

Hepatocelularni karcinom i nealkoholna masna bolest jetre

Stevanović Grahovac, Tajana; Skenderević, Nadija; Delija, Božena; Mikolašević, Ivana

Source / Izvornik: **Medicus, 2020, 29, 43 - 47**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:291297>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



Hepatocelularni karcinom i nealkoholna masna bolest jetre

Hepatocellular Carcinoma and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

TAJANA STEVANOVIĆ GRAHOVAC¹, NADIJA SKENDEREVIĆ², BOŽENA DELIJA³, IVANA MIKOLAŠEVIĆ^{2,3}

¹Dom zdravlja, Sisak; ²Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka; ³Medicinski fakultet, Rijeka

SAŽETAK „Moderan” i „sjededeći” stil života doveli su do globalne epidemije pretilosti i metaboličkoga sindroma (MetS). Jetrena manifestacija MetS-a i pretilosti, odnosno nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) danas je najčešća kronična bolest jetre od koje boluje oko četvrtina populacije. NAFLD je klinički sindrom koji obuhvaća nekoliko stanja: jednostavnu steatozu, nealkoholni steatohepatitis, fibrozu i cirozu jetre te hepatocelularni karcinom (HCC). Posljednjih desetak godina bilježi se porast incidencije HCC-a, što se velikim dijelom pripisuje porastu incidencije MetS-a, a time i NAFLD-a. U narednim godinama NAFLD će postati vodeći etiološki čimbenik za razvoj HCC-a, a time i vodeća indikacija za liječenje transplantacijom jetre.

KLJUČNE RIJEČI: nealkoholna masna bolest jetre, hepatocelularni karcinom, incidencija

SUMMARY The modern sedentary lifestyle has led to a global epidemic of obesity and metabolic syndrome (MetS). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as a hepatic manifestation of MetS and obesity, is the most common chronic liver disease today, affecting about a quarter of the population. NAFLD is a clinical syndrome that includes several conditions: simple steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, liver fibrosis and cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC). The last ten years have seen an increase in the incidence of HCC, which is largely attributed to the increase in the incidence of MetS and, as a result, of NAFLD. In the coming years, NAFLD will become the leading etiological factor for the development of HCC, and thus a leading indication for liver transplantation.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma, incidence



Uvod

Hepatocelularni karcinom (HCC) najčešća je primarna neoplazma jetre. Danas se hepatocelularni karcinom prema učestalosti nalazi na petom mjestu najčešćih malignih tumora u svijetu, a osim toga predstavlja i drugi najčešći uzrok smrti povezan s karcinomima. Kako je razvoj HCC-a povezan s nizom životnih navika, prehrane i čimbenika okoliša, ne čudi što njegova geografska incidencija u svijetu znatno varira, a upravo to što na većinu tih čimbenika rizika možemo utjecati, potiče nas na razmišljanje kako ga prevenirati i kako ga što ranije detektirati (1 – 5).

Najveća incidencija ovog tumora je u Africi i istočnoj Aziji, no posljednjih godina bilježi se rast incidencije HCC-a diljem svijeta. Navedenom svakako pridonose kronični hepatitis B i C, a sve više za razvoj HCC-a odgovoran je metabolički sindrom (MetS) i nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD). HCC se najčešće razvija kod bolesnika s dugogodišnjom kroničnom bolesti jetre, odnosno s podležecom cirozom jetre, a muški spol, starija životna dob (> 65 godina) i prisustvo šećerne bolesti tipa 2 (T2DM) znatno povisuju rizik. Najčešći uzroci ciroze

jetre s kasnijim razvojem HCC-a danas su i dalje virusi hepatitisa B i C te alkoholna bolest jetre. No, razvojem direktnih antivirusnih lijekova, kronični hepatitis C danas uspješno liječimo u 99 % slučajeva, a samim time broj oboljelih od HCC-a kao posljedice infekcije hepatitisa C će sigurno u budućnosti padati. U 10 % slučajeva HCC-a u podlozi se nalazi kriptogena ciroza (ona kojoj ne znamo etiologiju). Dosadašnja istraživanja su pokazala kako se kod velikog broja pacijenata s kriptogenom cirozom zapravo radi o cirozi jetre koja je posljedica NAFLD-a (1 – 6).

Kada govorimo o NAFLD-u zapravo govorimo o širokom spektru bolesti i stanja koji obuhvaća jednostavnu masnu jetru (engl. *non-alcoholic fatty liver*, NAFL), potom nekroinflatornu formu, odnosno nealkoholni steatohepatitis (NASH), fibrozu, cirozu te HCC. Jednostavna steatoza ili NAFL karakterizirana je nakupljanjem više od 5 % masti u jetrenom parenhimu kod ljudi koji ne konzumiraju alkohol; za žene vrijedi gornja granica od 10 g, a za muškarce 20 g alkohola na dan. Zatim, ako se jednostavnoj masnoj promjeni jetre pridruži upalna komponenta, razvija se nealkoholni

steatohepatitis. Ako se nealkoholni steatohepatitis ne prepoznaje i ne liječi na vrijeme, progredirat će u fibrozu koja kasnije napreduje sve do ciroze jetre (1 – 6). Prema navedenom moglo bi se smatrati kako se kod NAFLD-a zapravo radi o progresivnoj bolesti s postepenim napretkom, no zabrinjavajući su podaci da se HCC može razviti i u necirotičnoj, pa čak i samo masno promijenjenoj jetri.

Pretilost se smatra globalnom epidemijom 21. stoljeća. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) godine 2016. više od 1,6 milijardi ljudi u svijetu je bilo pretilo. S obzirom da je tada bilo i više od 40 milijuna djece mladih od pet godina pretilo, predviđa se da će u narednim godinama incidencija debljine i MetS-a rasti. Sukladno navedenom, s porastom incidencije MetS-a i debljine, incidencija NAFLD-a i komplikacija ove bolesti (ciroza jetre i HCC) također će rasti u narednim godinama (7, 8).

Stoga, prevencija pretilosti i MetS-a ključna je u prevenciji razvoja NAFLD-a pa time i HCC-a. Dokazano je kako već gubitak od 3 – 7 % kilograma tjelesne mase znatno smanjuje razinu masnoće u jetrenom parenhimu (5 – 9).

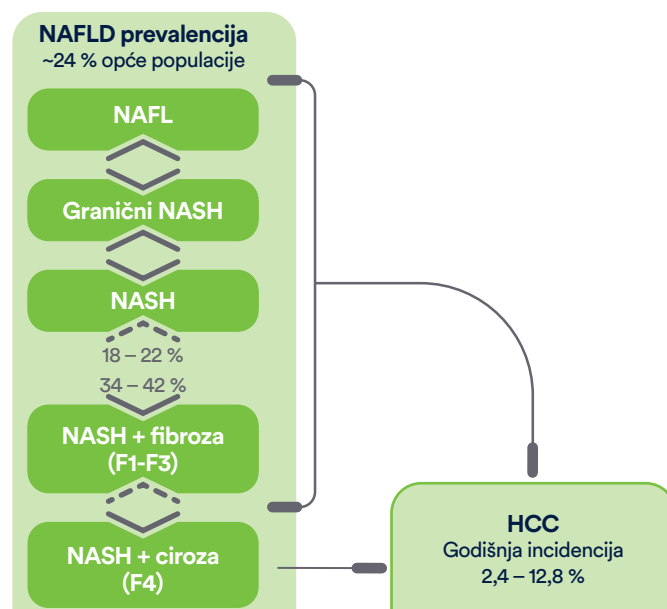
Zbog svega navedenog nije greška NAFLD nazvati tihom epidemijom 21. stoljeća.

Patogeneza

Točni patogenetski mehanizmi razvoja HCC-a kod pacijenata s NAFLD-om nisu do kraja definirani, a smatraju se rezultatom složene interakcije između okolišnih i genetskih čimbenika. Patofiziologija NAFLD-a danas se objašnjava teorijom „dvostrukog udara“. Prvim udarcem smatra se nakupljanje lipida u jetrenim stanicama, odnosno masna promjena jetre kod ljudi koji ne konzumiraju alkohol i koji nisu izloženi drugim štetnim čimbenicima kao što su virusi hepatitisa ili nasljedne bolesti. Drugi udarac određuje progresiju masne promjene jetre, odnosno daljnji razvoj upale, fibroze, ciroze ili u najgorem slučaju HCC-a. Hoće li doći do drugog udara i razvoja fibroze, ciroze i karcinoma određuju faktori rizika kao što su: pretilost, hiperlipidemija, hipertenzija, inzulinska rezistencija, T2DM i u nešto manjem broju slučajeva, genska mutacija.

Točna patofiziološka zbivanja do danas nisu u potpunosti razjašnjena, no poznato je kako pretilost i inzulinska rezistencija potiču upalni odgovor prilikom kojeg dolazi do smanjene sinteze adiponektina te pojačanog otpuštanja citokina kao što su TNF-alfa, interleukin 6 (I-6) i nuklearni faktor NF-κB. Reducirana sinteza adiponektina te povećana sekrecija TNF-alfa vodi do povećanog izlaganja hepatocita slobodnim masnim kiselinama te do inzulinske rezistencije. Animalnim studijama ustanovljeno je kako je povećana razina TNF-alfa, NF-κB te proliferacija hepatocita povezana s visoko masnom dijetom/prehranom. Inzulinska rezistencija (IR) uzrokuje oksidativno oštećenje DNA u hepatocitima.

Naime, IR inhibicijom oksidacije masnih kiselina dovodi do povećane razine intracelularnih masnih kiselina što potiče mikrosomalnu peroksidazu te dovodi do oštećenja DNA. Osim navedenog, IR dovodi do hiperinzulinemije. Hiperinzulinemija potiče lučenje inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) i inzulinski receptorski supstrat 1 (IRS-1). IGF-1 i IRS-1 potiču proliferaciju stanica te inhibiraju apoptozu. Povezanost sindroma prerastanja tankog crijeva (SIBO) i progresije NAFLD-a posljedica je pojačane jetrene ekspresije *Toll-like* receptora 4 (TLR-4) i oslobađanja interleukina-8 (IL-8) kao posljedice SIBO-a. Također, poznato je kako do razvoja genskih mutacija i karcinogeneze dovodi oksidativni stres. Navedeni faktori potiču karcinogenezu i vode u razvoj HCC-a, no u kojem točno trenutku te kako se razvija kod ljudi koji nemaju razvijenu cirozu teško je definirati i još uvijek nije sasvim poznato (6, 9).



*NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre; NAFL – nealkoholna masna jetra; NASH – nealkoholni steatohepatitis; HCC – hepatocelularni karcinom

NAFLD I HCC

Pretpostavlja se da u SAD-u oko 80 milijuna Amerikanaca ima NAFLD, što ga čini najčešćom kroničnom bolesti jetre. Sukladno navedenom i sukladno porastu učestalosti pretilosti, dijabetesa i metaboličkog sindroma u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi, NAFLD/NASH će u skoroj budućnosti postati najčešći uzrok HCC-a u razvijenim zemljama (10). U Sjedinjenim Američkim Državama HCC je najbrže rastući uzrok karcinoma i smrti povezane s karcinomom s incidencijom koja se utrostručila u posljednjih desetak godina (6, 10). Dok su epidemiološki podaci o HCC-u u kontekstu virusnih hepatitisa i alkoholne bolesti jetre konzistentni, nedostaje snažnih epidemioloških podataka koji se tiču učestalosti HCC-a u kontekstu NAFLD-a.

HCC u kontekstu NASH ciroze jetre

Tijekom posljednja dva desetljeća, razne su studije pokušale utvrditi odnos između NAFLD/NASH-a, kriptogene ciroze i HCC-a. Prema metaanalizi koja je publicirana prije nekoliko godina (11), otprilike 60 % slučajeva HCC-a povezanih s NAFLD-om imalo je cirozu jetre. Ova metaanaliza je također analizirala kohortne i longitudinalne studije temeljem kojih se pokazalo da bolesnici s NAFLD cirozom jetre imaju između 2,4 % i 12,8 % povećan rizik za razvoj HCC-a. Iako je prevalencija HCC-a u kontekstu NAFLD ciroze jetre podcijenjena. Razlog tome su svakako brojne retrospektivne studije, kao i činjenica da u 6,9 % do 29 % slučajeva HCC-a, etiologija osnovne bolesti jetre nije poznata, te tada govorimo o kriptogenoj cirozi. Kao što je ranije navedeno, zapravo kod najvećeg broja slučajeva s kriptogenom cirozom radi se o NAFLD-u. U prilog navedenome idu podaci koji govore da bolesnici s kriptogenom cirozom često imaju jednu ili više komponenti MetS-a (9, 12). Stoga su nam svakako potrebna prospektivna istraživanja s jasno definiranim priležem bolesti jetre kako bi se utvrdila realna incidencija HCC-a u kontekstu NAFLD ciroze jetre.

HCC u kontekstu NAFLD-a bez ciroze jetre

Zabrinjavajuća su istraživanja koja su provedena posljednjih godina, a koja su pokazala da se HCC može razviti i kod NAFLD bolesnika koji nemaju razvijenu cirozu jetre, dakle kod onih s NASH-om s ili bez fibroze jetre, pa čak i kod onih s jednostavnom steatozom (6, 7, 13 – 15). Jedna od prvih takvih studija publicirana je 2009. godine gdje su autori prikazali da 6 od 8 bolesnika koji su podvrgnuti operativnom zahvatu zbog HCC-a kao posljedica NAFLD-a nije imalo cirozu jetre (13). Potom, Paradis i sur. (14) potvrdili su to na većem broju bolesnika. Naime, oni su analizirali 128 bolesnika tijekom perioda od 12 godina i pokazali su da značajan broj slučajeva (65 %) HCC-a kao posljedica NASH-a zapravo nije imalo cirozu jetre, čak ni uznapredovalu fibrozu jetre. Slični rezultati publicirani su i u drugim studijama.

Obilježja HCC-a u kontekstu NAFLD-a i rizični čimbenici

HCC u kontekstu NAFLD-a se češće dijagnosticira u starijoj životnoj dobi, karakteriziraju ga velike lezije, često dobro diferencirani tumori (što znači i uredan alfa-fetoprotein), stoga se često otkrivaju u uznapredovalim fazama bolesti kada su nam opcije liječenja ograničene, a često i palijativne (6). Debljina je svakako rizični čimbenik za razvoj karcinoma jetre, a kako je navedeno NAFLD bolesnici su često i pretili. Prema dosadašnjim istraživanjima, debljina je povezana s 1,93 većim rizikom za razvoj HCC-a (16). Slično je i s T2DM koji je također povezan s razvojem HCC-a u NAFLD-u. Nadalje, bolesnici koji uz NAFLD i konzumiraju alkohol imaju 3,6 puta veći rizik za razvoj ovog tumora (17).

NAFLD, HCC i transplantacija jetre

Sukladno medicinskim postignućima i razvoju znanosti koja je transplantaciju jetre postavila među gotovo rutinske operacije, a zbog sve veće učestalosti MetS-a i njegovih komponenti u modernom svijetu današnjice, NASH ciroza i HCC uzrokovani NASH-om uskoro će postati glavne indikacije za transplantaciju jetre. Taj se trend porasta najviše prati u SAD-u gdje je NASH postao drugi vodeći uzrok transplantacije jetre. To se osim MetS-om objašnjava i činjenicom da je zbog razvoja direktnih antivirusnih lijekova u terapiji hepatitisa C učestalost ciroze i HCC-a kao posljedice infekcije s hepatitisom C smanjena, a daljnji trend smanjenja očekuje se u narednim godinama (6).

Smatra se kako je NASH primarni uzrok makrovezikularne steatoze te kao takav ima važan utjecaj na transplantaciju jetre, kako na primatelje transplantata tako i na darivatelje istog, utječe na pacijente koji su na listi čekanja za transplantaciju kao i na posttransplantacijski tijek oporavka i daljnju prognozu bolesti. Pacijenti koji imaju NASH, a kandidati su za transplantaciju jetre, obično su bolesnici s mnogo komorbiditeta kao što su T2DM, kronične kardiovaskularne bolesti, kronično bubrežno zatajenje i pretilost. Nadalje, zbog sve veće učestalosti MetS-a i, posljedično, NASH-a, u svijetu će biti sve više darivatelja organa sa steatotičnom jetrom koju prate već nabrojani komorbiditeti te će se samim time raspolagati sa sve manje kvalitetnim organima, uz dodatni nedostatak dostupnih organa (6).

Ovom problemu u prilog govori i to da je broj pacijenata koji su na listi čekanja za transplantaciju jetre, a s dijagnozom NAFLD-a/NASH-a, u periodu od 2004. do 2013. godine porastao za 170 % .

Smatra se kako u industrijaliziranim zemljama svijeta otprilike trećina stanovništva ima NAFLD. Razlog tome leži u porastu incidencije MetS-a i svih njegovih komponenti (DM tip II, arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, pretilosti, NAFLD-a.), a time se objašnjava i povećanje incidencije HCC-a. Tako je po recentnim studijama HCC kao posljedica NASH-a najbrže rastuća indikacija za transplantaciju jetre (5, 6).

Najveći problemi na koje nailazimo u radu s NASH pacijentima na listi čekanja za transplantaciju jetre jesu njihovi, već ranije spomenuti, brojni komorbiditeti te niži rezultat MELD bodovnog sustava (engl. *Model For End Stage Liver Disease*) NASH pacijenata u odnosu na ostale etiologije kronične jetrene bolesti. Prema trenutnim statistikama, pacijenti koji su u završnoj fazi jetrene bolesti zbog NASH-a i nalaze se na listi čekanja za transplantaciju jetre imaju bolje parametre jetrene funkcije i sporiji razvoj bolesti te posljedično tome i niže rezultate MELD-a u odnosu na ostale etiologije ciroze jetre.

Kako je već ranije spomenuto, pacijenti s NASH-om uz osnovnu bolest često imaju pridruženu i jednu ili više drugih komponenti MetS-a koje uz dob, koronarnu bolest arte-

rija i kroničnu bolest bubrega predstavljaju najvažnije čimbenike rizika za loš postoperativni i dugoročni ishod bolesti (5, 6).

Bez obzira na to što pacijenti transplantirani zbog NASH ciroze jetre i HCC-a kao posljedice NASH-a imaju brojne prilježne bolesti i često su starije životne dobi, stopa preživljavanja nakon transplantacije kod njih je gotovo ista kao i kod pacijenata transplantiranih uslijed drugih etiologija kronične bolesti jetre. Iako postoje brojna istraživanja na ovu temu, sumirano gledano stope jednogodišnjeg preživljavanja ovih pacijenata bile su između 85 % i 90 %, dok su petogodišnja preživljavanja u većini studija bila u rasponu od 70 % do 80 % (5, 6).

Zaključno, u bliskoj budućnosti možemo očekivati da će NAFLD postati glavni etiološki čimbenik završne faze bolesti jetre, odnosno ciroze jetre i HCC-a, a time i vodeća indikacija za liječenje transplantacijom jetre.

Probir na HCC kod NAFLD-a _____

Iako se HCC pretežno razvija u pozadini ciroze jetre, 15 do 20 % (a prema nekim autorima i do 50 %) HCC-a u NA-

FLD-u javlja se u necirotičnoj jetri. S obzirom na visoku rasprostranjenost NAFLD-a u općoj populaciji, ovi podaci su od javnozdravstvenoga značaja. Trenutno ne postoje jasne preporuke kod kojih bolesnika s NAFLD-om raditi probir na HCC, te ne postoje preporuke koje su nam optimalne metode probira. Imajući na umu da četvrtina populacije ima NAFLD, teško da kod svih bolesnika možemo raditi probir na NAFLD. Također, ultrazvuk abdomena pomoću kojeg se uobičajeno provodi probir na HCC u kontekstu NAFLD-a ima svoja ograničenja kao što je to česta pretilost bolesnika. Stoga bi probir na HCC trebali obaviti iskusni operateri s visokokvalitetnim ultrazvučnim aparatima. Kao što je ranije navedeno, tumori u kontekstu NAFLD-a su često dobro diferencirani, stoga mogu imati uredne vrijednosti alfa-1-fetoproteina (tumorskog biljega za HCC) koji uobičajeno koristimo kao metodu probira. Prema sadašnjim preporukama jasno je da samo kod bolesnika s cirozom jetre treba raditi probir na HCC. Stoga su nam svakako potrebna žurna istraživanja koja će nam odgovoriti na pitanje koje su optimalne metode probira, kao i koji su NAFLD bolesnici kandidati za probir na HCC i u kojim vremenskim intervalima.

LITERATURA

1. Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Obesity and liver cancer. *Ann Hepatol* 2019. pii: S1665-2681(19)32201-X. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.07.004.
2. Ching-Yeung Yu B, Kwok D, Wong VW. Magnitude of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Eastern Perspective. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:491-6. DOI: 10.1016/j.jceh.2019.01.007.
3. Frenette CT, Isaacson AJ, Bargellini I, Saab S, Singal AG. A practical guideline for hepatocellular carcinoma screening in patients at risk. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3:302-10. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.005.
4. Harris PS, Hansen RM, Gray ME i sur. Hepatocellular carcinoma surveillance: An evidence-based approach. *World J Gastroenterol* 2019;25:1550-9. DOI: 10.3748/wjg.v25.i13.1550.
5. Puigvehí M, Hashim D, Haber PK i sur. Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma in the United States: Evolving Trends over the Last Three Decades. *Am J Transplant* 2019. DOI: 10.1111/ajt.15576.
6. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Mijic M i sur. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation - Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2018;24:1491-506. DOI: 10.3748/wjg.v24.i14.1491.
7. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 2012;56:1384-91. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.027.
8. World Health Organization. Obesity and overweight. WHO Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Datum pristupa: 27.10.2019.
9. Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int* 2016;36:317-24. DOI: 10.1111/liv.13031.
10. Nouredin M, Rinella ME. Nonalcoholic Fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2015;19:361-79. DOI: 10.1016/j.cld.2015.01.012.
11. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1342-59.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.001.
12. Bugianesi E, Leone N, Vanni E i sur. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-40. DOI: 10.1053/gast.2002.34168.
13. Kawada N, Imanaka K, Kawaguchi T i sur. Hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:1190-4. DOI: 10.1007/s00535-009-0112-0.
14. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E i sur. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851-9. DOI: 10.1002/hep.22734.
15. Simon TG, King LY, Chong DQ i sur. Diabetes, metabolic comorbidities, and risk of hepatocellular carcinoma: Results from two prospective cohort studies. *Hepatology* 2018;67:1797-806. DOI: 10.1002/hep.29660.
16. Chettouh H, Lequoy M, Fartoux L, Vigouroux C, Desbois-Mouthon C. Hyperinsulinemia and insulin signalling in the pathogenesis and the clinical course of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2015;35:2203-7. DOI: 10.1111/liv.12903.
17. Khan FZ, Perumpail RB, Wong RJ, Ahmed A. Advances in hepatocellular carcinoma: Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015;7:2155-61. DOI: 10.4254/wjh.v7.i18.2155.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Tajana Stevanović Grahovac, dr. med.
Dom zdravlja Sisak
e-mail: tajana.stevanovic.sb@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

27. 10. 2019./October 27, 2019

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

28. 10. 2019./October 28, 2019

