skitarelić, dr.med., Robert Nezirović, prof., doc.dr.sc. Jakov Mihanović, dr.med., izv.prof.dr.sc. Nataša Skitarelić, dr.med., Željko Čulina, dr.med.); **Odjel za zdravstvene studije Sveučilišta u Zadru** (prof.dr.sc. Neven Skitarelić, dr.med., doc.dr.sc. Jakov Mihanović, dr.med., izv.prof.dr.sc. Nataša Skitarelić, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / *Corresponding address:* Nataša Skitarelić, Odjel za zdravstvene studije Sveučilišta u Zadru, Hrvatska E-mail: naskitarelic@unizd.hr

Primljeno/Received 2024-05-02; Ispravljeno/Revised 2024-05-07; Prihvaćeno/Accepted 2024-05-08

## Uvod

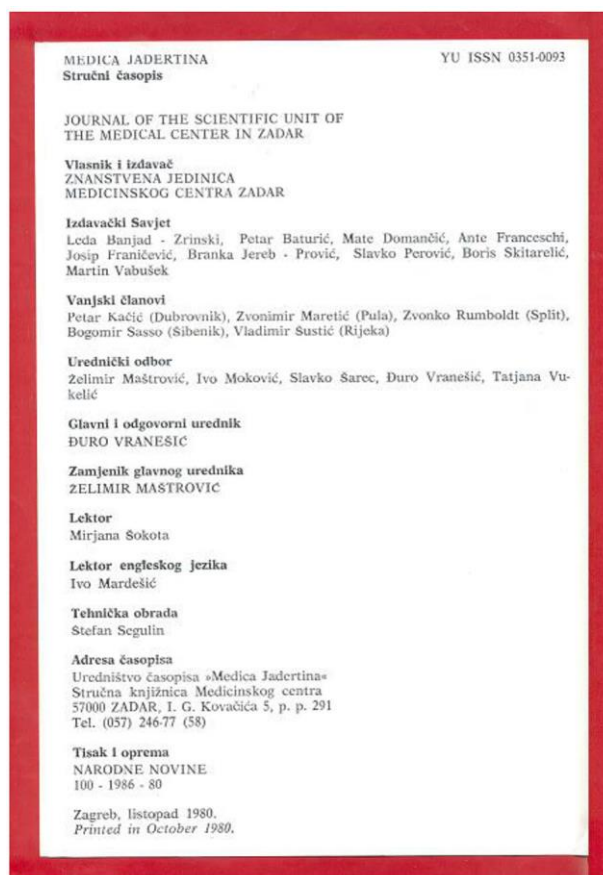
Medica Jadertina medicinski je znanstveno - stručni časopis Opće bolnice Zadar, čiji je prvi broj otisnut prije 55 godina - 1969. godine. Ova vrijedna godišnjica prilika je za kratki osvrt na prošlost i razvoj ovoga časopisa. Od prvoga broja, tiskanog u lipnju 1969. godine objavljena su 133 sveska sa znanstvenim i stručnim radovima, te brojnim radovima s medicinskih skupova objavljenim u suplementima ovoga časopisa. Medica Jadertina jedna je od najstarijih medicinskih periodičkih publikacija u Republici Hrvatskoj.

## Povijesni pregled

Zadarska bolnica ima dugu tradiciju rada, od 1887.godine. Grad Zadar je nakon Drugog svjetskog rata bio opustošen, a bolnica u cijelosti devastirana nakon odlaska talijanske vojske.<sup>1</sup> Rad bolnice započeo je odmah nakon oslobođenja grada 1944. godine u improviziranim uvjetima rada.<sup>1</sup> Slijedile su godine kadrovskog ekipiranja i opremanja bolnice potrebnom medicinskom opremom. Potkraj šezdesetih godina prošloga stoljeća javila se ideja i potreba da tadašnji razvoj bolnice slijedi i unaprjeđenje znanstveno – stručne misli. Stoga tadašnji djelatnici bolnice 1969. godine pokreću vlastiti medicinski časopis zadarske medicine - Medica Jadertina. Tadašnji Medicinski centar Zadar, osnovan 1962. godine (danas Opća bolnica Zadar), bio je osnivač, vlasnik i nakladnik časopisa, a to je ostao i tijekom svih ovih godina, sve do današnjih dana. U prvom Uredničkom odboru bili su prim. Roman Jelić, dr.med., prim. Vladimir Matanić, dr.med., Julijan Padelin, dr.med., prim. Martin Vabušek, dr.med., Prosper Salamunić, dr.med. i dr.sc. Slavko Perović, dr.med. Tadašnja koncepcija časopisa temeljila se na poticanju medicinskog razvoja i napretku medicinske misli „uz neprestano uspoređivanje i prihvaćanje kritičkih primjedbi na razini medicinske zajednice“ tadašnje države.<sup>2</sup> Taj osnovni koncept održao se tijekom 55 godina izlazenja časopisa, s time da je Medica Jadertina tijekom godina postala i međunarodno prepoznatljiva.

Od 1969. do 1976.godine časopis izlazi redovito u četiri godišnja broja ili dva dvobroja. Od broja 1-2 iz 1975. godine sažetak članaka, osim na hrvatskom jeziku, prilaže se i na engleskom jeziku, s obzirom na to da se do tada autorima ostavljala mogućnost prijevoda sažetka na jedan od svjetskih jezika - engleski, njemački ili francuski. U razdoblju od 1976. do 1978. godine časopis izlazi s poteškoćama, prvenstveno zbog problema s financiranjem

časopisa.<sup>3</sup> Stoga je od 1979. godine uređivanje i financiranje časopisa povjereno Znanstvenoj jedinici Medicinskog centra Zadar, osnovanoj 1977. godine.<sup>4</sup> Nakon toga Medica Jadertina nastavlja redovito izlaziti bez financijskih poteškoća. Na slici 1. prvoga broja časopisa iz 1980. godine prikazani su podaci o vlasniku i izdavaču, članovima Izdavačkog savjeta, Uredničkog odbora, glavnom i odgovornom uredniku, te uredniku časopisa.



Slika 1. Na slici prvog broja časopisa iz 1980.godine prikazani su podaci o vlasniku i izdavaču časopisa, članovima Izdavačkog savjeta, Uredničkog odbora, glavnom i odgovornom uredniku časopisa, te uredniku časopisa.

Figure 1 The picture of the first issue of the journal from 1980 shows information about the owner and publisher of the journal, the members of the Publishing Council, Editorial Board, editor in chief and the editor of the journal.

Od 1986. godine časopis izlazi s novim dizajnom naslovnice. Objavljeni radovi redovito se klasificiraju i lektoriraju, te se literatura citira prema Vancouverskoj nomenklaturi.<sup>5</sup>

Od 1987.godine časopis je dvojezičan, te se objavljuju članci na hrvatskom i engleskom jeziku, ovisno o izboru autora. Time je postignuta bolja

vidljivost časopisa, osobito u međunarodnoj znanstvenoj zajednici. Također, časopis je, uz hrvatske, postao otvoren i za strane autore. Takva praksa uređivanja nastavljena je i do danas. Tako je tijekom zadnjih pet godina objavljeno preko 70 radova na engleskom jeziku. Od toga broja trećinu radova su objavila 63 strana autora.

Prateći izlaženje i uređivanje *Medice Jadertine* u kontinuitetu, medicinska sekundarna publikacija *Excerpta Medica* uvrstila je 1989. godine časopis u popis svojih indeksiranih publikacija, isključivo za farmakološke članke. Temeljem takve uređivačke politike *Medica Jadertina* 1994. godine ulazi i u medicinsku bazu podataka *EMBASE*.<sup>6</sup>

Tijekom Domovinskog rata *Medica Jadertina* nije prestala izlaziti unatoč brutalnom razaranju grada i okolice, te ratnim stradanjima, kako civilnog stanovništva Zadra, tako i njegovih branitelja. U prve dvije, najteže godine ratnih razaranja 1991. i 1992. godine, časopis je izišao u jednom svesku – četverobroju, za svaku od spomenutih godina. U broju 1–4 za 1991. godinu, tadašnji glavni urednik dr.sc. Marko Mustać, dr.med., napisao je prigodni uvodnik u kojem u sažetom obraćanju čitateljima, daje osvrt na ratna stradanja, kojima su podvrgnuti grad Zadar, njegovi stanovnici i tada malobrojni branitelji. Osobito se osvrće na barbarsko uništavanje Zadra, materijalnih dobara, sakralnih spomenika i kulturnih institucija.<sup>7</sup> U teškoj situaciji našla se u to vrijeme i bolnica u Zadru. Bolnica je pogođena artiljerijskim projektilima u više navrata, a najveće njezino stradanje dogodilo se 5. listopada 1991. godine kada je izravno pogođen Odjel pedijatrije u kojem je bio smješten veći dio bolnice i gotovo svi ranjenici (Slika 2). U toj zgradi odvijale su se sve aktivnosti vezane uz zbrinjavanje ranjenih i oboljelih, kako civilnih, tako i vojnih osoba.<sup>8</sup>



Slika 2. Tijekom Domovinskog rata, 1991. godine topničkom vatrom pogođen je Odjel pedijatrije Opće bolnice Zadar.

Figure 2 During the Croatian War of Independence in 1991, the Department of Pediatrics of Zadar General Hospital was hit by artillery fire.

Od 2002. godine *Medica Jadertina* počinje izlaziti u formatu A4 i s novim dizajnom naslovnice. Time je grafičko oblikovanje i uređivanje časopisa usklađeno s međunarodnim pravilima. Od 2002. godine svi članci objavljeni u *Medici Jadertini* citirani su u cijelosti u bazi *Scopus* (*EMBASE/Excerpta Medica*)<sup>9</sup> u kojoj je časopis indeksiran i danas.

Od 2006. godine *Medica Jadertina* je citirana, a publicirani članci u cijelosti se objavljuju na Portalu hrvatskih znanstvenih i stručnih časopisa *HRČAK*. Time je časopis među čitateljima dobio bolju vidljivost i dostupnost, kako u tiskanom, tako i u elektroničkom obliku.

Od 2021. godine časopis izlazi u četiri pojedinačna broja godišnje, uz jedan do dva tematska suplementa godišnje u kojima se objavljuju isključivo kongresni radovi.

Od 2022. godine *Medica Jadertina* povezana je s registracijskom agencijom *Crossref*, otvorenom neprofitnom digitalnom organizacijom koja prati globalnu znanstveno-istraživačku zajednicu.

Od 2024. godine časopis je indeksiran i u bazi *Sherpa Romeo*.

### Urednička struktura

Tijekom duljeg razdoblja izlaženja *Medica Jadertina* je, uz glavnog i odgovornog urednika, imala i jednog do dva urednika koji su aktivno sudjelovali u uređivanju svakog broja časopisa. Časopis ima i Urednički odbor, te *Savjet* časopisa. Od 2021. godine broj članova u Uredničkom odboru je stalan i čini ga 12 članova, od kojih je trenutno 10 u znanstvenonastavnim zvanjima, od docenta do redovitog profesora u trajnom zvanju. *Savjet* časopisa čini 16 članova, uglavnom bivših članova Uredničkog odbora. Tijekom proteklih 55 godina časopis je uređivalo šest glavnih i odgovornih urednika s kojima je na uređivanju tijekom svih tih godina surađivalo šest urednika. U Tablici 1. prikazan je popis glavnih i odgovornih urednika, te urednika, prema vremenskim razdobljima uređivanja časopisa. Među glavnim i odgovornim urednicima osobito treba istaknuti mr.sc. Tatjanu Vukelić-Baturiće, dr.med.. Naime, ona je bila urednica *Medice Jadertine* od 1986. do 1994. godine, a nakon toga, gotovo punih 20 godina, od 2001. do 2021. godine, i glavna i odgovorna urednica. Svojim dugogodišnjim predanim radom dala je nemjerljiv obol razvoju časopisa.

Tablica 1 . Glavni i odgovorni urednici i urednici *Medice Jadertine* tijekom 55 godina izlaženja  
 Table 1 *Editors in chief and editors of the Medica Jadertina during the 55 years of journal publication*

Glavni urednici / urednici* Editors in chief/Editors*	Razdoblje uredništva (godine) Editorial period (years)	
prim. Đuro Vranešić, dr.med. – glavni urednik/ <i>editor in chief</i> <i>prim. mr.sc. Želimir Maštrović, dr.med. - urednik/editor</i>	1969.-1980.	prvi urednik časopisa/ <i>the first editor of the journal</i>
prof.dr.sc. Slavko Perović, dr.med. - glavni urednik/ <i>editor in chief</i> <i>prim. mr.sc. Želimir Maštrović, dr.med. – urednik/editor</i>	1981.-1985.	redovito izlaženje/ <i>regular publication</i>
dr.sc. Marko Mustać, dr.med. - glavni urednik/ <i>editor in chief</i> <i>mr.sc. Tatjana Vukelić-Baturić, dr.med.- urednik/editor</i> <i>Stjepan Barbarić, dr.med. – urednik/editor</i>	1986.-1994. 1986.–1994. 1991.-1994.	Excerpta Medica - farmakološki članci/ <i>pharmacological articles</i> EMBASE
prim. Josip Dujella, dr.med. – glavni urednik/ <i>editor in chief</i>	1995.-2000.	redovito izlaženje/ <i>regular publication</i>
mr.sc. Tatjana Vukelić-Baturić, dr.med. - glavni urednik/ <i>editor in chief</i> <i>prof.prim.dr.sc. Neven Skitarelić, dr.med. – urednik/editor</i>	2001.-2021. 2014.- 2021.	Scopus (EM) - svi objavljeni članci/ <i>all published articles</i> HRČAK
prof.dr.sc. Neven Skitarelić, dr.med. - glavni urednik/ <i>editor in chief</i> <i>doc.dr.sc. Jakov Mihanović, dr.med. – urednik/editor</i> <i>izv.prof.dr.sc. Nataša Skitarelić, dr.med.- urednik/editor</i>	2021. - 2024. - 2024. -	Crossref Sherpa Romeo

\*Od 1995. - 2013.god. časopis nije imao urednika, već samo glavnog i odgovornog urednika.

\*From 1995 - 2013 the journal did not have an editor, but only the editor in chief.

### Tematska područja

Časopis *Medica Jadertina* objavljuje znanstvene i stručne članke iz znanstvenog područja biomedicine i zdravstva. To se prvenstveno odnosi na polje kliničkih medicinskih znanosti, a potom i na polje javnoga zdravstva i zdravstvene zaštite te, polje temeljnih medicinskih znanosti. Časopis objavljuje uvodnike, izvorne znanstvene, stručne članke, prethodna priopćenja, pregledne članke, prikaze bolesnika, izlaganja sa znanstvenih skupova i druge priloge iz kliničkih i temeljnih medicinskih znanosti na hrvatskom ili engleskom jeziku.

Većinu tiskanih članaka čine radovi iz kliničke medicine. Značajan je broj članaka vezan uz onkološke bolesnike, ali i bolesnike s kardiovaskularnim bolestima, što su i dominantna oboljenja u Republici Hrvatskoj. Uz to, među

objavljenim člancima sve više ih je o novim dijagnostičkim postupcima, novim terapijskim pristupima u različitim bolestima, te radovi proizašli iz različitih epidemioloških studija.

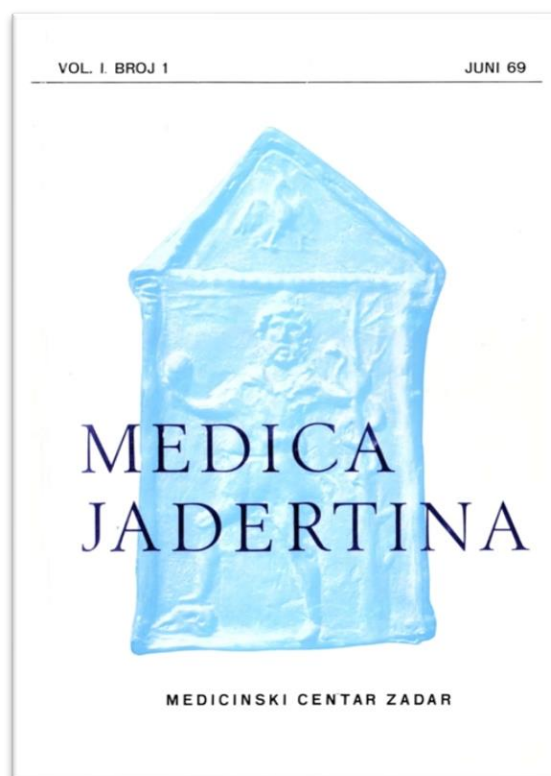
Dvije velike i značajne zdravstvene teme koje su obilježile ove prostore tijekom proteklih godina, časopis je popratio sa znatnim brojem objavljenih članaka. To su članci iz ratne medicine, odnosno teme iz Domovinskog rata. Tijekom godina objavljeno je 15 takvih članaka. Druga značajna tema je pandemija COVID-19 o kojoj je objavljeno 15 članaka. Značajno je napomenuti da je u *Medici Jadertini* objavljen prvi članak u jednom hrvatskom časopisu o COVID-19 pandemiji, 2020. godine.<sup>10</sup> Prema podacima objavljenim u bazi Google Scholar rad je do sada u literaturi citiran 69 puta.

Ono o čemu se možda nije dovoljno pisalo, a trebalo je, staleške su teme i problemi. U tom dijelu *Medica*

Jadertina zaostaje za svjetskim časopisima. Cijenjeni nacionalni časopisi poput British Medical Journal<sup>11</sup>, The Lancet<sup>12</sup> ili JAMA<sup>13</sup> danas prepoznaju svoju važnu ulogu u definiranju i pozicioniranju liječničkog staleža u društvu. U sljedećim godinama Urednički odbor će nastojati toj temi posvetiti značajniju pažnju.

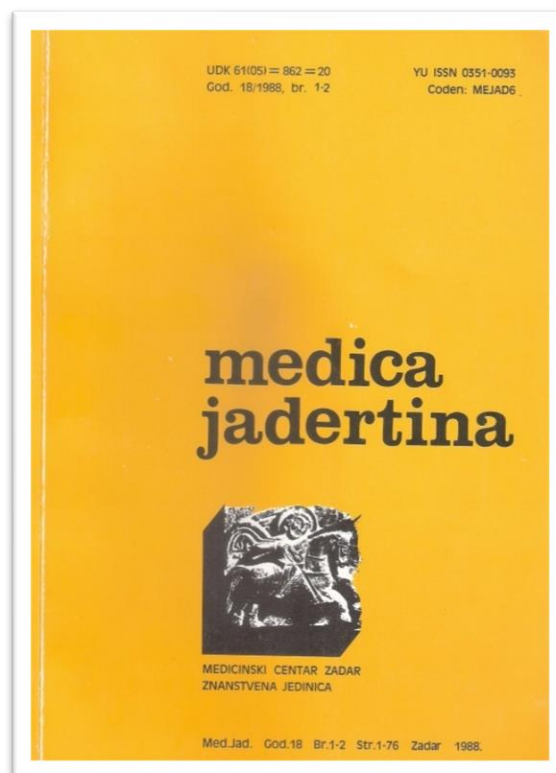
### Grafički dizajn

Tijekom svoga postojanja Medica Jadertina je više puta mijenjala format i naslovnu stranicu, odnosno cjelokupni grafički izgled časopisa. Grafičko oblikovanje svakog časopisa, osim estetske važnosti i vizualne komunikacije koju pruža čitateljima, pokazuje i senzibilitet vremena, u kojem časopis nastaje. Vizualna izražavanja časopisa i njihov dizajn predmet su zanimanja i znanstveno – stručnih časopisa.<sup>14</sup> Naslovna stranica je najvažniji element komunikacije samog časopisa jer ostvaruje prvi kontakt s čitateljem. Osnovna ideja grafičkog dizajna časopisa je vizualno privući čitatelja, te da mu ponudi kvalitetne i zanimljive medicinske sadržaje. Medica Jadertina je tijekom 55 godina imala tri naslovnice i tiskana je u dva formata. Prva dva formata časopisa bila su istih dimenzija 17×24 cm. Prvi grafički dizajn na naslovnici iz 1969.godine prikazuje helenističko–egipatsko božanstvo Serapisa, boga plodnosti i ozdravljenja, čiji je kalup pronađen u iskopinama rimskog Zadra i čuva se u Arheološkom muzeju u Zadru. Serapis u ruci drži štap na kojem je omotana zmija, inače znak liječništva (Slika 3.). Božanstvo je prikazano plavom slikom na bijeloj podlozi. Drugi grafički oblik naslovnice potječe iz 1986. godine i prikazuje Sv. Krševana, jednog od četiri sveca zaštitnika grada Zadra. Sv. Krševan prikazan je na žutoj podlozi naslovnice (Slika 4.). Tekst naslovnice napisan je crnim slovima na žutoj podlozi. Format časopisa ostao je isti kao i tijekom ranijih izdanja. Od 2002. godine časopis počinje izlaziti u većem, A4 formatu (30×21 cm) i s novim dizajnom naslovnice. Na naslovnici je prikazan motiv sheme mikroskopske slike mikroorganizama plavom bojom na bijeloj podlozi, a iznad slike je srebrnom bojom u obrisima prikazan Sv. Krševan (Slika 5.). Srebrna boja se od antičkih vremena povezuje s liječništvom, s obzirom na to da ta boja simbolizira čistoću i zaštitu, a takve boje su instrumenti i posude koje se koriste u liječenju. Naziv časopisa napisan je crnim slovima na bijeloj podlozi, što odgovara slovima na prvom grafičkom dizajnu časopisa iz 1969. godine. Ovom promjenom formata časopisa grafičko oblikovanje i uređivanje usklađeno je s međunarodnim pravilima. Takav dizajn naslovnice i časopisa održao se i do danas.

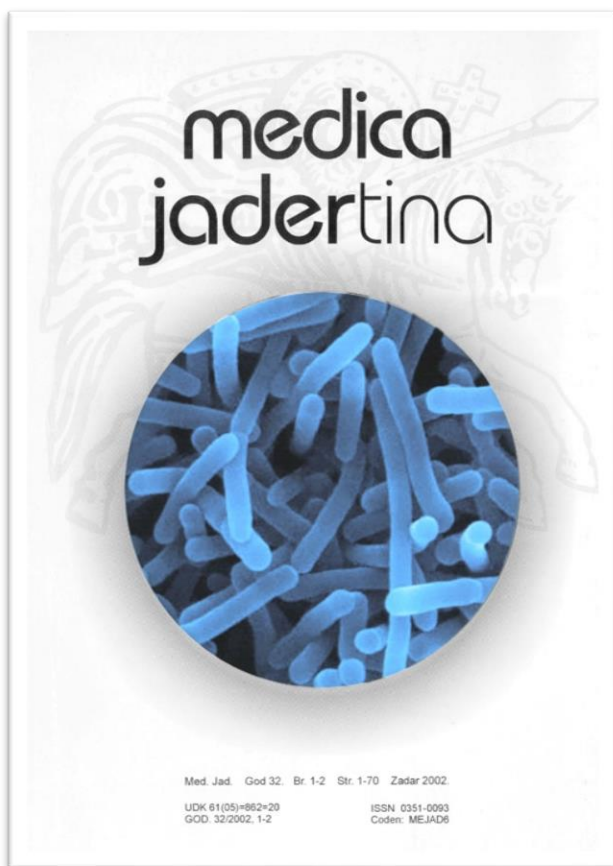


Slika 3. Naslovnica prvog broja Medice Jadertine iz lipnja 1969.godine.

Figure 3 The cover of the first issue of Medica Jadertina from June 1969



Slika 4. Naslovnica Medice Jadertine iz 1988.godine.  
Figure 4 The cover of the first issue of Medica Jadertina from 1988



Slika 5. Naslovnica Medice Jadertine iz 2002.godine koja se zadržala do danas.

Figure 5 The cover of *Medica Jadertina* from 2002, which has remained to this day.

### Zaključak

Pedeset i peta obljetnica medicinskog časopisa *Medice Jadertine* važna je za Opću bolnicu Zadar kao osnivača, vlasnika i nakladnika časopisa, za grad Zadar, ali je i od nacionalnog značenja. Naime, *Medica Jadertina* spada u najstarije medicinske časopise u Republici Hrvatskoj s neprekinutim izlaženjem od prvog broja objavljenog u lipnju 1969. godine. Indeksiranjem časopisa u najvećoj svjetskoj bazi znanstvenih časopisa Scopus, *Medica Jadertina* prerasla je isključivo nacionalne okvire. Sve veći broj članaka autora iz stranih zemalja, ali i stalni porast citiranosti radova tiskanih u *Medici Jadertini*, govore tome u prilog.

Bogata tradicija zadarskog zdravstva i duga povijest grada Zadra, koja je dala istaknute znanstvenike i pisce, temelj su i obveza budućim generacijama liječnika da nastave tim putem i da dalje razvijaju ovaj časopis koji traje već 55 godina.

**Zahvala:** Autori ovoga rada zahvaljuju gosp. Predragu Jeličiću na dugogodišnjem predanom radu

u Znanstvenoj jedinici Opće bolnice Zadar i grafičkom uređivanju časopisa *Medica Jadertina*.

### Literatura

1. Jelić R. Razvoj zdravstva u Zadru do 1918. U: Jelić R: Zdravstvo u Zadru i njegovu području, Zadar: Narodni list, 1978.
2. Uredništvo *Medice Jadertine*. Uvodna riječ. *Med Jad* 1969; 1: 5-6
3. Vranešić Đ. Riječ uredništva. *Med Jad* 1979;8:5.
4. Josip Franičević. Znanstvena jedinica. U: Josip Dujella, ur. Stota obljetnica pokrajinske bolnice u Zadru 1887-1987. Zadar: Medicinski centar Zadar, 1987; 161-164.
5. Uredništvo *Medice Jadertine*. Riječ uredništva. *Med Jad* 1986;16:5.
6. Mustać M. Uvodnik. *Med Jad* 1994;24(1-4):7.
7. Mustać M. Uvodnik. *Med Jad* 1991;21(1-4):7.
8. Skitarelić Ne, Nezirović R, Skitarelić Na. Pregled povijesti zadarskog zdravstva. *Radovi zavoda za povijesne znanosti HAZU u Zadru* 2016;58:469-496.
9. Vukelić Baturić T. Uz 40-u obljetnicu tiskanja *Medice Jadertine*. *Med Jad* 2009;39:59-60.
10. Skitarelić Ne, Dželalija B, Skitarelić Na. Covid-19 pandemija: kratki pregled dosadašnjih spoznaja. *Med Jad* 2020;50:5-8.
11. Attoe C, Matei R, Thompson L, Teoh K, Cross S, Cox T. Returning to clinical work and doctors' personal, social and organisational needs: a systematic review. *BMJ Open* 2022;12 e053798.
12. Nelson R. Tackling violence against health - care workers. *The Lancet* 2014;383:1373-1374. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60658-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60658-9)
13. Ninan JR, Cohen IG, Adashi EY. State Approach to Stopping Violence Against Health Care Workers. *JAMA* 2024;331(10):825-826.
14. Brkić Midžić S, Fatović Ferenčić S. Vizualni identitet Liječničkog vjesnika od osnutka 1877. godine do danas. *Liječ Vjesn* 2022;144:173-189.

## Stavovi i znanje zatvorenika o hepatitisu C

### *Attitudes and knowledge of prisoners about hepatitis C*

Zrinka Puharić, Marija Prebeg, Marija Čatipović, Tatjana Čulina\*

---

#### Sažetak

Uvod: Oko 58 milijuna ljudi ima kroničnu HCV infekciju, a oko 1,5 milijuna ljudi se zarazi svake godine.

Cilj: Ispitati stavove i znanje zatvorenika o hepatitisu C, te analizom utvrditi postoji li statistički značajna razlika s obzirom na dob, radni status i stupanj obrazovanja ispitanika.

Metode: Istraživanje je provedeno od studenoga 2020. do ožujka 2021. godine u Kaznionici Lipovica-Popovača. Kao instrument za provedbu istraživanja koristio se posebno konstruirani anketni upitnik.

Rezultati: Sudjelovalo je 133 muških ispitanika u dobi 23-82 godine. Najzastupljeniji sudionici imaju srednjoškolsko obrazovanje - 82 (61,7%). Polovina sudionika je zaposlena, njih 72 (54,1%), a 118 (88,7%) njih je izjavilo da ima znanje o HCV-u. Sudionici imaju nedostatan znanje na pitanja „Testiranje na hepatitis C može se obaviti u svakoj općoj bolnici u Republici Hrvatskoj“ (M=2,17, SD=1,50) i „Treba izbjegavati dodir s oboljelom osobom od hepatitisa C“ (M=2,92, SD=1,50). Upoznati su s tim da bi se osobe rizičnog ponašanja trebale testirati na virus hepatitisa C (M=4,52, SD=0,92), da su testiranje i detekcija najvažniji postupci u prevenciji širenja bolesti (M=4,54, SD=0,88), da besplatna testiranja doprinose većem odazivu na testiranje, što može doprinijeti otkrivanju većeg broja osoba s HCV-om (M= 4,55, SD=0,91), te da je važno imati podršku obitelji i bliskih osoba (M=4,61, SD=0,69).

Zaključak: Informiranost o virusnim hepatitisima u zatvorskom sustavu je prisutna, ali je i dalje nedovoljna i zahtijeva ulaganje u ovom području. Rezultati i analiza provedenog istraživanja otvaraju mogućnost za uvođenje standardiziranih javnozdravstvenih programa kojima bi se zatvorska populacija dodatno educirala i promijenila svoj stil života.

**Ključne riječi:** hepatitis C, prevencija, stavovi i znanje, zatvorenici, zatvorski sustav

---

#### Summary

Introduction: About 58 million people have chronic HCV infection and about 1.5 million people become infected every year.

Objective: To examine the attitudes and knowledge of prisoners about hepatitis C and to determine if there is a statistically significant difference with regard to age, work status and level of education.

Methods: The research was conducted from November 2020 to March 2021 in the Penitentiary in Lipovica-Popovača. A specially constructed survey questionnaire was used.

Results: 133 male subjects participated aged 23-82 years. Most of the participants finished high school, 82 (61.7%). Half of the participants were employed, 72 (54.1%), and 118 (88.7%) stated that they had knowledge about HCV. The participants showed a lack of knowledge in questions "Testing for hepatitis C can be done in every general hospital in the Republic of Croatia" (M=2.17, SD=1.50) and "You should avoid contact with a person suffering from hepatitis C" (M =2.92, SD=1.50). They are well aware that people with risky behavior should be tested for the hepatitis C virus (M=4.52, SD=0.92), that testing and detection are the most important procedures in preventing the spread of the disease (M=4.54, SD=0.88),

---

\* **Veleučilište u Bjelovaru** (izv.prof.dr.sc. Zrinka Puharić, dr.med.Marija Prebeg, univ.mag.med.techn., mr.sc. Marija Čatipović, dr.med.); **Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek** (izv.prof.dr.sc. Zrinka Puharić, dr.med.); **Kaznionica Lipovica – Popovača** (Marija Prebeg, univ.mag.med.techn.); **Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet Rijeka** (izv.prof.dr.sc. Tatjana Čulina, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / Address for Correspondence: Zrinka Puharić E-mail: [zpuharic@vub.hr](mailto:zpuharic@vub.hr); Mob. 091 7981 653  
Prilmljeno/Received 2023-08-24; Ispravljeno/Revised 2024-02-20; Prihvaćeno/Accepted 2024-03-06

that free testing contributes to a greater response to testing, which can contribute to the detection of a greater number of people with HCV (M= 4.55, SD=0.91) and that it is important to have the support of family and close people (M=4.61, SD=0.69).

Conclusion: Awareness of viral hepatitis in the prison system is present, but is still insufficient and requires investment in this area. The results and analysis of the conducted research open up the possibility of introducing standardized public health programs that would further educate the prison population during serving their sentence changing their lifestyle.

**Key words:** attitudes and knowledge, hepatitis C, prevention, prisoners, prison system

*Med Jad 2024;54(2):77-84*

## Uvod

Infekcija hepatitis C virusom (HCV) jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu.<sup>1</sup> Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2023. godine procijenjeno je da oko 58 milijuna ljudi ima kroničnu HCV infekciju, a oko 1,5 milijuna ljudi bolešću se zarazi svake godine. Otprilike 3,2 milijuna adolescenata i djece ima HCV kroničnu infekciju. WHO procjenjuje da je u 2019. godini 290 000 ljudi umrlo od posljedica ove infekcije, najčešće od ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma.<sup>2</sup> U Hrvatskoj oko 0,5-0,9% stanovnika ima protutijela na HCV, što je 40000 osoba, a oko 12000 osoba se treba liječiti. Na temelju prijava zaraznih bolesti u posljednjih pet godina, prosječno se u Hrvatskoj godišnje zabilježi 165 oboljelih od HCV.<sup>3</sup> Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, tijekom 2021. godine dijagnosticirano je 107 novih slučajeva infekcije HCV virusom u općoj populaciji.<sup>4</sup> Klinički tijek ove infekcije je asimptomatski, te se dijagnoza uglavnom postavlja prilikom pregleda krvne slike.<sup>1</sup> Temeljni cilj liječenja je spriječiti progresiju bolesti i eradicaciju virusne infekcije, budući da se ciroza jetre razvije unutar 20 godina kao premaligna lezija kod jedne trećine (15-30%) kroničnih nositelja infekcije, a kod 2-4% bolesnika godišnje se razvije hepatocelularni karcinom.<sup>5</sup> Najznačajnija i najbrojnija rizična skupina su intravenski ovisnici o drogama, potom ovisnici o alkoholu, te pojedinci rizičnog spolnog ponašanja. Posebno osjetljivu skupinu i veliki "rezervoar" nedetektiranih, zaraženih bolesnika predstavljaju intravenski ovisnici o drogama koji čine glavnu skupinu s povećanim rizikom za HCV s prevalencijom od 12-85%.<sup>6</sup> Stopa prijenosa ove infekcije poslije jednog uboda kontaminiranom iglom iznosi 1-5%.<sup>7</sup>

U istraživanju u Hrvatskoj o prevalenciji zaraze virusnim hepatitisom B i C u zatvorskim sustavima u razdoblju od 2005.-2007. godine, dobiveni su rezultati koji pokazuju da od ukupnoga broja testiranih (10378) 25,9% njih ima pozitivan markerski nalaz na neki od virusnih hepatitisa. Ukupno ih je 11,3% imalo pozitivan nalaz na hepatitis

B virus, a kod 6,3% je zabilježena HBV/HCV koinfekcija.<sup>8</sup> U skupini korisnika koji su intravenozno konzumirali opojna sredstva, infekcija HCV-om dokumentirana je u 52% slučajeva, a kod iznimno promiskuitetnih korisnika zabilježeno je ukupno 4,9% slučajeva HCV infekcije.<sup>8</sup> Koinfekcija HBV/HCV-om zabilježena je kod 34,9% intravenskih ovisnika. Kod 0,5% ispitanika otkrivena je akutna HBV infekcija, a kod 1,2% akutna HCV infekcija.<sup>8</sup> U sličnim istraživanjima pokazano je da je prevalencija HCV-a u zatvorskim sustavima 15,1%<sup>9</sup>, a pozitivan nalaz anti HVC protutijela kod 5,9% zatvorske populacije.<sup>10</sup> Meta-analiza 93 studije (22 iz Azije, 26 iz Europe, 7 iz Afrike, 29 iz Amerike i 9 iz Australije) u kojoj je sudjelovalo 145 823 ispitanika, pokazuje prosječnu prevalenciju HCV-a u zatvorskom sustavu od 17,7% (95% interval pouzdanosti 15-20,7%).<sup>11</sup>

Proučavanje, praćenje, suzbijanje i sprječavanje zaraznih bolesti, od prioritetne je važnosti, te je zakonski regulirano s više pravilnika i zakona, a najvažniji među njima su: Zakon o zdravstvenoj zaštiti<sup>12</sup>, Pravilnik o načinu prijavljivanja zaraznih bolesti<sup>13</sup>, Pravilnik o načinu provedbe obvezne imunizacije, kemoprofilakse i seroprofilakse<sup>14</sup>, te Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti.<sup>15</sup> Iz svega navedenoga vidljiva je nužnost edukacijskih programa unutar zatvorskog sustava, te mijenjanje stavova i navika zatvorenika kroz dobro organizirani sustav.

## Cilj rada

Cilj ovoga istraživanja je ispitati stavove i znanje zatvorenika o hepatitisu C, te analizom utvrditi postoji li statistički značajna razlika s obzirom na dob, radni status i stupanj obrazovanja ispitanika. Kako je u zatvorskim ustanovama zabilježen veći broj osoba rizičnog zdravstvenog ponašanja (ovisnici o drogama, alkoholu i rizičnog spolnog ponašanja) u odnosu na opću populaciju, rezultati i analiza provedenoga istraživanja otvaraju mogućnost za uvođenje standardiziranih javnozdravstvenih programa kojima bi se zatvorska populacija dodatno educirala i tijekom služenja kazne promijenila svoj

stil života.

### Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno u razdoblju od studenoga 2020. do ožujka 2021. godine u Kaznionici Lipovica-Popovača. Kao instrument za provedbu istraživanja koristio se posebno konstruirani anketni upitnik-HCV SISZ (Stavovi i znanje zatvorenika o hepatitisu C), odobren za provođenje od Ministarstva pravosuđa i uprave (KLASA:053-01/20-01/1283, URBROJ:514-08-03-03-01/1-20-02). Upitnik se sastojao od 20 pitanja Likertovog tipa s pet mogućih odgovora (od 1 „uopće se ne slažem“ do 5 „u potpunosti se slažem“). Ukupan rezultat na upitniku izračunat je kao aritmetička sredina odgovora na svih 20 pitanja. Tvrdnje 5, 6, 16 i 19 obrnuto su bodovane. U istraživanju je sudjelovalo 139 sudionika, no 6 ih nije uključeno u obradu podataka zbog neispravno ispunjenih upitnika. Među odgovorima preostalih 133 sudionika nije bilo nedostajućih podataka. Korišteni su dvosmjerni testovi i alfa vrijednost od 5%. Statistička obrada provedena je u programu SPSS, verzija 26.0 (2018, IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

### Rezultati

#### Deskriptivna statistika

U istraživanju je sudjelovalo 133 ispitanika, svi muškoga spola u dobi 23-82 godine, s prosječnom dobi od 44,62 godine (SD=13,85). Po obrazovanju su najzastupljeniji sudionici sa srednjoškolskim obrazovanjem, njih 82 (61,7%). Polovina sudionika je zaposlena 72(54,1%), a 118 (88,7%) njih izjavilo da ima znanje o HCV-u (Tablica 1).

Jedine tvrdnje na kojima su sudionici pokazali nedostatak znanja u odgovorima u prosjeku nižim od srednje vrijednosti „3“ su pitanja „Testiranje na hepatitis C može se obaviti u svakoj općoj bolnici u Republici Hrvatskoj“ (M=2,17, SD=1,50, nakon obrtaja bodovanja) i „Treba izbjegavati dodir s oboljelom osobom od hepatitisa C“ (M=2,92, SD=1,50, nakon obrtaja bodovanja). Sudionici su, pak, jako dobro upoznati s time da bi se osobe rizičnog ponašanja trebale testirati na virus hepatitisa C (M=4,52, SD=0,92), da su testiranje i detekcija najvažniji postupci u prevenciji širenja bolesti (M=4,54, SD=0,88), da besplatna testiranja doprinose većem odazivu na testiranje, što može doprinijeti otkrivanju većeg broja osoba s HCV-om (M= 4,55, SD=0,91), te da je važno imati podršku obitelji i bliskih osoba (M=4,61, SD=0,69) s obzirom na to da se na tim tvrdnjama ostvaruju prosječni odgovori veći od 4,5 (Tablica 2).

Aritmetička sredina rezultata na upitniku iznosi

3,75 (SD = 0,36, C = 3,8, IQR = 0,45). Shapiro-Wilk testom nisu nađena statistički značajna odstupanja od normalne distribucije (SW (133) = 0,071, p = 0,189). Niske vrijednosti asimetričnosti ( $S_{KP} = -0,610$ ) i spljoštenosti ( $K_{KP} = 0,922$ ) upućuju na približno normalnu distribuciju (Slika 1).

#### a) Korelacije

Nije pronađena statistički značajna korelacija dobi i ukupnog rezultata na Upitniku stavova i znanja o hepatitisu C ( $r(133) = 0,033$ , p = 0,706). Stariji sudionici imaju jednako znanje o hepatitisu C kao i mlađi sudionici (Slika 2.)

Pronađena je statistički značajna, srednje izražena, pozitivna korelacija obrazovanja i ukupnog rezultata na Upitniku stavova i spoznaja o hepatitisu C ( $r_s(130) = 0,334$ , p < 0,001). Obrazovaniji sudionici imaju bolje znanje o hepatitisu C nego oni koji su manje obrazovani (Slika 3).

#### Analiza varijance

Zadovoljen je preduvjet za provedbu analize varijance ( $F_{Levene}(2,130) = 2,17$ , p = 0,118). Također je Shapiro-Wilk testom utvrđeno da distribucije rezultata svakog radnog statusa statistički značajno ne odstupaju od normalne (p > 0,05) (Tablica 4). Analizom varijance utvrđeno je da ne postoje statistički značajne razlike u ukupnih rezultata stavova i znanja o hepatitisu C za različite radne statuse ( $F(2,130) = 0,009$ , p = 0,991) (Slika 4).

#### Višestruka linearna regresija

Regresijski model statistički značajno predviđa rezultate Upitnika stavova i znanja o hepatitisu C pomoću obrazovanja, dobi i radnog statusa ( $F(4,125) = 4,62$ , p = 0,002). Prediktorima je objašnjeno 12,9% varijance vremena provedenog na smartphoneu ( $R^2 = 0,129$ ). Kako je jedini statistički značajan prediktor bio stupanj obrazovanja ( $\beta = 0,378$ , p < 0,001), izračunat je novi model koji ne sadrži prediktore koji nisu statistički značajno doprinosili objašnjenju kriterija. Time se utvrdilo jesu li neznačajni prediktori zajednički davali doprinos predikciji, iako individualno nisu, te koliki je gubitak u količini objašnjene varijance. Model koji samo obrazovanjem predviđa rezultate Upitnika stavova i znanja o hepatitisu C nije statistički značajno lošiji u predikciji od modela koji sadrži i druge varijable ( $\Delta F(3,125) = 0,72$ , p = 0,542). Objašnjeno je 1,5% varijance manje ( $\Delta R^2 = 0,015$ ). Pomoću obrazovanja mogu se statistički značajno predvidjeti stavovi i spoznaje o hepatitisu C ( $F(1,128) = 16,41$ , p < 0,001), te se njime objašnjava 11,4% varijance ( $R^2 = 0,114$ ). To je umjerena količina objašnjene varijance s obzirom na

to da se koristi samo jedna prediktorska varijabla. Ako želimo predvidjeti količinu znanja koju neki novi sudionik ima o hepatitisu C (mjerenu Upitnikom stavova i znanja o hepatitisu C), do najvjerojatnijeg odgovora doći ćemo formulom:

$$\text{Znanje o hep. C} = 3,379 + 0,121 * \text{Razina obrazovanja}$$

gdje umjesto razine obrazovanja uvrštavamo broj naveden uz odgovarajući stupanj obrazovanja tog sudionika naveden u deskriptivnim podacima o obrazovanju (Tablica 4).

Tablica 1. Frekvencije odgovora na nominalne i ordinalne varijable  
*Table 1 Frequencies of respondents to nominal and ordinal variables*

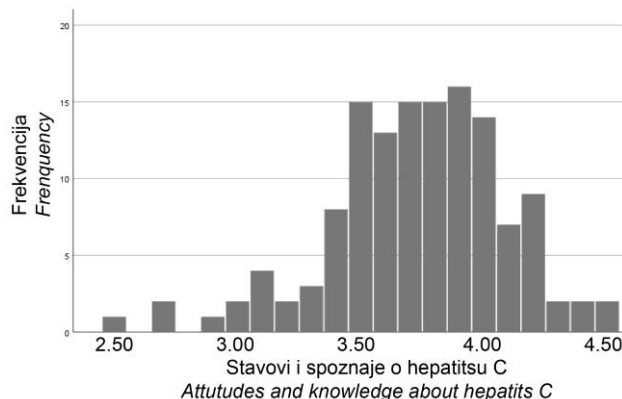
Varijabla <i>Variables</i>	Frekvencija (%) <i>Frequency</i>
Stupanj obrazovanja <i>Level of education</i>	
1. Nezavršena osnovna škola <i>Unfinished primary school</i>	5 (3,8)
2. Osnovno obrazovanje <i>Finished primary school</i>	21 (15,7)
3. Srednjoškolsko obrazovanje <i>Finished secondary school</i>	82 (61,6)
4. Sveučilišni preddiplomski studij <i>Finished bachelor study</i>	8 (6,0)
5. Sveučilišni diplomski studij <i>Finished masters study</i>	9 (6,8)
6. Poslijediplomski studij <i>Postgraduate study</i>	5 (3,8)
7. Drugo <i>Other</i>	3 (2,3)
Radni status <i>Working status</i>	
Zaposleni <i>Employed</i>	72 (54,2)
Nezaposleni <i>Unemployed</i>	45 (33,8)
Umirovljenici <i>Retired</i>	16 (12,0)
Jeste li tijekom života imali priliku čuti o infekciji virusom hepatitisa C? <i>Have you heard about hepatitis C infection during your life?</i>	
Ne <i>No</i>	15 (11,3)
Da <i>Yes</i>	118 (88,7)

Tablica 2. Deskriptivna statistika o tvrdnjama Upitnika stavova i znanja o hepatitisu C  
*Table 2 Descriptive statistics on the statements of the Hepatitis C Attitudes and Knowledge Questionnaire*

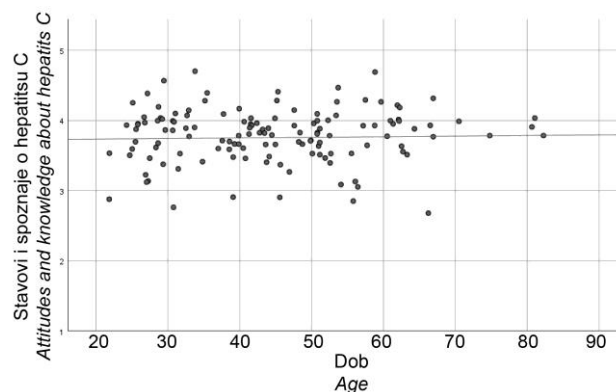
Tvrdnje Upitnika stavova i spoznaja o hepatitisu C <i>Statements of Hepatitis C Attitudes and Knowledge Questionnaire</i>	M	SD
1. Infekcija virusom hepatitisa C predstavlja veliki javnozdravstveni problem u svijetu. <i>Hepatitis C virus infection is a major public health problem in the world.</i>	4,26	1,09
2. Najbrojniju rizičnu skupinu infekcije HCV-om čine intravenozni ovisnici o drogama. <i>The most numerous risk group of HCV infection consists of intravenous drug addicts.</i>	4,28	1,06
3. Infekcija HCV-om može se dokazati brzim testovima iz obriska sline. <i>HCV infection can be proven with rapid saliva swab tests.</i>	3,83	1,30
4. Testiranje i detekcija oboljelih osoba najvažniji je postupak u prevenciji širenja bolesti. <i>Testing and detection of sick people is the most important procedure in preventing the spread of the disease.</i>	4,54	0,88
5. Testiranje na hepatitis C može se obaviti u svakoj općoj bolnici u Republici Hrvatskoj.* <i>Testing for hepatitis C can be done in every general hospital in the Republic of Croatia.*</i>	2,17	1,50
6. Testiranje na hepatitis C invazivan je i vrlo bolan postupak.* <i>Hepatitis C testing is an invasive and very painful procedure.*</i>	3,81	1,44
7. Važno je očuvati i poštivati anonimnost osoba testiranih na hepatitis C. <i>It is important to preserve and respect the anonymity of persons tested for hepatitis C.</i>	3,81	1,49
8. Akcije besplatnog testiranja rizičnih skupina u društvu pridonijele bi manjem širenju bolesti. <i>Actions of free testing of risk groups in society would contribute to a smaller spread of the disease.</i>	4,55	0,91
9. Osobe rizičnog ponašanja trebale bi se obvezno testirati na virus hepatitisa C, kako bi se spriječio prijenos na druge osobe. <i>People with risky behavior should be tested for the hepatitis C virus in order to prevent transmission to other people.</i>	4,52	0,92

10. Hepatitis C prenosi se krvlju. <i>Hepatitis C is transmitted through blood.</i>	4,42	0,98
11. Infekcije virusom hepatitisa C za posljedicu mogu imati nastanak ciroze jetre. <i>Hepatitis C virus infections can result in cirrhosis of the liver.</i>	4,20	1,10
12. Ne postoji cjepivo protiv HCV-a. <i>There is no vaccine against HCV.</i>	3,42	1,56
13. Testiranje na hepatitis C je besplatno i anonimno. <i>Hepatitis C testing is free and anonymous.</i>	4,04	1,24
14. Važno je da osoba, nakon što se odluči na testiranje na hepatitis C, ima podršku obitelji i bliskih osoba. <i>It is important that a person, after deciding to be tested for hepatitis C, has the support of family and close people.</i>	4,61	0,69
15. Dobro sam informiran o hepatitisu C. <i>I am well informed about hepatitis C.</i>	3,70	1,26
16. Oboljeli od hepatitisa C sam je kriv za svoju bolest.* <i>Hepatitis C sufferers are guilty for their illness.*</i>	3,24	1,57
17. Osviještenje javnosti i educiranje značajno bi pridonijelo prevenciji širenja bolesti. <i>Public awareness and education would significantly contribute to the prevention of spreading the disease.</i>	4,30	1,16
18. Oboljeli od hepatitisa C stigmatizirani su od drugih ljudi. <i>Hepatitis C sufferers are stigmatized by other people.</i>	3,67	1,36
19. Treba izbjegavati dodir s oboljelom osobom od hepatitisa C* <i>Contact with a person suffering from hepatitis C should be avoided.*</i>	2,92	1,50
20. Djelovanje Udruga za borbu protiv HIV-a i hepatitisa značajno utječe na prevenciju, otkrivanje i širenje bolesti. <i>The activities of the Association for the fight against HIV and hepatitis have a significant impact on the prevention, detection and spreading of the disease.</i>	4,48	0,82
Ukupno <i>In total</i>	3,75	0,36

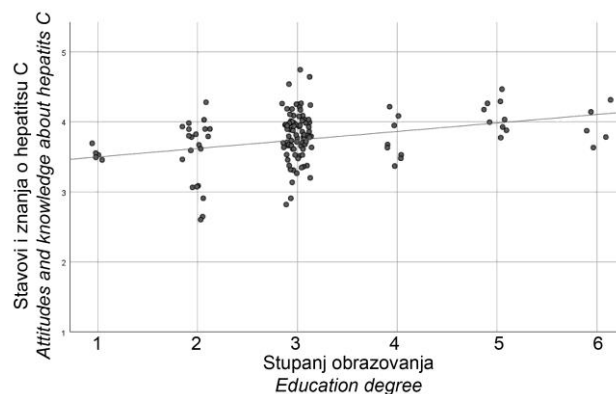
*Bilješka/Note): M – aritmetička sredina (arithmetic mean), SD – standardna devijacija (standard deviation), \* obrnuto bodovane tvrdnje (rezultati već obrnuti) (reversed score claims (results already reversed).*



Slika 1. Distribucija rezultata Upitnika stavova i znanja o hepatitisu C  
Figure 1 Distribution of the results of Hepatitis C Attitudes and Knowledge Questionnaire



Slika 2. Dijagram raspršenja dobi i ukupnih rezultata stavova i znanja o hepatitisu C uz „jitter“ efekt  
Figure 2 Scatter diagram of the age and overall results of Attitudes and Knowledge about Hepatitis C with the "jitter" effect



Slika 3. Dijagram raspršenja dobi i ukupnih rezultata stavova i znanja o hepatitisu C uz „jitter“ efekt<sup>2</sup> (nazivi stupnjeva obrazovanja u deskriptivnoj tablici)  
Figure 3 Scatter diagram of the age and overall

results of Attitudes and Knowledge about Hepatitis C with the "jitter" effect (names of education levels in the descriptive table)

regression coefficient),  $\beta$  – standardizirani regresijski koeficijent (standardized regression coefficient), p – statistička značajnost (statistical significance)

Tablica 3. Shapiro-Wilk test normalnosti  
Table 3 Shapiro-Wilk normality test

Radni status Working status	n	M	SD	SW	p
Zaposleni Employed	72	3,76	0,30	0,974	,134
Nezaposleni Unemployed	45	3,76	0,41	0,977	,516
Umirovljenici Retired	16	3,74	0,46	0,927	,218

Bilješka (note): n – veličina podskupine (subgroup size), M – aritmetička sredina (arithmetic mean), SD – standardna devijacija (standard deviation), SW – rezultat Shapiro-Wilk testa (result of Shapiro-Wilk test), df – stupnjevi slobode (degrees of freedom), p – statistička značajnost SW testa (statistical significance of the SW test).

Tablica 4. Rezultati višestruke linearne regresijske analize predviđanja rezultata Upitnika stavova i spoznaja o hepatitisu C (N = 130)

Table 4 Results of the multiple linear regression analysis of the prediction of the results of Questionnaire of Attitudes and Knowledge about Hepatitis C (N = 130)

	B	SE(B)	$\beta$	p
<b>Model 1</b>				
Konstanta Constant	3,366	0,142		<,001
Obrazovanje Education	0,136	0,032	0,378	<,001
Dob Age	-0,001	0,003	-0,025	,805
Nezaposleni naspram zaposlenih Unemployed vs employed	0,030	0,066	0,039	,652
Umirovljeni naspram zaposlenih Retired vs.employed	-0,106	0,115	-0,097	,359
<b>Model 2</b>				
Konstanta Constant	3,379	0,097		<,001
Obrazovanje Education	0,121	0,030	0,337	<,001

Bilješka: B – nestandardizirani regresijski koeficijent (unstandardized regression coefficient), SE(B) – standardna pogreška nestandardiziranog regresijskog koeficijenta (standard error of the unstandardized

## Rasprava

Zatvorsku populaciju obilježavaju karakteristike poput rizičnog zdravstvenog ponašanja, korištenja sredstava ovisnosti, promiskuitetno ponašanje, tetoviranje u nehigijenskim i nekontroliranim uvjetima, nedostatak znanja o opasnostima od bolesti koje se prenose spolnim putem i krvlju, psihijatrijski poremećaji, loše higijenske navike, manjak socijalnih vještina i slično. Tijekom 2021. godine u ustrojstvenim jedinicama Uprave za zatvorski sustav i probaciju boravilo je 12026 osoba lišenih slobode. Ukupan smještajni kapacitet zatvorskog sustava zakonski je predviđen na 3805 mjesta.<sup>16</sup> S obzirom na karakteristike zatvorske populacije, preveliki kapacitet sustava predstavlja dodatan problem u smislu pružanja kvalitetne zdravstvene zaštite, te se razmišlja o nedostacima na ovom području koji evidentno postoje. Po sistematizaciji, ukupno bi trebalo biti 200 radnih mjesta za zdravstvene djelatnike, a tek ih je 120 popunjeno u čitavom zatvorskom sustavu RH.<sup>17</sup> Unatoč preporuci SZO da se svi zatvorenici testiraju na HCV<sup>18</sup>, te da se do 2030. godine iskorijeni infekcija HCV-om<sup>19</sup>, samo 34% zemalja Europske unije usvojilo je protokol.<sup>20</sup> U Hrvatskoj je tijekom 2021. godine provedeno 420 testiranja zatvorenika na hepatitis C (što je 3,5% ukupnog broja zatvorenika), te je edukacijom i savjetovanjem obuhvaćeno 388 zatvorenika. Četnaest zatvorenika liječeno je od hepatitisa C, a za 40 zatvorenika obavljena je preterapijska dijagnostička obrada. Značajno povećanje aktivnosti vezanih uz prevenciju i liječenje hepatitisa C u odnosu na prethodne godine najvećim je dijelom rezultat započete suradnje zatvorskog i zdravstvenog sustava.<sup>16</sup> Vrlo je važno naglasiti ulogu zdravstvenih djelatnika čije znanje i vještine u zatvorskom sustavu zahtijevaju kompetentnost u radu i poštivanje najviših etičkih normi.<sup>21</sup> Istraživanja ove tematike u Hrvatskoj nisu pronađena a i u svijetu su rijetka. Ovo istraživanje pokazuje da dob i radni status ne utječu na formiranje stavova i znanja kod zatvorenika no stupanj obrazovanja ima utjecaj, što je izuzetno koristan podatak kod planiranja i provođenja programa i akcija. Slično istraživanje (200 ispitanika; 105 (52,5%) završene osnovne škole, 73 (36,5%) srednje škole, 9 (4,5%) više/visoke škole), rađeno je u Makedoniji sa sličnim testom stavova i znanja o HIV-u i hepatitisima B i C. Da pravilna upotreba kondoma štiti od infekcije HIV/ hepatitisom zna 58% ispitanika; da osoba može biti zaražena HIV/

hepatitisom, iako se čini zdravom, zna 58% ispitanika; samo 29% ispitanika zna da se HIV/hepatitis ne prenosi dijeljenjem hrane; 42% ima diskriminirajući stav prema osobama zaraženim HIV-om (»Zatvoreniku zaraženom HIV-om ne bi trebalo dopustiti kontakt s drugim zatvorenicima«); 20% ima predrasude o osobama koje su pozitivne na HCV i HBV (»Zatvorenika koji je pozitivan na hepatitis B ili C treba izolirati«).<sup>22</sup> U strukturiranom intervjuu vođenom sa 45 zatvorenika u Engleskoj, autori navode nisku razinu znanja ispitanika o HCV, npr. iznenađujuće visok broj ispitanika vjeruje da se infekcija HCV-om može prenositi dijeljenjem elektroničkih cigareta i da, ukoliko nisu intravenski ovisnici o drogama, ne mogu biti zaraženi (44 ispitanika), a za HCV infekciju nikada nije čulo 18 ispitanika.<sup>23</sup> Istraživanje u Švicarskoj s 21 zatvorenikom (dob 20-70 godina; isključivo muški spol) pokazuje veće znanje o HIV/AIDS-u nego o HCV-u. Postavljena su im tri pitanja. Na pitanje "Možete li se zaraziti virusom hepatitisa C ljubeći se s nekim?" točno je odgovorilo samo 7 sudionika. Na pitanje „Postoji li cjepivo protiv HCV?“ točno je odgovorilo 8 ispitanika. Na pitanje „Da li je moguće dobiti HCV pušenjem/dijeljenjem cigarete?“, točan odgovor daje 7 ispitanika. Mlađi zaposlenici davali su točnije odgovore a razina edukacije nije imala statistički značaj.<sup>24</sup>

Brojni programi edukacije, liječenja i podrške u zatvoru i nakon izlaska iz zatvora pokazuju izvrsne rezultate.<sup>25,26,27,28</sup> Unatoč tome što su do sada već poduzete brojne mjere i naponi kako bi se spomenute činjenice dokazale, u Hrvatskoj još uvijek ne postoji sustavno rješenje za suzbijanje/smanjenje prijetećih opasnosti za opću populaciju od zaraze HCV-om. Sljedeća načela treba smatrati ključnim dijelom pristupa pružanju liječenja i poboljšanju skrbi za zatvorenike HCV-a: 1. Razvoj i ažuriranje politike putem nacionalnih i/ili relevantnih regionalnih smjernica za otkrivanje i liječenje HCV-a za sve zatvorenike, 2. Usvojiti inovativne smjernice kliničke prakse, te učiniti liječenje zatvorenika zaraženih HCV-om što lakšim i učinkovitijim i nestigmatizirajućim za bolesnika, 3. Planirati integrirane modele skrbi između zajednice i zatvora s dijeljenjem zdravstvene dokumentacije, kako bi se osigurala optimalna zdravstvena skrb (liječenje i praćenje nakon završetka liječenja) za sve HCV pozitivne osobe tijekom i nakon odsluženja kazne zatvora.<sup>29</sup>

### Zaključak

Hepatitis C je bolest rasprostranjena po čitavom svijetu. Najučestaliji prijenosni put zaraze je

perkutano izlaganje krvi zaražene osobe (tijekom transplantacije organa, transfuzije, intravensko konzumiranje droga). Tijekom zaraze je kod većine oboljelih asimptomatski, zbog čega infekcija predstavlja veliki javnozdravstveni problem, te je iznimno visoka stopa širenja infekcije na globalnoj razini. Informiranost o virusnim hepatitisima u zatvorskom sustavu je prisutna, ali je i dalje nedovoljna i zahtijeva ulaganje u ovom području. U interesu je svakog zdravstvenog djelatnika da se edukacijom i preventivnim mjerama suzbije i smanji širenje zaraznih bolesti, što predstavlja veliki izazov i mnogo truda za zdravstvene timove. Kako bi se promicalo pozitivno zdravstveno ponašanje među populacijom, a pogotovo unutar rizičnih skupina, potrebno je postaviti realne ciljeve i kontinuirano raditi na uspješnom postizanju istih. Prednost ovoga istraživanja jest što istraživanja ove tematike ne postoje u Republici Hrvatskoj, te su dobiveni rezultati iznimno zanimljivi, a nedostatak je mali broj ispitanika.

### Literatura

1. Ostojić R. Hepatitis C. *Medicus*. 2006;15:113-120.
2. WHO. Global hepatitis report. 12. July 2023. Dostupno na adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>/Datum pristupa: 8.8.2023.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Svjetski dan hepatitisa 2022. 12. prosinca 2022. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/svjetski-dan-hepatitisa-2022/>/Datum pristupa: 8.8.2023.
4. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2021. godinu. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2021-tablicni-podaci/> Datum pristupa: 8.8.2023.
5. Vince A, Hrčić I, Begovac J. i sur. Hepatitis–Hrvatska konsenzus konferencija 2013. *Acta Med Croatica*. 2013;67:263-272.
6. Kosanović Ličina ML, Jelavić M. Zarazne bolesti u osoba koje injektiraju drogu. Dostupno na adresi: [http://zdravljezasve.hr/html/zdravlje08\\_aktualno.html/](http://zdravljezasve.hr/html/zdravlje08_aktualno.html/) Datum pristupa: 8.8.2023.
7. Štimac D, Luzer J, Milić S. Liječenje hepatitisa C. *Medicina Fluminensis*. 2012;43: 143-149.
8. Burek V, Horvat J, Butorac K, Mikulić R. Viral hepatitis B, C and HIV infection in Croatian prisons. *Epidemiol Infect* 2010;138:1610-20.
9. Moradi G, Mohamadi P, Zareie B, Rasouli MA, Gouya MM, Jafari S. Prevalence of and risk factors for HBV and HCV among incarcerated people who inject drugs in Iran: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* 2020; 20:806.
10. Dan-Nwafor CC et al. Serological markers and risk factors associated with Hepatitis B virus infection among Federal Capital Territory prison inmates,

- Nigeria: Should we be concerned? *ne* 2021; 16:e0248045
12. Salari, N., Darvishi, N., Hemmati, M. et al. Global prevalence of hepatitis C in prisoners: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Arch Virol* 2022;167: 1025–1039. .
  13. <https://www.zakon.hr/z/190/Zakon-o-zdravstvenoj-za%C5%A1titi> Datum pristupa: 8.8.2023.
  14. [https://zdravstvo.gov.hr/UserDocsImages//2023%20BJAVE//Pravilnik%20o%20na%C4%8Dinu%20prijavljivanja%20zaraznih%20bolesti%2012%206%2023\\_15.6.2023.\\_130516.docx](https://zdravstvo.gov.hr/UserDocsImages//2023%20BJAVE//Pravilnik%20o%20na%C4%8Dinu%20prijavljivanja%20zaraznih%20bolesti%2012%206%2023_15.6.2023._130516.docx) Datum pristupa: 8.8.2023.
  15. [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_08\\_103\\_2322.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_08_103_2322.html) Datum pristupa: 8.8.2023.
  16. <https://www.zakon.hr/z/1067/Zakon-o-za%C5%A1titi-pu%C4%8Danstva-od-zaraznih-bolesti> Datum pristupa: 8.8.2023.
  17. Hrvatski sabor. Izvješće o stanju i radu kaznionica, zatvora i odgojnih zavoda za 2021. godinu. Dostupno na adresi: [https://www.sabor.hr/sites/default/files/uploads/sabor/2022-12-09/133302/IZVJ\\_KAZNIONICE\\_2021.pdf/](https://www.sabor.hr/sites/default/files/uploads/sabor/2022-12-09/133302/IZVJ_KAZNIONICE_2021.pdf/) Datum pristupa: 8.8.2023.
  18. Uprava za zatvorski sustav. Ministarstvo pravosuđa Republike Hrvatske. Izvješće o stanju i radu kaznionica, zatvora i odgojnih zavoda za 2012. godinu. Dostupno na adresi: <http://www.mprh.hr/godisnje-izvjescje-o-stanju-i-radu> Datum pristupa: 8.8.2023.
  19. WHO. Prisons and health. Dostupno na adresi: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/249188/Prisons-and-Health.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/249188/Prisons-and-Health.pdf). Datum pristupa: 8.8.2023.
  20. World Health Organization. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. 2016;1-16. Dostupno na adresi: <http://www.who.int/iris/handle/10665/206453>. Datum pristupa: 8.8.2023.
  21. ECDC. Technical report: surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Dostupno na adresi: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/101012\\_TER\\_HepBandC\\_survey.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/101012_TER_HepBandC_survey.pdf). Datum pristupa: 8.8.2023.
  22. Lehtmetts A, Pon J. Zdravstvena zaštita u zatvorima i medicinska etika. Vijeće Evrope, 2014.
  23. Jovanovska T, Kocic B, Stojcevska VP. Prevalence, attitudes and knowledge about HIV HBV and HCV infections among inmates in prisons Prilep and Bitola a pilot study. *Coll Antropol* 2014;38:417-422.
  24. Jack K, Linsley P, Thomson BJ, Irving WL. How do people in prison feel about opt-out hepatitis C virus testing? *J Viral Hepat* 2020;27:1003-1011.
  25. Flühmann P, Wassmer M, Schwendimann R. Structured information exchange on infectious diseases for prisoners. *J Correct Health Care* 2012;18:198-209.
  26. Arora S, Thornton K, Jenkusky SM, Parish B, Scaletti JV. Project ECHO: linking university specialists with rural and prison-based clinicians to improve care for people with chronic hepatitis C in New Mexico. *Public Health Rep* 2007;122(Suppl 2):74-77.
  27. Klein SJ, Wright LN, Birkhead GS. Et al. Promoting HCV treatment completion for prison inmates: New York State's hepatitis C continuity program. *Public Health Reports*. 2007; 122(Suppl 2):83-88.
  28. Martin CK, Hostetter JE, Hagan JJ. New opportunities for the management and therapy of hepatitis C in correctional settings. *Am J Public Health* 2010;100:13-17.
  29. Meroueh F. HCV elimination in prison is feasible: a French experience. Presented at WHO Regional Office for Europe international meeting on prisons and health in joint collaboration with Public Health England (PHE) and European Monitoring Centre for Drugs and Drug A. 2017. Dostupno na adresi: <https://justica.gov.pt/Portals/0/Programa%20do%20Encontro%20Internacional%20sobre%20a%20Saúde%20nas%20Prisões%20-%202011%20dez%202017.pdf?ver=2017-12-13-164252-827> Datum pristupa: 8.8.2023.
  30. Stöver H, Meroueh F, Marco A. et al. Offering HCV treatment to prisoners is an important opportunity: key principles based on policy and practice assessment in Europe. *BMC Public Health* 2019;19:30.

## Zadovoljstvo zdravstvenom skrbi liječnika opće i obiteljske medicine kod korisnika s kroničnim i akutnim bolestima

*Satisfaction of health care provided by general practice and family health services in users with chronic and acute diseases*

Mladen Mavar, Lucijana Rupić Krstić\*

---

### Sažetak

Jedan od načina mjerenja kvalitete pružene zdravstvene skrbi jest procjena zadovoljstva iz perspektive korisnika. Dosadašnja istraživanja pokazala su da ove procjene determinira veći broj različitih čimbenika, među kojima su i neke socio-demografske i osobne karakteristike korisnika. Međutim, efekti ovih čimbenika su često posredni, a njihovi međusobni odnosi isprepleteni. Stoga je cilj ovoga istraživanja bio ispitati zadovoljstvo korisnika pruženom zdravstvenom uslugom liječnika opće i obiteljske medicine kod kroničnih i akutnih bolesnika, vodeći računa o značajnim kovarijatama njihovih procjena.

U ispitivanju je sudjelovao 291 sudionik/korisnik opće i obiteljske medicine oba spola, prosječne dobi od 42,5 godine. Osim kratkog upitnika o glavnim socio-demografskim obilježjima i pitanjima vezanim uz razloge i učestalost posjeta liječniku, primijenjen je i međunarodno standardizirani mjerni instrument za procjenu kvalitete opće/obiteljske/primarne zaštite u Europi; EUROPEP upitnik.

Od ispitivanih karakteristika korisnika, značajnim kovarijatima procjene zadovoljstva zdravstvenom skrbi izdvojili su se dob, učestalost posjeta liječniku i postojanje kroničnog oboljenja. Pozitivnije procjene vezane su uz višu dob korisnika i učestalije posjete liječniku. Korisnici s kroničnim bolestima daju pozitivnije ocjene za sve ispitivane aspekte kvalitete zdravstvene skrbi od strane liječnika opće i obiteljske medicine. Međutim, ove razlike se ne mogu ciljano pripisati zdravstvenom statusu korisnika, već posrednom efektu dobi bolesnika, koji se pokazao ključnom determinantom procijenjenog zadovoljstva. Iznimka je poznavanje tegoba od strane liječnika, gdje efekt postojanja kronične bolesti i nakon kontrole kovarijata (dob i učestalost posjeta) ostaje i dalje značajan.

**Ključne riječi:** zadovoljstvo zdravstvenom skrbi, EUROPEP upitnik, korisnici usluga opće i obiteljske medicine

---

### Summary

One of the ways to measure the quality of the health care provided is to assess satisfaction from the user's perspective. Previous research has shown that these assessments are determined by a number of different factors, including some socio-demographic and personal characteristics of the users. However, the effects of these factors are often indirect, and their interrelationships are intertwined. Therefore, the goal of this research was to examine user satisfaction with the health services provided by general and family medicine doctors for chronic and acute patients, taking into account significant covariates in their assessments.

A total of 291 participants/users of general practice and family health services, of both genders, with an average age of 42.5 years, took part in the study. In addition to a brief questionnaire on the main socio-demographic characteristics and questions related to the reasons and frequency of visits to the doctor, an internationally standardized measurement instrument for assessing the quality of general/family/primary care in Europe, the EUROPEP questionnaire was applied.

---

\*Psihijatrijska bolnica Ugljan (doc.dr.sc. Mladen Mavar; Lucijana Rupić Krstić, mag.psych.)

Autor za dopisivanje / Author for Correspondence: Mladen Mavar, Psihijatrijska bolnica Ugljan, Otočkih dragovoljaca 42, 23 275 Ugljan E-mail: [mladen.mavar@gmail.com](mailto:mladen.mavar@gmail.com)

Primljeno/Received 2024-03-08; Ispravljeno/Revised 2024-04-11; Prihvaćeno/Accepted 2024-04-23

Among the user characteristics, age, frequency of doctor visits, and the presence of chronic illness emerged as significant covariates in the assessment of satisfaction with healthcare. Positive evaluations were associated with the higher age of users and more frequent visits to the doctor. Users with chronic illnesses gave more positive ratings for all aspects of the quality of healthcare. However, these differences cannot be attributed to the specific health status of the users but rather to the indirect effect of patient age, which proved to be a key determinant of perceived satisfaction. An exception is the knowledge of the complaints/health issues by the physician, where the effect of the presence of chronic illness remains significant even after controlling covariates (age and frequency of visits).

**Keywords:** satisfaction with healthcare, EUROPEP questionnaire, users of general and family health services

Med Jad 2024;54(2):85-94

## Uvod

Prvi korak na kojem se bolesnici susreću sa zdravstvenim sustavom je primarna zdravstvena zaštita (PZZ) koja se temelji na prihvaćanju bolesnika kao subjekta u središtu zanimanja. Utemeljena je kako bi omogućila zdravstvenim sustavima zadovoljenje zdravstvenih potreba, od promicanja zdravlja, prevencije bolesti, liječenja, rehabilitacije, do palijativne skrbi, te ih učinila dostupnim svakom pojedincu<sup>1</sup>. Stoga je očekivano da je procjena kvalitete zdravstvene skrbi iz perspektive bolesnika važan ishod i ključna komponenta kvalitete zdravstvene skrbi<sup>2</sup>. Procjena kvalitete zdravstvene skrbi temelji se na iskustvu bolesnika s brojnim elementima i procesima zdravstvene skrbi, kao što su npr. zakazivanje termina i duljina čekanja, interakcija s osobljem, komunikacija s liječnikom i drugo, a najčešće se iskazuje kao opis iskustva i prihvatljivosti doživljenog<sup>3</sup>. Premda je procjena kvalitete zdravstvene skrbi iz perspektive bolesnika sve češće zastupljena u mnogim istraživanjima, istraživači često ignoriraju da je korisnička evaluacija kontaminirana pristranim ocjenama<sup>4</sup>, kao na primjer razlike u očekivanjima i neke socio-demografske i osobne značajke bolesnika.

Od prepoznatih čimbenika koji su povezani s procjenama zdravstvene skrbi od strane bolesnika, u istraživanjima se najčešće spominju: etnička pripadnost i socioekonomski status<sup>5</sup>, te dob, spol, obrazovni status, zdravstveno stanje i prisutnost dugotrajnih psihofizičkih problema<sup>6</sup>. Međutim, dosadašnja istraživanja su često su referirala proturječne rezultate u pogledu veličine i smjera povezanosti između različitih mjera kvalitete zdravstvene skrbi i nekih karakteristika bolesnika. Ipak, dvije najdosljednije i najjače povezanosti koje se ističu su starost i zdravstveni status korisnika<sup>7</sup>. Rezultati dosadašnjih istraživanja uglavnom potvrđuju da stariji bolesnici procjenjuju zdravstvenu skrb kvalitetnijom i zadovoljniji su njome od mladih i srednjovječnih bolesnika, kao i da zdraviji bolesnici daju više procjene kvalitete zdravstvene skrbi<sup>8,9</sup>. Jaipaul i Rosenthal<sup>7</sup> su potvrdili da procjene rastu u

funkciji dobi, ali potom počinju padati oko 80 godina starosti. Također su utvrdili da su procjene bile veće kod bolesnika s boljim zdravstvenim stanjem, te su počele padati nakon 80 godina, dok je kod bolesnika s lošim zdravstvenim stanjem taj pad procjene kvalitete zabilježen oko 65. godine života. Međutim, rezultati istraživanja nisu sasvim konzistentni kada je u pitanju zdravstveni status bolesnika. Na primjer, Zapka i suradnici<sup>10</sup> su potvrdili da zdraviji osiguranici, te bolesnici s kroničnom bolešću, daju više procjene kvalitete i zadovoljniji su zdravstvenom skrbi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U načelu se može očekivati da će bolesnici s najlošijim zdravstvenim stanjem ili najvećom boli biti najmanje sposobni održati učinkovitu komunikaciju s medicinskim osobljem, ali će pritom dobiti najviše skrbi i pažnje. Ta dva aspekta djeluju u suprotnom smjeru na procjenu kvalitete skrbi. Nadalje, spomenuti efekti mogu se posredno smanjiti utjecajem dobi bolesnika, odnosno, stariji bolesnici općenito su skloniji izvijestiti o visokom zadovoljstvu, iako su lošijega zdravlja i imaju manju sposobnost brzog shvaćanja informacija.

Naposljedku treba reći da, iako su povezanosti između subjektivnih procjena kvalitete zdravstvene skrbi od strane korisnika i drugih objektivnijih pokazatelja kvalitete često niske (ali značajne), ipak imaju bitan praktičan značaj i upućuju na to da je kvalitetna zdravstvena skrb itekako povezana s dobrim iskustvom bolesnika<sup>11</sup>.

Budući da su se u dosadašnjim istraživanjima identificirali mnogi čimbenici koji utječu na zadovoljstvo bolesnika kvalitetom pružene zdravstvene skrbi, ali su se pritom rijetko ispitivali njihovi posredni učinci, cilj ovoga istraživanja je bio ispitati zadovoljstvo korisnika zdravstvenom skrbi liječnika opće i obiteljske medicine s naglaskom na razlike između bolesnika s kroničnim i akutnim oboljenjima, te vodeći računa o značajnim korelatima njihovih procjena.

## Ispitanici i postupci

U ispitivanju je sudjelovao 291 sudionik, odnosno korisnik primarne zdravstvene zaštite u Hrvatskoj

(većinom s područja Zadarske i Šibensko – kninske županije). Pritom je bilo obuhvaćeno 152 žene i 139 muškaraca u dobnom rasponu od 18-85 godina (prosječna dob iznosila je 42,5 godina). Uzorak sudionika bio je prigodan, a samo istraživanje je bilo anonimnog karaktera i utemeljeno na dobrovoljnoj bazi sudjelovanja. Naime, upitnike su popunjavali oni korisnici primarne zdravstvene zaštite koji su se zatekli u čekaonici ambulante u vrijeme prikupljanja podataka i oni koji su pristali sudjelovati u istraživanju. Svakom sudioniku je usmeno objašnjena svrha istraživanja, a u slučaju potrebe, anketar je pomogao pojasniti uputu i/ili način odgovaranja. Prije početka terenskog dijela istraživanja (prikupljanje podataka), pravodobno su informirani ravnatelji domova zdravlja, kako bi se upoznali s namjerama i ciljevima istraživanja, te im je dostavljena i suglasnost Etičkog povjerenstva Psihijatrijske bolnice Ugljan (Klasa 029-01/23-1/1, Ur. Broj 2198-13-01).

#### *Mjerni instrumenti*

##### *Krati upitnik socio-demografskih pitanja za korisnike zdravstvene zaštite*

U Upitniku su se nalazila pitanja o spolu i dobi bolesnika, postojanju kroničnog oboljenja (DA ili NE, uz dopunu o kojoj je bolesti riječ), te učestalosti posjeta obiteljskom liječniku (tri kategorije odgovora; redovito, jednom do više puta godišnje i vrlo rijetko). Dodatno pitanje odnosilo se na korisnikovu procjenu o tome koliko dobro liječnik poznaje njihove tegobe (na skali od 5 stupnjeva, od 1-nimalo do 5- u potpunosti).

##### *Upitnik EUROPEP*

EUROPEP je međunarodno standardizirani mjerni instrument za procjenu kvalitete opće/obiteljske/primarne zaštite u Europi, autora Grola i Wensinga<sup>12</sup>. Prvenstveno je osmišljen u svrhu omogućavanja međunarodne usporedbe ishoda opće zdravstvene skrbi u Europi, a do sada je korišten u mnogim lokalnim, regionalnim i nacionalnim istraživačkim i stručnim projektima. Na području Hrvatske korištene su njegove različite verzije koje su se razlikovale u broju čestica i načinu odgovaranja<sup>13</sup>, a od 2011. godine hrvatski prijevod izvornika je dostupan u Priručniku o standardima kvalitete zdravstvene zaštite i načinu njihove primjene koji je izdala Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu. Upitnik se sastoji od 23 čestice kojima se na skali od 5 stupnjeva (od 1-nisam zadovoljan do 5–jako sam zadovoljan) procjenjuje kvaliteta pružene

zdravstvene usluge. Česticama se procjenjuju različiti aspekti zdravstvene skrbi, kao što su medicinska skrb, odnos i komunikacija, informacije i podrška, kontinuitet i suradnja, pristup i sadržaji. Dosadašnja istraživanja (u Italiji, Norveškoj i Bugarskoj) ukazala su na dvofaktorsku strukturu Upitnika, odnosno postojanje dviju latentnih dimenzija/faktora koji se mjere ovim instrumentom, a autori ih najčešće definiraju kao „kliničko postupanje“ i „organizacija skrbi“<sup>14,15,16</sup>.

Kako bi se provjerilo opravdavaju li dobiveni rezultati uporabu Upitnika kao dvofaktorske mjere primarne zdravstvene skrbi, provedena je konfirmatorna faktorska analiza u programu JASP (Version 0.18.3), uz korištenje metode procjene maksimalne vjerojatnosti. Pristajanje pretpostavljenog modela prikupljenim podacima procijenjeno je pomoću mjera pristajanja koje se u recentno vrijeme najčešće uzimaju u obzir: CFI (*engl. comparative fit index*), TLI (*engl. Tucker-Lewis indeks*), RMSEA (*engl. root mean square error of approximation*) i SRMR (*engl. standardized root mean square*). Pritom vrijednosti CFI i TLI veće od ,90 upućuju na prihvatljivo slaganje modela podacima<sup>17</sup>, a preko 0,95 vrlo dobro; vrijednosti RMSEA koje se kreću između ,05 i ,08 ukazuju na prihvatljivo slaganje, a one koje su niže od ,05 na vrlo dobro slaganje modela podacima<sup>18</sup>, te vrijednosti SRMR koje su manje od ,08 smatraju se prihvatljivim i ukazuju na dobro slaganje modela podacima.<sup>19</sup> Dodatno, omjer  $\chi^2/df$  upućuje na to da se svaka vrijednost manja od 5 može smatrati prihvatljivim pristajanjem modela podacima<sup>19</sup>, a manja od 3 vrlo dobrim pristajanjem. Ova analiza provedena je na nešto većem uzorku ispitanika (N=377), odnosno dio sudionika je u glavnim analizama ekstrahirani jer je riječ o korisnicima zdravstvene skrbi u Bosni i Hercegovini.

Nakon provedene analize dobivene vrijednosti različitih mjera pristajanja na dvofaktorski model bile su:  $CFI=,903$ ,  $TLI=,880$ ,  $SRMR=,052$ ,  $RMSEA=,081$  i  $\chi^2/df=3,47$ . S obzirom na ove vrijednosti, može se zaključiti da je konfirmatornom faktorskom analizom dobiveno prihvatljivo slaganje dvofaktorskog modela s podacima (sve mjere pristajanja osim nešto nižeg TLI indeksa), a u skladu sa strukturom koju sugeriraju dosadašnja istraživanja. Naime, ovim Upitnikom se procjenjuje zadovoljstvo korisnika kvalitetom primarne zdravstvene zaštite na dvije temeljne dimenzije/faktora koji su interpretirani kao „kliničko postupanje“ i „organizacija skrbi“. Oba faktora pokazuju zadovoljavajuću pouzdanost tipa unutarnje konzistencije („kliničko postupanje“  $\omega=0,945$ ,  $\alpha=0,947$ ; „organizacija skrbi“  $\omega=0,856$ ,  $\alpha=0,830$ ).

Prvi faktor „kliničko postupanje“ obuhvaća 17

čestica, a sadržajno obuhvaća čestice koje se odnose na tipična ponašanja liječnika u kliničkoj praksi, kao što su osiguravanje dovoljno vremena za razgovor s bolesnikom, zanimanje za osobne probleme bolesnika, olakšavanje pri iznošenju tegoba bolesnika, uključivanje bolesnika u donošenje odluka vezanih za njihovo zdravlje, čuvanje povjerljivosti, točnosti dolaska na posao i druge relevantne osobine liječnika. Drugi faktor „organizacija skrbi“ sadrži 6 čestica, a sadržajno podrazumijeva mogućnost dobivanja termina za pregled u vrijeme kada to odgovara bolesniku, duljinu vremena provedenog u čekaonici ambulante, dobivanje telefonske veze s ambulantom i drugo. Ukupni rezultati na ovim zbirnim mjerama su izračunati kao prosjeci procjena na pripadajućim česticama koje saturira pojedini faktor. Korelacija među faktorima iznosi  $r=0,64$  ( $p<0,01$ ), što upućuje na to da bi se i ukupni rezultat na Upitniku (prosjeak ili zbroj svih čestica) mogao koristiti kao prihvatljiva mjera procjene kvalitete pružene zdravstvene skrbi.

## Rezultati

Budući da je glavni cilj ovoga istraživanja vezan uz potencijalne razlike u subjektivnim procjenama zadovoljstva zdravstvenom skrbi između kroničnih i akutnih bolesnika, kao i njihovih mogućih korelata, u prvom dijelu statističke obrade podataka izračunati su osnovni deskriptivni parametri za svaku česticu Upitnika na ukupnom uzorku, te posebno za sudionike sa i bez kroničnih oboljenja (Tablica 1.). Pritom se zabilježilo 83 korisnika koji navode postojanje kronične/ih bolesti od kojih su najčešće zastupljene bile dijabetes, visoki krvni tlak, astma, gastritis, te artritis i druge reumatske bolesti.

U daljnjim analizama izračunate su korelacije između ispitivanih varijabli, te su prikazani i osnovni deskriptivni parametri za pojedine varijable (Tablica 2.).

Tablica 1. Osnovni deskriptivni parametri čestica EUROPEP upitnika kod kroničnih i akutnih bolesnika  
Table 1 Basic descriptive parameters of EUROPEP questionnaire items in chronic and acute patients

Čestice/Items	M (ukupno/ total)	M (akutni/ acute)	M (kronični/ chronic)	SD (ukupno/ total)	SD (akutni/ acute)	SD (kronični/ chronic)
<b>Faktor 1./Factor 1</b>						
<b>Kliničko postupanje/Clinical care</b>						
<b>Kako procjenjujete slijedeće čestice</b>						
<b>How do you evaluate the following particles</b>						
1. Osiguranje dovoljno vremena za razgovor s liječnikom/Making you feel you had time during consultations	4,07	3,98	4,28	0,94	0,96	0,86
2. Pokazano zanimanje za Vaše osobne probleme/Showing interest in your personal situation	4,04	3,94	4,28	0,93	0,94	0,86
3. Olakšavanje i pomaganje u iznošenju Vaših tegoba/Making it easy for you to tell your problems	4,08	4,00	4,28	0,89	0,90	0,83
4. Uključivanje Vas u donošenje odluka vezanih za Vaše zdravlje/Involving you in deciding on your medical care	3,92	3,85	4,10	0,99	1,01	0,95
5. Slušanje onoga što govorite/Listening to you	4,21	4,13	4,40	0,87	0,88	0,83
6. Čuvanje povjerljivosti Vaših osobnih podataka dobivenih u razgovoru i/ili podataka iz Vašeg zdravstvenog kartona/Keeping your medical records and data confidential	4,60	4,54	4,73	0,69	0,71	0,63
7. Brzina olakšavanja Vaših tegoba (simptoma Vaše bolesti)/Quick relief of your disease symptoms	4,12	4,10	4,18	0,82	0,81	0,86
8. Pomaganje da se bolje osjećate na način da lakše obavljate dnevne aktivnosti/Helping you to feel well so that you can perform your normal daily activities	4,10	4,09	4,13	0,83	0,82	0,85
9. Točnost dolaska na posao i/ili pridržavanje radnog vremena/Accuracy in arriving at work and/or adherence to working hours	4,30	4,23	4,46	1,00	1,02	0,91
10. Način medicinskog pregleda/ Manner of physical examination	4,20	4,10	4,46	0,94	0,97	0,79

Čestice/Items	M	M	M	SD	SD	SD
	(ukupno/ total)	(akutni/ acute)	(kronični/ chronic)	(ukupno/ total)	(akutni/ acute)	(kronični/ chronic)
11. Ponuda zdravstveno- preventivnih usluga (sistematski pregledi, provjera zdravstvenog stanja i kada niste bolesni, cijepljenje)/ <i>Offering you services for preventing diseases</i>	3,76	3,64	4,06	1,14	1,15	1,06
12. Objašnjenja razloga za tražene pretrage i planirani način liječenja/ <i>Explaining the purpose of tests and treatments</i>	4,11	4,01	4,37	0,93	0,97	0,78
13. Informiranje o svemu što ste htjeli znati o svojim simptomima i bolestima/ <i>Telling you what you wanted to know about your symptoms and/or illness</i>	4,11	4,00	4,39	0,97	0,99	0,85
14. Osiguranje pomoći u savladavanju emocionalnih problema vezanih za Vaše zdravstveno stanje/ <i>Help in dealing with emotional problems related to your health status</i>	3,87	3,78	4,08	1,05	1,05	1,01
15. Pružanje pomoći u razumijevanju važnosti poštivanja savjeta i uputa liječnika (liječnice)/ <i>Helping you understand the importance of following the physician's advice</i>	4,15	4,08	4,35	0,88	0,87	0,89
16. Poznavanje onoga što je učinjeno ili rečeno tijekom prethodnih kontakata/ <i>Knowing what was said or done during previous contacts</i>	4,18	4,12	4,34	0,88	0,90	0,82
17. Dobiveno objašnjenja i priprema za ono što možete očekivati od specijalističkog pregleda ili bolničkog liječenja/ <i>Preparing you for what to expect from a specialist or hospital care</i>	4,05	3,97	4,27	0,94	0,96	0,87
<b>Factor 2./Faktor 2</b>						
<b>Organizacija skrbi/Care organization</b>						
18. Spremnost osoblja ambulante (osim liječnika/liječnice) na pomoć/ <i>The readiness of staff (other than the physician)</i>	4,32	4,28	4,43	0,87	0,92	0,72
19. Dobivanje termina za pregled u vrijeme koje je Vama odgovaralo/ <i>Getting an appointment to suit you</i>	3,77	3,77	3,76	1,12	1,17	0,99
20. Dobivanje telefonske veze s ambulantom/ <i>Getting through the practice on the phone</i>	3,71	3,63	3,92	1,13	1,18	0,97
21. Mogućnost razgovora s liječnikom/ liječnicom putem telefona/ <i>Being able to speak to the general practitioner on the telephone</i>	3,76	3,68	3,98	1,14	1,19	0,98
22. Duljina vremena čekanja na pregled provedenog u čekaonici ambulante/ <i>Waiting time in the waiting room</i>	3,21	3,16	3,33	1,01	1,03	0,94
23. Osiguranje brze usluge u slučaju hitnih zdravstvenih problema/ <i>Providing quick services for urgent health problems</i>	4,19	4,16	4,25	0,90	0,91	0,88
M-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija <i>M-arithmetic mean, SD-standard deviation</i>						

Iz dobivenih koeficijenta korelacije može se primijetiti da spol korisnika ne igra značajnu ulogu kada su u pitanju različiti aspekti procjene kvalitete zdravstvene skrbi kod liječnika opće i obiteljske medicine. S druge strane, dob se pokazala značajnim korelatom ovih procjena, kao i učestalosti posjeta liječniku, te postojanje kroničnih oboljenja, što se moglo i očekivati. Naime, stariji korisnici češće oboljevaju od kroničnih bolesti, češće posjećuju liječnika, ali je i njihova percepcija kvalitete pružene skrbi pozitivnija. Nadalje, učestalost posjeta liječniku se logično pokazala i značajnim korelatom procjene

poznavanja tegoba od strane liječnika. Stoga je u daljnjim analizama varijance, pri provjeri razlika u procjenama korisnika sa i bez kroničnih oboljenja, bilo nužno dob i učestalost posjeta liječniku tretirati kao moguće značajne kovarijate spomenutih razlika.

Analiza razlika u procjeni poznavanja tegoba od strane liječnika između korisnika s kroničnim i akutnim bolestima (jednosmjerna analiza varijance - ANOVA) pokazala je da postoje značajne razlike (Tablica 3). Kronični bolesnici procjenjuju da liječnik bolje poznaje njihove tegobe, što se moglo i očekivati. Međutim, zanimljivo je napomenuti da

ovaj efekt ostaje i dalje značajan kada se kao kovarijati tretiraju dob i učestalost posjeta liječniku (analiza kovarijance - ANCOVA). Naime, učestalost posjeta nije se pokazala značajnom kovarijatom, dok dob korisnika usluga jest. Iako je dob korisnika značajno smanjila efekt razlika između kroničnih i

akutnih bolesnika, on je ostao značajan na statističkoj razini manjoj od 1%. Dakle, može se zaključiti kako kronični bolesnici procjenjuju u ovom aspektu svoga liječnika/-icu pozitivnije nego akutni, i to bez obzira na njihovu dob i učestalost posjeta liječniku.

Tablica 2. Osnovni deskriptivni parametri i korelacije između ispitivanih varijabli  
 Table 2 Basic descriptive parameters and correlations between the examined variables

Varijable	N	M	SD	Spol/ Gender	Dob/ Age	Kronična bolest/ Chronic diseases	Učestalost posjeta/ Frequency of visits	Poznavanje tegoba/ Knowledge of the complaints	Kliničko postupanje/ Clinical care
Spol/ Gender	Muškarci/ Male=139 Žene/ Female=152	-	-	1,00					
Dob/Age	291	44,83	15,67	0,01	1,00				
Kronična bolest/ Chronic disease	DA/YES=83 NE/NO=208	-	-	0,05	0,50**	1,00			
Učestalost posjeta/ Frequency of visits	291	3,02	1,97	-0,01	-0,07	0,02	1,00		
Poznavanje tegoba/ Knowledge of complaints	291	3,70	1,00	0,02	0,26**	0,25**	0,15*	1,00	
Kliničko postupanje/ Clinical care	291	4,11	0,74	0,08	0,28**	0,17**	0,09	0,58**	1,00
Organizacija skrbi/ Care organizatio	291	3,83	0,77	0,06	0,23**	0,10	0,02	0,28**	0,64**

p(r)<0,01\*\* p(r)<0,05

N- broj ispitanika, M-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija  
 N- Number of subjects, M-arithmetic mean, SD-standard deviation

Tablica 3. Efekti prisutnosti kroničnih oboljenja korisnika na procjenu poznavanja tegoba od strane liječnika  
 Table 3 The effects of the presence of chronic diseases on the assessment of the knowledge of the complaints by the doctor

ANOVA	N	M	SD	F	df	p(F)
Akutni/Acute	208	3,54	1,01	20,014	1/289	<0,001**
Kronični/Chronic	83	4,11	0,86			
ANCOVA						
Dob/Age				7,20	1/287	0,007**
Učestalost posjeta/ Frequency of visits				0,051	1/287	0,821
Akutni-kronični/ Acute-Chronic				6,48	1/287	0,011**

p(F)<0,01\*\* p(F)<0,05

N- broj ispitanika, M-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija, F-omjer, df- stupanj slobode  
 N- Number of subjects, M-arithmetic mean, SD-standard deviation, F-ratio, df-degree of freedom

Kada je riječ o procjeni kvalitete skrbi na prvom faktoru „kliničko postupanje“, ANOVA je pokazala da postoje značajne razlike između korisnika sa i bez kroničnih oboljenja. Pozitivnije mišljenje o radu liječnika/-ice imaju korisnici s kroničnim bolestima. Međutim, kada se kao kovarijat tretira dob korisnika, ovaj efekt prestaje biti značajan i u potpunosti se gubi (Tablica 4.). To znači da se opažene pozitivnije ocjene mogu pripisati isključivo starosti korisnika, a ne postojanju kroničnih bolesti kod istih. Stariji korisnici općenito daju pozitivnije ocjene o svim

aspektima kvalitete pružene zdravstvene skrbi bez obzira na specifičnosti njihova zdravstvenog statusa.

Nadalje, kada je riječ o razlikama u procjeni onih elemenata zdravstvene skrbi koji se odnose na organizaciju skrbi između korisnika sa i bez kroničnih bolesti, nisu dobivene nikakve značajne razlike (Tablica 5). Iako se i u ovom slučaju dob pokazala značajnom kovarijatom (smanjuje se efekt postojanja kroničnih oboljenja na zavisnu varijablu), kontrolom njezinih efekata ipak se ne mijenja zaključni ishod analize.

Tablica 4. Efekti prisutnosti kroničnih oboljenja korisnika na procjenu kvalitete kliničkog postupanja  
Table 4 The effects of the presence of chronic diseases on the assessment of the clinical care quality

ANOVA	N	M	SD	F	df	p(F)
Akutni/Acute	208	4,03	0,74	8,182	1/289	<0,01**
Kronični/Chronic	83	4,30	0,73			
ANCOVA						
Dob/Age				18,67	1/287	<0,001**
Akutni-kronični/Acute-Chronic				0,205	1/287	0,650

p(F)<0,01\*\* p(F)<0,05

N- broj ispitanika, M-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija, F-omjer, df- stupanj slobode

N- Number of subjects, M-arithmetic mean, SD-standard deviation, F-ratio, df-degree of freedom

Tablica 5. Efekti prisutnosti kroničnih oboljenja korisnika na procjenu kvalitete organizacije skrbi  
Table 5 The effects of the presence of chronic diseases on the assessment of the organization of care quality

ANOVA	N	M	SD	F	df	p(F)
Akutni/Acute	208	3,78	0,77	2,664	1/289	0,103
Kronični/Chronic	83	3,94	0,81			
ANCOVA						
Dob/Age				13,07	1/287	<0,001**
Akutni-kronični/Acute-Chronic				0,142	1/287	0,706

p(F)<0,01\*\* p(F)<0,05

N- broj ispitanika, M-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija, F-omjer, df- stupanj slobode

N- number of subjects, M-arithmetic mean, SD-standard deviation, F-ratio, df-degree of freedom

## Rasprava

Iako je riječ o subjektivnoj kategoriji mjerenoj različitim vrstama procjena i samoprocjena, jedan od bitnih pokazatelja kvalitete rada u zdravstvenoj domeni jest zadovoljstvo osiguranika/korisnika. Na kvalitetu zdravstvene skrbi ne utječe samo kvaliteta rada pojedinog liječnika, već i kvaliteta organizacije zdravstvenog sustava u cjelini, a zadovoljstvo bolesnika je rezultat tih čimbenika.<sup>20</sup> Stoga je za sustavno praćenje kvalitete rada zdravstvenog sustava, osim različitih medicinskih, ekonomskih i društvenih mjera, svakako potrebno uvažiti i gledišta bolesnika.

Rezultati ovoga istraživanja prvenstveno su

pokazali da korisnici zdravstvene skrbi liječnika opće i obiteljske medicine daju relativno visoke i zadovoljavajuće ocjene za većinu aspekata kvalitete koju su procjenjivali. Procjene korisnika uglavnom su dosta visoke na većini čestica (veće od 4), a osobito na onima koje saturira faktor „kliničko postupanje“, dok su na faktoru „organizacija skrbi“ procjene nešto niže. Pritom se najviše ocjene odnose na čuvanje povjerljivosti osobnih podataka, a zatim na pridržavanje radnog vremena i način pregleda. Najniže ocjene vežu se uz duljinu čekanja na pregled u čekaonici. To je u skladu sa sličnim istraživanjima na području RH<sup>22,23</sup> kod kojih se pokazalo da su, bez obzira na način odgovaranja sudionika i korištene mjerne instrumente, uglavnom dobivene negativno

asimetrične distribucije (sklonost višim procjenama). Nadalje, procjene akutnih i kroničnih bolesnika prilično se poklapaju po pojedinim česticama Upitnika, ali korisnici s kroničnim oboljenjima daju na gotovo svim česticama pozitivnije ocjene, što je u skladu s rezultatima nekih dosadašnjih studija<sup>10</sup>. Disproporcije između procjena akutnih i kroničnih bolesnika znatno su veće kada je u pitanju prosudba na faktor vezan uz kliničko postupanje liječnika, nego kada je riječ o organizaciji skrbi, što se potvrdilo i ANOVOM koja je pokazala da opažene razlike na ovom faktoru nisu statistički značajne.

Osim postojanja kroničnih oboljenja, kao značajni korelati korisničkih procjena različitih aspekata kvalitete zdravstvene skrbi pokazali su se dob i učestalost posjeta liječniku, dok spol korisnika nije imao značajnu ulogu. Provjerama razlika između procjena korisnika sa i bez kroničnih oboljenja, a vodeći računa o ovim korelatima (ANCOVA), pokazalo se da učestalost posjeta nema značajnu ulogu u visini ovih procjena, ali je s druge strane, starost bolesnika prepoznata kao ključna medijacijska varijabla. Dakle, dob korisnika pokazala se kao najrelevantnija varijabla koja determinira procjene bolesnika vezane za različite aspekte kvalitete zdravstvene skrbi. Neki autori<sup>8,21</sup> navode da drugačiji zdravstveni status, prije svega postojanje kroničnih oboljenja, ali i učestali posjeti liječniku kod starijih bolesnika, mogu značiti da ova skupina korisnika ima veće kontakte s primarnom zdravstvenom zaštitom, te postoji veća šansa da usluga na njih djeluje pozitivno, odnosno veća je šansa da liječnik i sustav zdravstvene zaštite na njih ostave bolji dojam. Međutim, nije posve jasno koji od navedenih faktora ima veću ulogu u ovim procjenama. Inspekcijom korelacijskog dijagrama između dobi sudionika i ukupnog rezultata na EUROPEP upitniku, primijećeno je kako odnos između dobi sudionika i procjene kvalitete zdravstvene skrbi nije posve linearan. Najveći dio ispodprosječnih procjena nalazimo kod sudionika u dobi od 20 do 50 godina, a najviše ocjene daju korisnici između 50 i 70 godina. Kod korisnika iznad 70 godina opet dolazi do blažeg pada, odnosno nešto negativnijih procjena kvalitete pružene skrbi, što je u skladu s nalazima nekih sličnih istraživanja<sup>7</sup>. Ovaj efekt dobi korisnika na procjene kvalitete zdravstvene skrbi pokazao se najkonzistentnijim i u mnogim drugim istraživanjima, te vjerojatno postoji više čimbenika koji objašnjavaju takav odnos. Većina autora drži da su neovisno o stvarnoj skrbi, stariji bolesnici općenito pomirljiviji, tolerantniji i manje skloni davanju negativnih prosudbi u odnosu na mlađe bolesnike. Isto se odnosi na njihove prosudbe i u drugim domenama svakodnevnog života. S druge strane, pokazalo se da mlađi bolkesnici imaju

drugačije prioritete od starijih s obzirom na uključenost u odluke ili pružanje medicinske brige<sup>12</sup> i općenito su skloniji kritici. Na kraju treba napomenuti da je moguće djelovanje i drugih čimbenika koji nisu bili kontrolirani u ovom istraživanju, kao što su npr. razina obrazovanja, visina prihoda, korištenje novih tehnologija u traženju informacija iz medicinske domene, a koji se više pripisuje mlađim sudionicima i slično.

## Zaključak

U ovom istraživanju su se, kao značajne determinante procjene zadovoljstva zdravstvenom skrbi od strane korisnika, izdvojili dob, učestalost posjeta liječniku i postojanje kroničnog oboljenja. Pozitivnije procjene u relaciji su s većom starošću korisnika, učestalijim posjetima liječniku i postojanjem kroničnih oboljenja. Međutim, razlike u procjenama između kroničnih i akutnih bolesnika ne mogu se neposredno pripisati zdravstvenom statusu korisnika, već posrednom efektu dobi bolesnika koja se pokazala najvažnijim čimbenikom procijenjenog zadovoljstva. Stoga bi se prilikom analize subjektivnih procjena korisnika s ciljem poboljšanja kvalitete pružanja zdravstvenih usluga liječnika opće i obiteljske medicine, svakako trebalo voditi računa o prepoznatim korelatima ovih procjena koje mogu prikriti stvarnu sliku rada pojedinog liječnika i sustava u cjelini. Osim što rezultati ovoga istraživanja ukazuju na one elemente zdravstvene usluge koje treba osuvremeniti i poboljšati, dodatno doprinose i razumijevanju složenih odnosa između različitih organizacijskih, društvenih i individualnih čimbenika koji utječu na doživljaj zadovoljstva pruženom skrbi i potrebu za istom.

## Literatura

1. Cueto M. The origins of primary health care and selective primary health care. *Am J Public Health* 2004;94:1864–1874.
2. Rahmqvist M, Bara AC. Patient characteristics and quality dimensions related to patient satisfaction. *Int J Qual Health Care* 2010;22: 86-92
3. Bower P, Roland M, Campbell J, Mead N. Setting standards based on patients' views on access and continuity: secondary analysis of data from the general practice assessment survey. *BMJ*. 2003;326:258.
4. Salisbury AC, Alexander KP, Reid KJ, et al. Incidence, correlates, and outcomes of acute, hospital-acquired anemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:337–346.
5. Paddison C, Elliott M, Parker R. et al. Should measures of patient experience in primary care be adjusted for case mix? Evidence from the English General Practice

- Patient Survey. *BMJ Qual Saf* 2012;. 21:634-640.
6. Abel GA, Saunders CL, Lyrtzopoulos G. Cancer patient experience, hospital performance and case mix: evidence from England. *Future Oncol* 2013; 10:1589-1598.
  7. Jaipaul CK, Rosenthal GE. Are older patients more satisfied with hospital care than younger patients? *J Gen Intern Med* 2003;18:23-30.
  8. Tucker JL, Kelley VA. The influence of patient sociodemographic characteristics on patient satisfaction. *Mil Med* 2000;165:72-6.
  9. Babić-Banaszak A, Kovačić L, Mastilica M, Babić S, Ivanković D, Budak A. The Croatian Health Survey – Patient's Satisfaction with Medical Service in Primary Health Care in Croatia. *Coll Antropol* 2001;25:449-458.
  10. Zapka JG, Palmer RH, Hargraves JL, Nerenz D, Fraizer HS, Warner CK. Relationships of patient satisfaction with experience of system performance and health status. *J Ambul Care Manage* 1995; 18:78-83.
  11. Zolnierok KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care* 2009;4:826-34.
  12. Grol R, Wensing M. Patients evaluate general/family practice: The EUROPEP instrument. University Medical Centre, 2000.
  13. Mazzi B, Krčma N, Gržalja N. i sur. Mišljenje pacijenata o našem radu element u procjeni kvalitete (Patient Opinion about Ours Work Part of Quality Evaluation). *Hrvatski Časopis za Javno Zdravstvo* 2007;3:1-14.
  14. Milano M, Mola E, Collecchia G. et al. Validation of the Italian version of the EUROPEP instrument for patient evaluation of general practice care. *Eur J Gen Pract* 2007;13:92-94.
  15. Bjertnaes OA, Lyngstad I, Malterud K, Garratt A. The Norwegian EUROPEP questionnaire for patient evaluation of general practice: data quality, reliability and construct validity. *Fam Pract* 2011;28:342-349.
  16. Dimova R, Stoyanova R, Keskinova D. The EUROPEP questionnaire for patient's evaluation of general practice care: Bulgarian experience. *Croat Med J* 2017;5:63-74.
  17. Hu LT, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Modeling* 1999;6:1-55.
  18. McDonald RP, Ho MHR. Principles and practice in reporting structural equation analyses. *Psychol Methods* 2002;7:64-82.
  19. Marsh HW, Hau K-T, Grayson D. Goodness of fit in structural equation models. In: Maydeu-Olivares A, McArdle JJ, eds. *Contemporary Psychometrics: A Festschrift for Roderick P. McDonald*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 2005:275-340.
  20. Zbodulja I. Analiza kvalitete rada obiteljske medicine na realnom primjeru. [završni rad]. Sveučilište Sjever, 2019; 34.
  21. Campbell JL, Ramsay J, Green J. Age, gender, socioeconomic, and ethnic differences in patients' assessments of primary health care. *Qual Health Care* 2001;10:90-95.
  22. Stanić A, Stevanović R, Pristaš I. i sur. Djelatnost obiteljske medicine u Hrvatskoj – kvaliteta mjerena subjektivnim zadovoljstvom korisnika. *Medicus* 2007;16:111-119.
  23. Ozretić Došen Đ, Škare T, Škare V. Mjerenje kvalitete usluge primarne zdravstvene zaštite SERVQUAL instrumentom. *Rev soc pol* 2010;17:27-44.



## Utjecaj pandemije COVID – 19 na kvalitetu života studenata medicine

### *Impact of COVID – 19 pandemic on the quality of life of medical students*

Tonći Mašina, Marjeta Majer, Milan Milošević, Maja Vidaković\*

---

#### Sažetak

**Uvod:** U dostupnoj literaturi populacija studenata izdvaja se iz opće populacije kao zasebna s uočenom nižom razinom kvalitete života u odnosu na opću populaciju. Studije prije pandemije pokazuju da studenti, a poglavito studenti medicine, prijavljuju nižu kvalitetu života tijekom pandemije. Pandemija COVID-19 utjecala je na sve aspekte života, uključujući i kvalitetu života. Cilj ovoga istraživanja bio je procijeniti kvalitetu života studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu tijekom pandemije COVID-19.

**Ispitanici i metode:** Uzorak ispitanika u ovom istraživanju činilo je 404 studenata medicine (34,4% mladića i 65,6% djevojaka) sa Sveučilišta u Zagrebu, akademske godine 2019./2020. Studenti su ispunili demografski upitnik, upitnik Svjetske zdravstvene organizacije o kvaliteti života-kratka verzija (WHOQOL-BREF) i dodatni upitnik o COVID-19.

**Rezultati:** Studenti medicine, u procjeni kvalitete života, najviše vrijednosti iskazali su u okolišnoj domeni ( $75,97 \pm 15,10$ ), tjelesnoj ( $69,18 \pm 17,79$ ), društvenoj ( $66,46 \pm 21,15$ ), te u psihološkoj domeni ( $63,11 \pm 20,06$ ). Multivarijatna regresijska analiza izdvojila je ženski spol ( $\beta = -2,213$ ,  $p < 0,001$ ) i osjećaj zabrinutosti nakon porasta pandemije COVID-19 ( $\beta = -2,306$ ,  $p = 0,022$ ) kao prediktore lošijeg tjelesnog funkcioniranja. Nasuprot tome, prediktori boljeg tjelesnog funkcioniranja bili su viša godina studija ( $\beta = 0,162$ ,  $p < 0,001$ ) i bolja akademska postignuća ( $\beta = 0,384$ ,  $p < 0,001$ ).

**Zaključak:** Rezultati pokazuju da su studenti medicine procijenili svoju kvalitetu života na početku pandemije COVID-19 dobrom u sve četiri domene. Utjecaj ženskoga spola i više godine studija na tjelesnu i psihološku domenu kvalitete života, upućuju na potrebu razvoja intervencije u specifičnim dijelovima studentske populacije.

**Ključne riječi:** Kvaliteta života, studenti medicine, pandemija COVID-19

---

#### Summary

**Introduction:** Considering the quality of life, it has been found that students stand out from the general population as a separate population, with an observed lower level of quality of life compared to the general population, especially medical students. The COVID-19 pandemic affected all aspects of life, including the quality of life. The aim of this study was to estimate the quality of life of medical students of the University of Zagreb during the COVID-19 pandemic.

**Method and materials:** The sample of respondents in this study consists of 404 medical students (34.4% males) from the University of Zagreb, in the academic year 2019/2020. The students filled out a demographic questionnaire, the World Health Organization Quality of Life Questionnaire-Short Version (WHOQOL-BREF), and an additional questionnaire about COVID-19.

**Results:** Medical students, in assessing the quality of life, achieved the highest values in the environmental domain ( $75.97 \pm 15.10$ ), followed by the physical domain ( $69.18 \pm 17.79$ ), the social domain ( $66.46 \pm 21.15$ ) and the psychological domain ( $63.11 \pm 20.06$ ). Multivariate regression analysis singled out women ( $\beta = -2.213$ ,  $P < 0.001$ ), and the feeling of concern after the escalation of the COVID-19 pandemic ( $\beta = -2.306$ ,  $P = 0.022$ ) as predictors of poorer physical functioning. In contrast, predictors of better physical

---

\* Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (dr.sc. Tonći Mašina, prof.cin.; doc.dr.sc. Marjeta Majer, dr.med.; izv.prof.dr.sc. Milan Milošević, dr.med.); Allianz Hrvatska d.d. Zagreb, Hrvatska (Maja Vidaković);

Adresa za dopisivanje / Address for correspondence: dr.sc. Tonći Mašina, prof.cin., v. predavač, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 2, 10 000 Zagreb, Hrvatska E-mail: tonci.masina@mef.hr

Primljeno/Received 2023-11-21; Ispravljeno/Revised 2024-03-04; Prihvaćeno/Accepted 2024-03-18

functioning were higher years of study ( $\beta=0.162$ ,  $p<0.001$ ) and better academic achievements ( $\beta=0.384$ ,  $P<0.001$ ).

**Conclusion:** The results showed that medical students at the beginning of the COVID-19 pandemic reported their quality of life as good in all four domains. The influence of the female gender and higher study years on the physical and psychological domains of quality of life point to the need for the development of interventions in specific parts of the student population.

**Key words:** Medical students, quality of life, COVID-19 pandemic

*Med Jad 2024;54(2):95-104*

## Uvod

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji kvaliteta života definirana je kao osobna percepcija vlastitog načina života u kontekstu kulture, sustava vrijednosti, težnji, izgleda za budućnost, standarda i interesa.<sup>1</sup> Brojna istraživanja uglavnom analiziraju promjene kvalitete života u bolesnika s različitim kroničnim bolestima, ali kvaliteta života se jednako tako može procjenjivati i u zdravim populacijama. U dostupnoj literaturi koja analizira kvalitetu života u zdravoj populaciji, studentska populacija izdvaja se iz opće populacije kao zasebna populacija<sup>2</sup>, s uočenom nižom razinom kvalitete života u odnosu na opću populaciju.<sup>3</sup> Pri tome su zbog specifičnosti studija, studenti medicine depresivniji u odnosu na opću populaciju<sup>4</sup>, što potvrđuje i veći broj istraživanja u svijetu.<sup>5-12</sup> Ovo stanje posljedica je brojnih stresora kojima su studenti medicine izloženi tijekom studiranja, a dokazano mogu utjecati na kvalitetu života.<sup>13</sup> Većina stresora povezana je s akademskim obvezama, osobnim i obiteljskim problemima, okolišnim čimbenicima, kao i trenutnim društveno-političkim odnosima.<sup>14,15</sup> Najvažniji akademski stresori su prijelazno razdoblje iz srednje škole na fakultet, natjecateljski pristup u postizanju akademskog uspjeha, prijelaz iz predkliničkih u kliničke godine studija, ravnoteža između akademskih obveza i ostalih dnevnih aktivnosti.<sup>8,16,17</sup> Studentska populacija suočava se s različitim pritiscima, prilagodbom na novu akademsku i društvenu sredinu, ali i ekonomskim i egzistencijalnim zahtjevima s kojima se neki prvi put u životu moraju sami nositi. Smanjena kvaliteta života povezuje se s nezdravim životnim navikama, lošijim psihičkim funkcioniranjem i slabijim akademskim uspjehom<sup>13</sup>, a zabrinjava činjenica da se slični rezultati bilježe i nakon završetka studija na početku profesionalne karijere mladih liječnika.<sup>18</sup>

U vrijeme objave pandemije COVID-19, drastično se promijenio život većine ljudi, a okolnosti u kojima se zatekao cijeli svijet utjecale su na kvalitetu života. Pandemija COVID-19 utjecala je na sve aspekte života, pa su se tako i studenti našli u novim, do tada nepoznatim životnim okolnostima.

Cilj ovoga istraživanja bio je procijeniti kvalitetu života studenata medicine Sveučilišta u Zagrebu tijekom pandemije COVID-19.

## Ispitanici i metode

Mrežnim upitnikom tijekom svibnja i lipnja 2020. godine provedena je presječna studija. Uzorak ispitanika u ovom istraživanju činili su studenti medicine od prve do šeste godine sa Sveučilišta u Zagrebu, u akademskoj godini 2019./2020. (N=1951).

Ispitanici/studenti Medicinskog fakulteta su putem službenih internetskih stranica fakulteta i sustava za e-učenje LMS (engl. *Learning Management System*) informirani i zamoljeni da sudjeluju u istraživanju putem dostavljene poveznice na upitnik u Google forms obliku. Sudjelovanje u istraživanju bilo je anonimno i dobrovoljno.

## Mjere/Upitnici

Kao instrumenti istraživanja korišteni su demografski upitnik, validirani upitnik Svjetske zdravstvene organizacije o kvaliteti života-kratka verzija (engl. *The World Health Organization Quality of Life Brief Version*, WHOQOL-BREF) i dodatni upitnik o COVID-19. Demografski upitnik sadržavao je pitanja o dobi, spolu i godini studija. Korištena je WHOQOLBREF verzija upitnika na hrvatskom jeziku (<https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref>).

WHOQOL-BREF je instrument od 26 čestica koji se sastoji od četiri domene: tjelesno zdravlje, psihičko zdravlje, društveni odnosi i zdravlje okoliša. WHOQOL-BREF je kraća verzija WHOQOL-100 upitnika i sadrži jednu česticu iz svakog od 24 aspekta kvalitete života uključenih u WHOQOL-100. Svaka čestica WHOQOL-BREF-a ocjenjuje se na Likertovoj ljestvici od 5 stupnjeva, a rezultati se zatim transformiraju na ljestvici od 0 do 100, kako bi se omogućile usporedbe između domena koje se sastoje od nejednakog broja čestica.<sup>19</sup> Pokazalo se da rezultati domene koje je izradio WHOQOL-BREF koreliraju oko 0,9 s rezultatima domene WHOQOL-

100. Također se pokazalo da pokazuju dobru diskriminacijsku valjanost (za sve domene  $P < 0,001$ , osim za okolišnu gdje je  $P < 0,01$ ), sadržajnu valjanost (indeks komparativne prilagodbe bio je 0,901) i pouzdanost testa (vrijednosti koeficijenta unutarnje pouzdanosti Cronbach alfe) za svaki od četiri domenska rezultata kretale su se od 0,66 (za domenu 3) do 0,84 (za domenu 1) i ponovnog testiranja (pouzdanost ponovnog testiranja za domene bila je 0,66 za tjelesno zdravlje, 0,72 za psihološko zdravlje, 0,76 za društvene odnose i 0,87 za okoliš).<sup>1</sup>

Upitnik vezan uz epidemiju COVID-19 sastojao se od pitanja s ponuđenim odgovorima: jesu li osobno bili zaraženi korona virusom; je li netko od članova njihove uže obitelji bio zaražen korona virusom; znaju li nekoga iz svoje okoline tko je bio zaražen korona virusom; gdje su bili kada je počela pandemija; kako su se osjećali na početku COVID-19 pandemije; kako se osjećaju u trenutku provođenja istraživanja vezano uz pandemiju COVID-19; te kako na ljestvici od 1 do 5 (1 - izrazito negativno, 5 - izrazito pozitivno) procjenjuju utjecaj pandemije na njihov akademski život, društveni život i financijskostanje; te dva otvorena pitanja kako provode vrijeme u izolaciji i kako se njihov život promijenio zbog pandemije.

#### Statističke metode

Normalnost raspodjele kontinuiranih podataka provjerena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom, te su se, shodno dobivenim rezultatima, primijenili odgovarajući statistički testovi i prikazi podataka. Kontinuirane vrijednosti prikazane su kroz aritmetičke sredine, standardne devijacije, te minimalne i maksimalne vrijednosti. Korelacijska analiza između vrijednosti pojedinih domena kvalitete života i ostalih promatranih varijabli analizirana je Pearsonovim korelacijskim koeficijentom  $r$ . Varijable koje su bile značajne na

univarijantnoj razini stavljene su u multivarijantni linearni regresijski model predikcije vrijednosti pojedinih domena kvalitete života. Sve  $P$  vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U analizi se koristila programska podrška IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 29.0.1.

([www.ibm.com/products/spss/statistics](http://www.ibm.com/products/spss/statistics)).

#### Etička pitanja

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Klasa:641-01/20-02/01, UR broj:380-59-10106-20-111/91.

#### Rezultati

Od ukupnog broja studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, akademske godine 2019./2020. ( $N=1951$ ), u istraživanju je sudjelovalo 404 ispitanika (20,71%), od čega 139 (34,4%) studenata i 265 studentica (65,6%). Sudionici su bili u dobi od 18 do 30 godina (srednja dob 21,34,  $\pm 1,797$ ). Najviše ispitanika, njih 119 (29,5%), bilo je s prve godine studija, s druge godine bilo ih je 83 (20,5%), s treće 112 (27,7%), s četvrte 31 (7,7%), s pete godine studija njih 53 (13,1%), dok je najmanje ispitanika bilo sa šeste godine, njih šestoro (1,5%) (Tablica 1).

Većina ispitanika, njih 391 (96,8%) nije testirana na COVID-19 i negira postojanje bilo kakvih simptoma bolesti. Također, većina ispitanika, njih 358 (88,6%), nije imala nikoga u svojoj bližoj obitelji koji su bili testirani na COVID-19 ili su imali simptome bolesti. Njih 36 (8,9%) imalo je članove uže obitelji koji su testirani na COVID-19, ali su rezultati bili negativni. Od ukupnog broja ispitanika, njih 245 (60,6%) navodi da ne poznaju nikoga tko je bio testiran ili sumnjao na pojavu simptoma bolesti COVID-19 (Tablica 1).

Tablica 1. Deskriptivni pokazatelji COVID – 19 upitnika

Table 1 Descriptive indicators of the COVID-19 questionnaire

		N (%)
Spol Gender	Muški Male	139 (34,40)
	Ženski Female	265 (65,60)
Godina studija: Year of study	1	119 (29,50)
	2	83 (20,50)
	3	113 (28,00)
	4	31 (7,70)
	5	52 (12,90)
	6	6 (1,50)

Jeste li bili zaraženi korona virusom? <i>Have you been infected with the corona virus?</i>	Da, dokazano pozitivni <i>Yes, proven positive</i>	7 (1,70)
	Ne, dokazano negativni <i>No, proven negative</i>	6 (1,50)
	Nisu testirani <i>Not tested</i>	391 (96,80)
Je li netko iz uže obitelji bio zaražen korona virusom? <i>Anyone has from your close family been infected with the coronavirus?</i>	Da, dokazano pozitivni <i>Yes, proven positive</i>	10 (2,50)
	Ne, dokazano negativni <i>No, proven negative</i>	36 (8,90)
	Nisu testirani <i>Not tested</i>	358 (88,60)
Je li netko u Vašoj okolini bio zaražen korona virusom? <i>Has anyone in your environment been infected with the corona virus?</i>	Da, dokazano pozitivni <i>Yes, proven positive</i>	93 (23,00)
	Ne, dokazano negativni <i>No, proven negative</i>	66 (16,30)
	Nisu testirani <i>Not tested</i>	245 (60,60)
Gdje ste bili kada je proglašena pandemija COVID-19 i izvanredne mjere u Republici Hrvatskoj? <i>Where were you when the COVID-19 epidemic and emergency measures were declared in the Republic of Croatia?</i>	U Zagrebu, gdje i inače živim <i>In Zagreb, where I live</i>	194 (48,00)
	U Zagrebu, ali van mjesta prebivališta <i>In Zagreb, but outside the place of residence</i>	113 (28,00)
	Van Zagreba u mjestu prebivališta <i>Outside of Zagreb, in the place of residence</i>	97 (24,00)
Osjećaj zabrinutosti na početku epidemije <i>A feeling of concern at the beginning of the epidemic</i>	Ne <i>No</i>	187 (46,30)
	Da <i>Yes</i>	217 (53,70)
Osjećaj ljutnje na početku epidemije <i>A feeling of anger at the beginning of the epidemic</i>	Ne <i>No</i>	372 (92,10)
	Da <i>Yes</i>	32 (7,90)
Osjećaj zabrinutosti trenutno <i>A current feeling of concern</i>	Ne <i>No</i>	279 (69,10)
	Da <i>Yes</i>	125 (30,90)
Osjećaj ljutnje trenutno <i>A current feeling of anger</i>	Ne <i>No</i>	328 (81,20)
	Da <i>Yes</i>	76 (18,80)
Kako ova situacija utječe na Vas u akademskom smislu? <i>How does this situation affect you academically?</i>	1	57 (14,10)
	2	95 (23,50)
	3	150 (37,10)
	4	76 (18,80)
	5	26 (6,40)
Kako ova situacija utječe na Vaš društveni život? <i>How does this situation affect your social life?</i>	1	59 (14,60)
	2	142 (35,10)
	3	157 (38,90)
	4	35 (8,70)
	5	11 (2,70)
Kako ova situacija utječe na Vas u financijskom smislu? <i>How does this situation affect you financially?</i>	1	9 (2,20)
	2	41 (10,10)
	3	231 (57,20)
	4	76 (18,80)
	5	47 (11,60)

Od ukupnoga broja ispitanika u analiziranom uzorku, najviše, njih 169 (41,8%) procjenjuje svoju kvalitetu života dobrom, 134 (33,2%) vrlo dobrom, 80 (19,3 %) zadovoljavajućom, dok njih 13 (3,2 %)

procjenjuje svoju kvalitetu života lošom, a 8 (2%) vrlo lošom.

Na pitanje o zadovoljstvu vlastitim zdravljem, najviše studenata, njih 171 (42,3 %) izjasnilo se zadovoljnima, njih 151 (37,4 %) vrlo zadovoljnima, 54 (13,4%) se izjašnjava da nisu niti zadovoljni, niti nezadovoljni, dok je njih 22 (5,4 %) nezadovoljno, a 6 (1,5 %) vrlo nezadovoljno vlastitim zdravljem.

Studenti medicine u procjeni kvalitete života najviše vrijednosti postižu u domeni okoliša (75,97 ± 15,10), potom u domeni tjelesnoga zdravlja (69,18 ± 17,79), društvenoj domeni (66,46 ± 21,15), te psihološkoj domeni (63,11 ± 20,06) (Tablica 2).

Kros-korelacije između domena bilježe očekivano značajne relacije, čije se vrijednosti kreću od rho=0,379, p<0,001 između društvene i okolišne domene, do rho=0,715, p<0,001 između tjelesne i

psihološke domene. Slaba, ali značajna negativna korelacija zabilježena je između ženskoga spola i tjelesne (rho=-0,126, p=0,011), te psihološke domene (rho=-0,119, p=0,016), što sugerira da su, u tim okolnostima, u analiziranom uzorku, studentice iskazale manje skrbi za tjelesno i psihičko funkcioniranje u odnosu na svoje muške kolege. Godina studija značajno korelira s tjelesnom domenom (rho=0,172, p<0,001), pri čemu studenti medicine viših godina studija iskazuju bolje tjelesno funkcioniranje u odnosu na studente nižih godina studija. Osim toga, rezultati pokazuju da oni studenti medicine koji postižu bolji akademski uspjeh, te oni koji imaju bolje financijsko stanje i bogatiji društveni život tijekom epidemije COVID-19, ostvaruju bolje funkcioniranje u svim domenama kvalitete života (Tablica 3).

Tablica 2. Deskriptivni pokazatelji kvalitete života po domenama (WHO BREF)

Table 2 Descriptive indicators of the quality of life by domains (WHO BREF)

N=404	Aritmetička sredina ± SD Mean ± SD	Min	Max
Dob (godine) / Age (years)	21,32 ± 1,77	18,00	30,00
WHO BREF: Tjelesna domena <i>Physical domain</i>	69,18 ± 17,79	17,86	100,00
WHO BREF: Psihološka domena <i>Psychological domain</i>	63,11 ± 20,06	4,17	100,00
WHO BREF: Društvena domena <i>Social domain</i>	66,46 ± 21,15	0,00	100,00
WHO BREF: Okolišna domena <i>Environmental domain</i>	75,97 ± 15,10	18,75	100,00

Tablica 3. Vrijednosti kros korelacija između domena i kros korelacija s domenama

Table 3 Values of cross-correlations between domains and cross-correlations with domains

		WHO BREF Tjelesna domena <i>Physical domain</i>	WHO BREF Psihološka domena <i>Psychological domain</i>	WHO BREF Socijalna domena <i>Social domain</i>	WHO BREF Okolišna domena <i>Environmental domain</i>
Ženski spol <i>Female gender</i>	r	-0,126	-0,119	0,083	0,009
	P	0,011	0,016	0,096	0,853
Dob (u godinama) <i>Age (in years)</i>	r	0,075	-0,012	-0,051	-0,025
	P	0,130	0,803	0,311	0,622
Godina studija <i>Year of study</i>	r	0,172	0,086	-0,055	0,055
	P	0,001	0,086	0,273	0,268
Kako ova situacija utječe na Vas u akademskom smislu? <i>How does this situation affect you academically?</i>	r	0,391	0,386	0,243	0,252
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

		<b>WHO BREF Tjelesna domena</b> <i>Physical domain</i>	<b>WHO BREF Psihološka domena</b> <i>Psychological domain</i>	<b>WHO BREF Socijalna domena</b> <i>Social domain</i>	<b>WHO BREF Okolišna domena</b> <i>Environmental domain</i>
Kako ova situacija utječe na Vaš društveni život? <i>How does this situation affect your social life?</i>	r	0,141	0,213	0,273	0,120
	P	0,004	<0,001	<0,001	0,016
Kako ova situacija utječe na Vas u financijskom smislu? <i>How does this situation affect you financially?</i>	r	0,171	0,195	0,166	0,204
	P	0,001	<0,001	0,001	<0,001

Multivarijatna regresijska analiza (Tablica 4) izdvojila je ženski spol ( $\beta = -2,213$ ,  $p < 0,001$ ) i osjećaj zabrinutosti, nakon što je utvrđena eskalacija pandemije COVID-19 ( $\beta = -2,306$ ,  $p = 0,022$ ), kao prediktore lošijeg tjelesnog funkcioniranja. Nasuprot tome, prediktori boljeg tjelesnog funkcioniranja bili su viša godina studija ( $\beta = 0,162$ ,  $p < 0,001$ ) i bolja akademska postignuća ( $\beta = 0,384$ ,  $p < 0,001$ ). Više rezultate u okolišnoj domeni postižu oni studenti koji iskazuju bolja akademska postignuća ( $\beta = 0,221$ ,  $p < 0,001$ ), te bolje financijsko funkcioniranje ( $\beta = 0,122$ ,  $p = 0,017$ ). Na lošije psihičko funkcioniranje značajno utječe ženski spol ( $\beta = -0,113$ ,  $p = 0,016$ ), dok su bolja akademska postignuća ( $\beta = 0,328$ ,  $p < 0,001$ ) i ispunjeniji društveni život ( $\beta = 0,130$ ,  $p < 0,001$ ) prediktori boljeg psihičkog funkcioniranja. Ženski spol ( $\beta = 0,097$ ,  $p = 0,043$ ), "osjećaj ljutnje na početku epidemije" ( $\beta = 0,107$ ,  $p = 0,027$ ), bolja akademska postignuća ( $\beta = 0,174$ ,  $p < 0,001$ ) i svrsishodniji društveni život ( $\beta = 0,239$ ,  $p < 0,001$ ) bilježi pozitivan utjecaj na društveno funkcioniranje studenata medicine u ispitivanom uzorku. Analizom odgovora na otvorena pitanja utvrđeno je da je više od dvije trećine studenata medicine u vrijeme potpunog zatvaranja provodilo vrijeme učeći, dok su u manjem dijelu navodili druženje s obitelji, tjelesnu aktivnost, te korištenje društvenih mreža i gledanje serija i filmova. Više od polovine studenata navelo je da pandemija nije promijenila ništa u njihovom životu, za manji dio promjene su bile pozitivne zbog provođenja vremena s obitelji, dok su za dio studenata promjene bile negativne zbog gubitka kontinuiteta nastave, otuđenosti i nedostatka društvenog kontakta s prijateljima.

### Rasprava

U našem istraživanju ispitali smo učinak pandemije COVID-19 na kvalitetu života studenata medicine Sveučilišta u Zagrebu. Prosječne vrijednosti

kvalitete života po domenama u našem istraživanju pokazuju da se studenti medicine izjašnjavaju jako zadovoljnim razinom kvalitete života na početku pandemije COVID-19 i potpunog zatvaranja (engl. *lockdown*) koje je ubrzo uslijedilo. Slične rezultate pokazalo je istraživanje među studentima prve godine medicine u Poljskoj, koji su ostvarili najviši rezultat u sve četiri domene u vrijeme potpunog zatvaranja (ukupni rezultat 74,7).<sup>20</sup> Studenti medicine u našem istraživanju ostvarili su najviše vrijednosti u okolišnoj domeni, potom tjelesnoj, te društvenoj, a najniže vrijednosti ostvarene su u psihološkoj domeni. Isti redoslijed zabilježen je u istraživanju među studentima medicine u Indiji u vrijeme potpunog zatvaranja, ali su vrijednosti koje su ostvarili studenti medicine u našem istraživanju više u odnosu na rezultate u Indiji (okolišna domena 75,97 vs 72,10; tjelesna domena 69,18 vs 67,23; društvena domena 66,46 vs 57,13 i psihološka domena 63,11 vs 52,10).<sup>21</sup> Istraživanje kvalitete života studenata medicine tijekom pandemije COVID-19 u Maleziji utvrdilo je slične rezultate kao naše istraživanje, najviše vrijednosti imali su u domeni tjelesnog zdravlja (75,31), potom u okolišnoj domeni (74,61), te društvenoj (68,32), a najniže vrijednosti u psihološkoj domeni (67,72).<sup>22</sup> Prema našim rezultatima, visok udio studenata procijenio je svoju kvalitetu života dobrom (41,8%) i vrlo dobrom (33,2%), i bilo je zadovoljno (42,3%) i vrlo zadovoljno (37,4%) svojim zdravljem. Rezultati su u skladu s istraživanjem među studentima medicine u Indiji, gdje skoro polovina studenata (49,7%) percipira kvalitetu života kao „dobru“ a dvije trećine (68,8%) je zadovoljno svojim zdravljem tijekom potpunog zatvaranja.<sup>21</sup>

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da studenti medicine koji postižu bolji akademski uspjeh, te oni koji imaju bolje financijsko stanje i bogatiji društveni život tijekom epidemije COVID-19, ostvaruju bolje funkcioniranje u svim domenama kvalitete života. Istraživanje Szemika i suradnika

Tablica 4. Rezultati multivarijatne regresijske analize

Table 4 Results of multivariate regression analysis

	Tjelesna domena <i>Physical domain</i>		Psihološka domena <i>Psychological domain</i>		Društvena domena <i>Social domain</i>		Okolišna domena <i>Environmental domain</i>	
	Standardizirani koeficijent beta <i>Standardized coefficient beta</i>	P	Standardizirani koeficijent beta <i>Standardized coefficient beta</i>	P	Standardizirani koeficijent beta <i>Standardized coefficient beta</i>	P	Standardizirani koeficijent beta <i>Standardized coefficient beta</i>	P
Ženski spol <i>Female gender</i>	<b>-0,102</b>	<b>0,027</b>	<b>-0,113</b>	<b>0,016</b>	<b>0,097</b>	<b>0,043</b>	0,029	0,555
Godina studija <i>Year of study</i>	<b>0,162</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,072	0,116	-0,090	0,055	0,027	0,574
Osjećaj zabrinutosti na početku pandemije <i>A feeling of concern at the beginning of the epidemic</i>	0,010	0,835	0,026	0,587	0,070	0,154	0,043	0,394
Osjećaj ljutnje na početku pandemije <i>A feeling of anger at the beginning of the epidemic</i>	0,024	0,598	0,065	0,165	<b>0,107</b>	<b>0,027</b>	-0,022	0,659
Osjećaj zabrinutosti (sad) <i>A feeling of concern at the moment</i>	<b>-0,110</b>	<b>0,022</b>	-0,080	0,100	-0,087	0,079	-0,069	0,178
Osjećaj ljutnje (sad) <i>A feeling of anger at the moment</i>	0,054	0,255	-0,010	0,834	-0,025	0,607	0,078	0,124
Pozitivan utjecaj na akademski uspjeh <i>Positive impact on academic success</i>	<b>0,384</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,328</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,174</b>	<b>0,001</b>	<b>0,221</b>	<b>&lt;0,001</b>
Pozitivan utjecaj na društveni život <i>Positive impact on social life</i>	0,049	0,298	<b>0,130</b>	<b>0,007</b>	<b>0,239</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,050	0,331
Pozitivan utjecaj na financijski status <i>Positive impact on financial status</i>	0,019	0,697	0,039	0,420	0,064	0,194	<b>0,122</b>	<b>0,017</b>

pokazalo je da su bolje financijsko stanje, veća tjelesna aktivnost i bolje samoprocijenjeno zdravstveno stanje, statistički značajno utjecali na bolju kvalitetu života studenata prve godine medicine u Poljskoj.<sup>20</sup> Studija Ye i suradnika, tijekom prvog potpunog zatvaranja u Kini, pokazala je kako studenti medicine više pate od stresa u odnosu na studente koji ne studiraju medicinu. Viša razina stresa uzrokuje nedostatak entuzijazma neophodnog za usvajanje zahtjevnog kurikuluma studija medicine, što može ostaviti posljedice na nedovoljnu spremnost za suočavanje s brojnim izazovima u budućem profesionalnom radu.<sup>23</sup>

Zahtjevi studija medicine, kao i njegovo trajanje, u „normalnim okolnostima“ studente medicine čine osjetljivijima na stres, što može utjecati na njihov akademski uspjeh, opće funkcioniranje, te kvalitetu života. Prethodna istraživanja ukazuju na to da su studenti medicine depresivniji u odnosu na opću populaciju.<sup>5-12</sup> Istraživanje provedeno početkom potpunog zatvaranja u okolici Wuhana ukazuje na značajno niže vrijednosti u svim domenama kvalitete života kod medicinskog osoblja u odnosu na nemedicinsko osoblje. Studenti medicine u njihovom istraživanju postigli su niže vrijednosti rezultata u odnosu na medicinsko i nemedicinsko osoblje u svim domenama osim u okolišnoj (75,97 vs 70,38 medicinsko osoblje i 73,92 nemedicinsko osoblje).<sup>24</sup> Istraživanje Halfmann i suradnika o utjecaju pandemije COVID-19 na mentalno zdravlje i kvalitetu života studenata medicine u Njemačkoj pokazalo je značajan porast simptoma depresije i anksioznosti nakon izbijanja pandemije u odnosu na razdoblje prije pandemije, te lošiju kvalitetu života studenata medicine.<sup>25</sup>

S obzirom na to da su vlade diljem Svijeta izdale preporuke za suzbijanje rastuće pandemije, među kojima su rad od kuće i nastava na daljinu, posljedica takvih mjera bila je opadanje razine tjelesne aktivnosti. Rezultati studije koja je analizirala relacije između tjelesne aktivnosti i kvalitete života u vrijeme pandemije među općom populacijom u dobi od 18 do 30 godina u Tunisu, ukazuju na bolju kvalitetu života u svim domenama kod tjelesno aktivnijih osoba (>600MET), u odnosu na skupinu ispitanika s niskom razinom tjelesne aktivnosti (<600MET).<sup>26</sup> Rezultati koje su ostvarili studenti medicine u našem istraživanju nadilaze vrijednosti koje su postigli ispitanici u svim ispitivanim skupinama u istraživanju u Tunisu.

Visoke vrijednosti rezultata u okolišnoj domeni potvrđuju kako su studenti medicine u ovom istraživanju, unatoč brojnim ograničenjima, očuvali integritet kućnog okruženja, zadržali osjećaj tjelesne sigurnosti i slobode, te dostupnosti i kvalitete

zdravstvene zaštite. Zbog opsežnih akademskih obveza njihova se dnevna rutina nije značajno narušila, razina energije i radni kapacitet za svakodnevne aktivnosti ostali su nepromijenjeni, nije izostala ni podrška najužih članova obitelji i prijatelja, a očuvana je i neophodna razina osobnih odnosa, što je i potvrđeno značajnim korelacijama između pitanja o pozitivnom utjecaju na akademske obveze i svih domena WHOBREF (tjelesna domena 0,391,  $p < 0,001$ ; psihološka domena 0,386,  $p < 0,001$ ; društvena domena 0,243,  $p < 0,001$ ; okolišna domena 0,252,  $p < 0,001$ ).

Istraživanja prije pandemije COVID-19 navode nižu razinu u tjelesnoj i psihološkoj domeni kvalitete života među studenticama.<sup>3</sup> I u našem istraživanju utvrđena je značajna negativna korelacija između ženskoga spola i tjelesne, te psihološke domene kvalitete života.

Studentice medicine iz Zagreba u navedenim okolnostima bilježe nižu razinu energije i višu razinu umora, smanjeni radni kapacitet, lošije svakodnevno funkcioniranje, te veći broj negativnih i manji broj pozitivnih misli, nižu razinu samopoštovanja i lošiju sliku o sebi u odnosu na svoje muške kolege. Nasuprot tome, skupina autora iz Indije, analizirajući učinke potpunog zatvaranja na mentalno zdravlje studenata medicine, utvrđuje da tjelesna aktivnost, spol, mjesto stanovanja i obitelj nisu u značajnim relacijama s kvalitetom života.<sup>21</sup>

Osim spola, godina studija u našem istraživanju bilježi značajno pozitivne relacije s tjelesnom domenom, pri čemu studenti viših godina studija bilježe bolje tjelesno funkcioniranje, više radne energije, kvalitetniji san i odmor, te općenito bolje svakodnevno funkcioniranje. Istraživanje provedeno među studentima medicine u Saudijskoj Arabiji prije pandemije COVID-19 nije utvrdilo utjecaj spola i dobi na kvalitetu života.<sup>13</sup>

Utjecaj ženskoga spola, te više godine studija na tjelesnu i psihološku domenu kvalitete života potvrđen je značajnim rezultatima multivarijatne regresijske analize. Osjećaj anksioznosti i ljutnje ne bilježi značajan utjecaj niti na jednu domenu kvalitete života studenata medicine u Zagrebu, kako na početku pandemije, tako i u vrijeme popunjavanja ovog upitnika za potrebe istraživanja, nekoliko mjeseci nakon početka potpunog zatvaranja. Za razliku od toga, istraživanje Leong Bin Abdullah i suradnika u Maleziji utvrdilo je da su frustracija zbog prekida studija, življenje na područjima s visokom prevalencijom COVID-19 slučajeva, te veća ozbiljnost simptoma depresije i stresa bili značajno povezani s nižom kvalitetom života studenata medicine.<sup>22</sup>

Ograničenje ove studije učinka pandemije

COVID-19 na kvalitetu života studenata medicine jest u niskom odazivu studenata na istraživanje putem mrežnog upitnika i slabijem odazivu na pojedinim godinama studija. Osim toga, studija je bila presječna, te bi bilo potrebno provesti longitudinalnu studiju, kako se bi se dobio uvid u dugoročan učinak pandemije i potpunog zatvaranja na kvalitetu života studenata medicine. Snaga ove studije je u tome što je pružila uvid u kvalitetu života studenata medicine na samom početku pandemije COVID-19.

### Zaključak

Rezultati ovoga istraživanja pokazuju da su studenti medicine Sveučilišta u Zagrebu na početku pandemije COVID-19 procijenili svoju kvalitetu života dobrom u sve četiri domene, iako su najniže vrijednosti utvrđene u psihološkoj domeni. Utjecaj ženskoga spola i više godine studija na tjelesnu i psihološku domenu kvalitete života, upućuju na potrebu razvoja intervencije u specifičnim dijelovima studentske populacije. Potrebna su dodatna, longitudinalna istraživanja kako bi se utvrdilo postoji li dugoročan učinak izvanrednih situacija i mjera na kvalitetu života, ne samo studenata medicine, već i studentske populacije u cijelosti.

### Literatura

1. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of life assessment. The World Health Organization Quality of Life Group (WHOQOL). *Psychol Med* 1998;28:551-8.
2. Cummins RA, Eckersley R, Pallant J, van Vugt J, Misajon R. Developing a national index of subjective well-being: The Australian unity well-being index. *Soc Indic Res* 2003;64:159-90.
3. Solis AC, Lotufo-Neto F. Predictors of quality of life in Brazilian medical students: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Psychiatry* 2019;41:556-67.
4. Knežević M, Jović J, Rančić N, Ignjatović – Ristić D. Depression among medical students. *Med čas Srp lek druš* 2012;46:41-6.
5. Lupo Mk, Strous RD. Religiosity, anxiety and depression among Israeli medical students. *Isr Med Assoc J* 2011;13:613-8.
6. Hughes PH, Brandenburg N, Baldwin DC Jr et al. Prevalence of substance use among US physicians. *JAMA* 1992;267:2333-9.
7. Jurkat HB, Richter L, Cramer M et al. Depressivität und Stressbewältigung bei Medizin studieren den. Eine Vergleichsuntersuchung des 1. und 7. Fachsemesters Humanmedizin. *Nervenarzt* 2011;82:646-52.
8. Dahlin M, Joneborg N, Runeson B. Stress and depression among medical students: a cross-sectional study. *Med Educ* 2005;39:594-604.
9. Tyssen R, Vaglum P, Grønvold NT, Ekeberg O. Suicidal ideation among medical students and young physicians: a nation-wide and prospective study of prevalence and predictors. *J Affect Disord* 2001;64:69-79.
10. Dyrbye LN, Thomas MR, Shanafelt TD. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. *Acad Med* 2006;81:354-73.
11. Pereyra-Elías R, Ocampo-Mascaró J, Silva-Salazar V et al. Prevalencia y factores asociados con síntomas depresivos en estudiantes de ciencias de la salud de una Universidad privada de Lima, Perú 2010. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2010;27:520-6.
12. Eller T, Aluoja A, Vasar V, Veldi M. Symptoms of anxiety and depression in Estonian medical students with sleep problems. *Depress Anxiety* 2006;23:250-6.
13. Malibary H, Zagzoog MM, Banjari MA, Bamashmous RO, Omer AR. Quality of Life (QoL) among medical students in Saudi Arabia: a study using the WHOQOL-BREF instrument. *BMC Med Educ* 2019;19:344.
14. Beck DL, Hackett MB, Srivastava R, McKim E, Rockwell B. Perceived level and sources of stress in university professional schools. *J Nurs Educ* 1997;36:180-6.
15. Heins M, Fahey SN, Leiden LI. Perceived stress in medical, law and graduate students. *J Med Educ* 1984;59:169-79.
16. Guthrie E, Black D, Bagalkote H, Shaw C, Campbell M, Creed F. Psychological stress and burnout in medical students: a five-year prospective longitudinal study. *J R Soc Med* 1998;91:237-43.
17. Chan GC, Koh D. Understanding the psychosocial and physical work environment in a Singapore medical school. *Singap Med J* 2007;48:166-171.
18. Buddeberg-Fischer B, Stamm M, Buddeberg C, Klaghofer R. Anxiety and depression in residents – results of a Swiss longitudinal study. *Z Psychosom Med Psychother* 2009;55:37-50.
19. Skevington SM, Loffy M, O'Connell KA; WHOQOL Group. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res* 2004;13:299-310.
20. Szemik S, Gajda M, Gładys A, Kowalska M. The Association between COVID-19 Pandemic and the Quality of Life of Medical Students in Silesian Voivodeship, Poland. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:11888.
21. Chawia Bh, Chawia S, Singh H, Jain R, Arora I. Is corona virus lockdown taking a toll on mental health of medical students? A study using WHOQOL-BREF questionnaire. *J Family Med Prim Care* 2020;9: 5261-6.
22. Leong Bin Abdullah MFI, Mansor NS, Mohamad MA, Teoh SH. Quality of life and associated factors among university students during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2021;1:e048446.
23. Ye W, Ye X, Liu Y et al. Effect of the Novel Coronavirus Pneumonia Pandemic on Medical Students' Psychological Stress and Its Influencing Factors. *Front Psychol* 2020;11:548506.

24. Liu Zh, Mu J, Fan W. Investigation into Quality of Life and Psychological status of Different Populations during COVID-19: A study concerning Surrounding Areas of Wuhan. [preprint] Dostupno na adresi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.15.20158725v1.full.pdf> Datum pristupa: 14.2.2024.
25. Halfmann M, Wetzel L, Castioni N et al. The impact of COVID-19 pandemic on mental burden and quality of life in medical students – results of an online survey. *GMS J Med Educ* 2023;40:Doc21.
26. Slimani M, Paravlic A, Mbarek F, Bragazzi NL, Tod D. The Relationship Between Physical Activity and Quality of Life During the Confinement Induced by COVID-19 Outbreak: A Pilot Study in Tunisia. *Front Psychol* 2020;11:1882.

## The Role of Antibiotic Therapy on the Children's Neurological Outcome in Preterm Premature Rupture of Membranes

*Uloga antibiotske terapije u prijevremenom prsnuću plodovih ovoja prije termina, na neurološki ishod djece*

Stjepan Bulat, Živka Dika, Boris Lovrić, Luka Matak, Vesna Elvedi Gašparović, Josip Juras\*

---

### Summary

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) occurs in 3% of all pregnancies and is responsible for approximately one-third of all preterm births, causing significant perinatal morbidity and fetal death. In a significant number of PPRM cases an infection is present although it is sometimes difficult to determine clinically. Our knowledge of pathophysiology of intrauterine infection/inflammation and impact of antibiotic therapy on its clinical course is elementary. It is known that intrauterine infection/inflammation is a significant risk factor for developing neurological impairment in children. Prophylactic administration of antibiotics might eradicate infection in women with PPRM and improve neonatal outcomes, on the other hand, it could only increase the period of latency and suppress infection to a subclinical level without eradicating the underlying infection, leaving the fetus in an unfavorable intrauterine environment. Still, the European and the American guidelines recommend routine administration of antibiotic therapy in women presenting with PPRM. Studies have shown that administration of antibiotics increases the period of latency and improves certain short-term neurological outcomes such as reducing the rate of abnormal cerebral ultrasound scan prior to the discharge from hospital, but it does not reduce perinatal mortality, the rate of preterm births and does not have an effect on long-term neurological outcomes. Furthermore, guidelines for antibiotics administration on PPRM are largely based on deficient, low quality and possibly outdated evidence. Optimal regimen and duration of antibiotic therapy are not clear and new studies estimating changes in bacterial resistance and more common clinical use of cephalosporines in the clinical management of PPRM are necessary.

**Key words:** Preterm premature rupture of membranes (PPROM), antibiotics, chorioamnionitis, neurological outcomes

---

### Sažetak

Prerano prijevremeno prsnuće vodenjaka (PRVP) javlja se u 3% svih trudnoća i odgovorno je za trećinu prijevremenih porođaja, uzrokujući značajni perinatalni morbiditet i smrt fetusa. U značajnom broju slučajeva PRVP-a prisutna je infekcija koja predstavlja klinički dijagnostički problem, a znanje o patofiziologiji intrauterine infekcije/upale, te utjecaju antibiotika na istu je predmet istraživanja. Poznato je

---

\* **University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia** (Stjepan Bulat, dr.med.; prof.dr.sc. Živka Dika, dr.med.; izv.prof.dr.sc. Vesna Elvedi Gašparović, dr.med.; doc.dr.sc. Josip Juras, dr.med.); **Zagreb University Hospital Centre, Department of Internal Medicine, Zagreb, Croatia** (prof.dr.sc. Živka Dika, dr.med.); **University Josip Juraj Strossmayer Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health, Osijek, Croatia** (dr.sc. Boris Lovrić, dr.med.); **Nova Gradiška General Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Nova Gradiška, Croatia** (dr.sc. Boris Lovrić, dr.med.); **Zadar General Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Zadar, Croatia** (Luka Matak, dr.med.); **Zagreb University Hospital Centre, Department of Obstetrics and Gynecology, Zagreb, Hrvatska** (izv.prof.dr.sc. Vesna Elvedi Gašparović, dr.med.; doc.dr.sc. Josip Juras, dr.med.)

Corresponding address/*Adresa za dopisivanje*: Josip Juras, University of Zagreb, School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology of University Center Zagreb, Petrova 13, 10000 Zagreb, Croatia E-mail: [josipjuras@gmail.com](mailto:josipjuras@gmail.com)

Received/*Primljeno* 2024-02-25; Revised/*Ispravljeno* 2024-03-24; Accepted/*Prihvaćeno* 2024-04-08

da je intrauterina infekcija/upala značajan čimbenik rizika za razvoj neuroloških oštećenja u djece. Preventivna primjena antibiotika mogla bi eradicirati infekciju i djelovati pozitivno na ishode djece trudnica s PRVP-om, dok bi, s druge strane, mogla samo produljiti vrijeme latencije, te suprimirati infekciju do subkliničke razine bez eradicanja infekcije, što ostavlja fetus u nepovoljnom intrauterinom „okolišu“. Ipak, europske i američke smjernice preporučuju rutinsku primjenu antibiotika pri PRVP-u. Istraživanja pokazuju kako primjena antibiotika produljuje vrijeme latencije i poboljšava određene kratkoročne neurološke ishode, poput smanjenja učestalosti abnormalnog ultrazvučnog nalaza mozga novorođenčeta pri otpustu iz bolnice, ali ne utječe značajno na perinatalni mortalitet, ne dovodi do smanjenja učestalosti prijevremenih porođaja, te nema utjecaja na dugoročne neurološke posljedice kod djece. Također, smjernice za upotrebu antibiotika kod PRVP-a su u velikoj mjeri bazirane na oskudnim niskokvalitetnim i, moguće, zastarjelim dokazima. Optimalni antibiotski režimi duljine trajanja primjene antibiotika još uvijek nisu ustanovljeni, te su potrebna daljnja istraživanja koja bi uzela u obzir promjenu u bakterijskoj rezistenciji, te učestalije korištenje cefalosporina u kliničkom liječenju PRVP-a.

**Ključne riječi:** prijeternsko prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (PPROM), antibiotici, krioamnionitis, neurološki ishodi

*Med Jad 2024;54(2):105-114*

## Introduction

Preterm premature rupture of the membranes (PPROM) occurs in 3% of all pregnancies and is responsible for approximately one third of all preterm births.<sup>1</sup>

In some countries, the frequency of PPRM is higher, so the frequency of PPRM is 5.3% in Egypt<sup>2</sup>, 19.2% in China<sup>3</sup>, 7.5% in Uganda<sup>4</sup> and 13.7% in Ethiopia.<sup>5</sup>

It causes significant perinatal morbidity and fetal death and is associated with more than 50% of long-term morbidity including cerebral palsy, chronic lung disease, deafness and blindness and is therefore considered a significant clinical problem.<sup>6</sup> The underlying cause of this condition is thought to be infection.<sup>7</sup> Furthermore, serious infections, such as chorioamnionitis, endometritis and septic shock are the main complications in a third of women with PRVP, and fetal exposure to intrauterine inflammation and chorioamnionitis is associated with neurodevelopmental difficulties, respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular hemorrhage (IVH), periventricular leukomalacia (PVL), necrotizing enterocolitis (NEC), sepsis and only treatment in the intensive care unit (ICU). Although more and more premature children survive, they are at an increased risk of developing neurological complications, and in the long term, an even greater challenge is placed before doctors in the treatment of such children.<sup>8</sup> Due to all of the above, the use of antibiotics in PPRM is found in most guidelines and represents the standard treatment for this condition. Nevertheless, numerous antibiotics and their combinations were compared with placebo and with each other, and in a meta-analysis published in 2013, it was concluded that the choice of antibiotic is not clearly defined.<sup>9</sup> In a meta-analysis published in 2020, it was shown that several antibiotics are more effective than placebo in

reducing the rate of chorioamnionitis after PPRM, but that none of them is clearly and consistently superior to other antibiotics, and most of them are not superior to placebo for outcomes other than chorioamnionitis.<sup>10</sup> PPRM is one of the most complex problems in perinatal medicine, and the approach to treatment is extremely complex due to several challenges, some of which are as follows: establishing an accurate diagnosis in problematic cases, an expectant approach versus active treatment, the use of tocolytics, the duration of antibiotic prophylaxis, the optimal timing of antenatal corticosteroid administration, a method for determining the infection of the fetus/mother and the time of completion of the pregnancy.

Inflammation, infection, decidual hemorrhage, and placental abruption are strongly associated with PPRM. Proteolytic enzymes and activation of cytokines associated with inflammation play an important role in PPRM, and chorioamnionitis is thought to be present in 26-50% of PPRM.<sup>11</sup> The rates of bacterial colonization of the placental parenchyma in the second trimester are up to 79% in deliveries after 23 weeks of gestation and decreases to 43% after 27 weeks of gestation.<sup>12</sup> Until recently, it was thought that inflammation was always of maternal origin in premature births, but recent studies show that inflammation of fetal origin also plays a significant role.<sup>13</sup>

Risk factors that are questioned with PRVP are low socioeconomic status, low level of education, maternal age and increased or decreased body mass index (BMI) of the mother, PPRM in the medical history, infection of the genital tract, antepartum bleeding and smoking, nulliparity, chronic corticosteroid therapy, drug abuse (cocaine), anemia, twin pregnancies, cervical abnormalities, polyhydramnios, oligohydramnios, acute trauma, and several genetic polymorphisms in genes associated

with inflammation, infection, and collagen degradation.<sup>14</sup>

El-Messidi and Cameron described in their article a number of advantages and disadvantages of different diagnostic tests for determining PPRM.<sup>15</sup>

The aim of the paper is to describe, based on current knowledge, what are the advantages and disadvantages of treatment in cases of PPRM, and what long-term outcomes can be expected for a child born from such pregnancies and with what probability for the said outcome.

## Materials and Methods

This is a retrospective, analytical study of the results of research on the association between different approaches in the treatment of pregnant women with PPRM and neurological outcomes in children. Databases were searched: PubMed, Google Scholar, regardless of the language barrier and the time period of the published papers (until 2023). The results of this test include meta-analyses, randomized clinical studies and systematic review papers, as well as recommendations from some of the world's leading gynecological-obstetrical societies. All papers that made logical sense with regard to the topic and keywords of the search were taken into consideration for the analysis, and papers with clear outcomes were selected. Six studies (all randomized clinical trials) were excluded from the research due to non-clearly defined neurological risk analysis, but rather incidental findings without detailed analysis. We assessed bias across studies and outcomes. This research was done in accordance with "Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations (SRQR)".<sup>16</sup>

## Results

### *Access to treatment for pregnant women with PPRM before the 24th week of pregnancy*

Considering the time when PPRM occurs, we can divide it into PPRM that occurs before the 24<sup>th</sup> week of pregnancy and is also called previable PPRM, PPRM that occurs between the 24<sup>th</sup> and 34<sup>th</sup> week of pregnancy, and late PPRM that occurs from the 34<sup>th</sup> to the 37<sup>th</sup> week of pregnancy.

The RCOG guidelines for the administration of antenatal corticosteroids state that there is evidence of the usefulness of the use of antenatal corticosteroids only after the 23<sup>rd</sup> week of gestational age, and, even then their use should be considered and an experienced clinician should be consulted. American guidelines (ACOG) refer to the use of antenatal

corticosteroids in the middle of the 22<sup>nd</sup> week of gestational age.<sup>17</sup> Magnesium sulfate for neuroprotection should be administered when labor is expected. If a cerclage is present, and the water breaks during this period, the cerclage is usually left if there are no signs of the onset of labor and infection, but this is a controversial topic because the presence of a foreign body in the cervix can contribute to the development of infection.<sup>18</sup> Amniotic patch, fibrin glue and amnioinfusion have not been proven to be effective methods for PPRM before the 24<sup>th</sup> week of pregnancy.

### *Access to treatment for pregnant women with PPRM between 24 and 37 weeks of pregnancy*

Before the 34<sup>th</sup> week of pregnancy, the fetus is still immature, and is at high risk for complications of prematurity, so if there are no signs of placental abruption and/or infection, an expectant approach is recommended.<sup>19</sup> On the contrary, if we notice signs that would confirm the above-mentioned diagnoses, it is necessary to complete the pregnancy, because the condition of the fetus can quickly deteriorate, and no other therapeutic option other than the completion of the pregnancy has proven acceptable.<sup>20</sup> The median latency time in PPRM is 7 days, and it gets shorter as the gestational age increases.<sup>21</sup> During this period, the woman should be hospitalized for signs of infection, abruption of the placenta, compression/prolapse of the umbilical cord and other pathologies for the purpose of early detection and the possibility of rapid response. Possible clinical signs of chorioamnionitis development should be checked every 12 hours. Of course, laboratory findings are also determined, but their reliability is different. The specificity of C-reactive protein (CRP) is 77.1%, and the sensitivity is 68.7%<sup>22</sup>, while leukocytosis as a factor in the diagnosis of chorioamnionitis is also doubtful because the sensitivity of leukocytosis is 51%, and the specificity is 65%, and up to 20% of tests are false positive.<sup>22</sup> It should be emphasized that serial testing of leukocyte levels has not been shown to be useful in the absence of clinical signs of infection, especially after corticosteroids have been administered.<sup>23</sup> There are several studies on procalcitonin as a marker of chorioamnionitis, but the results are controversial and not in favor of procalcitonin as a highly sensitive and specific marker.<sup>24-26</sup> Cardiotocographic (CTG) monitoring of the child indicates the presence of tachycardia as a late sign of infection and serves as one of the parameters for establishing the diagnosis of clinical chorioamnionitis. It is necessary to perform a bacteriological smear of the posterior fornix of the

vagina and a complete blood count (FBC) weekly.

Large meta-analyses show that chorioamnionitis is associated with PVL (RR 2.6, 95 % CI 1.7–3.9) and cerebral palsy (RR 1.9, 95 % CI 1.5–2.5)<sup>27,28</sup>, and, when obvious chorioamnionitis occurs in these conditions, an experienced clinician should also be consulted in order to prolong the latency period and administer corticosteroids. Current UK and US guidelines<sup>19,29</sup> recommend antibiotics for pregnant women with PPROM. Infection can be both a cause and a consequence of PPROM. The goal and purpose of antibiotic therapy is to reduce the frequency of maternal and fetal infection and thus delay the onset of labor, i.e. prolong the latency period. Reducing the frequency of these infections is important because research shows an association between chorioamnionitis, the duration of the rupture of the fetal membranes and the development of cerebral palsy or neurodevelopmental disorders. A systematic review of 22 placebo-controlled randomized trials involving more than 6800 women evaluated the use of antibiotics before 37 weeks of gestational age.<sup>9</sup> Comparing antibiotic use with placebo/no use, antibiotic use was significantly associated with a reduction in chorioamnionitis (RR 0.66, 95% CI 0.46-0.96), number of neonates born within 48 hours (RR 0.71, 95% CI 0.58-0.87) and seven days (RR 0.79, 95 % CI 0.71-0.89), neonatal infections (RR 0.67, 95 % CI 0.52-0.85), surfactant use (RR 0.83, 95 % CI 0.72-0.96), neonatal oxygen therapy (RR 0.88, 95 % CI 0.81 -0.96), by abnormal brain ultrasound findings at hospital discharge (RR 0.81, 95 % CI 0.68-0.98).

Although the optimal regimen of antibiotic prophylaxis in PPROM has not yet been determined<sup>30</sup>, the drugs used according to American guidelines cover most of the major pathogens of the genital tract. Azithromycin/erythromycin is specifically indicated for *Ureaplasma*, which is one of the main causes of chorioamnionitis in PPROM.<sup>31</sup> Ampicillin and amoxicillin are indicated for group B Strep, many aerobic gram-negative bacilli and some anaerobes. Further research is needed to determine the optimal antibiotic regimen taking into account changes in bacterial resistance over time.<sup>32</sup> The extended-spectrum antibiotic regimen proposed by Lee et al. is a combination of ceftriaxone, clarithromycin and metronidazole.<sup>31</sup>

According to the RCOG guidelines<sup>29</sup>, magnesium sulfate should be administered for fetal neuroprotection to pregnant women who have started labor or are planning to give birth in the next 24 hours. Meta-analyses of randomized studies have shown that the use of magnesium sulfate during this period reduces the incidence of cerebral palsy (RR 0.69, 95% CI 0.55–0.88) and motor dysfunction in children

(RR 0.6, 95 % CI 0.43–0.83).<sup>33</sup> The greatest benefit of using magnesium sulfate refers to the period before the 30th week of gestational age<sup>34</sup>, and it should be applied to all pregnant women with PPROM between the 24<sup>th</sup> week and the 30<sup>th</sup> week of gestational age who meet the previously mentioned criteria, and the application of magnesium sulfate can be considered in pregnant women between 30 and 34 weeks of gestational age. The neuroprotective effect of magnesium sulfate in women with PPROM was demonstrated in a cohort study.<sup>35</sup> According to ACOG guidelines<sup>19</sup>, magnesium sulfate should be administered to all pregnant women between 24 and 32 weeks of gestational age if there are no contraindications and if delivery is expected within the next 24 hours.

It is important to consider the median latency time for a pregnant woman at a certain gestational age, so if PPROM occurred between the 24<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> week of gestation, the median latency time is 8-10 days, after that it decreases and in the 31st week of gestation is 5 days.<sup>21</sup> A case-control study showed that women with clinically diagnosed PPROM who have ultrasound-detected reduced amniotic fluid volume are at higher risk for delivery within 7 days of rupture of membranes.<sup>36</sup>

ACOG guidelines recommend the completion of pregnancy in all patients with PPROM with a gestational age  $\geq 37$  weeks, an expectant approach or an active completion of pregnancy in patients with a gestational age of 34 weeks to 37 weeks, and an expectant approach in those patients with a gestational age  $<34$  weeks.<sup>19</sup> According to the RCOG<sup>29</sup> guidelines, an expectant approach is recommended for all pregnant women with PPROM between 24 and 37 weeks of gestation, unless there are contraindications for such an approach. An active approach i.e. delivery is indicated due to intrauterine infection, placental abruption, high risk of umbilical cord prolapse and uncertain cardiotocographic findings. If the mother and fetus are stable and the gestational age  $\geq 34$  weeks, it is necessary to present the advantages and disadvantages of an expectant approach and active completion of the pregnancy to the family of the pregnant woman. The optimal timing of intervention varies from clinic to clinic and depends on the balance between the morbidity associated with the immaturity of the newborn and the morbidity associated with prolonged latency time or complications of PPROM, which may be different in different populations. In a meta-analysis published in 2017, Bond et al.<sup>37</sup> compared the expectant approach with the active approach in pregnancies up to the 37<sup>th</sup> week of gestation. The authors concluded that up to the 37<sup>th</sup> week of gestational age, in the

absence of fetal and maternal complications, an expectant approach has an advantage over an active approach. In a meta-analysis, it was shown that an active versus expectant approach increases the risk for several worse neonatal outcomes such as RDS (RR 1.26, 95% CI 1.05-1.53), the need for mechanical ventilation (RR 1.27, 95% CI 1.02-1.58), treatment in ICU (RR 1.16, 95% CI 1.08-1.24), neonatal deaths (RR 2.55, 95% CI 1.17-5.56). Also, it was shown that there was no increased risk for neonatal sepsis (RR 0.93, 95% CI 0.66-1.30), nor fetal death (RR 0.45, 95% CI 0.13-1.57), nor neonatal mortality (RR 1.76, 95% CI 0.89- 3.50), as well as positive blood cultures in newborns (RR 1.24, 95% CI 0.70-2.21). In pregnant women, an active approach to pregnancy management resulted in a reduced rate of chorioamnionitis (RR 0.50, 95% CI 0.26-0.95), shortened duration of hospitalization (1.75 days less, 95% CI -2.45 to -1.05), increased cesarean section rate (RR 1.26, 95% CI 1.11-1.44) and higher incidence of endometritis (RR 1.61, 95% CI 1.00-2.59). In a 2018 meta-analysis in which "individual patient data" from 3 studies included in Bond et al. meta-analysis, the expectant approach was compared with the active approach in late PPRM (34-37 weeks of gestational age).<sup>38</sup> The active approach reduced the risk of antepartum hemorrhage and chorioamnionitis in the mother but increased the risk of cesarean section. No significant statistical difference was found between the groups in terms of endometritis rates and the length of hospitalization. Also, the rates of neonatal sepsis, NEC, RDS, and neonatal death were also similar in both approaches.<sup>39</sup> These meta-analyses should be read with caution because more than 50% of patients were included from a single study related to near-term PPRM. Furthermore, the studies included in the meta-analysis were conducted over a period of 9 years. This is a relatively long period in which there was progress in obstetrics and perinatal medicine and improved outcomes for newborns and mothers, so the results should be evaluated from that aspect as well. In that time interval, as now, there was no agreed position on the method and regime of administration of antenatal corticosteroids, tocolysis and antibiotics, which can also affect the results. Finally, it should be taken into account that a certain part of the patients included in the research was under home supervision.

#### *Association of infection/inflammation and neurological outcomes in PPRM*

Subclinical infection is present in a large number of preterm births, so theoretically, acute antibiotic use could eradicate the infection, prolong the latency

time, and improve neonatal outcomes. On the other hand, antibiotics could suppress the infection, thus prolonging the pregnancy, but leave the fetus in the inflammatory "environment" of the mother. Infection, or inflammation, is often associated with PPRM, especially when it comes to the gestational age of less than 30 weeks, and it is considered that it contributes significantly, directly or indirectly, to high mortality and neurological adverse outcomes in a child affected by this condition.<sup>40</sup> Lower gestational age in PPRM and prolonged latency time are statistically significantly associated with the onset of cerebral palsy.<sup>41</sup> The high risk of neurological consequences and brain injuries in premature children could be directly related to intrauterine inflammation or infection, of course with all the negative consequences that premature birth additionally carries with it.<sup>42</sup> The infection stimulates the activation of the mother's immune system, which leads to an inflammatory response of the fetus mediated by cytokines, which all together leads not only to the development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy, but also to other disorders from the spectrum of neurodevelopmental pathology, such as autism and schizophrenia.<sup>42</sup> Pro-inflammatory cytokines can cause direct injury to oligodendrocytes and neurons, indirect injury through the activation of microglial cells that are present in the white matter during brain growth and remodeling. In addition, activated microglial cells produce pro-inflammatory cytokines and free radicals that damage neighboring cells. Also, microglial cells can produce toxic metabolites such as glutamate and quinolinic acid. TNF- $\alpha$  has been shown to be a cytokine that reduces the number of oligodendrocyte progenitor cells causing oligodendrocyte apoptosis. However, some studies do not support the thesis that infection or infection/inflammation is responsible for central nervous system injury.<sup>43</sup> The study by Reiman et al. should be taken into account with caution because there is a relatively small number of participants and a large number of participants who were excluded from the research. Also, the research shows that newborns born prematurely by spontaneous delivery are at a higher risk of developing brain injury (higher frequency of infections) in contrast to newborns who were born by medical intervention (lower frequency of infections). Furthermore, cord inflammation, high levels of IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , and IL-1 $\beta$  in fetal amniotic fluid and blood are associated with brain white matter damage and cerebral palsy.<sup>44</sup> A systematic review<sup>45</sup> that included 15 studies showed that clinical chorioamnionitis is associated with white matter injury and cerebral palsy (12 studies, RR 1.9, 95% CI 1.5–2.5), while histological chorioamnionitis

is associated with PVL (3 studies, RR 1.6, 95 % CI 1.0-2.5). Infection/inflammation may not directly lead to adverse neurological outcomes by itself, but clinical studies show that it may indirectly cause them. Namely, infection/inflammation can make immature brain tissue more sensitive to hypoxia or ischemia and thus lead to brain damage even with the action of a harmful factor in a smaller amount<sup>46</sup>, which certainly shows the complexity of pathophysiological mechanisms in the occurrence of neurological damage.

#### *Short-term neurological outcomes of children of mothers treated with antibiotics for PPROM*

A systematic review of 22 studies on the use of antibiotics in pregnant women with PPROM included 6800 women and children.<sup>9</sup> It was shown that the use of antibiotics after PPROM was associated with a statistical decrease in the rate of chorioamnionitis (RR 0.66, 95 % CI 0.46 - 0.96), fewer infants born within 48 hours (RR 0.71, 95 % CI 0.58 - 0.87), and fewer newborns born within 7 days (RR 0.79, 95 % CI 0.71 - 0.89).<sup>9</sup> Neonatal morbidity factors such as neonatal infection (RR 0.67, 95% CI 0.52 - 0.85), surfactant use (RR 0.83, 95 % CI 0.72 - 0.96), oxygen therapy (RR 0.88, 95% CI 0.81 - 0.96) and abnormal brain ultrasound findings at hospital discharge (RR 0.81, 95% CI 0.68 to 0.98) were also reduced. However, there was no statistically significant reduction in perinatal mortality (RR 0.93, 95% CI 0.76–1.14). Also, the mechanism by which the routine use of antibiotics in PPROM leads to improved outcomes is not clear. One of the proposed mechanisms is to prevent ascending infection since most pregnant women with PPROM have negative amniotic fluid cultures. The authors recommend the routine use of antibiotics in pregnant women with PPROM, although the antibiotic of choice is not clearly stated, i.e. it is only recommended that coamoxiclav should be avoided due to the increased risk of neonatal necrotizing enterocolitis (NNE). On the contrary, Gomez et al.<sup>47</sup> concluded that the use of antibiotics (ceftriaxone, clindamycin and erythromycin) rarely eradicates intra-amniotic infection in patients with PPROM, i.e. that more than 83% of PPROM patients in their study with intra-amniotic inflammation or positive amniotic fluid cultures retained the same microbiological and inflammatory status after antibiotic therapy. Despite antibiotic therapy, intra-amniotic inflammation developed in a third of patients who did not have inflammation when admitted to hospital. The authors also state that the use of antibiotics could reduce the fetal inflammatory response syndrome and support

this by the reduction in the number of white blood cells in the amniotic fluid in pregnant women with PPROM who have intra-amniotic inflammation and have received antibiotic therapy.<sup>47</sup> Bendon et al. also concluded that there is no statistically significant difference in the rate of histological chorioamnionitis between patients with PPROM who received antibiotic therapy and those who did not.<sup>48</sup> These studies contradict studies showing that antibiotics are effective in eradicating intra-amniotic infection.<sup>49,50</sup> Factors that are problematic in the eradication of infection are the time of initiation of antibiotic therapy, poor bioavailability of antibiotics in amniotic fluid, and the use of the most favorable antibiotic or combination of antibiotics. The most common microbiological causes of chorioamnionitis are *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and group *B Strep*. It should be kept in mind that the transplacental transfer of erythromycin is only 3% and the concentration in the fetal serum is 0.06 µg/mL, which may be below the minimum inhibitory concentration (MIC) for the mentioned pathogens (MIC for *Ureaplasma* is 0.5–4 mg/mL and for *Mycoplasma* >128 mg/mL).<sup>51</sup> Also, according to the RCOG guidelines, erythromycin is recommended for routine use in premature rupture of water before the due date. Furthermore, it should be kept in mind that even 80% of *Ureaplasma spp.* are resistant to erythromycin.<sup>52</sup> The clinical importance of intra-amniotic infection associated with this microorganism has been highlighted in several studies. When we compare pregnant women with sterile amniotic fluid and those who had a positive culture for *Ureaplasma urealyticum*, pregnant women with a positive culture have a higher concentration of pro-inflammatory cytokines in the amniotic fluid including TNF-α, IL-1β and IL-6, higher concentrations of IL-6 in the blood umbilical cord, higher prevalence of chorioamnionitis, higher risk for premature delivery and poor perinatal outcome.<sup>53</sup> The results of research analyzing the effect of antibiotics on the course of PPROM in terms of treatment and prevention of infection, prolongation of latency time and reduction of neonatal morbidity and morbidity related to gestational age, show a significant prolongation of latency time, but an inconsistent effect on neonatal morbidity and mortality. This can be explained by the fact that extending the latency period does not have such a benefit for the fetus because it is in an unhealthy intrauterine environment. Also, in various studies, antibiotics of different spectrum of action, method and duration of application were used, as well as different approaches in terms of the use and method of administration of corticosteroids and other drugs in

PPROM, which makes it difficult to compare the results of these studies. The routine use of antibiotics in PPRM is a response to an event that is often, but not always, accompanied by infection. The application and choice of antibiotics are not guided by microbiological culture and sensitivity of microbiological agents to antibiotics. The route of administration and duration of antibiotic therapy seem to be unclear. Broad-spectrum antibiotics could make it difficult to establish normal microbiota or even eliminate it, especially those in the intestines, and, on the other hand, support the development of harmful, pathogenic bacteria which can lead to disorders in the development of the immune system in children.<sup>54</sup> In a meta-analysis 20 studies (7169 women) from 2020, Chatzakis et al. compared the difference in outcomes between the use of prophylactic antibiotics with each other and with placebo/no treatment. Regarding short-term neurologic outcomes, ampicillin (RR 0.42, 95% CI 0.20–0.92) and penicillin (RR 0.49, 95% CI 0.25–0.96) were beneficial in reducing the incidence rate of grade 3 and 4 IVH.<sup>30</sup> In the aforementioned meta-analysis, it was concluded that, except for chorioamnionitis, the use of antibiotics improves very few perinatal outcomes comparing the use of antibiotics with placebo/no treatment. The rate of chorioamnionitis is significantly reduced by the use of gentamicin (RR 0.19, 95% CI 0.05–0.83), penicillin (RR 0.31, 95% CI 0.16–0.6), ampicillin + sulbactam + coamoxiclav (RR 0.32, 95% CI 0.12–0.92), ampicillin (RR 0.52, 95% CI 0.34–0.81) and erythromycin + ampicillin + amoxicillin (RR 0.71, 95% CI 0.55–0.92) compared with placebo/no treatment.<sup>30</sup> None of the antibiotics investigated show consistent and significant utility compared with other antibiotics for improving perinatal outcomes.

This meta-analysis should be interpreted with caution because the number of 7,169 women from 20 studies is still a limiting factor regarding the prevalence and significance of PPRM. Also, as many as 4,826 out of 7,169 women were included from one study. Furthermore, according to the GRADE criteria, the overall quality of evidence for this meta-analysis was rated moderate-low to very low for the primary outcomes, which means that the reliability of the evidence on which the current practice in the approach to PPRM is based is low. Also, erythromycin and ampicillin, which are recommended according to the RCOG guidelines, might be less effective today<sup>29</sup> and the data for these antibiotics may be out of date. On the other hand, very few randomized controlled studies have been conducted on antibiotics, especially cephalosporins, which are quite common in clinical practice today.

Generally speaking, in women with PPRM without signs of infection, the use of one antibiotic for a shorter period of time is preferable. Small studies confirm that there is no difference in pregnancy outcomes between the use of prophylactic antibiotics for PPRM for three days compared to seven days.<sup>55</sup> Further, larger studies are needed to confirm this.

#### *Long-term neurological outcomes of children of mothers treated with antibiotics for PPRM*

Kenyon et al. conducted a long-term follow-up of children whose mothers had PPRM.<sup>56</sup> Of the 4378 children who were included in the study at birth, the outcomes of 3298 (75%) children were known. Questionnaires were sent to the children's parents at their home addresses containing questions about the frequency of specific health conditions such as cerebral palsy, epilepsy, hydrocephalus and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and other health outcomes. Most of the data on the children (3171) were obtained through questionnaires, while the rest were collected from the children's family doctors or by contacting the children's parents by phone. Also, the results of national tests conducted at state level at the age of 7 were collected and reading, writing and math skills were analyzed. The results of that study showed that the use of antibiotics had a small impact/effect on children's neurological health and educational achievements compared to children who did not use antibiotics.<sup>56</sup> Namely, there was no difference in the proportion of children with functional disorders at the age of 7 years after the use of erythromycin, with or without coamoxiclav compared to children whose mothers did not receive erythromycin after PPRM (38.3% vs. 40.4%; OR 0.91, 95% CI 0.79–1.05) or after the administration of coamoxiclav with or without erythromycin compared with children whose mothers did not receive erythromycin after PPRM (40.6% vs. 38.1%; OR 1.11, CI 0.96–1.28). Also, the use of antibiotics had no significant impact on behavioral difficulties such as emotional problems, non-specific behavioral disorders, hyperactivity, other problems related to the social environment and prosocial behavior compared to children whose mothers had not received antibiotics after PPRM. Furthermore, antibiotic use had no significant effect on central nervous system (CNS) problems such as cerebral palsy, epilepsy, hydrocephalus and developmental disorders such as ADHD compared to children whose mothers had not received antibiotics after PPRM.<sup>56</sup> It should be emphasized that the research showed that the entire group of children (those whose mothers had received antibiotics and those whose mothers had not)

showed lower educational achievements than the national average, which is in line with the research on the educational achievements of prematurely born children.<sup>57</sup> The results of a weak effect of antibiotics on the neurological outcomes of children at long-term follow-up are in contrast to the expected results of that study. It was expected that the use of antibiotics would have a positive effect and improve the neurological outcomes of children since positive cultures for microbiological agents were found in 32% of women at the time of PPRM onset<sup>58</sup> and in as many as 75% at the time of delivery.<sup>59</sup> The reasons for this are not clear and should be investigated in more detail, primarily in terms of the length of antibiotic administration and the ability of antibiotics to eradicate the infection.

### Conclusion

The decision to routinely use antibiotics in pregnant women with PPRM without clinically evident infection is unclear, although current guidelines recommend routine antibiotic use in all women with PPRM. The benefit for short-term outcomes needs to be balanced against the lack of evidence for the long-term consequences of antibiotic use in women with PPRM. Newer studies show that the reliability of the evidence on which current practice is based in the approach to PPRM is low and further research is needed in this area to get a clearer picture of one of the most complex clinical problems in perinatal medicine. Also, recent studies show that routine use of antibiotics has no advantage over placebo for all outcomes except chorioamnionitis. In terms of neurological outcomes, the benefit of antibiotic use has only been demonstrated in reducing the rate of abnormal findings in neonatal brain ultrasound at hospital discharge, while there is no evidence of the benefit of antibiotics on long-term neurological outcomes in children. Also, considering the association between chorioamnionitis and an unwanted neurological outcome, it should be re-investigated whether the antibiotics used in clinical practice today are effective to eradicate chorioamnionitis and prevent unwanted neurological outcomes related to infection/inflammation, and whether there are alternative antibiotics that do or the solution is in an active approach and completing the pregnancy so that the fetus is not exposed to infection/inflammation.

If we consider that there is no evidence of a beneficial effect of antibiotic use in women with PPRM on long-term neurological and other health outcomes of children, the decision not to prescribe antibiotics to pregnant women without evidence of

infection would also be reasonable, especially in developed countries where there are large therapeutic options to support premature newborns. Routine use of antibiotics would be more reasonable in low-income countries where there is no advanced treatment in terms of antenatal corticosteroids, surfactant replacement therapy, and mechanical ventilation. Clinicians should also be careful not to increase the resistance of microorganisms during the routine use of antibiotics.

Pharmaceutical companies are not encouraged to conduct research on the use of antibiotics in PPRM, and, on the other hand, the costs of conducting such research can be prohibitive for academic institutions and health institutions, making it difficult to evaluate different treatment approaches of PPRM. The optimal antibiotic regimen and duration of antibiotic use have not yet been established, and further research is needed in this area.

### References

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *ObstetGynecol Clin North Am* 2005;32:411-28.
2. Abouseif HA, Mansour AF, Hassan SF, Sabbour SM. Prevalence and Outcome of Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) among Pregnant Women Attending Ain Shams Maternity Hospital. *EJCM* 2017; 36:99-107.
3. Chandra I, Sun L. Third trimester preterm and term premature rupture of membranes: Is there any difference in maternal characteristics and pregnancy outcomes? *J Chin Med Assoc* 2017 ;80:657-661.
4. Byonanuwe S, Nzabandora E, Nyongozi B, et al. Predictors of Premature Rupture of Membranes among Pregnant Women in Rural Uganda: A Cross-Sectional Study at a Tertiary Teaching Hospital. *Int J Reprod Med* 2020;2020:1862786.
5. Workineh Y, Birhanu S, Kerie S, Ayalew E, Yihune M. Determinants of premature rupture of membrane in Southern Ethiopia, 2017: case control study design. *BMC Res Notes*2018;11:927.
6. Chang KH, Kim HJ, Yu HJ, et al. Comparison of antibiotic regimens in preterm premature rupture of membranes: neonatal morbidity and 2-year follow-up of neurologic outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*2017;30:2212-2218.
7. Saghafi N, Pourali L, Ghazvini K, Maleki A, Ghavidel M, KarbalaieizadehBabaki M. Cervical bacterial colonization in women with preterm premature rupture of membrane and pregnancy outcomes: A cohort study. *Int J Reprod Biomed* 2018;16:341-348.
8. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 2003;110 Suppl 20:8-16.
9. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for

- preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD001058.
10. Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K, Dinas K, Makrydimas G, Sotiriadis A. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound ObstetGynecol* 2020;55:20-31.
  11. Guzik DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1985 ;65:11-6.
  12. Onderdonk AB, Hecht JL, McElrath TF, Delaney ML, Allred EN, Leviton A; ELGAN Study Investigators. Colonization of second-trimester placenta parenchyma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:52.e1-52.e10.
  13. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One* 2014 10;9:e90784.
  14. Bouvier D, Forest JC, Blanchon L et al. Risk Factors and Outcomes of Preterm Premature Rupture of Membranes in a Cohort of 6968 Pregnant Women Prospectively Recruited. *J Clin Med* 2019;8:1987.
  15. El-Messidi A, Cameron A. Diagnosis of premature rupture of membranes: inspiration from the past and insights for the future. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:561-569.
  16. O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. *Acad Med* 2014;89:1245-51.
  17. Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123:1083-1096.
  18. McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Perinatal outcome after preterm premature rupture of membranes with in situ cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1147-52.
  19. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *ObstetGynecol* 2020;135:e80-e97.
  20. Roos C, Schuit E, Scheepers HC, et al.; for APOSTEL-II Study Group. Predictive Factors for Delivery within 7 Days after Successful 48-Hour Treatment of Threatened Preterm Labor. *AJP Rep* 2015;5:e141-9.
  21. Peaceman AM, Lai Y, Rouse DJ, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2015;32:57-62.
  22. Cataño Sabogal CP, Fonseca J, García-Perdomo HA. Validation of diagnostic tests for histologic chorioamnionitis: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;228:13-26.
  23. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010 ;37:339-54.
  24. Thornburg LL, Queenan R, Brandt-Griffith B, Pressman EK. Procalcitonin for prediction of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2056-61.
  25. Bakar RZ, Köroğlu N, Turkgeldi LS, Tola EN, Cetin BA, Gedikbasi A. Maternal serum procalcitonin levels in prediction of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Arch Med Sci* 2019;17:694-699.
  26. Prabhu M, Wilkie G, MacEachern M et al. Procalcitonin levels in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;163:484-494.
  27. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA.* 2000;284:1417-24.
  28. Wu YW. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:25-9.
  29. Thomson AJ; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73. *BJOG* 2019;126:e152-e166.
  30. Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K, Dinas K, Makrydimas G, Sotiriadis A. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020 ;55:20-31.
  31. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaihong P, Yoon BH. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2727-37.
  32. Wolf MF, Miron D, Peleg D, et al. Reconsidering the Current Preterm Premature Rupture of Membranes Antibiotic Prophylactic Protocol. *Am J Perinatol* 2015;32:1247-50.
  33. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD004661.
  34. Costantine MM, Weiner SJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114:354-364.
  35. Jung EJ, Byun JM, Kim YN et al. Antenatal magnesium sulfate for both tocolysis and fetal neuroprotection in premature rupture of the membranes before 32 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:1431-1441.

36. Mehra S, Amon E, Hopkins S, Gavard JA, Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:400.e1-9.
37. Bond DM, Middleton P, Levett KM et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004735.
38. Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL et al.; Preterm Premature Rupture of Membranes Meta-analysis (PPROMM) Collaboration. Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2018;131:269-279.
39. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, et al.; PPRoMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labor rupture of the membranes close to term (PPRoMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016 ;387:444-52.
40. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev* 2007;65:S194-202.
41. Accordino F, Consonni S, Fedeli T, et al. Risk factors for cerebral palsy in PPRoM and preterm delivery with intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:3854-9.
42. Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am J Reprod Immunol* 2012;67:287-94.
43. Reiman M, Kujari H, Maunu J, et al.; PIPARI Study Group. Does placental inflammation relate to brain lesions and volume in preterm infants? *J Pediatr* 2008;15:642-7, 647.e1-2.
44. Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:19-26.
45. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417-24.
46. Eklind S, Mallard C, Leverin AL et al. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic--ischaemic injury. *Eur J Neurosci* 2001;13:1101-6.
47. Gomez R, Romero R, Nien JK et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:167-73.
48. Bendon RW, Faye-Petersen O, Pavlova Z et al. Fetal membrane histology in preterm premature rupture of membranes: comparison to controls, and between antibiotic and placebo treatment. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network, Bethesda, MD, USA. *Pediatr Dev Pathol* 1999 ;2:552-8.
49. Kacerovsky M, Romero R, Stepan M et al. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:114.e1-114.e20.
50. Romero R, Hagay Z, Nores J, Sepulveda W, Mazor M. Eradication of Ureaplasma urealyticum from the amniotic fluid with transplacental antibiotic treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:618-20.
51. Witt A, Sommer EM, Cichna M et al. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol*2003;188:816-9.
52. Bayraktar MR, Ozerol IH, Gucluer N, Celik O. Prevalence and antibiotic susceptibility of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in pregnant women. *Int J Infect Dis* 2010;14:e90-5.
53. Yoon BH, Romero R, Lim JH et al. The clinical significance of detecting Ureaplasma urealyticum by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003 189:919-24.
54. Murch SH. Toll of allergy reduced by probiotics. *Lancet* 2001;357:1057-9.
55. Lewis DF, Adair CD, Robichaux AG et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: Are seven days necessary? A preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1413-6; discussion 1416-7.
56. Kenyon S, Pike K, Jones DR et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008 ;372:1310-8.
57. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002 ;288:728-37.
58. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:3-13.
59. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113 (Suppl 3):17-42.

## Statut „Ustanove domoljubne zadruge dalmatinske od Gospodja, na potporu ranjenim i bolesnim vojnicima“ - temelj za nastanak prve organizacije Crvenog križa u Hrvatskoj

*The Statute of the "Institution of the Dalmatian Patriotic Association of Ladies, in Support of Wounded and Sick Soldiers" - foundation of the first Red Cross Society in Croatia*

**Boris Dželalija, Marijana Senkić-Klapan, Tomislav Blažević\***

---

### Sažetak

U radu je prikazan Statut „Ustanove domoljubne zadruge dalmatinske od Gospodja, na potporu ranjenim i bolesnim vojnicima“. Statut je napisan dvojezično, na hrvatskom i talijanskom jeziku. Sadržaj prvih sedam, od ukupno 20 članaka, odnosi se na cilj, načela djelovanja, financiranje, ustanovljenje i registraciju društva. Ostali članci Statuta odnosili su se na uvjete ostanka i ispisa članova iz Zadruga, izbor tijela Zadruga, trajanja mandata izabranih članova, državljanstvo članova Odbora, način glasovanja i donošenje odluka, uvjete za sazivanje i održavanje skupštine i izbor njezinih članova, kao i članova Predsjedništva i Opće skupštine, te odnos Zadruga prema javnosti, odnos među članovima Zadruga i način raspuštanja Zadruga.

Iz sadržaja prezentiranog izvornog Statuta, očituje se povezanost Udruge s načelima rada institucije Crvenoga križa. Na prostoru današnje Republike Hrvatske 1878. godine nije bilo sličnoga registriranog društva, te se zadarsko društvo iz te godine opravdano smatra prvim društvom Crvenoga križa na području današnje Republike Hrvatske.

**Ključne riječi:** izvorni statut društva, pretpisak statuta, prvo hrvatsko društvo Crvenog križa

---

### Summary

The paper discusses the Statute of the "Institution of the Dalmatian Patriotic Association of Ladies, in Support of Wounded and Sick Soldiers". The statute was written in two languages – Croatian and Italian. The content of the first seven out of a total of 20 articles relates to the aim, activity principles, financing, establishment, and registration of the Association. Other articles of the Statute focus on the conditions under which the members of the Association can retain and terminate their membership, on the election of the governing bodies, the duration of the mandate of elected members, the citizenship of the Board members, the voting methods and decision-making, the procedures for convening of the assembly and election of its members, as well as the members of the Presidency and General Assembly, the relation between the Association and the public, relations among the Association members, and the provisions for dissolution of the Association.

The content of the original Statute reveals the links between the Association and the principles of the Red Cross Society. Since there was no similar registered society in 1878, so it is justified to claim that this Association was the first Red Cross Society on the territory of present-day Croatia.

**Keywords:** original statute of the society, reprint of the statute, first Croatian Red Cross Society

*Med Jad 2024;54(2):115-120*

---

\*Sveučilište u Zadru (prof.emeritus dr.sc. Boris Dželalija, dr.med.); Znanstvena knjižnica Sveučilišta u Zadru, Zadar, Hrvatska (Marija Senkić-Klapan, knjižničar, Tomislav Blažević, knjižničar)

Adresa za dopisivanje/Correspondence address: Tomislav Blažević, dipl.knjižničar, Znanstvena knjižnica Zadar, Ante Kuzmanića 3, 23 000 Zadar E-mail: [tblazevic@unizd.hr](mailto:tblazevic@unizd.hr)

Primljeno/Received 2023-12-11; Ispravljeno/Revised 2024-04-30; Prihvaćeno/Accepted 2024-05-03

## Uvod

U razdoblju od 1875. do 1878. godine u hrvatskim zemljama u sastavu države Austro-Ugarske formirani su brojni odbori koji se, po svojim zadacima, radu i organizaciji, opravdano mogu smatrati humanitarnim društvima i pretečama Crvenoga križa. Prvo društvo Crvenoga križa u Zadru, odnosno u Hrvatskoj, sa suglasnošću tadašnjih vlasti za svoje humanitarno djelovanje u skladu s međunarodno prihvaćenim odlukama iz 1863. godine, utemeljeno 22. listopada 1878. godine, zvalo se „Ustanova domoljubne zadruga dalmatinske od Gospodja, na potporu ranjenim i bolesnim vojnicima“.<sup>1,2,3</sup> Poticaj osnivanju dala je tadašnja austrougarska carica i kraljica Elizabeta slanjem okružnice svim ženama Carstva za pristup formiranju „domoljubnih zadruga od gospođa radi pomoći vojacima ranjenim u bojovima po Bosni i Hercegovini“.<sup>4,5</sup> Rad ovoga društva, određen statutom i razvidno predočen u imenu, sastojao se u pomoći ranjenim i bolesnim vojnicima, kao i udovicama i djeci poginulih vojnika u ratu, što su ostvarivale članice društva brigom oko nabave svih vrsta zavoja, odjeće i obuće; rasporedom dobrovoljnih bolničarki na dužnosti po bolnicama, a dodatno su prikupljale priloge i ostale darove društvu. Ovako utemeljeno društvo djeluje na načelima Crvenoga križa i Prve ženevske konvencije prihvaćene 1864. godine.<sup>1,6,7</sup>

Nacionalno društvo Hrvatskoga Crvenog križa s gradskim i županijskim društvom Crvenoga križa Zadar 25. listopada 2023. godine obilježava 145. obljetnicu od formiranja prvoga društva Crvenoga križa u Zadru i u Hrvatskoj 1878. godine i hrvatskoj javnosti na raspolaganje stavlja pretisak prvoga statuta društva.

### Statut „Ustanove domoljubne zadruga“

Za pisanje ovoga rada korišten je izvorni Statut zadruga pod naslovom „Ustanova domoljubne zadruga dalmatinske od Gospodja, na potporu ranjenim i bolesnim vojnicima“, ranije objavljeni radovi u različitim časopisima, te novinski članci iz razdoblja kada je osnovan Crveni križ u Hrvatskoj.<sup>2,4,6</sup>

Izvorni primjerak Statuta restauriran je 2023. godine u Odjelu za zaštitu gradiva u Državnome arhivu u Zadru (Slika 1).

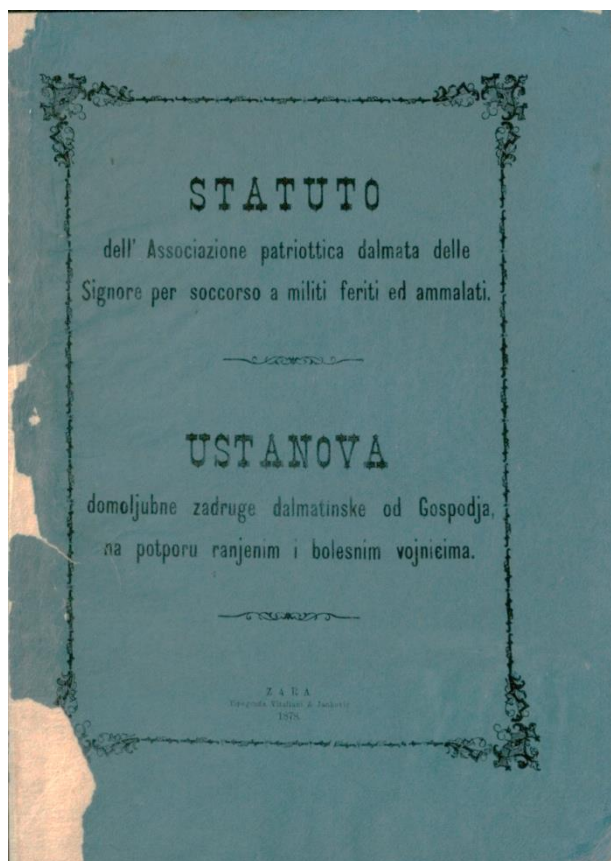
*Sadržaj Statuta (Pravila društva) Zadruga „Ustanova domoljubne zadruga dalmatinske od Gospodja, na potporu ranjenim i bolesnim vojnicima“*

Uvidom u inventarne knjige Znanstvene knjižnice

Zadar vidljivo je da je Statut upisan pod signaturom 89266 Misc.C 19478 dana 22. travnja 1967. godine. Dvadeset paragrafa Statuta definiraju rad Udruge na ukupno jedanaest stranica teksta. Grafičko uređenje Statuta tipično je za izgled službenih publikacija tog vremena, bez ilustracija, u mekom uvezu s omotnim stranicama u plavoj boji (Slika 2). U potpisu osobe koja je odobrila Statut stoji prezime Rodić, a radi se o Gabrijelu Rodiću koji je u to vrijeme bio „namjesnik njegovog carskog i kraljevskog apoštolskog Veličanstva u Dalmaciji“, kako se navodi u Statutu društva.<sup>6</sup>



SLIKA 1. Naslovnica pretiska Statuta - Ustanova domoljubne zadruga dalmatinske od Gospodja, na potporu ranjenim i bolesnim vojnicima (tal. Statuto dell'Associazione patriottica dalmata delle Signore per soccorso a militi feriti ed ammalati). Pretisak izdanja iz 1878. godine / urednici Boris Dželalija, Marijana Senkić-Klapan ; suradnici Tomislav Blažević, Mihaela Šimat ; fotografije David Lonić. Zadar: Znanstvena knjižnica i Gradsko društvo Crvenoga križa, 2023. (Sveučilište u Zadru, Znanstvena knjižnica, Sign. Misc. Misc.D 44331) Figure 1 Cover page of the reprint of the Statute of the "Institution of the Dalmatian Patriotic Association of Ladies, in Support of Wounded and Sick Soldiers" (Italian: Statuto dell'Associazione patriottica dalmata delle Signore per soccorso a militi feriti ed ammalati). Reprint of the 1878 edition (editors: Boris Dželalija, Marijana Senkić-Klapan; associates: Tomislav Blažević, Mihaela Šimat; photo: David Lonić). Zadar: Zadar Research Library and Zadar Red Cross Society, 2023, University of Zadar, Research Library, Sign. Misc. Misc.D 44331.



SLIKA 2. Naslovnica Statuta. Ustanova domoljubne zadruge dalmatinske od Gospodja, na potporu ranjenim i bolesnim vojnicima (tal. Statuto dell'Associazione patriottica dalmata delle Signore per soccorso a militi feriti ed ammalati), Zadar: Tipografia Vitaliani & Janković, 1878. (Sveučilište u Zadru, Znanstvena knjižnica, Sign. Misc. C 19478)

Figure 2 Cover page of the Statute. "Institution of the Dalmatian Patriotic Association of Ladies, in Support of Wounded and Sick Soldiers" (Italian: Statuto dell'Associazione patriottica dalmata delle Signore per soccorso a militi feriti ed ammalati), Zadar: Tipografia Vitaliani & Janković, 1878

Statut je napisan dvojezično – na desnoj strani na hrvatskom, a na lijevoj na talijanskome jeziku. Sadržaj prvih sedam, od ukupno 20 članaka, odnosi se na cilj, načela djelovanja, financiranje, ustanovljenje i registraciju društva (Zadruga).<sup>6</sup>

Cilj utemeljenja i djelovanja Zadruga, zapisan u prvome članku Statuta „Domoljubna potporna zadruza Gospodjinska u Dalmaciji“, postavlja sebi za cilj „pomoć i potporu ranjenim i bolesnim vojnika, do prigode potporu nemoćnjaka, i još udovica i sirotica poginulih vojnika“.

Načini stjecanja sredstava za ostvarenje postavljenoga „Srestva na dostizanje zadružnoga cilja“ zapisani su u drugome članku Statuta: „Zadruga će skrbiti da dostigne svoj cilj toli za vrijeme mira koli za vrijeme rata načinom najdoličnijim

ženskoj djelatnosti navlastito ovim srestvima: a) nabavljajući stvari na privijanje svake vrsti, b) pribavljajući pomoći bônicima kroz bôničarice koje zadruza odredi, c) sakupljajući domoljubne darove, koji prispiju na zadruzu, korisno ih ulagajući po zadružnom cilju u opće i po osobitoj namjeni kojom bi bili darovani.“

Temelji i pravila zadružne djelatnosti zapisani su u trećem članku Statuta: „Zadruga osniva svoju djelatnost na odlukama međunarodnoga sastanka u Genevi od listopada 1863, a navlastito međunarodnoga ugovora sklopljena onom prigodom među nekim evropskim državama na 22 kolovoza 1864 ugovora, komu je pristupila C. i K. vlada na 21 srpnja 1866; i pri obavljanju odnosne djelatnosti u miru i u ratu ravnati će se po načelima pripoznatim oda strane državne uprave glede djelatnosti potpomožnih zadruza, a navlastito što se tiče sudjelovanja pri zdravstvenoj pomoći vojničkoj za vrijeme rata, držati će se odnosnih načela u Pravilniku zdravstvene službe u c. k. Vojnici.“

U zapisu četvrtoga članka Statutom je određeno ujedinjeno djelovanje Zadruga „Ujedinjenje domoljubnih potpornih zadruza Gospodjinskih: Na ovu svrhu zadruza pristupa u ujedinjenje zastupano središnjim odborom u Beču domoljubnih gospodjinskih zadruza na potporu ranjenim i bolesnim vojnicima, ustanovljenih u kraljevinama i zemljama zastupanim na Carevinskom Vieću.

Prema petom članku Statuta Zadružna glavnica bila je sastavljena iz: „a) godišnjih doprinosaka drugara, b) iz pojedinih darova, zapisaka i zadužbina, c) iz drugih domoljubnih doprinosaka, koji bi kad i kad pristupili.“

Šesti članak određuje uvjete formiranja Zadruga „Netom bude pristupilo (20) dvadeset članova pravih, zadruza će se smatrati ustanovljena.“

Sedmi članak određuje sjedište i prostor iz kojega se bira članstvo Zadruga „Zadruga sjedi u Zadru, ali prima članove iz ciele Dalmacije.“

Ostali članci Statuta (od osmoga do dvadesetoga članka) odnosili su se na uvjete ostanka i ispisa (izlaska) članova iz Zadruga, izbor tijela Zadruga kao njezinih predstavljača (Odbor, Predsjedništvo i općenita/godišnja skupština), trajanja mandata izabranih članova i zadržavanja članstva, državljanstvo članova Odbora (članovi samo austrijski državljani), način glasovanja i donošenje odluka u tijelima Zadruga, uvjete za sazivanje i održavanje skupštine i izbor njezinih članova, kao i članova Predsjedništva i Opće skupštine, odnos Zadruga prema javnosti, odnos među članovima Zadruga i način raspusta Zadruga.<sup>6</sup>

„Ustanova domoljubne zadruge dalmatinske od Gospodja, na potporu ranjenim i bolesnim vojnicima“

Inicijator i utemeljitelj Crvenoga križa kao međunarodne humane organizacije za pomaganje u ratu i u miru bio je švicarski filantrop Jean Henry Dunant, član organizacije „Odbor petorice“ („Ženevski komitet za pomoć ranjenicima“) kao prethodnice formiranju Crvenoga križa.<sup>1,7</sup> Tako je „Odbor petorice“ realizirao međunarodnu konferenciju u Ženevi, održanu od 26. do 29. listopada 1863. godine, na kojoj su prihvaćena načela Crvenoga križa, a nadnevak završetka konferencije 29. listopada 1863. obilježava se u svijetu kao dan osnutka Crvenoga križa. Dodatno, na konferenciji održanoj od 8. do 22. kolovoza 1864. godine, prihvaćena je Prva ženevska konvencija, najvažniji ugovor o humaniziranju rata i ratnih strahota.<sup>1,2,7</sup>

Nasušna potreba za osnivanjem društva Crvenoga križa u hrvatskim zemljama u sastavu tadašnje države Austro-Ugarske, javlja se početkom Hercegovačko-bosanskog ustanka 1875. godine, kada su u više gradova i mjesta formirani odbori, čiji su članovi skupljali novac, odjeću, hranu i ostalo što je bilo potrebno za pomoć bjeguncima.<sup>1</sup> Tako su zadarski rodoljubi (Josip pl. Lantana i drugi) 19. srpnja 1875., prvi u hrvatskim zemljama osnovali „Odbor za pripomoć bjegunaca“.<sup>1</sup> Snažan poticaj formiranju odbora ili društava dao je poziv (okružnica/zamolba) austrougarske carice i kraljice Elizabete nakon ulaska austrougarskih vojnih trupa u Bosnu i Hercegovinu 1878. godine, upućen svim ženama Carstva da pristupe formiranju „domoljubnih zadruga od gospođa radi pomoći vojacima ranjenim u bojevima po Bosni i Hercegovini“.<sup>1</sup> Kao odgovor na ovaj poziv 20. rujna, 1878. godine spojena su dva društva - „Odbor gospođa za pripomoć ranjenih i bolesnih vojnika“, čija je predsjednica bila Agata Rodić, supruga tadašnjega namjesnika Dalmacije Gabrijela Rodića, i „Odbor od gospođa radi pomoći bjegunaca iz Bosne i Hercegovine“, čiji je voditelj bila Ljubica pl. Lantana.<sup>1</sup> Također, na toj je sjednici formiran „Promicateljni odbor žena“, s Ljubicom pl. Lantana na čelu, čiji su članovi zamolili barunicu Agatu Rodić da se primi predsjedništva, što je ona prihvatila, te je na prvome zasjedanju skupštine izabrana za prvu predsjednicu Odbora iz kojega je 12. listopada 1878. formirano i registrirano društvo pod nazivom „Domoljubna pripomoćna zadruga gospodjinska dalmatinska“ (u Katastru društava u Dalmaciji bivšeg Namjesništva pod br. 28814 u I svesku).<sup>1,7,8</sup>

Osnivačka sjednica novog društva pod imenom „Domoljubna potporna zadruga Gospojinska u Dalmaciji“, održana je 22. listopada 1878., koji se

uzima kao dan osnutka društva Crvenoga križa u Zadru.<sup>1</sup> Također, na toj osnivačkoj skupštini donesen je Statut, te upućen Namjesništvu Dalmacije na odobrenje, što je uslijedilo 22. studenoga 1878. godine (Klauzula odobrenja pravila glasi „Br. 2886 – pr.“). Statut je 20. studenoga 1878. godine tiskan za širu javnost u „Objavitelju Dalmatinskom“ (I Dodatak br. 93.) (1,7,9). Sukladno Statutu, 26. studenoga 1879. godine ovo zadarsko društvo pristupa Središnjem odboru u Beču (čl. 4: u savezu...kraljevine i zemlje zastupane u Carevinskom Vijeću...C. i K. vlada).<sup>1,7</sup>

Iako je djelatnost odbora osnovanih od 1875. do 1878. godine, po svome humanitarnom radu, u svemu bila u skladu s ciljevima Crvenoga križa, u to vrijeme u hrvatskim zemljama nije ostvareno formiranje pravoga društva s imenom Crvenoga križa, niti su ta društva u doba svoje djelatnosti tražila međunarodno priznanje ili članstvo Međunarodnoga Crvenoga križa.<sup>1</sup> Tako se tadašnji odbori, po svojim zadacima, radu i organizaciji, opravdano mogu smatrati društvima i pretečama prvoga pravog društva Crvenoga križa, što nesumnjivo predstavlja „Ustanova domoljubne Zadruga“ osnovana 1878. godine u Zadru u pokrajini Dalmaciji u sastavu tadašnje Austro-Ugarske, kao prvo hrvatsko društvo Crvenoga križa na međunarodno prihvaćenim načelima Crvenoga križa.<sup>1</sup> To posve jasno potvrđuje Statut društva (Društvena pravila, treći članak) „Zadruga osniva svoju djelatnost na odlukama međunarodnog sastanka u Ženevi od listopada 1863. godine, a navlastito međunarodnog ugovora sklopljenog onom prigodom među nekim europskim državama na 22. kolovoza 1864., ugovora komu je pristupila c. i k. vlada na 21. srpnja 1866. godine“.<sup>1</sup> Naime, toga je dana Austrija stupila u članstvo Međunarodne organizacije Crvenoga križa i priznala Ženevsku konvenciju o pravima ranjenika, bolesnika i sanitetskoga osoblja u ratu, što je bilo značajno i za hrvatske krajeve u sklopu Austro-Ugarske Monarhije. Do Prvoga svjetskog rata Kraljevina Hrvatska i Slavonija bila je dio Kraljevine Ugarske, a Dalmacija je bila dio Carevine Austrije. Ova je podjela utjecala i na organizaciju Crvenoga križa u našim krajevima, tako da je organizacija Crvenoga križa u Dalmaciji bila u sastavu austrijskoga Crvenoga križa sa sjedištem u Beču.<sup>1,5</sup>

Također „Ustanova domoljubne Zadruga“ prikazuje se i kao društvo Crvenoga križa za Dalmaciju u svim godišnjim izvješćima Crvenoga križa u Zadru, primjerice u godišnjem izvješću za 1901. godinu pisanom na njemačkom jeziku u kojemu se ističe naziv i nadnevak osnivanja društva, „Frauen-Hilfsverein von Roten Kreuze fuer Dalmatien, gegrundet in Zara am 22 October 1878.“

(„Gospojinim zadruga Crvenoga križa za Dalmaciju osnovana u Zadru 22. X. 1878. godine“).<sup>1,10</sup> U ostalim hrvatskim zemljama 1878. godine nije bilo sličnoga društva, te zbog toga zadarsko društvo iz te godine opravdano ima prioritet prvoga društva Crvenoga križa na području današnje Republike Hrvatske.<sup>1</sup>

### Zaključak

U Zadru je 22. listopada 1878. godine osnovano prvo društvo Crvenoga križa u Hrvatskoj pod naslovom „Domoljubna potporna zadruga Gospojinska u Dalmaciji“, a u Statutu društva zapisanog imenom „Ustanova domoljubne zadruge dalmatinske od Gospodja, na potporu ranjenim i bolesnim vojnicima“. Iz sadržaja prezentiranog izvornog Statuta društva s naglaskom na treći članak o djelatnosti društva zasnovanoj na odlukama međunarodnoga sastanka u Ženevi, kao i iz citata članaka uvaženih stručnjaka, očituje se povezanost Udruge s načelima rada institucije Crvenoga križa<sup>1,3,7,8</sup>. Na prostoru današnje Republike Hrvatske 1878. godine nije bilo sličnoga registriranog društva, te se zadarsko društvo iz te godine opravdano smatra prvim društvom Crvenoga križa na području današnje Republike Hrvatske.

Značenje Statuta, prihvaćenoga od Namjesništva Dalmacije 22. studenoga 1878. godine, očituje se u prikazu rada ovoga društva od samog osnivanja na načelima Međunarodnoga Crvenog križa, što prigodom 145. obljetnice opravdava njegovo ponovno tiskanje (pretisak) i dostupnost široj javnosti.

### Literatura

1. Jelić R. Prvo društvo Crvenog križa u Hrvatskoj osnovano 1878. godine. U povodu 100. godišnjice. Zadarska revija 1978; 27: 543-549.
2. Stojčević S. 150 godišnjica rođenja Jeana Henry Dunanta – osnivača Crvenog križa. Naš rad 1978; 25: 23-25.
3. Maštrović Ž. Stota obljetnica osnivanja Crvenog križa u Hrvatskoj 1878.-1978. Med Jad 1978; 10: 135-158.
4. Maštrović Ž. Da li je zadarska organizacija Crvenog križa najstarija u Hrvatskoj. Liječničke novine 1978; 8: 7.
5. Zubović B. (1987.) Sto devet godina rada Crvenog križa u Zadru. U: Dujella J, Barbarić S, Štetić V, ur. Stota obljetnica Pokrajinske bolnice u Zadru. Zadar: Medicinski centar Zadar; 175-177.
6. Statuto dell'Associazione patriottica dalmata delle Signore per soccorso a militi feriti ed ammalati. Ustanova domoljubne zadruge dalmatinske od Gospodja, na potporu ranjenim i bolesnim vojnicima. (1878.). Zara : Tipografia Vitaliani & Janković.
7. Burčul V. Je li zadarska organizacija Crvenog križa najstarija u Hrvatskoj, 100 godina Crvenog križa Hrvatske, Naš rad 1978; 25: 3-4.
8. Maštrović Ž. Osnivanje prvog društva Crvenog križa u Hrvatskoj (Zadar 1878.) s osvrtom na humanitarne akcije u Dalmaciji 1866. i 1875. godine. Radovi Zavoda Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti u Zadru. 1983; 29-30: 207-228.
9. Burčul V. Počeci rada Crvenog križa u Zadru. Za čovjeka: u povodu 100. obljetnice Crvenog križa u Zadru i SRH. Narodni list 1978: 3.
10. Frauen-Hilfsverein vom Rothen Kreuze fuer Dalmatien: gegruendet in Zara am 22 October 1878. : Rechenschaftsbericht fuer das Jahr 1901. (vorgetragen in der Generalversammlung vom 24. April 1902). (1902). Zara: Praemirte Buchdruckerei Vitaliani



## The incidence of complications in orthognathic surgery: A retrospective study

*Učestalost komplikacija u ortognatskoj kirurgiji: retrospektivna studija*

Iva Ravlić, Robert Cerović, Barbara Mady Maričić\*

---

### Summary

**Objective:** The aim of this study was to analyze the type, frequency, treatment options and prevention methods of complications arising after surgical treatment of maxillofacial deformities.

**Methods:** This retrospective study was conducted using 72 medical records of Caucasian subjects who underwent surgery in 2018 and 2019 at the Clinic of Maxillofacial and Oral Surgery at Rijeka University Hospital Center. Intraoperative and postoperative complications were recorded.

**Results:** Most of the patients experienced some kind of complication and in most cases they were transitory. The consequences of damage to the sensory branches of the trigeminal nerve (occasional tingling, tightness, pain, loss of sensation) remain permanently present in most of the patients. The highest percentage of patients underwent surgical treatment due to speech and mastication problems. The majority of them are satisfied with the outcome.

**Conclusion:** Most of the complications can be successfully treated.

**Key words:** dentofacial deformities; orthognathic surgery; paresthesia; postoperative complication.

---

### Sažetak

**Cilj:** Cilj ove studije bio je analizirati vrstu, učestalost, način liječenja i metode prevencije komplikacija nastalih nakon kirurškog liječenja maksilofacijalnih deformiteta.

**Metode:** Ova retrospektivna studija provedena je analizirajući medicinske nalaze 72 bolesnika koji su bili podvrgnuti ortognatskim kirurškim zahvatima na Klinici za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju KBC Rijeka u 2018. i 2019. godini. Zabilježene su intraoperativne i postoperativne komplikacije.

**Rezultati:** Većina bolesnika imala je neku od komplikacija i u većini slučajeva te komplikacije su bile prolaznog karaktera. Posljedice u vezi s oštećenjem grana *n. trigeminusa* u većini bolesnika ostale su trajno prisutne. Najveći dio bolesnika podvrgnuo se operativnom zahvatu radi problema s govorom i žvakanjem. Većina bolesnika zadovoljna je ishodom.

**Zaključak:** Većina komplikacija može se uspješno liječiti.

**Ključne riječi:** dentofacijalni deformiteti; ortognatska kirurgija; parestezija; postoperativna komplikacija.

*Med Jad 2024;54(2):121-128*

### Introduction

Dentofacial deformities can be treated orthodontically, surgically or using a combination of both of the methods. The choice of method depends on the type and extent of the deformity. Surgical

treatment is usually approached after the end of bone growth (usually around ages 14 to 16 years for females and ages 17 to 21 years for males).<sup>1,2</sup>

Complications can be divided into complications related to the anesthesia and those related to the surgical part, as well as intraoperative and

---

\*Požega General Hospital, Otorhinolaryngology Department (Iva Ravlić, MD); University of Rijeka, Faculty of Medicine, Clinic of Maxillofacial and Oral Surgery (Robert Cerović, MD, PhD); University of Rijeka, Faculty of Dental Medicine, Department of Orthodontics (Barbara Mady Maričić, MD, PhD)

Correspondence address/ Adresa za dopisivanje: Iva Ravlić, MD, General Hospital Požega, Osječka 107, 34 000 Požega, Republic of Croatia E-mail: [iva.ravlic00@gmail.com](mailto:iva.ravlic00@gmail.com)

Primljeno/Received 2023-12-27; Ispravljeno/Revised 2024-05-13; Prihvaćeno/Accepted 2024-05-14

postoperative complications.<sup>3</sup>

Orthognathic surgery is performed under general anesthesia. Complications associated with general anesthesia can be divided into systemic (cardiovascular, respiratory, neurological, renal, anaphylactic shock, malignant hyperthermia, succinylcholine-induced apnea, postoperative nausea, and vomiting) and local (sore throat and dental injuries).

Intraoperative surgical complications are hemorrhage and segment fractures. Postoperative surgical complications can be relapse, neurological injury, neuropathic pain, change in nasal morphology, disorder of temporomandibular joint, bone necrosis, delay or nonunion of bone segments, infection, respiratory failure, trigeminocardiac reflex, pseudoaneurysm of the maxillary, facial and inferior alveolar artery, vomero-sphenoid disarticulation, dry eye, blindness, dental injury, benign paroxysmal positional vertigo, venous thromboembolism, otitis media, hearing problems and negative psychological effects. The most severe complication described in literature is the death of patients during or after surgery.<sup>4</sup> In the period from 2000 to 2016, 14 cases of patient deaths related to jaw surgery in Korea were recorded in a study. In two patients the cause of death was excessive bleeding, in four patients respiratory complications occurred (airway obstruction or respiratory insufficiency), in two patients causes were problems related with general anesthesia (one case is suspected to be due to malignant hyperthermia), brain damage by malpractice was a cause of death in one patient and five patients died of an unknown cause. The author states that there are around 5000 cases of orthognathic surgery performed every year in South Korea, which means that the mortality rate was about 0.005%.<sup>5</sup> Surgical procedures are divided into procedures on the upper and lower jaw. Procedures on the lower jaw are bilateral sagittal osteotomy (BSSO) and genioplasty, while maxilla osteotomy at the level of Le Fort I (LFOI) is the most common procedure on the upper jaw. Bimaxillary osteotomy (BMO) includes the osteotomy of both the upper and lower jaw. Distraction osteogenesis is a procedure that is accessed during the growth of the viscerocranium.<sup>2</sup>

### Patients and Methods

A retrospective study was conducted on 72 patients (51 female, 21 male) with the mean age of 26.28±9.65 years (range 16-66 years). They underwent orthognathic surgery in 2018 and 2019 at the Clinic of Maxillofacial and Oral Surgery at Rijeka University Hospital Center. The data was obtained

using medical records of patients and at medical check-ups. The patients were followed up for a period of 15 months to 3 years after surgery. The following independent variables were collected: sex, age, orthodontic preparation, extraction of third molars, duration of consumption of puréed diet, weight before and after the surgery, type, duration and treatment of surgical and postsurgical complications, reasons for undergoing surgery, patients satisfactory with the outcome and what was the worst consequence of the surgery for the patients. The results were analyzed with the IBM SPSS Statistics V27 statistical program. Data are expressed as percentages for nominal variables and means with standard deviations or medians with ranges for continuous variables.

### Results

In this study, 87.5% of patients (n=63) underwent orthognathic treatment and in 90.3% of patients (n=65) third molars were extracted prior to surgery.

The reasons for undergoing surgery were problems with mastication and speech in 53% of patients (n=38), both mastication and speech problems and dissatisfaction with aesthetic appearance in 42% of patients (n=30) and dissatisfaction with aesthetic appearance alone in 5% of patients (n=4).

Considering the satisfaction of patients with the outcome, 90% of patients (n=65) were satisfied, 6% of patients (n=4) were partially dissatisfied and 4% of patients (n=3) were dissatisfied.

The results obtained by answering the question on what patients think was the worst consequence of the surgery are presented in Table 1, with the largest percentage of the patients answering that eating puréed diet was the worst.

Patients consumed puréed diet for a period up to 6 months with a mean period of 2.075±1.16 months. Weight loss ranged from 0% to 31.4%, with a mean of 9.121±5.56 %.

The percentage of the patients that had some kind of complication was 93% (n=67). One patient (1.5%) had only anesthetic complications, 40.3% of patients (n=27) had surgical and anesthetic complications, while 58.2% of patients (n=39) had only surgical complications. Anesthetic complications were nausea (n=27, 37.5%), vomiting (n=19, 26.4%) and intraoperative and postoperative hypertension (n=1, 1.4%).

Postoperative complications are presented in Table 2, displaying that the most common postoperative complications were the need for material extraction, postoperative unacceptable jaw

position and pain.

Postoperative paresthesias occurred in 86.1% of patients (n=62), and the consequences related to the damage of the sensory part of the trigeminal nerve remained permanently present in 66.1% of patients (n=41).

Table 1 Patients answers to the question “What was the worst consequence of the surgery?”

Tablica 1. Odgovori pacijenata na pitanje „Koja je bila najgora posljedica operacije?”

Answers/ Odgovori	n	%
<b>Puréeed diet/ Pureed dijeta</b>	27	37.5
<b>Nothing/ Ništa</b>	13	18.1
<b>Inability to open the mouth Nemogućnost otvaranja usta</b>	7	9.7
<b>Vomit/ Povraćanje</b>	4	5.6
<b>Speech problems Problem govora</b>	4	5.6
<b>Pain/ Bol</b>	4	5.6
<b>Paresthesia/ Parestezija</b>	3	4.2
<b>Swelling/ Otok</b>	3	4.2
<b>Weakness/ Slabost</b>	3	4.2
<b>Material extraction Ekstrakcija materijala</b>	1	1.4
<b>Waking up from anesthesia Buđenje iz anestezije</b>	1	1.4
<b>Difficulty breathing Poteškoće kod disanja</b>	1	1.4
<b>Difficulty maintaining hygiene Poteškoće u održavanju higijene</b>	1	1.4

Table 2 Type and frequency of postoperative complications (multiple answer possibility)

Tablica 2. Vrsta i učestalost postoperativnih komplikacija (mogućnost više odgovora)

Complications/ komplikacije	n	%
<b>Material extraction Ekstrakcija materijala</b>	17	23.6
<b>Unfavorable jaw position Nepovoljan položaj čeljusti</b>	14	19.4
<b>Pain/ Bol</b>	13	18.1
<b>Material protrusion Prodor materijala</b>	12	16.7
<b>Infection Infekcija</b>	11	15.3

Complications/ komplikacije	n	%
<b>Localized edema Lokalizirani edem</b>	10	13.9
<b>Wound dehiscence Dehiscencija rane</b>	8	11.1
<b>Bleeding and hematoma Krvarenje i hematom</b>	5	6.9
<b>Fistula/ Fistula</b>	5	6.9
<b>Labial incompetence Labijalna nesposobnost</b>	5	6.9
<b>Dental problems Problemi sa zubima</b>	4	5.6
<b>Clicking jaw Klikanje čeljusti</b>	3	4.2
<b>Snoring Hrkanje</b>	2	2.8
<b>Deviated septum Devijacija septuma</b>	2	2.8
<b>Difficulty opening the mouth Otežano otvaranje usta</b>	2	2.8
<b>Speech problems Problem govora</b>	2	2.8
<b>Sinus infection Infekcija sinusa</b>	2	2.8
<b>Mandible deviation Devijacija donje čeljusti</b>	1	1.4
<b>Alopecia Alopecija</b>	1	1.4
<b>Difficulty chewing Poteškoće sa žvakanjem</b>	1	1.4

The mean duration of paresthesias in those patients who did not have permanent consequences of nerve damage was  $5.75 \pm 3.796$  months (range 1-18 months).

Areas on the face where paresthesias were present in the postoperative period are presented in Figure 1. Most of them were present in the chin and in lower lip area.

Figure 2 presents the areas of the permanent consequences of damage to the sensory branches of the trigeminal nerve. The chin area was mostly affected. Relapse occurred in 27.8% of patients (n=20), 45.8% of patients (n=33) did not relapse, while for 26.4% of patients (n=19) it is unknown whether relapse occurred because they did not come for regular check-ups.

Figure 3 presents types of relapses (7 patients had a combination of malocclusion). The highest percentage of patients underwent bimaxillary osteotomy (81.9%), while the least common procedure was osteogenesis distraction of the mandible (1.4%). The results are presented in Figure 4.

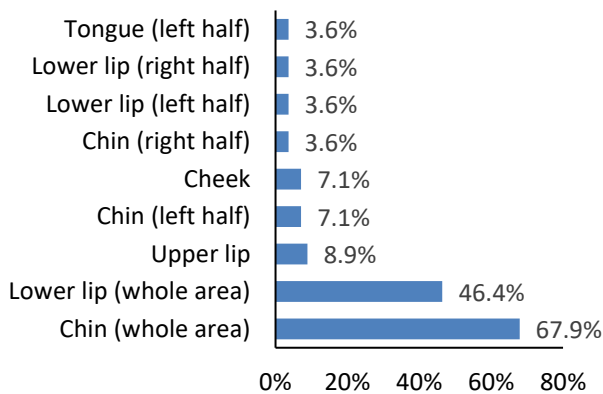


Figure 1 Areas on the face where paresthesias were present in the postoperative period  
 Slika 1. Područja na licu gdje su bile prisutne parestezije u postoperativnom razdoblju

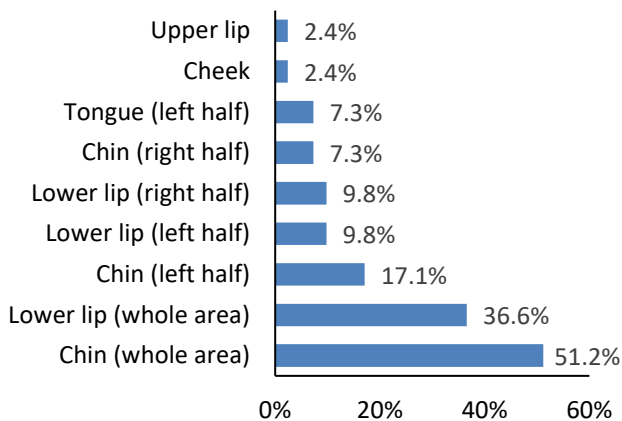


Figure 2 Areas on the face where paresthesias were present permanently  
 Slika 2. Područja na licu gdje su parestezije bile trajno prisutne

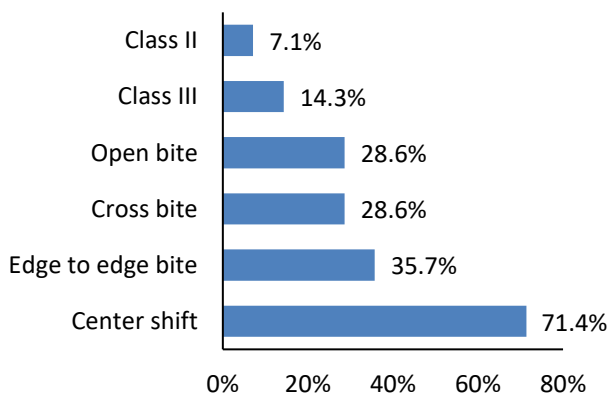


Figure 3 Types of relapses  
 Slika 3. Vrste recidiva

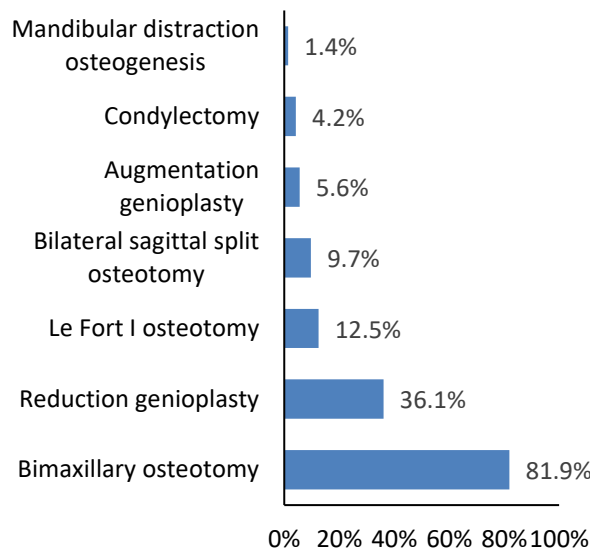


Figure 4 Procedure  
 Slika 4. Postupak

### Discussion

Most of the patients from this trial underwent third molar extraction in the period of 4 to 6 months prior to surgery, while a small percentage had third molars extracted during the surgery. In some patients there was no need for the extraction since the lack of individual teeth in the upper and lower jaw in some allowed preoperative orthodontic preparation for the third molar to move outside the anatomical region through which the bone section passes. None of the patients had an unfavorable fracture. Literature states that the reasons for third molar extraction include the reduced risk of developing postoperative infection, adverse osteotomy, and postoperative discomfort in patients.<sup>6</sup> Bone sections in bilateral sagittal split osteotomy (BSSO) and LeFort I osteotomy (LFOI) pass through the anatomical region in which the third molars are located.<sup>7</sup> Third molars can be extracted before or during surgery.<sup>3</sup> Literature mentions that the risk of unwanted fractures ranges from 0.94% to 3.2% if the third molars are removed simultaneously with BSSO.<sup>8</sup> Schwartz recommends the removal of third molars 6 to 9 months before BSSO in order to reduce the risk of adverse fractures and shorten the duration of surgery.<sup>9</sup> He also states that the presence of an empty pocket in which the third molar was located limits the positioning of the fork and plate due to thinning of the compact bone tissue, leading to unfavorable fixation.<sup>9</sup> On the other hand, Mehra, Doucet and Bouchard state that BSSO performed simultaneously with third molar extraction does not increase the risk of infection, fracture and unfavorable "split" and does not prolong the duration

of surgery.<sup>10-12</sup> Precious et al. state in a study conducted on 1256 patients who underwent BSSO the occurrence of an unfavorable fracture in 1.9% of patients (n=24).

Five patients underwent third molar extraction during BSSO, and 19 patients 6 months before BSSO.<sup>20</sup> Sasaki et al. recommend third molar extraction concomitantly with BSSO to reduce stress in patients and avoid waiting times between third molar extraction and orthognathic procedure.<sup>13</sup>

In the survey most of the patients (53%) stated that they had undergone surgery due to problems with mastication and speech. Brons et al. state in their study conducted on 24 patients with mandibular micrognathism that 54% of patients (n=13) had undergone the procedure due to dissatisfaction with aesthetic appearance. Patients who had undergone surgery for aesthetic reasons later developed functional problems.<sup>14</sup>

It is visible from the results that most patients (90%) are satisfied with the outcome of the operation. A small number of patients are dissatisfied (4%). Patients who are dissatisfied with the outcome of the operation criticize the unfavorable position of the mandible after surgery, a bite that is not fully adequate and the permanent consequences of nerve damage. Patients who expressed complete satisfaction reported a significant improvement in masticatory function and improved self-confidence. Takatsuji et al. state in a study conducted on 119 patients who had undergone orthognathic surgery that 8% of patients were dissatisfied with the outcome of the operation. They claimed that the reason for dissatisfaction was not the surgeon's skill, but the patient's psychological problems.<sup>15</sup> Türker et al. claimed that orthognathic surgery increases self-confidence and improves patients physical functioning.<sup>16</sup>

When asked what they considered was the worst consequence of the surgery, the largest percentage of patients answered that eating puréed diet and the inability to open their mouth was the biggest problem. Intermaxillary fixation creates the most difficulties for patients.

In an average duration of puréed diet of 2,075 months, patients lost an average of 9.121% of body weight. A puréed diet is generally recommended for 4 to 6 weeks.<sup>17</sup> All patients were prescribed a high-calorie protein energy drink (1.5 kcal/ml) for the specified period.

Hammond et al. stated that patients decreased their body fat percentage by an average of 3.07% over a 4-week observation period, while according to the rest of the literature, the usual loss of total body weight after jaw deformity surgery was 4-8%.<sup>18-19</sup>

Most of the patients had some complications. Despite prophylactic therapy (metoclopramide) 37.5% of patients had postoperative nausea and 26.4% of patients vomited after surgery.

Philips et al. conducted a study on 204 patients who had undergone orthognathic surgery and concluded that 67% of patients had postoperative nausea and 27% vomited in the postoperative period. Risk factors for nausea and vomiting include female gender, younger age, history of nausea while driving, duration of surgery and postoperative opioid administration.<sup>20</sup>

One patient developed hypertension (RR = 180/120 mmHg) during surgery and in the early postoperative period without signs of organ damage. He had no history of hypertension or risk factors, and did not develop it after the recovery period. Causes of hypertension in the intraoperative and early postoperative period may be sympathetic stimulation due to pain, hypothermia, hypoxia, intravascular volume overload due to excessive intravenous fluid administration during surgery and postoperative mobilization of fluid from extravascular spaces.<sup>21</sup> Literature mentioned the case of a patient who developed high hypertension during surgery and in the postoperative period (RR=299/145 mmHg) because of the undiagnosed pheochromocytoma.<sup>22</sup> Those findings are contradictory to the rest of the literature which states that blood pressure is usually lowered during maxillofacial surgery.<sup>23</sup>

Unsatisfactory postoperative jaw position was observed in 14 patients. In one patient, the displacement was repaired orthodontically, while in the others it was necessary to repeat the operation. The frequency of corrective procedures was not related to the type of deformity and surgery.

Five patients developed bleeding and hematomas. Two patients developed hematomas that spread from the cheek area to the chest and were successfully treated with topical

Heparin. One patient developed wound bleeding after dehiscence (spontaneously ceased) while two patients developed postoperative epistaxis. The development of a hematoma is considered as a minor complication but if a hematoma develops in the area of the bottom of the oral cavity, airway obstruction may occur.<sup>24</sup>

Eleven patients (15.3%) developed some form of infection after surgery. The patients received 1 g of intravenous cefazolin, 500 mg of metronidazole or 600 mg clindamycin 600 mg. Infections occurred most often in the area of wound dehiscence and in the area above the osteosynthesis material. Osteomyelitis of the mandible, otitis media, gingivitis, and peri mandibular abscess were less common. Infections

occurred in the period of two weeks to six months after surgery. *Escherichia hermannii* and *Peptostreptococcus* species were diagnosed as the causative agents. Cousin et al. state that infections in the area of the surgical site in orthognathic surgery occur in the range of 1.4% to 33.4%, and the most common type of infection is cellulitis.<sup>25</sup> Davis et al. in a study conducted on 2521 patients found an infection rate of 8%.<sup>26</sup>

In two patients, snoring occurred for the first time after surgery. Both patients had mandibular prognathism, and in one patient snoring occurred with septal deviation. Snoring can occur due to a change in the position of the tongue bone, which occurs as a result of a change in the position of the mandible during surgery, leading to narrowing of the airway.<sup>3,27</sup> Studies have shown that orthognathic surgery does not significantly affect the occurrence of snoring.<sup>3</sup>

Four patients experienced dental problems after surgery (pain when brushing teeth, necrosis of the pulp of the lower anterior incisor, gingival recession, and a much higher incidence of caries). A possible cause is inadequate oral hygiene during the period of intermaxillary fixation. Weinspach et al. discovered statistically significant increase in periodontal pocket formation after orthognathic procedures.<sup>28</sup> The incidence of pulp necrosis is higher in the maxilla.<sup>29</sup>

Septal deviation occurred in two patients after surgery. In one patient, the deviation was surgically managed while in other spontaneous recovery occurred. Causes of deviation may be changes in maxillary position, endotracheal intubation and septal cartilage dislocation due to incompletely emptied balloon during extubation.<sup>3,24</sup>

Fistula developed in the late postoperative period in five patients. Smaller fistulas in the area of the surgical suture and screws formed in most cases, while in one patient there was the development of oroantral fistula after extraction of surgical material.

Most patients experienced pain, most often in the area above the osteosynthesis plates and in the angle of the mandible. The pain occurred in the period from 4 to 8 months after the operation and stopped spontaneously or after extraction of the osteosynthesis material.

Two patients had limited mouth opening and were prescribed exercises. In one patient, mouth opening is still limited.

Five patients had transient labial incompetence. Labial incompetence occurs in patients with a prolonged vertical dimension.

Temporomandibular joint (TMJ) snapping occurred in three patients. Some studies claim that surgical correction of maxillary deformities may worsen TMJ disorders, while other studies claim that

it may improve them.<sup>3</sup>

Wound dehiscence occurred in 8 patients and was successfully managed with re-suturing and antibiotic therapy. The study conducted by Alpha C et al showed an incidence of impaired wound healing after BSSO of 26%.<sup>30</sup>

Facial edema in the late postoperative period occurred in 10 patients up to 7 months after surgery and mostly healed spontaneously (some required antibiotic therapy or surgical extraction of osteosynthesis material). Facial edema is a common complication of orthognathic surgery in the early postoperative period. All patients were prescribed dexamethasone during surgery and in the early postoperative period. Similar data are reported in the literature.<sup>31</sup>

Speech problems occurred in two patients. In one patient nasal speech occurred after the onset of oroantral fistula and in the other pronunciation problems occurred (possible cause is a change in the position of the tongue reducing the oral cavity).

Sinusitis occurred for the first time after surgery in 2.8% of patients (n=2). Literature states that sinusitis can occur after jaw surgery due to changes in the anatomy of the nasal and paranasal cavities, resulting in changes in sinus homeostasis, with a prevalence between 2 and 16%.<sup>32</sup>

Alopecia occurred in one patient for the first time after surgery. Postoperative alopecia may occur after jaw surgery due to the duration of the operation itself, the use of hypotensive anesthesia and the forces exerting pressure on the head during osteotomy.<sup>33</sup>

Difficulty in chewing occurred in one patient after a period of recovery due to atrophy of the masseter's musculature on the right side. A possible cause is a damage to the motor part of the mandibular nerve during surgery, but that has not been proven in this patient.<sup>34</sup>

In 16.7% of patients (n=12) the material protruded (in the period from 11 days to 1 year after the surgery), and in 23.6% of patients (n=1) the extraction was necessary. A 2020 study conducted by Gómez-Barrachina R et al stated that the frequency of titanium plate removal was 13.4%, and the most common reasons for removal were infection (6.6%) and material protrusion (2.6%).<sup>35</sup> Risk factors are female gender, smoking, and plaques located in the lower jaw.<sup>35</sup>

After surgery, paresthesias occurred in 86.1% of patients (n=62), and the consequences of damage to the sensory branches of the trigeminal nerve remained permanently present in 66.1% of patients (n=41). In most patients, the paresthesias regressed over a period of several weeks to several months, with similar data reported in the literature.<sup>36</sup> Patients in whom the

consequences of damage to the sensory branches of the trigeminal nerve (occasional tingling, tightness, pain, loss of sensation) remain permanently present do not consider them inconvenient. The incidence of inferior alveolar nerve injury differs significantly in studies due to the lack of standardized test methods.<sup>3</sup> Paresthesias in orthognathic surgery are caused by direct or indirect mechanical damage or resection of the nerve during surgery.<sup>36</sup> Nerve injuries can also occur after surgery because of inflammation or bleeding and hematomas around the mandibular canal.<sup>36</sup> Seo et al. state that there is no statistically significant correlation in the frequency of paresthesias between the sexes or types of deformities.<sup>36</sup> There are various studies on ways to prevent and treat paresthesias (application of vitamin B12 complex, application of infrared laser) but no method showed a significant reduction in symptoms in a larger number of patients.<sup>37-38</sup>

27.8% of patients (n=20) had a relapse. Bharti et al. observed relapse at a rate of 24% after sagittal split osteotomy (SSO), also in 6 of the 11 patients who had undergone LFI a relapse rate of 30%.<sup>39</sup> Bailey et al. state that condylar resorption after mandibular advancement makes an important role.<sup>40</sup>

### Conclusion

The majority of patients decided to undergo surgical treatment of jaw deformities due to problems with speech and mastication. The most common complication after surgery are temporary paresthesias, mostly present in the chin and lower lip. Most of the complications, except damage to the sensory branches of the trigeminal nerve, can be successfully treated.

### References

1. Lukšić I et al. Maksilofacijalna kirurgija. 1st ed. Zagreb: Naklada Ljevak; 2019.
2. Mayo Clinic.org, Jaw surgery, 2018 (accessed 13 July 2021).
3. Kim YK. Complications associated with orthognathic surgery. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2017;43(1):3-15.
4. Harris M, Chung F. Complications of general anesthesia. Clin Plast Surg 2013;40:503-13.
5. Hwang JM. Analysis of mortality cases related to jaw surgery reported in the mass media: a secondary publication. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2016;42:321-324.
6. Steinbacher DM, Kontaxis KL. Does Simultaneous Third Molar Extraction Increase Intraoperative and Perioperative Complications in Orthognathic Surgery? J Craniofac Surg 2016;27:923-6.

7. Tiwari R, Ramees M, Mathew P, Mathai P, Francis M, Jay N. Role of maxillary third molar in le fort i orthognathic surgery: A mini review & case report. Int J Appl Dent Sci 2018;4:280-281.
8. Harris M, Chung F. Complications of general anesthesia. Clin Plast Surg. 2013;40(4):503-13.
9. Schwartz HC. Simultaneous removal of third molars during sagittal split osteotomies: the case against. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:1147-9.
10. Mehra P, Castro V, Frietas RZ, Wolford LM. Complications of the mandibular sagittal split ramus osteotomy associated with the presence or absence of third molars. J Oral Maxillofac Surg 2001;59:854-858.
11. Doucet JC, Morrison AD, Davis BR, Robertson CG, Goodday R, Precious DS. Concomitant removal of mandibular third molars during sagittal split osteotomy minimizes neurosensory dysfunction. J Oral Maxillofac Surg 2012;70:2153-63.
12. Bouchard C, Lalancette M. Infections after sagittal split osteotomy: a retrospective analysis of 336 patients. J Oral Maxillofac Surg 2015;73:158-161.
13. Sasaki R, Yao CF, Chen YA, Lin CH, Chen YR. Concomitant Third Molar Removal During Sagittal Split Osteotomy of the Mandible. J Craniofac Surg 2016;27e:34-6.
14. Brons S, Becking AG, Tuinzing DB. Value of informed consent in surgical orthodontics. J Oral Maxillofac Surg 2009;67:1021-1025.
15. Takatsuji H, Kobayashi T, Kojima T et al. Effects of orthognathic surgery on psychological status of patients with jaw deformities. Int J Oral Maxillofac Surg 2015;44:1125-30.
16. Türker N, Varol A, Ogel K, Basa S. Perceptions of preoperative expectations and postoperative outcomes from orthognathic surgery: part I: Turkish female patients. Int J Oral Maxillofac Surg 2008;37:710-5.
17. Vofs.com.au[Internet]. No Chew Diet. [updated 10.05.2021.;quoted 17.05.2021.]. Available on: <https://vofs.com.au/>
18. Hammond D, Williams RW, Juj K, O'Connell S, Isherwood G, Hammond N. Weight loss in orthognathic surgery: a clinical study. J Orthod 2014;42:220-8.
19. Worrall SF. Changes in weight and body composition after orthognathic surgery and jaw fractures: a comparison of miniplates and intermaxillary fixation. Br J Oral Maxillofac Surg 1994;32:289-292.
20. Phillips C, Brookes CD, Rich J, Arbon J, Turvey TA. Postoperative nausea and vomiting following orthognathic surgery. Int J Oral Maxillofac Surg 2015; 44:745-51.
21. Varon J, Marik PE. Perioperative hypertension management. Vasc Health Risk Manag 2008;4:615-627.
22. Bouchard C, Chiniara G, Valcourt AC. Intraoperative Hypertensive Crisis Secondary to an Undiagnosed Pheochromocytoma During Orthognathic Surgery: A Case Report. J Oral Maxillofac Surg 2014;72:672-5.
23. Mozos I, Urechescu H, Pricop C, Banu A, Vekic I, Pricop M. Blood pressure changes during maxillofacial

- surgery. *J Hypertens* 2018;36:e 269.
24. Sousa CS, Turrini RNT. Complications in orthognathic surgery: A comprehensive review. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2012;24:67-74.
  25. Cousin AS, Bouletreau P, Giai J, Ibrahim B, Louvrier A, Sigoux N. Severity and long-term complications of surgical site infections after orthognathic surgery: a retrospective study. *Sci Rep* 2020;10:12015.
  26. Posnick JC, Choi E, Chavda A. Surgical Site Infections Following Bimaxillary Orthognathic, Osseous Genioplasty, and Intranasal Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Oral Maxillofac Surg* 2017;75:584-595.
  27. Gu G, Nagata J, Suto M. et al. Hyoid position, pharyngeal airway and head posture in relation to relapse after the mandibular setback in skeletal Class III. *Clin Orthod Res* 2000;3:67-77.
  28. Weinspach K, Staufenbiel I, Günay H, Geurtsen W, Schwestka-Polly R, Demling AP. Influence of orthognathic surgery on periodontal tissues: short-term results. *J Orofac Orthop* 2011;72(4):279.
  29. Lee UL, Lee EJ, Seo HY, Han SH, Choi WC, Choi YJ. Prevalence and risk factors of tooth discoloration after orthognathic surgery: a retrospective study of 1455 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45:1464-70.
  30. Alpha C, O'Ryan F, Silva A, Poor D. The incidence of postoperative wound healing problems following sagittal ramus osteotomies stabilized with miniplates and monocortical screws. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:659-68.
  31. Semper-Hogg W, Fuessinger MA, Dirlwanger TW, Cornelius CP, Metzger MC. The influence of dexamethasone on postoperative swelling and neurosensory disturbances after orthognathic surgery: a randomized controlled clinical trial. *Head Face Med* 2017;13:19.
  32. Procacci P, Lanaro L, Trevisiol L. et al. Is post orthognathic maxillary sinusitis related to sino-nasal anatomical alterations? *J Craniomaxillofac Surg* 2019;47:876-882.
  33. Davies KE, Yesudian P. Pressure alopecia. *Int J Trichology* 2012;4:64-68.
  34. Arijji Y, Fuwa N, Tachibana H, Arijji E. Denervation atrophy of the masticatory muscles in a patient with nasopharyngeal cancer: MR examinations before and after radiotherapy. *Dentomaxillofac Radiol* 2002;31:204-8.
  35. Gómez-Barrachina R, Montiel-Company JM, García-Sanz V, Almerich-Silla JM, Paredes-Gallardo V, Bellot-Arcís C. Titanium plate removal in orthognathic surgery: prevalence, causes and risk factors. A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2020;49:770-778.
  36. Seo K, Tanaka Y, Terumitsu M, Someya G. Characterization of different paresthesias following orthognathic surgery of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:298-303.
  37. Travassos Prazeres LD, Muniz YV, Barros KM, Gerbi ME, Laureano Filho JR. Effect of infrared laser in the prevention and treatment of paresthesia in orthognathic surgery. *J Craniofac Surg* 2013;24:708-11.
  38. Lee CH, Lee BS, Choi BJ et al. Recovery of inferior alveolar nerve injury after bilateral sagittal split ramus osteotomy (BSSRO): a retrospective study. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2016; 38:25.
  39. Wasan B, Mohindru K, Shetty V, Shilpa S. Evaluation Of Relapse In Orthognathic Surgery: An Original Research. *Eur J Mol Clin Med* 2020;7:3210-3215.
  40. Bailey LTJ, Cevidanis LHS, Proffit WR. Stability and predictability of orthognathic surgery. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;126:273-7.

## Intrahepatalna portalna hipertenzija uzrokovana oksaliplatinom u liječenju karcinoma želuca – prikaz bolesnika i pregled literature

*Oxaliplatin induced intrahepatic portal hypertension in a patient with gastric cancer – case report and literature review*

Ivo Dilber, Mirisa Tokić, Natalija Ljubičić Škorić, Oliver Jurić, Željko Čulina, Ivica Grgurević\*

---

### Sažetak

Karcinom želuca zauzima četvrto mjesto među najčešće dijagnosticiranim karcinomima, a godišnje se dijagnosticira preko milijun novih slučajeva diljem svijeta.<sup>1</sup> U vrijeme postavljanja dijagnoze većina oboljelih je uznapredovalog stadija bolesti obzirom na nespecifične simptome ranijeg stadija bolesti i nepostojanja ranog probira, osim u državama Istočne Azije.<sup>2,3,4</sup> Adjuvantno liječenje adenokarcinoma želuca uključuje kemoterapiju ili kemoradioterapiju u bolesnika stadija bolesti IB-III, ovisno o prethodno provedenom kirurškom zahvatu. Adjuvantna kemoterapija bazira se na kombiniranom liječenju preparatima soli platine i fluoropirimidina. Zbog boljeg podnošenja, uz podjednak učinak, u svakodnevnoj kliničkoj praksi prednost ima primjena oksaliplatina u odnosu na cisplatin. Najčešće nuspojave liječenja oksaliplatinom su hematološke (neutropenija, trombocitopenija, anemija), alergijske i infuzijske reakcije, periferna senzorna neuropatija, laringofaringealna disestezija. Rjeđa, no po život ugrožavajuća nuspojava oksalipatina je sindrom sinusoidne opstrukcije jetre, tj. SOS (eng. *Sinusoidal Obstruction Syndrome*) ili PSVD (eng. *Porto-Sinusoidal Vascular Disease*), ovisno o tome radi li se o presinusoidalnom (PSVD) ili postsinusoidalnom (SOS) obliku oštećenja vaskularnog endotela. U ovom radu prikazan je slučaj bolesnika koji je razvio portalnu hipertenziju praćenu obilnim ascitesom kao nuspojavu liječenja oksaliplatinom u sklopu adjuvantne kemoterapije adenokarcinoma želuca. Učinjenom neinvazivnom i invazivnom dijagnostičkom obradom potvrđeno je da se radi o intrahepatalnom uzroku portalne hipertenzije. Obzirom na široku primjenu oksaliplatina u liječenju karcinoma probavnog sustava, ovo je jedna od mogućih nuspojava koju bi trebalo imati na umu kod bolesnika s trombocitopenijom i razvojem splenomegalije za vrijeme liječenja ili najčešće 6-12 mjeseca nakon završetka liječenja oksaliplatinom.

**Ključne riječi:** karcinom želuca; oksaliplatin; portalna hipertenzija

---

### Summary

Gastric cancer ranks fourth among the most frequently diagnosed cancers, with over a million new cases diagnosed worldwide each year.<sup>1</sup> At the time of diagnosis, most patients are in an advanced stage of the disease due to non-specific symptoms in the early stages and the lack of early screening, except in East Asian countries.<sup>2,3,4</sup> Adjuvant treatment for gastric adenocarcinoma involves chemotherapy or chemoradiotherapy for patients in stages IB-III, depending on the previous surgical procedure. Adjuvant chemotherapy is based on combination therapy using platinum salts and fluoropyrimidines, with oxaliplatin being preferred over cisplatin due to better tolerance and similar effectiveness in clinical practice. Common

---

\* Opća bolnica Zadar, Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu (Ivo Dilber, dr.med., Mirisa Tokić, dr.med.); Opća bolnica Zadar, Služba za interne bolesti, Odjel za gastroenterologiju (Natalija Ljubičić Škorić, dr.med.); Opća bolnica Zadar, Služba za kirurgiju (Oliver Jurić, dr.med.); Opća bolnica Zadar, Služba za interne bolesti, Odjel za pulmologiju (Željko Čulina, dr.med.); Klinička bolnica Dubrava, Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu (Prof.dr.sc. Ivica Grgurević, dr.med.)

Adresa za dopisivanje/ Correspondence address: prim. Ivo Dilber, dr.med., Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23000 Zadar E-mail: [ivodilber81@gmail.com](mailto:ivodilber81@gmail.com)

Primljeno/Received 2024-01-12; Ispravljeno/Revised 2024-02-09; Prihvaćeno/Accepted 2024-03-03

side effects of oxaliplatin treatment include hematological issues, allergies, infusion reactions, peripheral sensory neuropathy, and laryngopharyngeal dysesthesia. A rare but life-threatening side effect is the development of sinusoidal obstruction syndrome/porto-sinusoidal vascular disease of the liver. The text presents a case of a patient who developed portal hypertension with significant ascites as a side effect of oxaliplatin treatment for gastric adenocarcinoma. Non-invasive and invasive diagnostic tests confirmed that the cause of portal hypertension was intrahepatic. Given the widespread use of oxaliplatin in gastrointestinal cancer treatment, this is a possible side effect to consider, especially in patients with thrombocytopenia and the development of splenomegaly during or, most commonly, 6-12 months after oxaliplatin treatment.

**Keywords:** gastric cancer, oxaliplatin, portal hypertension

Med Jad 2024;54(2):129-134

## Uvod

Kod bolesnika stadija bolesti IB, II i III karcinoma želuca, prema klasifikaciji Američkog zajedničkog odbora za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer* – AJCC) kod kojih je proveden kirurški zahvat, preporučuje se liječenje adjuvantnom kemoterapijom ili kemoradioterapijom.<sup>1</sup> U onih bolesnika kod kojih je napravljena radikalna gastrektomija uz D1 disekciju limfnih čvorova (disekcija perigastričnih limfnih čvorova) ili D0 disekciju (bez disekcije limfnih čvorova) preporučuje se adjuvantna kemoradioterapija, dok u onih kod kojih je napravljena radikalna gastrektomija, uz D2 disekciju (disekcija perigastričnih i celijačnih limfnih čvorova) preporučuje se adjuvantna kemoterapija. Prema važećim smjernicama vodećih onkoloških udruženja (European Society for Medical Oncology ESMO, National Comprehensive Cancer Network NCCN), preporučeni protokoli kemoterapije su kombinacija kapecitabina i oksaliplatina/cisplatina ili kombinacija fluorouracila i oksaliplatina/cisplatina.<sup>1,5</sup> Oksaliplatin je citostatik koji spada u skupinu antitumorskih lijekova koji sadrže platinu, a strukturom se razlikuje od cisplatina i karboplatina. Svoj učinak na tumorske stanice postiže inhibicijom sinteze DNK u stanicama, stvarajući kovalentne veze kojima sprječava replikaciju i transkripciju DNK. Često prijavljene nuspojave oksaliplatina iz svakodnevnih kliničke prakse su alergijske i infuzijske reakcije, periferna senzorna neuropatija, laringofaringealna disesteziya karakterizirana osjećajem otežanog disanja i gutanja, promjene mirisa i okusa, suhoća usta i sluznica, te hematološke nuspojave (neutropenija, trombocitopenija, anemija). Mnoge od tih nuspojava javljaju se akutno ili nakon više dana, odnosno tjedana i uglavnom su reverzibilne. Među vrlo rijetkim nuspojavama u svakodnevnoj kliničkoj praksi navodimo sindrom sinusoidne opstrukcije jetre, tj. SOS (eng. *Sinusoidal Obstruction Syndrome*) i PSVD (eng. *Porto-Sinusoidal Vascular Disease*) koji uključuju peliozu jetre, nodularnu hiperplaziju i presinusoidalnu fibrozu.

## Prikaz bolesnika

Kod bolesnika u dobi od 73 godine započeta je gastroenterološka obrada zbog gubitka na težini i nelagode u žličici. Učinjena je ezofago-gastroduodenoskopija (EGDS) kojom se prikaže ulkus s edematoznim rubovima na prednjoj stijenci antruma. Patohistološki nalaz bioptata odgovarao je adenokarcinomu želuca. Na kompjutoriziranoj tomografiji (MSCT) toraksa, abdomena i zdjelice nije se vidjelo udaljenih presadnica. Tumorski markeri CEA i Ca19-9 bili su u granicama referentnih vrijednosti. Nakon prezentacije na multidisciplinarnom timu učinjena je subtotalna gastrektomija, uz D2 disekciju limfnih čvorova. Postoperativni tijek komplicirao se intraabdominalnim apscesom, zbog čega je bolesnik liječen dvojnog antibiotikom terapijom, a potom i perkutanom drenažom apscesa. Nakon produljenog oporavka započeto je liječenje adjuvantnom kemoterapijom po CAPEOX (oksaliplatin + kapecitabin) protokolu. Liječenje je provedeno po planu kroz šest mjeseci. Tri mjeseca nakon završetka adjuvantnog liječenja bolesnik dolazi na prvi kontrolni pregled onkologu. Klinički se ističe jasan gubitak mišićne mase, uz izraženu distenziju trbuha. MSCT toraksa, abdomena i zdjelice prikaže opsežan ascites, uz više hipodenznih lezija slezene otvorene etiologije. Vrijednosti tumorskih markera bile su u referentnim vrijednostima (CEA 4 ng/mL, Ca19-9 < 2 U/mL), krvna slika bila je bez odstupanja, uključujući i vrijednosti jetrenih enzima: aspartat aminotransferaza 32 (8-38U/L), a alanin aminotransferaza 36 (10-48U/L). Zbog kliničke sumnje na progresiju bolesti, u dva navrata je učinjena citološka analiza ascitesa kojom se ne dokaže prisustvo malignih stanica. Ukupni proteini u serumu iznosili su 63 (66-80g/L), albumini 36,7 (39,6 – 48,4g/L), C-reaktivni protein 5,5 (<5,0 mg/L). Bolesnik je upućen na daljnju gastroenterološku obradu. Ultrazvuk (UZV) abdomena učinjen u Kliničkoj bolnici Dubrava pokazao je jetru uredne veličine, iregularnih kontura, grublje morfologije, bez žarišnih promjena, krvožilni sustav uredne

morfologije i protočnosti, uvećanu slezenu (15×6 cm), s nekoliko hipoehogenih fokalnih promjena veličine do 2 cm, uz vrijednosti mjerenja tvrdoće jetrenog parenhima (engl. Liver Stiffness Measurement) u rasponu 8-9 kPa, te vrijednosti mjerenja tvrdoće parenhima slezene (engl. Spleen Stiffness Measurement) od 48-52 kPa prema fibroscanu. Uz navedeno prikazalo se dosta ascitesa čija biokemijska analiza ukazuje na vrijednost serum ascites albuminskog gradienta (engl. Serum Ascites Albumin Gradient) >11 g/L, što govori u prilog portohipertenzivne etiologije bez malignih stanica, Interquartile Range (engl.) 2,8. Obzirom na navedeno, te diskrepancu ultrazvučnog nalaza u odnosu na opis MSCT-a, postavila se sumnja na PSVD nakon kemoterapije oksaliplatinom. Kontrastnim ultrazvukom slezene prikazu se dvije lezije koje bi odgovarale hemangiomima. Učinjeno je mjerenje gradijenata tlakova jetrenih vena (HVPG): Free Hepatic Venous Pressure (engl.) 21-22-22 mmHg, Wedged Hepatic Venous Pressure (engl.) 33-35-34 mmHg, Ostium 21 mmHg, tlak u donjoj šupljoj veni 21 mmHg, tlak u desnoj srčanoj pretkljetki 13 mmHg, uz zaključak da se radi o klinički značajnoj portalnoj hipertenziji. Odmah potom učinjena je i transjugularna biopsija jetre – patohistološki nalaz upućuje na prisutnu fokalnu sinusoidalnu dilataciju kao mogući znak PSVD-a. Nije se našlo znakova nodularne hiperplazije, septalne fibroze, niti ciroze. Nakon učinjene obrade utvrdilo se da se radi o intrahepatalnom uzroku portalne hipertenzije koji je nastao posljedično učinku kemoterapije na vaskularni endotel u jetri. U terapiju je kod ovog bolesnika uključen karvedilol 2×3,125 mg, te spironolakton 100 mg na drugi dan, uz preporuku restrikcije unosa soli. Na kontrolnom pregledu na UZV-u abdomena i MSCT-u abdomena i zdjelice prati se gotovo potpuna regresija ascitesa, bez znakova recidiva ili udaljenih presadnica, zbog čega se planira daljnje kliničko praćenje po onkologu i gastroenterologu.

### Rasprava

Karcinom želuca zauzima četvrto mjesto među najčešće dijagnosticiranim karcinomima, a godišnje se dijagnosticira preko milijun novih slučajeva diljem svijeta.<sup>1</sup> U vrijeme postavljanja dijagnoze većina oboljelih je uznapredovalog stadija bolesti, obzirom na nespecifične simptome ranijeg stadija bolesti i nepostojanja ranog probira, osim u državama Istočne Azije.<sup>2,3,4</sup> Portalna hipertenzija se razvija kada postoji povećan otpor protoku krvi u portalnoj cirkulaciji i pogoršava se prisustvom kolaterala.<sup>6</sup> Najčešća je intrahepatalna kod ciroze, bez obzira na etiologiju, ali također može biti prehepatalna kod tromboze vene

porte ili posthepatalna kao kod Budd-Chiarijeva sindroma.<sup>7</sup> U 90% slučajeva uzrok je ciroza jetre, dok se ostali uzroci javljaju u svega 10% slučajeva, uključujući i idiopatsku portalnu hipertenziju.<sup>8</sup> Dva su uzroka povećanog otpora: strukturne i dinamičke promjene.<sup>6</sup> Strukturne promjene se javljaju kada postoji poremećaj u mikrocirkulaciji jetre kao posljedica fibroze, nodularnih promjena, angiogeneze i vaskularne okluzije.<sup>9</sup> Dinamičke promjene se javljaju kod kontrakcije aktivnih stelatnih stanica jetre i miofibroblasta koji okružuju jetrene sinusoidne koje se nalaze u fibroznim septama i glatkoj muskulaturi jetrenih krvnih žila. Dinamičke promjene su uglavnom posljedica povećane proizvodnje vazokonstriktora (endotelin, angiotenzin-II, norepinefrin, tromboksan A2) i snižene razine vazodilatatora (dušikov oksid). Idiopatska necirotična portalna hipertenzija (INCPH eng. *Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension*) karakterizirana je prisutnošću portalne hipertenzije uz odsutnost ciroze/fibroze jetre ili drugih čimbenika koji mogu uzrokovati portalnu hipertenziju.<sup>10</sup> Za razliku od INCPH, PSVD uključuje i bolesnike bez portalne hipertenzije. SOS, ranije poznat pod nazivom venookluzivna bolest (VOD) karakteriziran je oštećenjem endotela sinusoidalnih stanica nakon ekspozicije vanjskim toksinima, što rezultira parcijalnom ili kompletnom okluzijom malih intrahepatalnih vena.<sup>10</sup> SOS/PSVD se može javiti u sklopu hematoloških bolesti, infekcija, kao nuspojava imunosupresivne terapije, nakon kemoterapije koja sadrži oksaliplatin, te u bolesnika koji uzimaju biljne lijekove koji sadrže pirolizidin alkaloid.<sup>10,11</sup> Kod primjene oksaliplatina dolazi do smanjene razine glutationa uz aktivaciju metaloproteinaza (MMP-2 i MMP-9), što dovodi do oslobađanja slobodnih radikala i posljedično sinusoidalnog oštećenja, sprječavanja regeneracije stanica, uz pogoršanje portalnog tlaka i razvoja portalne hipertenzije.<sup>11</sup> Klinička prezentacija SOS/PSVD uključuje žuticu, bol u desnom gornjem abdomenu, hepatosplenomegaliju, ascites i edeme. Dijagnosticira se na osnovu kliničke, slikovne i histopatološke konstelacije. U neinvazivne metode spadaju vrijednosti laboratorijskih nalaza (anemija, neutropenija i trombocitopenija), elastografija jetre, slikovne metode poput MSCT-a i MR-a. U invazivne metode spadaju EGDS (prikaz varikoziteta jednjaka), mjerenje portalnog tlaka i biopsija jetre. Za potvrdu dijagnoze PSVD potrebna je biopsija jetre kojom se isključi ciroza, uz kliničke znakove portalne hipertenzije poput variksa, krvarenja ili portosistemskih kolaterala viđenih na slikovnim pretragama. U slučaju izostanka znakova portalne hipertenzije za potvrdu dijagnoze potrebna je

prisutnost specifičnih histopatoloških lezija, kao što su inkompletna septalna fibroza, inkompletna septalna ciroza, odnosno nodularna hiperplazija.<sup>10</sup> Patohistološki SOS karakteriziran je opstrukcijom sinusoida, uz nekrozu stanica i krvarenje.<sup>10</sup> Laboratorijski nalazi jetrenih transaminaza uglavnom su uredni. Čimbenici rizika su prethodno zračenje u području trbuha, ponavljajuća primjena kemoterapije, uznapredovala maligna bolest, jetrene metastaze, ženski spol, te prethodna bolest jetre.<sup>12</sup> Dugo vremena se smatralo da SOS/PSVD uglavnom nastaje uslijed liječenja kolorektalnog karcinoma s presadnicama u jetri.<sup>13,14,15</sup> Prvi slučaj teškog oštećenja jetre opisan je još 2004. godine, te se od tada ovaj entitet uzima u obzir prilikom dijagnosticiranja navedenih nuspojava liječenja oksaliplatinom.<sup>16</sup> Rubbia-Brandt i suradnici u svojoj studiji navode da je 51% bolesnika koji su liječeni neoadjuvantnom kemoterapijom baziranoj na oksaliplatinu, nakon metastazektomije jetre, imalo sinusoidalno oštećenje jetre, dok je čak 48% bolesnika imalo razvijenu i fibrozu jetrenog parenhima. U kontrolnoj skupini, bolesnici kod kojih je učinjena metastazektomija jetre bez prethodne primjene kemoterapije, nisu imali navedeno oštećenje jetre.<sup>16</sup> Gangi i suradnici su u svom radu analizirali podatke iz devet istraživanja kod bolesnika koji su razvili neki oblik jetrenog oštećenja nakon primjene oksaliplatina. U analizu je sveukupno bilo uključeno 520 bolesnika. Najmanji zabilježen postotak SOS-a iznosio je 5,4% u radu Vautheya i suradnika, dok je najveći postotak (54%) zabilježen u radu Rubbia-Brandta i suradnika. U 3 od 9 radova zabilježen je i povišen morbiditet bolesnika, ali bez povećanog mortaliteta.<sup>17</sup> Dong Ik Cha i suradnici u svom su radu analizirali 356 bolesnika s kolorektalnim karcinomom koji su liječeni adjuvantnom kemoterapijom na bazi oksaliplatine.<sup>18</sup> Kod 90,2% (321/356) bolesnika MSCT-om je zabilježena heterogenost jetrenog parenhima, dok je kod 62,4% (225/356) njih zabilježeno povećanje slezene. U 23,9% (85/356) bolesnika primijećen je neki od znakova portalne hipertenzije. Nakon prekida liječenja kemoterapijom, samo kod 1,4% (5/256) bolesnika primijećeni su znakovi kronične portalne hipertenzije. Prema radu navedenih autora, prevalencija sinusoidalne ozljede jetre izazvane kemoterapijom veća je u bolesnika liječenih oksaliplatinom, nego drugim kemoterapeutima. Visoku razinu jetrenog oštećenja u svom radu objašnjavaju činjenicom da je ista procjenjivana na osnovu MSCT-a, dok je u drugim studijama jetreno oštećenje temeljeno na histopatološkim promjenama uslijed liječenja oksaliplatinom. Opisom više slučajeva jetrenog oštećenja kasnije se shvatilo da za razvoj ovog kliničkog entiteta nije uvjet

predisponirajuća jetrena bolest, a opisan je i slučaj bolesnice s karcinomom želuca koja je liječena oksaliplatinom u sklopu adjuvantnog liječenja.<sup>19</sup> Trenutačno nije utvrđeno specifično liječenje SOS/PSVD-a. Za liječenje komplikacija portalne hipertenzije vrijede preporuke kao i kod bolesnika s cirozom jetre, no važno je naglasiti da je prognoza bolesnika sa SOS/PSVD bolja u odnosu na bolesnike s cirozom, pogotovo u slučaju krvarenja iz variksa, obzirom na očuvanu funkciju jetre. Ova nuspojava može se razviti za vrijeme liječenja, ali i mjesecima nakon završetka liječenja. Nadležni liječnik treba obratiti pažnju na bilo kakve promjene broja trombocita i razvoja splenomegalije nakon početka primjene oksaliplatina, osobito unutar početnog razdoblja od 6 do 12 mjeseci nakon liječenja.

U ovom radu prikazan je slučaj bolesnika koji je razvio portalnu hipertenziju kao nuspojavu liječenja oksaliplatinom u sklopu adjuvantnog liječenja adenokarcinoma želuca, bez prethodne predisponirajuće bolesti jetre. Nakon završenog liječenja u kliničkom praćenju verificirana je splenomegalija uz obilan ascites. Nakon isključivanja progresije osnovne bolesti postavljena je sumnja na oštećenje jetre u sklopu liječenja oksaliplatinom. Učinjenom neinvazivnom i invazivnom dijagnostičkom obradom potvrđeno je da se radi o intrahepatalnom uzroku portalne hipertenzije uz otvoreno pitanje radi li se o presinusoidalnom obliku (PSVD) ili postsinusoidalnom obliku (SOS) oštećenja vaskularnog endotela. Prema elastografskim kriterijima izgledniji je PSVD, ali postoji diskrepanca u odnosu na HVPG mjerenja koja bi sugerirala već klinički značajnu portalnu hipertenziju sinusoidalnog tipa.<sup>20</sup> Patohistološki nalaz biopsije jetre nije u potpunosti razriješio, odnosno precizirao mjesto oštećenja jetre, no kod našeg bolesnika prognostički je histologija povoljna, te se bolest klinički manifestira tek akumulacijom ascitesa. Bolesniku je u terapiju uključen neselektivni beta blokator i spironolakton uz preporuku restrikcije unosa soli, na što se ascites gotovo potpuno povukao. Dobar klinički odgovor kod našeg bolesnika na preporučenu terapiju u skladu je s rezultatima istraživanja Dong Ik Cha i suradnika.

Obzirom na široku primjenu oksaliplatine u liječenju karcinoma probavnog sustava, važno je u svakodnevnoj kliničkoj praksi posumnjati na SOS/PSVD kao moguću nuspojavu u slučaju razvoja kliničkih simptoma i znakova portalne hipertenzije. Trombocitopenija kao nuspojava liječenja oksaliplatinom je česta i uglavnom se smatra posljedicom supresije koštane srži, te je najčešće reverzibilna. U slučaju izostanka oporavka broja trombocita nakon odgode ili završetka liječenja,

potrebno je posumnjati na sinusoidalno oštećenje jetre. Također naglašavamo važnost kliničke sumnje na SOS/PSVD kod asimptomatskih bolesnika kod kojih se radiološkim metodama otkrije splenomegalija ili heterogene hipoatenuacijske lezije jetre, obzirom na to da se navedene promjene na jetri povremeno opisuju kao presadnice ili progresija osnovne bolesti. Kod bolesnika s dijagnozom SOS/PSVD-a povišen je rizik od komplikacija portalne hipertenzije, kao i mortalitet. Unatoč gore navedenim istraživanjima, te niskog postotka opisane nuspojave u sažetku opisa svojstava lijeka (manje od 1 na 10000 osoba), klinički značaj SOS/PSVD ostaje kontroverzan. Obzirom na koristi oksaliplatinu u adjuvantnom i perioperacijskom liječenju gastrointestinalnih tumora, smatramo da to kod većine bolesnika ne bi trebalo utjecati na odluku o liječenju. Trenutne dobrobiti kemoterapije bazirane na oksaliplatinu za liječenje metastatske bolesti nadmašuju rizike sinusoidalnog oštećenja jetre, dok bi se u adjuvantnom liječenju mogle uzimati u obzir i potencijalne dugoročne posljedice na zdravlje bolesnika.

#### *Literatura*

1. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:1005-1020.
2. Choi KS, Jun JK, Suh M. et al. Effect of endoscopy screening on stage at gastric cancer diagnosis: results of the National Cancer Screening Programme in Korea. *Br J Cancer* 2015;112:608-12.
3. Fan X, Qin X, Zhang Y. et al. Screening for gastric cancer in China: Advances, challenges and visions. *Chin J Cancer Res* 2021;33:168-180.
4. Mabe K, Inoue K, Kamada T, Kato K, Kato M, Haruma K. Endoscopic screening for gastric cancer in Japan: Current status and future perspectives. *Dig Endosc* 2022;34:412-419.
5. NCCN Guidelines Version 2.2023 Gastric Cancer. [Pristupljeno 2023.09.25.]. Dostupno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)
6. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis, *J Hepatol* 2012;57:458-61.
7. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:141-55.
8. Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HLA. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011;54:1071-81.
9. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:281-290.
10. Kmeid M, Liu X, Ballentine S, Lee H. Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension and Porto-Sinusoidal Vascular Disease: Review of Current Data. *Gastroenterology Res* 2021;14:49-65.
11. Puente A, Fortea JI, Del Pozo C. et al. Porto-Sinusoidal Vascular Disease Associated to Oxaliplatin: An Entity to Think about It. *Cells* 2019;8:1506.
12. Zhu C, Ren X, Liu D, Zhang C. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Toxicology* 2021;460:152882.
13. Cleary JM, Tanabe KT, Lauwers GY, Zhu AX. Hepatic toxicities associated with the use of preoperative systemic therapy in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma to the liver. *Oncologist* 2009;14:1095-105.
14. Vreuls CP, Van Den Broek MA, Winstanley A. et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (SOS) reduces the effect of oxaliplatin in colorectal liver metastases. *Histopathology* 2012;61:314-8.
15. Liu F, Cao X, Ye J, Pan X, Kan X, Song Y. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in a patient with gastric cancer: A case report. *Mol Clin Oncol* 2018; 8: 453-456.
16. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P. et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004 15:460-6.
17. Gangi A, Lu SC. Chemotherapy-associated liver injury in colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2020;13:1756284820924194.
18. Cha DI, Song KD, Ha SY, Hong JY, Hwang JA, Ko SE. Long-term follow-up of oxaliplatin-induced liver damage in patients with colorectal cancer. *Br J Radiol* 2021 ;94:20210352.
19. Choi JH, Won YW, Kim HS, Oh YH, Lim S, Kim HJ. Oxaliplatin-induced sinusoidal obstruction syndrome mimicking metastatic colon cancer in the liver. *Oncol Lett* 2016;11:2861-2864.
20. Gressens SB, Cazals-Hatem D, Lloyd V. et al. Hepatic venous pressure gradient in sinusoidal obstruction syndrome: diagnostic value and link with histological lesions. *JHEP Rep* 2022;4:100558.



## Sinovijski hemangiom koljena

### *Synovial haemangioma of the knee*

Ella Đukić, Damjan Dimnjaković, Ivan Bojanić\*

#### Sažetak

Uvod: Sinovijski hemangiom je dobroćudna vaskularna malformacija koja nastaje na sinovijskoj ovojnici i obično zahvaća samo jedan zglob, a to je najčešće koljeno. Može zahvaćati čitav zglob ili biti lokalizirana tvorba unutar zgloba. Bolesnici sa sinovijskim hemangiomom koljena obično se žale na dugotrajnu bol koja zbog niskog intenziteta ne utječe na obavljanje svakodnevnih aktivnosti, povremene otekline zgloba, a katkada i na pojavu krvarenja unutar zgloba koje nije posljedica ozljede. U današnje se vrijeme u pravilu otkriva na magnetskoj rezonanciji, a mogućnosti liječenja su kirurško odstranjenje, bilo otvorenim, bilo artroskopskim zahvatom, te embolizacija ili radioterapija. Cilj ovoga rada je prikazati liječenje bolesnika s lokaliziranim intraartikularnim oblikom sinovijskog hemangioma koljena koji je odstranjen tijekom artroskopskog zahvata.

Prikaz bolesnika: Bolesnik u dobi od 36 godina došao je na pregled zbog pojave boli niskog intenziteta u prednjem dijelu desnoga koljena. Bol se pojavila prije godinu dana i nije joj prethodila ozljeda. Naveo je i povremenu pojavu otekline koljena. U trenutku pregleda koljeno je bilo mirno, bez izljeva, urednog opsega pokreta, ali prisutna je bila bol na palpaciju prednjeg dijela lateralne zglobne pukotine. Bolesnik je upućen na magnetsku rezonanciju koljena, a na njoj je uočena lokalizirana intraartikularna tumorska tvorba u prednjem dijelu lateralne zglobne pukotine koja je u kontaktu s Hoffinim masnim jastučićem. Tijekom artroskopskog zahvata načinili smo ekscizijsku biopsiju, a patohistološki nalaz pokazao je da je riječ o sinovijskom hemangiomu kavernoznog tipa. Tijekom praćenja od tri i pol godine bolesnik se nije žalio na smetnje s operiranim koljenom, a na kontrolnoj magnetskoj rezonanciji koljena načinjenoj 24 mjeseca nakon zahvata nije uočen recidiv.

Zaključak: Liječenje sinovijskog hemangioma koljena ovisi o njegovoj proširenosti i smještaju, pa mora biti individualizirano, a danas se kirurško odstranjenje smatra metodom izbora. Iako još uvijek nisu utvrđene konačne smjernice, prevladava mišljenje da se svi lokalizirani intraartikularni oblici sinovijskog hemangioma koljena trebaju odstraniti artroskopskim zahvatom, što je i učinjeno kod našeg bolesnika.

**Ključne riječi:** sinovijski hemangiom; koljeno; artroskopija

#### Summary

Introduction: Synovial hemangioma is a benign vascular malformation of the synovium, usually found as a monoarticular lesion, most frequently in the knee either as a localized or diffused form. The symptoms include prolonged low-intensity pain, which does not interfere with the activities of daily living, occasional swelling, and sometimes hemarthrosis of the joint unrelated to the injury. The gold standard for diagnosis nowadays is magnetic resonance imaging, while treatment options include removal of the lesion with either open or arthroscopic surgery, embolization, or radiotherapy. We report a case of a patient who underwent arthroscopic removal of intra-articular localized synovial hemangioma of the knee.

Case report: A 36-year-old man presented with one year of low-intensity pain in the anterior part of the knee and with occasional swelling, which was not the result of an injury. At physical examination, full

\* Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod, Odjel za ortopediju i traumatologiju (Ella Đukić, dr.med.); Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za ortopediju (doc.dr.sc. Damjan Dimnjaković, dr.med., prof.dr.sc. Ivan Bojanić, dr.med.); Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (prof.dr.sc. Ivan Bojanić, dr.med.)

Adresa za dopisivanje/Correspondence address: doc.dr.sc. Damjan Dimnjaković, dr.med., KBC Zagreb, Klinika za ortopediju, Šalata 6/7, 10 000 Zagreb E-mail: damjan.dimnjakovic@mef.hr

Primljeno/Received 2023-09-30; Ispravljeno/Revised 2023-11-15; Prihvaćeno/Accepted 2024-03-07

range of motion and no knee swelling was present. The mild pain on palpation in the anterior part of the lateral joint space was noted. Magnetic resonance imaging of the knee showed the anterolateral part nodular tumor in contact with the Hoffa fat pad. The lesion was arthroscopically excised, and the diagnosis of the synovial hemangioma was confirmed on histopathologic examination of the arthroscopic biopsy. During the three-and-half-year follow-up, the patient was symptom-free, while the control magnetic resonance imaging of the knee performed 24 months after surgery demonstrated no recurrence of the synovial hemangioma.

Conclusion: Treatment of synovial hemangioma of the knee depends on its extension and location, so it must be individualized, and today, surgical removal is considered the method of choice. Although there are no definitive guidelines, the prevailing opinion is that all localized forms of synovial hemangioma of the knee should be removed by arthroscopic surgery, which we did in our patient.

**Keywords:** synovial hemangioma; knee; arthroscopy

*Med Jad 2024;54(2):135-142*

## Uvod

## Prikaz bolesnika

Sinovijski hemangiom (SH) je dobroćudna vaskularna malformacija koja nastaje na sinovijskoj ovojnici.<sup>1-8</sup> Iznimno je rijedak i čini samo 0,07% svih tumora mekih tkiva, odnosno 0,78% svih hemangioma.<sup>9</sup> Za SH je tipično da zahvaća samo jedan zglob, a gotovo kod svih bolesnika to je koljeno.<sup>1-9</sup> No, opisana je pojava SH i u ručnom zglobu, laktu, te gležnju.<sup>10-12</sup> Može biti smješten ili unutar (intraartikularno) ili izvan zgloba (jukstaartikularno) ili pak i unutar i izvan zgloba (tzv. intermedijarni tip), ali uvijek je u kontaktu sa sinovijskom ovojnicom.<sup>1-9</sup> Promjena može zahvaćati ili čitav zglob (difuzni oblik), ili biti tvorba koja je lokalizirana (lokalizirani intraartikularni oblik), ali valja istaknuti da se može manifestirati i kao više lokaliziranih tvorbi na različitim mjestima unutar istoga zgloba.<sup>1-9</sup>

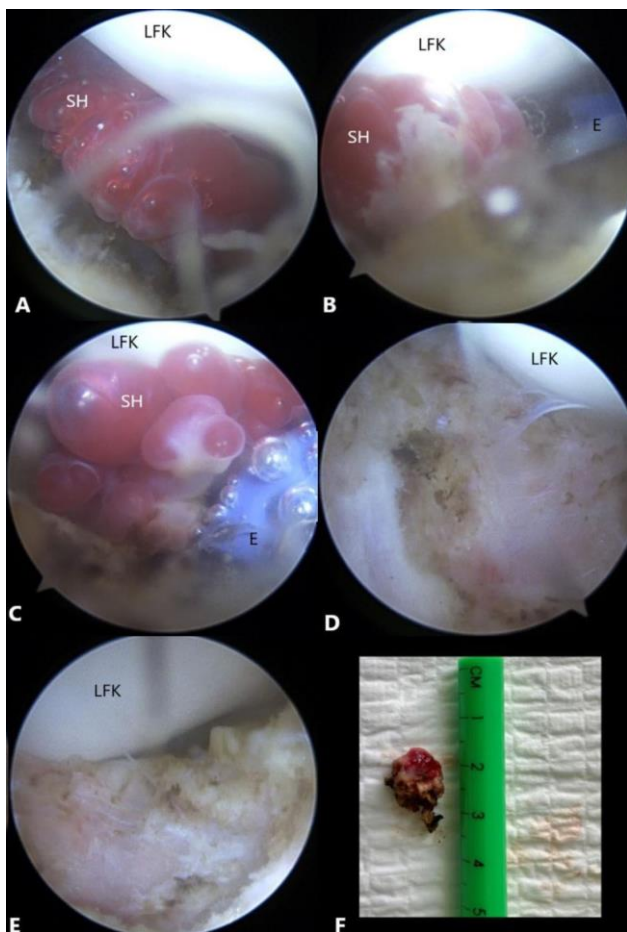
Bolesnici sa SH koljena obično se žale na dugotrajnu perzistirajuću bol niskog intenziteta, povremene otekline zgloba, smanjen opseg pokreta, a katkad i na pojavu krvarenja unutar zgloba koje nije posljedica ozljede.<sup>1-9</sup> Najčešće se javlja u mlađih osoba, poglavito adolescenata, a s obzirom na nespecificnost simptoma uobičajeno se izvješćuje o izrazito dugom razdoblju od pojave prvih simptoma do postavljanja točne dijagnoze.<sup>1-9</sup> Važno je što ranije prepoznati da je riječ o SH koljena, budući da se on može izravno širiti u okolno meko tkivo ili kost, a ponavljajući izljevi krvi mogu nepovratno oštetiti zglobnu hrskavicu. U današnje se vrijeme SH u pravilu otkriva na magnetskoj rezonanciji (MR), a mogućnosti liječenja su kirurško odstranjenje, bilo otvorenim, bilo artroskopskim zahvatom, te embolizacija ili radioterapija.<sup>3-9</sup>

Cilj ovoga rada je prikazati liječenje bolesnika s lokaliziranim intraartikularnim oblikom SH u koljenu koji je odstranjen tijekom artroskopskog zahvata i ukazati na poteškoće u dijagnosticiranju, kao i uputiti na mogućnosti njegova liječenja. Bolesnik je dao pristanak za objavu podataka vezanih uz ovaj prikaz.

Bolesnik u dobi od 36 godina došao je na pregled zbog boli u prednjem dijelu desnoga koljena. Anamnestički se doznaje da se bol pojavila prije godinu dana, te da joj nije prethodila ozljeda. Osim na bolove koji su bili niskog intenziteta i koji nisu utjecali na obavljanje svakodnevnih aktivnosti, žalio se i na pojavu povremenih otekline koljena. U trenutku pregleda koljeno je bilo mirno, bez izljeva, urednog opsega pokreta, ali u usporedbi s lijevom natkoljenicom, bila je prisutna hipotrofija muskulature natkoljenice. Neurocirkulatorni status donjih ekstremiteta bio je uredan. Kliničkim pregledom nije utvrđena nestabilnost koljena, a prilikom pregleda nije bilo znakova koji bi ukazivali na ozljedu i/ili oštećenje meniska, no prisutna je bila bol na palpaciju prednjega dijela lateralne zglobne pukotine. S obzirom na anamnezu i kliničku sliku, bolesnik je upućen na MR koljena. Na načinjenom MR-u uočena je lokalizirana intraartikularna tumorska tvorba smještena u prednjem dijelu lateralne zglobne pukotini koja je u kontaktu s Hoffinim masnim jastučićem.

S obzirom na kliničku sliku, nalaz MR-a, te iskustvo operacijskoga tima u artroskopskoj kirurgiji koljena, odlučeno je načiniti artroskopski zahvat tijekom kojeg se planiralo odstraniti tvorbu u cijelosti, te ju poslati na patohistološku analizu. Bolesnik je operiran u spinalnoj anesteziji. Provedena je antibiotska profilaksa cefalosporinom prve generacije, te tromboprofilaksa niskomolekularnim heparinom. Bolesnik je postavljen na operacijski stol na leđa, a pritom mu je desna noga visjela u držaču. Oko proksimalnog dijela desne natkoljenice postavljena je poveska, ali je zahvat načinjen bez korištenja blijeđe staze. U koljeno se pristupilo kroz standardni anterolateralni ulaz. Tijekom inspekcije zgloba uočeno je da je hrskavični pokrov u svim odjeljcima zgloba uredan. Nije nađeno oštećenje meniska, niti križnih sveza. No, između lateralnog kondila femura, te Hoffina masnog jastučića uočena

je dobro prokrvljena plavkasto-ljubičasta grozdasta tumorska tvorba. Potom je načinjen anteromedijalni ulaz, pa se uz pomoć električnog instrumenta za kauterizaciju tumorska tvorba u cijelosti odvojila od Hoffina masnog jastučića. Načinila se ekscizijska biopsija, pa je tvorba uz pomoć hvatača izvađena iz koljena i poslana na patohistološku analizu. Nakon toga je učinjena i djelomična sinovijektomija oko mjesta na kojem je bila smještena tvorba. Makroskopski je tvorba bila okrugla, plavkasto-ljubičasta, mekana i promjera 10 mm.



Slika 1. Intraoperacijske snimke načinjene tijekom artroskopije koljena. A - pogled u koljeno na početku artroskopskog zahvata. Optika je u anterolateralnom ulazu, uz pogled u prednji dio lateralnog odjeljka koljena u kojemu je vidljiv sinovijski hemangiom (SH) ispred lateralnog femoralnog kondila (LFK); B - pogled u koljeno tijekom artroskopskog zahvata, optika je u anterolateralnom ulazu, a električni instrument za kauterizaciju (E) je ubačen u zglob kroz anteromedijalni ulaz; C - pogled u koljeno tijekom artroskopskog zahvata. Optika u anterolateralnom ulazu, a pomoću električnog instrumenta za kauterizaciju (E) koji je ubačen u zglob kroz anteromedijalni ulaz, odvaja se sinovijski hemangiom (SH) sa svog ležišta; D i E - pogled u koljeno na kraju artroskopskog zahvata. Optika je u anterolateralnom ulazu, uz pogled u prednji dio lateralnog odjeljka koljena u

kojemu je vidljivo ležište s kojeg je odstranjen sinovijski hemangiom; F - odstranjeni sinovijski hemangiom.

Figure 1 Intraoperative images taken during knee arthroscopy. A - view of the knee at the beginning of the arthroscopic surgery from the anterolateral portal, showing the anterior part of the lateral compartment that contains the synovial hemangioma (SH) in front of the lateral femoral condyle (LFK); B - view of the knee during surgery from the anterolateral portal with the electrocautery instrument (E) in the anteromedial portal; C - view of the knee during surgery from the anterolateral portal with the electrocautery instrument (E) in the anteromedial portal, used to separate the synovial hemangioma from its bed; D and E - view of the knee during surgery from the anterolateral portal showing the empty bed that remained after the synovial hemangioma was removed; F - removed synovial hemangioma.



Slika 2. Prijeoperacijske (A-C) i poslijeoperacijske (D-E) snimke magnetske rezonancije koljena bolesnika sa sinovijskim hemangiomom koljena. A - transverzalna projekcija magnetske rezonancije koljena u T2 mjerenoj snimci. Tumorska tvorba označena je strelicom; B - koronarna projekcija magnetske rezonancije koljena u T2 mjerenoj snimci. Tumorska tvorba označena je strelicom; C - sagitalna projekcija magnetske rezonancije koljena u T2 mjerenoj snimci. Tumorska tvorba smještena je ispred lateralnog kondila femura označena je strelicom; D - transverzalna projekcija magnetske rezonancije koljena u proton mjerenoj snimci na kojoj nema znakova recidiva

tumorske tvorbe; E - koronarna projekcija magnetske rezonancije koljena u proton mjerenoj snimci na kojoj nema znakova recidiva tumorske tvorbe; F - sagitalna projekcija magnetske rezonancije koljena u proton mjerenoj snimci na kojoj nema znakova recidiva tumorske tvorbe.

*Figure 2 Preoperative (A-C) and postoperative (D-E) magnetic resonance images of the knee of the patient with synovial hemangioma of the knee. A - axial projection of the magnetic resonance imaging of the knee in T2-weighted images, with the arrow pointing at the tumor; B - coronal projection of the magnetic resonance imaging of the knee in T2-weighted images, with the arrow pointing at the tumor; C- sagittal projection of the magnetic resonance imaging of the knee in T2-weighted images, with the arrow pointing at the tumor located in front of the lateral femoral condyle; D - axial projection of the magnetic resonance imaging of the knee in proton density-weighted images showing no recurrence of the tumor; E- coronal projection of the magnetic resonance imaging of the knee in proton density-weighted images showing no recurrence of the tumor; F- sagittal projection of the magnetic resonance imaging of the knee in proton density-weighted images showing no recurrence of the tumor.*

Patohistološki nalaz pokazao je da je riječ o sinovijskom hemangiomu kavernoznog tipa. Na kraju zahvata je u koljeno kroz anterolateralni ulaz postavljen dren, a ulazne su rane zašivene neresorptivnim koncem.

Prvi poslijeoperacijski dan izvađen je dren, te je bolesnik vertikaliziran. Hodao je uz pomoć dviju podlaktičnih štaka, oslanjajući se pritom na operiranu nogu do 50% tjelesne težine. Rehabilitaciju je započeo s vježbama razgibavanja operiranog koljena, te jačanja natkoljениčne muskulature. Drugi poslijeoperacijski dan otpušten je s Klinike, te je nastavio s naučenim vježbama kod kuće i započeo s ambulantnom fizikalnom terapijom koja se sastojala od vježbi snaženja mišića natkoljenice, vježbi za dobivanje punog opsega pokreta u koljenu, elektrostimulacije natkoljениčnih mišića te vježbi za poboljšanje cirkulacije. Od četvrtog poslijeoperacijskog tjedna hodao je uz pomoć podlaktične štake u suprotnoj ruci od operirane noge, a od petog tjedna bez pomoći štake. Bolesnik je šest tjedana nakon učinjenog zahvata završio s terapijama i potom se vratio na posao. Tijekom praćenja od tri i pol godine bolesnik se nije žalio na smetnje s operiranim koljenom, a na kontrolnom MR-u koljena načinjenom 24 mjeseca nakon zahvata nije uočen recidiv.

### Rasprava

Iako se u literaturi ističe da se SH najčešće dijagnosticira u mlađih osoba, poglavito

adolescenata, zabilježena je i njegova pojava u bolesnika srednje životne dobi, kao i kod našeg bolesnika.<sup>1-9,13-16</sup> Tako primjerice Devaney i sur. izvješćuju da je u njihovoj seriji od 20 operiranih bolesnika prosječna životna dob bila 25 godina, s time da im je najmlađi bolesnik imao devet, a najstariji 49 godina.<sup>2</sup> Vrlo sličan rezultat prikazan je i u istraživanju Snobe i sur. u kojem su izvještavali o rezultatima kirurškoga liječenja u devet bolesnika u kojih je prosječna životna dob bila 22 godine, dok im je najmlađi bolesnik imao godinu dana, najstariji je imao 43 godine.<sup>9</sup> Osim toga, i u manjim serijama bolesnika sa SH koljena izvješćuje se o bolesnicima kojima je dijagnoza postavljena u četvrtom desetljeću života. No, valja istaknuti da se SH može dijagnosticirati i u starijoj životnoj dobi, pa su ga tako Suh i sur. dijagnosticirali u 59-godišnjeg, a De Gori i sur. u 67-godišnjeg bolesnika.<sup>17,18</sup> Prosječno vremensko razdoblje od pojave prvih simptoma do postavljanja točne dijagnoze SH prema podacima iz literature koje su prikupili Hernandez-Hermoso i sur. iznosi 6,8±8,6 godina.<sup>7</sup> Iako su neki autori brže postavili dijagnozu, ipak u literaturi nalazimo i prikaze bolesnika kod kojih je od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze prošlo više od 40 godina.<sup>17,19</sup>

Najčešće se bolesnici sa SH koljena prezentiraju dugotrajnom boli niskog intenziteta koja rijetko utječe na aktivnosti svakodnevnog života, osim u fazama egzacerbacije.<sup>1-9</sup> Uobičajeno je da se bol pojača tijekom tjelesne aktivnosti, pa se smanji njezinim prestankom, kao i da je lokalizirana u prednjem dijelu koljena, kao što je i bila u našeg bolesnika. Naime, Hernandez-Hermoso i sur. su na osnovi prikupljenih podataka iz literature izvijestili da je u najvećeg broja bolesnika SH lokaliziran u prednjem dijelu koljena i to suprapatelarno kod 47,9%, a infrapatelarno kod njih 14,6%.<sup>7</sup> Znatno rjeđe je lokaliziran u interkondilarnoj udubini (4,2%) ili u medijalnom odjeljku koljena (7,3%), dok se straga nalazi u 9,4% slučajeva.<sup>7</sup> Osim na bol na koju se prema podacima prikupljenim u istraživanju Hernandez-Hermoso i sur. žali 88,2% bolesnika, dvije se trećine bolesnika (66,7%) sa SH koljena tuže na povremene otekline koljena.<sup>7</sup> Ponavljane evakuacije krvavog izljeva iz koljena, napose ako izljev nije posljedica ozljede, moraju pobuditi sumnju na SH. Kod tih bolesnika mora se u prvom redu pomisliti na mogućnost da je riječ ili o tenosinovijalnom gigantocelularnom tumoru ili o hemofilnoj artropatiji.<sup>1-9</sup> SH valja diferencijalno dijagnostički razlučiti od drugih promjena sinovijske ovojnice i to u prvom redu od sinovijske hondromatoze, kao i od nekih promjena sličnih tumoru, kao što su sinovijski lipom, ganglion, te fibrom tetivne ovojnice.<sup>1-9</sup> Isto

tako u diferencijalnoj dijagnozi uvijek valja pomisliti i na mogućnost da je riječ o malignom tumoru, primjerice o sinovijskom sarkomu ili hondrosarkomu.<sup>1-9</sup> Katkada se bolesnici sa SH koljena žale na smanjenu pokretljivost koljena, pa i na povremenu nemogućnost potpunog ispružanja koljena, napose ako je SH smješten infrapatelarno i/ili u interkondilarnoj udubini.<sup>1-9,16</sup> Pri kliničkom pregledu često se uočava hipotrofija mišića natkoljenice. Kao zanimljivost valja istaknuti da su se kod 19,8% bolesnika sa SH koljena, prema podacima prikupljenim u istraživanju Hernandez-Hermoso i sur., uočili hemangiomi na koži, što valja imati na umu prilikom procesa postavljanja dijagnoze.<sup>7</sup>

Slikovna dijagnostička obrada koljena zbog sumnje na moguću unutarzglobni uzrok boli koja je nastala bez jasne ozljede, obično započinje rendgenskim snimcima koljena. Na njima se kod bolesnika sa SH može zamijetiti oteklina mekoga tkiva, fleboliti, a katkada i periostalna reakcija, erozija kosti, te osteoliza.<sup>9</sup> Iako ti nalazi nisu specifični za SH, pa se ne mogu koristiti kao relevantni za postavljanje dijagnoze, ipak valja istaknuti da uočavanje flebolita na rendgenskoj snimci mora pobuditi sumnju na SH. Sklonost stvaranju flebolita i tromba postoji u venskom i kavernoznom tipu SH zbog toga jer imaju proširen lumen krvnih žila i usporen protok krvi, dok se kod kapilarnog tipa oni iznimno rijetko stvaraju zbog uskog lumena žila.<sup>9</sup> U današnje je vrijeme nakon nespecifičnog nalaza na rendgenskoj snimci koljena, a pri sumnji na unutarzglobni uzrok boli koja je nastala bez jasne ozljede, MR koljena metoda izbora za daljnju slikovnu dijagnostiku. Ovom prilikom valja istaknuti podatak iz istraživanja Devaney i sur. koje je provedeno početkom devedesetih godina prošlog stoljeća, dakle u vremenu kada MR nije bio toliko dostupan, da je sumnja na SH koljena postavljena prije kirurškog zahvata samo u 22% bolesnika.<sup>2</sup> Iako se MR ističe kao metoda izbora jer može otkriti promjenu smještenu unutar zgloba koljena, pa i promjene na kostima i mekom tkivu, ipak valja naglasiti da je nespecifičan jer se njime ne mogu jasno razlikovati promjene sinovijske ovojnice uzrokovane njezinom hiperplazijom, a koje su diferencijalno dijagnostički bliske SH-u, kao što su primjerice tenosinovijalni gigantocelularni tumor, hemofilna artropatija, te hemosiderotski posttraumatski sinovitis.<sup>9,20-23</sup> Karakteristično je da se SH na MR prikazuje kao lobulirana masa jasnih rubova i to na T1 mjerenoj slici s homogenim niskim ili signalom srednjeg intenziteta, dok se na T2 mjerenoj slici prikazuje s heterogenim visoko intenzivnim signalom,<sup>9,20-22</sup> no kod venskog tipa SH, zbog usporenog protoka krvi, može biti prisutan visok

intenzitet signala u T1 mjerenoj slici.<sup>9,20-22</sup> Kod bolesnika s većim izljevom u koljenu savjetuje se načiniti MR s kontrastom.<sup>9,24</sup> Nakon primjene kontrastnog sredstva povećati će se značajno intenzitet signala i to napose ruba tvorbe.<sup>9,24</sup> Stoga valja naglasiti da je MR kod bolesnika sa SH koljena u prvom redu od pomoći u procjeni veličine promjene i njezine lokalizacije, kao i u detekciji eventualnog širenja u okolno meko tkivo ili kost, što je od velike važnosti za prijeoperacijsko planiranje.<sup>9,20-22</sup> Osim toga, MR je od pomoći kao metoda za poslijeoperacijsko praćenje bolesnika i to u prvom redu za otkrivanje eventualne pojave recidiva.<sup>9,20-22</sup> Prema podacima iz radova o SH koljena objavljenima između 2000. i 2020. godine, a koji su obuhvaćeni sustavnim pregledom literature, u 98% bolesnika tijekom dijagnostičkog postupka korišten je MR.<sup>7</sup> Druge su slikovne dijagnostičke metode koje su se ranije koristile poput ultrazvuka, dopplera i računalne tomografije zbog široke dostupnosti MR-a izgubile na važnosti i korištene su u manje od 10% bolesnika.<sup>7</sup>

Definitivna dijagnoza SH postavlja se tek na osnovi patohistološkog nalaza. Histološki SH karakterizira vaskularna hiperplazija sa spljoštenim epitelom u lumenu proširene krvne žile, dok je fibrozno tkivo u pravilu raspoređeno lobularno, iako su katkada prisutne i vilozne izbočine kao kod tenosinovijalnog gigantocelularnog tumora.<sup>1-9</sup> S obzirom na izgled proširene krvne žile koja prevladava u tumorskom tkivu, razlikujemo nekoliko tipova SH, a to su kapilarni, kavernozni, arteriovenski, te venski.<sup>2</sup> Hernandez-Hermoso i sur., su na osnovi prikupljenih podataka iz literature, izvijestili da je kod najvećeg broja bolesnika riječ o kavernoznom tipu.<sup>7</sup> Kod našeg je bolesnika u patohistološkom nalazu opisana tumorska masa prošarana brojnim proširenim krvnim žilama tankih stijenki koje su obložene endotelom, pa je konačna dijagnoza glasila kavernozni sinovijski hemangiomi.

Liječenje SH koljena ovisi o njegovoj veličini, tj. proširenosti, kao i o njegovom smještaju unutar/izvan zgloba, pa stoga mora uvijek biti individualizirano. Danas je na raspolaganju više opcija liječenja, primjerice embolizacija, radioterapija, te kirurško odstranjenje koje se ističe kao zlatni standard.<sup>1-9</sup> Embolizacija se može koristiti, ili kada SH zahvaća čitav zglob (difuzni tip), tako da je potpuna kirurška resekcija iznimno teška, ili čak neizvodiva, ili prije kirurškog odstranjenja, kada SH hrani velika krvna žila.<sup>1-9</sup> Radioterapija bi se danas smjela koristiti samo iznimno i to za bolesnike kod kojih se SH ne može kirurški odstraniti, a niti načiniti embolizacija.<sup>1-9</sup> Kirurški se SH koljena može odstraniti, ili otvorenim načinom, ili artroskopski, a opisani su prikazi bolesnika u kojima se nakon artroskopske verifikacije

mjesta promjene načinila otvorena ekscizija tvorbe s djelomičnom sinovijektomijom.<sup>25-28</sup> Iako još uvijek nisu utvrđene konačne smjernice, danas prevladava mišljenje da se svi lokalizirani intraartikularni oblici SH koljena trebaju odstraniti artroskopskim zahvatom.<sup>1-9,13-16,29</sup> U literaturi nalazimo i opis bolesnika s lokaliziranim intraartikularnim oblikom SH smještenim u stražnjem odjeljku koljena, a koji je odstranjen artroskopskim zahvatom za koji su korišteni standardni stražnji artroskopski ulazi.<sup>15</sup> Hernandez-Hermoso i sur. ističu da se eventualno krvarenje tijekom zahvata može uspješno zaustaviti korištenjem električnog instrumenta za kauterizaciju, pa u tom slučaju više ne bi bilo opravdanja za odstranjivanje promjene iz stražnjega dijela koljena otvorenim načinom.<sup>7</sup> Ovom prilikom valja naglasiti da bi se, kako kod bolesnika s lokaliziranim intraartikularnim SH, tako i kod onih s drugim dobro ograničenim dobroćudnim tvorbama različitih veličina, primjerice lokaliziranog oblika tenosinovijalnog gigantocelularnog tumora, ekscizijska biopsija morala činiti pomoću električnog instrumenta za kauterizaciju. Naime, još su 1990. godine McLain i sur. izvijestili da je kvaliteta biopsija dobivena motoriziranim instrumentom vrlo loša, što onda otežava dobivanje točne patohistološke dijagnoze.<sup>30</sup> Osim toga, mehanička fragmentacija tumorskoga tkiva može dovesti i do unutarzglobne diseminacije tumorskoga tkiva. S druge se strane, korištenjem električnog instrumenta za kauterizaciju, smanjuje rizik od diseminacije tumorskoga tkiva, peri- i poslijeoperacijskog krvarenja, kao i od promjena u strukturi tkiva koje se uzima za patohistološku analizu. No, kada je riječ o kirurškom odstranjenju difuznog oblika SH koljena za koji je potrebno načiniti subtotalnu sinovijektomiju, prevladava mišljenje da ju je bolje načiniti otvorenim načinom. Dva razloga podupiru to mišljenje, a to su mogućnost potpunog odstranjenja promjene, te lakše zaustavljanje potencijalnog intraoperacijskog krvarenja. No, pritom se ne spominju problemi odstranjivanja sinovijske ovojnice iz stražnje strane koljena kroz jedan, prednji pristup. Ovom prilikom ističemo da bi se kod bolesnika s difuznim tipom trebalo, kao i za neke druge indikacije koje zahtijevaju subtotalnu sinovijektomiju koljena, kombinirati u istom aktu prednji i stražnji pristup u koljeno ili pak artroskopski pristup za sinovijektomiju stražnjega dijela koljena, a otvoreni za sinovijektomiju prednjega. Prema podacima iz radova o SH koljena objavljenima između 2000. i 2020. godine, a koji su obuhvaćeni sustavnim pregledom literature, nakon kirurškoga odstranjenja SH zabilježeno je 3,1% recidiva.<sup>7</sup>

Na SH koljena valja pomisliti kada se osoba bez jasne ozljede žali na dugotrajnu bol koja zbog niskog intenziteta ne mora utjecati na obavljanje svakodnevnih aktivnosti i koja navodi pojavu povremenih oteklina koljena, a nakon što se kliničkim pregledom odbace neki češći uzroci boli u koljenu. Uvijek valja imati na umu da SH može oštetiti zglobnu hrskavicu, ili izravnim širenjem u okolno tkivo, ili ponavljajućim unutarzglobnim krvarenjima, tako da je potrebna žurna slikovna dijagnostika u kojoj vodeće mjesto u današnje vrijeme ima MR. Liječenje SH koljena ovisi o njegovoj veličini, tj. proširenosti, kao i o njegovom smještaju unutar/izvan zgloba, pa stoga uvijek mora biti individualizirano, a danas se kirurško odstranjenje smatra metodom izbora.

#### Literatura

1. Moon NF. Synovial hemangioma of the knee joint. A review of previously reported cases and inclusion of two new cases. *Clin Orthop Relat Res* 1973;90:183-90.
2. Devaney K, Vinh TN, Sweet DE. Synovial hemangioma: a report of 20 cases with differential diagnostic considerations. *Hum Pathol* 1993;24:737-45.
3. Adelani MA, Wupperman RM, Holt GE. Benign synovial disorders. *J Am Acad Orthop Surg* 2008;16:268-75.
4. Holzapfel BM, Geitner U, Diebold J, Glaser C, Jansson V, Dürr HR. Synovial hemangioma of the knee joint with cystic invasion of the femur: a case report and review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129:143-8.
5. Levine BD, Motamedi K, Seeger LL. Synovial tumors and proliferative diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:753-68.
6. Muramatsu K, Iwanaga R, Sakai T. Synovial hemangioma of the knee joint in pediatrics: our case series and review of literature. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2019;29:1291-6.
7. Hernández-Hermoso JA, Moranas-Barrero J, García-Oltra E, Collado-Saenz F, López-Marne S. Location, clinical presentation, diagnostic algorithm and open vs. arthroscopic surgery of knee synovial haemangioma: a report of four cases and a literature review. *Front Surg* 2021;8:792380.
8. Auran RL, Martin JR, Duran MD, de Comas AM, Jacofsky DJ. Evaluation and management of intra-articular tumors of the knee. *J Knee Surg* 2022;35:597-606.
9. Sonobe T, Hakozaiki M, Kaneuchi Y et al.. Radiological and pathological characteristics of synovial hemangioma of the knee. *Exp Ther Med* 2022;25:23.
10. Greenspan A, Azouz EM, Matthews J 2nd, Décarie JC. Synovial hemangioma: imaging features in eight histologically proven cases, review of the literature,

- and differential diagnosis. *Skeletal Radiol* 1995;24:583-90.
11. Banks DBA, Hay SM. Intra-articular synovial haemangioma of the elbow in an adolescent male. *Shoulder Elbow* 2014;6:57-9.
  12. Saxena P, Agarwal R, Nain G, Khurana N, Lal P, Tudu SK. Synovial hemangiomas of wrist and ankle joint: A report of two rare cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2018;61:604-6.
  13. Akgün I, Kesmezacar H, Oğüt T, Dervişoğlu S. Intra-articular hemangioma of the knee. *Arthroscopy* 2003;19:E17.
  14. Winzenberg T, Ma D, Taplin P, Parker A, Jones G. Synovial haemangioma of the knee: a case report. *Clin Rheumatol* 2006;25:753-5.
  15. Dunet B, Tournier C, Pallaro J, Boullet F, Fabre T. Arthroscopic treatment of an intra-articular hemangioma in the posterior compartment of the knee. *Orthop Traumatol Surg Res* 2014;100:337-9.
  16. Begly JP, Rapp TB, Shah MR. Synovial hemangioma presenting as a painful locked knee a case report. *Bull Hosp Jt Dis* 2016;74:309-13.
  17. Suh JT, Cheon SJ, Choi SJ. Synovial hemangioma of the knee. *Arthroscopy* 2003;19:E27-30.
  18. De Gori M, Galasso O, Gasparini G. Synovial hemangioma and osteoarthritis of the knee: a case report. *Acta OrthopTraumatol Turc* 2014;48:607-10.
  19. Tohma Y, Mii Y, Tanaka Y. Undiagnosed synovial hemangioma of the knee: a case report. *J Med Case Rep* 2019;13:231.
  20. Sasho T, Nakagawa K, Matsuki K et al. Two cases of synovial haemangioma of the knee joint: Gd-enhanced image features on MRI and arthroscopic excision. *Knee* 2011;18:509-11.
  21. Guler I, Nayman A, Koplay M, Paksoy Y. Synovial hemangioma of the knee joint: magnetic resonance imaging findings. *Pol J Radiol* 2015;80:450-2.
  22. Rudd A, Pathria MN. Intra-articular Neoplasms and Masslike Lesions of the Knee: Emphasis on MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2022;30:339-50.
  23. Khasawneh RA, Mohaidat ZM, Gharaibeh MM, Hdeeb A. Post-traumatic hemosiderotic synovitis of the knee mimicking pigmented villonodular synovitis on magnetic resonance imaging (MRI) in a child: A case report. *Am J Case Rep* 2021;22:e931992.
  24. Choudhari P, Ajmera A. Haemangioma of knee joint: a case report. *Malays Orthop J* 2014;8:43-5.
  25. Farkas C, Mórocz I, Szappanos L, Szepesi K. The importance of arthroscopy in diagnosing synovial haemangioma of the knee joint. *Acta Chir Hung* 1998;37:17-22.
  26. Abe T, Tomatsu T, Tazaki K. Synovial hemangioma of the knee in young children. *J PediatrOrthop B* 2002;11:293-7.
  27. Dalmonte P, Granata C, Fulcheri E, Vercellino N, Gregorio S, Magnano G. Intra-articular venous malformations of the knee. *J Pediatr Orthop* 2012;32:394-8.
  28. Lopez-Oliva CLL, Wang EHM, Cañal JPA. Synovial haemangioma of the knee: an under recognised condition. *Int Orthop* 2015;39:2037-40.
  29. Bawa AS, Garg R, Bhatnagar K, Singal S. Synovial hemangioma of the knee management and excellent outcome 2 years after arthroscopic synovectomy in a 25-year-old male with a 20-year history. *J Orthop Case Rep* 2017;7:17-20.
  30. McLain R, Buckwalter J, Platz CE. Synovial sarcoma of the knee: missed diagnosis despite biopsy and arthroscopic synovectomy. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:1092-4.



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 nedonošćadi. *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**

