

Frankov znak na ušnoj resici u bolesnika s nadomještanjem bubrežne funkcije

Korman, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:299900>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij medicine

Dora Korman

**FRANKOV ZNAK NA UŠNOJ RESICI U
BOLESNIKA S NADOMJEŠTANJEM
BUBREŽNE FUNKCIJE**

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Rad je ostvaren pri Zavodu za nefrologiju Klinike za internu medicinu u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Lada Zibar, dr. med.

Rad ima 24 stranice, 9 tablica i 2 slike.

ZAHVALA

Ovim bih se putem htjela zahvaliti mojoj dragoj mentorici, prof. prim. dr. sc. Ladi Zibar, dr. med. za svo strpljenje, pomoć i suradnju, ne samo tijekom pisanja ovog rada, nego i tijekom godina studiranja. Također, veliko hvala sestrama sa Zavoda za nefrologiju na pomoći pri skupljanju podataka i razumijevanju koje su pokazale u svim onim večerima koje sam provodila u njihovim prostorijama.

Hvala mojim roditeljima koji su uvijek bili tu uz mene. Mami Vesni na „posuđenim ušima“ i što je u kriznim trenucima slušala lekcije iz biologije, anatomije i farmakologije i bila moj partner za učenje kada nikoga drugog nije bilo. Hvala tati Ivici što je svaki moj prolaz smatrao uspjehom i uvijek bio ponosan na mene.

Hvala Nikolini, koja me još od srednjoškolskih dana hrabrila i govorila kako medicina nije teška. Ti si možda najveći „krivac“ zašto sam upisala ovaj faks. Hvala na svim knjigama, skriptama, savjetima... zbog toga si i jedan od krivaca zašto sam ga završila.

Veliko hvala prof. Kralik na nesebičnoj pomoći oko statistike i mojoj Sandri bez koje ovaj diplomski vjerojatno ne bi bio napisan.

Na kraju, hvala mojim prijateljima, bili oni tu uz mene ili negdje daleko, bez vas bi studiranje bilo dosadno, pristojno i obično, a tko je vidio tako studirati...

Dora

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Frankov znak	1
1.2. Kronična bubrežna bolest	2
1.2.1. Nadomještanje bubrežne funkcije	2
1.3. Žilna bolest	3
1.3.1. Koronarna žilna bolest	3
1.3.2. Cerebrovaskularna žilna bolest	3
1.3.3. Periferna žilna bolest.....	3
2. HIPOTEZA	4
3. CILJEVI	5
4. ISPITANICI I POSTUPCI	6
4.1. Ustroj istraživanja.....	6
4.2. Ispitanici	6
4.3. Postupci	6
4.4. Statistički postupci.....	7
5. REZULTATI.....	8
6. RASPRAVA.....	15
7. ZAKLJUČAK	18
8. SAŽETAK.....	19
9. SUMMARY	20
10. LITERATURA	21
11. ŽIVOTOPIS	24

POPIS KRATICA

KBB – kronična bubrežna boleat

GF – glomerulata filtracija

NBF – nadomjeatjanje bubrežne funkcije

HD – hemodijaliza

PD – peritonejska dijaliza

TX – transplantacija (od eng. *transplantation*)

AIM – akutni infarkt miokarda (srčani udar)

ICV – cerebrovaskularni inzult (od lat. *insultus cerebrovascularis*), moždani udar

BMS – metalni stent (od eng. *bare-metal stent*)

CABG – koronarna premoanica (od eng. *coronary artery bypass graft*)

BPA – boleat perifernih arterija

DM – šećerna boleat (od lat. *diabetes mellitus*)

1. UVOD

1.1. Frankov znak

Dijagonalna brazda na ušnoj resici, također znana i pod nazivom Frankov znak (eng. *Frank's sign*) povezuje se s koronarnom, cerebrovaskularnom te perifernom žilnom bolesti još od 1973. godine kada ju je po prvi puta u tu korelaciju doveo američki liječnik Sanders T. Frank (1). Iako se etiologija Frankova znaka još uvijek smatra nepoznatom, njezin se nastanak povezuje sa slabljenjem dermalnih i elastičnih vlakana zbog godina ili bolesti (2). Kako su krvne žile građene od sličnog materijala (endotela, veziva, glatkih mišića i elastičnih vlakana), Frankov bi znak mogao poslužiti kao vanjski pokazatelj stanja krvnih žila.

Dijagonalna se brazda obično nalazi pod kutem od 45 stupnjeva, a proteže se od tragusa do ruba aurikule (3), kako je vidljivo na slikama 1 i 2.



Slika 1. Frankov znak na desnoj ušnoj resici



Slika 2. Frankov znak na lijevoj ušnoj resici

(fotografije uški ispitanika, fotografirala Dora Korman, autorica diplomskog rada, uz dopuštenje ispitanika)

Neka su istraživanja pokazala povezanost Frankova znaka s bolesti koronarnih arterija, posebice u kombinaciji s već postojećim rizičnim čimbenicima za srčanožilne bolesti (2, 4). Postoji i značajna povezanost Frankova znaka s debljinom intime i medije karotidnih arterija

(5), što dovodi do opstrukcije krvnog protoka te nastanka cerebrovaskularne žilne bolesti. Frankov se znak tako dovodi u vezu i sa ishemijskim moždanim udarom (6).

1.2. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) smatra se stanjem pri kojem je glomerulska filtracija (GF) manja od $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tijekom tri ili više mjeseci, s oštećenim ili zdravim bubrežima, ili s bubrežnim oštećenjem (strukturnim ili funkcijskim) koje traje tri ili više mjeseci, pri kojemu GF može biti uredna ili smanjena. U drugom se slučaju oštećenje očituje patološkim poremećajima vidljivim pri krvnim ili mokraćnim testovima te slikovnim pretragama (7). KBB napredujuća je bolest i vodi bubrežnom zatajenju i srčanožilnim događajima (8). Zbog smanjene bubrežne funkcije dolazi do poremećaja homeostaze tekućine i elektrolita, smanjuje se sposobnost koncentracije mokraće te nastaje hipertenzija, dijelom zbog zadržavanja vode (retencija natrija i vode), a dijelom zbog vazokonstrikcije. Ubrzana ateroskleroza također nastaje zbog dugotrajne hipertenzije, hiperlipidemije, intolerancije glukoze te nastaju metastatske kalcifikacije. Zbog toga bolesnici s KBB-om ranije razvijaju žilnu bolest (9-11).

Završnim stupnjem KBB-a smatramo stanje pri kojemu je GF $0 - 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ te je tada potrebno započeti s nadomještanjem bubrežne funkcije (NBF) (12).

1.2.1. Nadomještanje bubrežne funkcije

U suvremenoj se medicini za NBF koristimo dijalizom, hemodijalizom (HD) ili peritonejskom dijalizom (PD), ili bubrežnim presađivanjem (transplantacijom, TX, od eng. *transplantation*). Za HD potreban je pristup krvotoku koji se postiže kirurškim uspostavljanjem arterijskovenske fistule na ruci ili postavljanjem središnjeg venskog katetera. Krv se uvodi u dijalizator, uređaj s dva odjeljka tekućine, gdje kroz prvi prolazi krv, a kroz drugi dijalizat u suprotnom smjeru. Zbog gradijenta koncentracije između krvi i dijalizata događaju se promjene u sastavu bolesnikova seruma. Potom se dijalizirana krv vraća u organizam bolesnika. PD se koristi potrbušnicom kao opnom kroz koju se uspostavlja ravnoteža vode i otopljenih tvari.

Bubrežni TX izbor je za bolesnike u završnom stupnju KBB-a koja im u većini slučajeva oporavlja sveukupnu bubrežnu funkciju, odnosno dovodi do poboljšanja GF-a i endokrinih funkcija poput eritropoeze (13). Smatra se najboljim izborom za bolesnike sa završnim stupnjem KBB-a jer značajno produljuje duljinu i poboljšava kakvoću njihova života (14).

1.3. Žilna bolest

Žilne bolesti, čiji je najčešći uzrok ateroskleroza, uzrok su preko 13 milijuna smrti godišnje u svijetu (15). Možemo ih podijeliti na koronarnu, cerebrovaskularnu i perifernu, kao tri najčešća klinička očitovanja. Ateroskleroza je multifaktorijalna bolest kod koje dolazi do odlaganja lipida u stijenke arterija, a ono je povezano s proliferacijom glatkomišićnih stanica, fibrozom, kalcifikacijom i stvaranjem ateroma, što u konačnici dovodi do poremećaja protoka krvi te srčanožilnih događaja.

1.3.1. Koronarna žilna bolest

Koronarna žilna bolest posljedica je smanjena protoka u koronarnim arterijama te se može očitovati kao nijema ishemija, *angina pectoris*, akutni koronarni sindrom (nestabilna angina, srčani udar (akutni infarkt miokarda, AIM) te iznenadna srčana smrt. Prevencija se sastoji od reguliranja prehrane, prestanka pušenja i povećanja tjelesne aktivnosti, dok se liječi farmakoterapijom i zahvatima koji poboljšavaju protok kroz koronarne arterije i smanjuju ishemiju.

U bolesnika kojima je potrebna koronarna revaskularizacija, trenutne smjernice nalažu korištenje neke od sljedećih tehnika: balonska angioplastika, ugradnja metalnog stenta (BMS, od eng. *bare-metal stent*) ili ugradnja koronarnih prenosnica (CABG, od eng. *coronary artery bypass graft*) (16).

1.3.2. Cerebrovaskularna žilna bolest

Cerebrovaskularna žilna bolest označava poremećaje u moždanoj cirkulaciji koji izazivaju neurološke ispade. Moždani udar – cerebrovaskularni inzult (ICV, od lat. *insultus cerebrovascularis*) može biti ishemijski (80 %) ili hemoragijski (20 % slučajeva), odnosno uzroci su tromboza ili embolija u slučaju ishemijskog ili puknuće krvne žile u slučaju hemoragijskog ICV-a. Rizični čimbenici pozitivna su obiteljska anamneza, starija životna dob, muški spol, konzumacija alkohola, pušenje, hipertenzija, srčane bolesti i drugi.

1.3.3. Periferna žilna bolest

Periferna vaskularna bolest ili bolest perifernih arterija (BPA) ateroskleroza je arterija udova koja uzrokuje njihovu ishemiju. Blagi oblik može biti asimptomatski ili s intermitentnim klaudikacijama, dok teži uzrokuje bol u mirovanju, atrofiju kože udova, cijanozu, gubitak dlakavosti, ishemijske ulkuse te gangrenu. Rizični su čimbenici hipertenzija, dislipidemija, pušenje, šećerna bolest i obiteljska sklonost aterosklerozi, a prevencija se usmjerava na umanjivanje istih.

2. HIPOTEZA

Pretpostavlja se da bolesnici s nadomještanjem bubrežne funkcije učestalo imaju Frankov znak na ušnoj resici s obzirom na pojavnost žilne bolesti. Također se pretpostavlja da je ovaj znak češći u onih s dokazanom ili simptomatskom žilnom bolesti.

3. CILJEVI

Ciljevi su ovog rada bili sljedeći:

- u bolesnika s nadomještanjem bubrežne funkcije utvrditi:
 - prevalenciju Frankova znaka na ušnoj resici;
 - prevalenciju žilne bolesti (anamnestički podatci, o dosadašnjim žilnim bolestima i događajima te anamneza aktualnih simptoma i znakova žilne bolesti – intolerancija napora, simptomi *angine pectoris*, oslabljen periferni arterijski puls te *claudicatio intermittens*);
 - razlike u prevalenciji Frankova znaka na ušnoj resici s obzirom na postojanje žilne bolesti;
 - razlike u prevalenciji Frankova znaka na ušnoj resici između bolesnika na dijalizi i onih s funkcionirajućim bubrežnim presatkom;
 - povezanost Frankova znaka na ušnoj resici s demografskim (dob, spol) i kliničkim obilježjima (osnovna bubrežna bolest, duljina liječenja dijalizom ili TX-om, aktualna funkcija bubrežnog presatka, navika pušenja cigareta).

Svrha je bila procijeniti je li povezanost Frankova znaka na ušnoj resici sa žilnom bolešću takvih razmjera da bi se ovaj jednostavan inspekcijski nalaz mogao koristiti kao znak koji postavlja sumnju na žilnu bolest i indicira daljnju dijagnostičku obradu poput npr. koronarografije.

4. ISPITANICI I POSTUPCI

4.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je bilo presječnog tipa.

4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Zavodu za nefrologiju Klinike za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek (KBCO), uz suglasnost predstojnika Zavoda i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanje Medicinskog fakulteta Osijek na Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Ispitan je i pregledan 101 bolesnik na kroničnoj dijalizi (HD) u KBCO (od ukupno oko 140) i 87 bolesnika s bubrežnim presatkom (od ukupno oko 220) koji se kontroliraju u KBCO. Bolesnici su liječeni nadomještanjem bubrežne funkcije, a medijan dobi svih bolesnika iznosio je 63 godine, od 21 do 89, interkvartilnog raspona, IQR (od eng. *interquartile range*) od 53 do 71. Bolesnici na kroničnom HD-u bili su medijana dobi 68 godina, od 30 do 89, IQR 57 do 76, a bolesnici s funkcionirajućim bubrežnim presatkom 59 godina, od 21 do 76, IQR 51 do 65. Druga demografska obilježja ispitanika prikazana su u poglavlju Rezultati.

Uzorak je bio prigodni, odnosno radilo se o prvim zatečenim bolesnicima na dijalizi ili u ambulantnoj kontroli u predviđenom broju.

4.3. Postupci

Bolesnicima koji dolaze na redovitu hemodijalizu inspekcijski su pregledane ušne resice zbog evidentiranja Frankova znaka, dok je pregled ušnih resica za transplantirane bolesnike učinjen tijekom kontrolnih pregleda.

S bolesnicima se razgovoralo zbog utvrđivanja podataka o simptomima žilnih bolesti i pušenju, a fizikalni je pregled napravljen zbog utvrđivanja fizikalnih znakova periferne žilne bolesti.

Preuzeti su podatci o demografskim (dob, spol) i kliničkim obilježjima (osnovna bubrežna bolest, duljina liječenja dijalizom ili TX-om, aktualna funkcija bubrežnog presatka, anamneza žilne bolesti – koronarne, cerebralne, periferne) iz medicinskih zapisa.

4.4. Statistički postupci

Podatci su prikazani deskriptivno i obrađeni analitički. Nominalni su podatci prikazani pomoću apsolutnih i relativnih frekvencija. Numerički su podatci prikazani medijanom i interkvartilnim rasponom zbog asimetrične raspodjele ili stoga što su u pitanju bile dobne (vremenske) varijable. Normalnost raspodjele testirana je Kolmogorov-Smirnovljevom testom. Razlike u frekvencijama izmjerene su χ^2 testom, u numeričkim varijablama Mann-Whitneyevim testom. Statistička značajnost prihvaćena je uz $P < 0,05$. Statistička obrada učinjena je pomoću IBM SPSS Statistics programa (inačica 20.0.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 188 bolesnika, od kojih je 112 (60 %) muškaraca i 76 (40 %) žena. Na kroničnom HD-u bio je 101 bolesnik (54 %), dok je njih 87 (46 %) imalo u funkciji bubrežni presadak (označeni kao TX). Medijan dobi bolesnika pri istraživanju bio je 63 godine, od 21 do 89, IQR od 53 do 71. Medijan dobi bolesnika na kroničnom HD-u bio je 68 godina, od 30 do 89, IQR od 57 do 76, a medijan dobi bolesnika s bubrežnim presatkom 59 godina, od 21 do 76, IQR 51 do 65. Bolesnici na kroničnom HD-u značajno su bili stariji od bolesnika s TX-om, a značajno su stariji bili i bolesnici s oslabljenim perifernim pulsom, od onih bez. Nije nađeno statistički značajnih razlika u dobi bolesnika s preboljelim srčanim udarom, moždanim udarom, ugrađenim stentovima i CABG-om u koronarne krvne žile, kao ni razlika u bolesnika s *anginom pectoris*, klaudikacijama ili onih koji teže podnose napore u odnosu na one bez takvih nalaza (za svaki nalaz pojedinačno). Ti podatci izostavljeni su iz tablice te su prikazani samo oni sa statistički značajnim razlikama (Tablica 1.).

Tablica 1. Dob pri istraživanju, prvoj dijalizi i posljednjoj transplantaciji (N = 188)		
Dob (godine)	Medijan (interkvartilni raspon)	P*
Pri istraživanju (N = 188)	63 (53 – 71)	
Pri prvoj dijalizi (N = 188)	54 (44 – 66)	
Pri posljednjoj transplantaciji (N = 87)	50 (40 – 56)	
Na hemodijalizi (N = 101)	68 (57 – 76)	< 0,001
Transplantirani (N = 87)	59 (51 – 65)	
Oslabljen periferni puls (N = 138)	67 (59 – 73)	< 0,001
Uredan periferni puls (N = 49)	49 (42 – 57)	

*Mann-Whitneyev U test

Pozitivan Frankov znak imao je 141 (75 %) bolesnik, od toga na desnom uhu 129 (69 %), a na lijevom 124 (66 %), dok je Frankov znak na oba uha imalo 112 bolesnika (59,6 %). Statistički značajne razlike nisu nađene u broju bolesnika s pozitivnim Frankovim znakom s obzirom na spol i naviku pušenja. Bolesnici na dijalizi imali su češće Frankov znak od bolesnika s funkcionalnim bubrežnim presatkom (χ^2 test, $P = 0,01$) (Tablica 2.).

Tablica 2. Prevalencija Frankova znaka (N = 188)				
	Broj (%) bolesnika			P*
	Frankov znak		Ukupno	
	Pozitivan	Negativan		
Desno uho				
Spol				
Muškarci	77 (59,7)	35 (59,3)	112 (59,6)	0,96
Žene	52 (40,3)	24 (40,7)	76 (40,4)	
Vrsta nadomještanja bubrežne funkcije				
Dijaliza	75 (58,1)	26 (44,1)	101 (53,7)	0,07
Transplantacija	54 (41,9)	33 (55,9)	87 (46,3)	
Pušači	20 (15,5)	14 (23,7)	34 (18,1)	0,17
Ukupno	129 (100)	59 (100)	188 (100)	
Lijevo uho				
Spol				
Muškarci	73 (58,9)	39 (60,9)	112 (59,6)	0,78
Žene	51 (41,1)	25 (39,1)	76 (40,4)	
Vrsta nadomještanja bubrežne funkcije				
Dijaliza	73 (58,9)	28 (43,8)	101 (53,7)	0,05
Transplantacija	51 (41,1)	36 (56,3)	87 (46,3)	
Pušači	22 (17,7)	12 (18,8)	34 (18,1)	0,87
Ukupno	124 (100)	64 (100)	188 (100)	
Desno ili lijevo uho				
Spol				
Muškarci	84 (59,6)	28 (59,6)	112 (59,6)	> 0,99
Žene	57 (40,4)	19 (40,4)	76 (40,4)	
Vrsta nadomještanja bubrežne funkcije				
Dijaliza	83 (58,9)	18 (38,3)	101 (53,7)	0,01
Transplantacija	58 (41,1)	29 (61,7)	87 (46,3)	
Pušači	23 (16,3)	11 (23,4)	34 (18,1)	0,27
Ukupno	141 (100)	47 (100)	188 (100)	
Oba uha				
Spol				
Muškarci	66 (58,9)	28 (59,6)	94 (59,1)	0,94
Žene	46 (41,1)	19 (40,4)	65 (40,9)	
Vrsta nadomještanja bubrežne funkcije				
Dijaliza	65 (58)	18 (38,3)	83 (52,2)	0,02
Transplantacija	47 (42)	29 (61,7)	76 (47,8)	
Pušači	19 (17)	11 (23,4)	30 (18,9)	0,34
Ukupno	112 (100)	47 (100)	159 (100)	

* χ^2 test

Kada govorimo o dokazanoj žilnoj bolesti, 34 (18 %) bolesnika preboljelo je srčani udar, moždani udar njih 32 (17 %), stent ugrađen u koronarne krvne žile imalo je njih 8 (4 %), a ugrađen CABG 8 (4 %) bolesnika. Bolesnici s preboljenim moždanim udarom značajno su češće imali pozitivan Frankov znak na desnom uhu (χ^2 test, $P = 0,04$) (Tablica 3).

Tablica 3. Prevalencija Frankova znaka s obzirom na postojeću žilnu bolest (N = 188)				
	Broj (%) bolesnika			P*
	Frankov znak		Ukupno	
	Positivan	Negativan		
Desno uho				
Srčani udar	27 (20,9)	10 (16,9)	34 (18)	0,78
Moždani udar	27 (20,9)	5 (8,5)	32 (17)	0,04
Ugrađen stent u koronarne krvne žile	7 (5,4)	1 (1,7)	8 (4)	0,44 [†]
Ugrađene prenosnice u koronarne krvne žile	7 (5,4)	1 (1,7)	8 (4)	0,44 [†]
Ukupno	129 (100)	59 (100)	188 (100)	
Lijevo uho				
Srčani udar	25 (20,2)	9 (14,1)	34 (18)	0,3
Moždani udar	24 (19,4)	8 (12,5)	32 (17)	0,24
Ugrađen stent u koronarne krvne žile	6 (4,8)	2 (3,1)	8 (4,3)	0,57 [†]
Ugrađene prenosnice u koronarne krvne žile	6 (4,8)	2 (3,1)	8 (4,3)	0,72 [†]
Ukupno	124 (100)	64 (100)	188 (100)	
Desno ili lijevo uho				
Srčani udar	27 (19,1)	7 (14,9)	34 (18,1)	0,51
Moždani udar	28 (19,9)	4 (8,5)	32 (17)	0,07
Ugrađen stent u koronarne krvne žile	7 (5)	1 (2,1)	8 (4,3)	0,68 [†]
Ugrađene prenosnice u koronarne krvne žile	7 (5)	1 (2,1)	8 (4,3)	0,68 [†]
Ukupno	141 (100)	47 (100)	188 (100)	
Oba uha				
Srčani udar	22 (19,6)	7 (14,9)	29 (18,2)	0,48
Moždani udar	23 (20,5)	4 (8,5)	27 (17)	0,07
Ugrađen stent u koronarne krvne žile	6 (5,4)	1 (2,1)	7 (4,4)	0,68 [†]
Ugrađene prenosnice u koronarne krvne žile	7 (6,3)	1 (2,1)	8 (5)	0,44 [†]
Ukupno	112 (100)	47 (100)	159 (100)	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test

Od simptoma žilne bolesti, 46 (24,5 %) bolesnika imalo je *anginu pectoris*, teže je podnosilo napor 99 (52,7 %) bolesnika, 71 (37,8 %) imalo je klaudikacije, a 138 bolesnika (73,4 %) oslabljen periferni puls. Bolesnici oslabljenog perifernog pulsa značajno su češće imali općenito pozitivan Frankov znak (χ^2 test, $P < 0,001$) te desnog (χ^2 test, $P < 0,001$), lijevog (χ^2 test, $P = 0,001$) i oba uha (χ^2 test, $P = 0,04$). Pozitivan Frankov znak na desnom ili lijevom uhu (χ^2 test, $P = 0,03$) i na oba uha (χ^2 test, $P = 0,04$) bio je češći u bolesnika s klaudikacijama, ali ta je razlika bila granične statističke značajnosti, dok nije bilo povezanosti između klaudikacija i posebno desnog ili lijevog uha (Tablica 4.).

5. REZULTATI

Tablica 4. Prevalencija Frankova znaka s obzirom na simptome žilne bolesti (N = 188)

	Broj (%) bolesnika			P*
	Frankov znak		Ukupno	
	Pozitivan	Negativan		
Desno uho				
<i>Angina pectoris</i>	34 (26,4)	12 (20,3)	46 (24,5)	0,34
Intolerancija napora	69 (53,5)	30 (50,8)	99 (52,7)	0,74
Klaudikacije				
Da	54 (41,9)	17 (28,8)	71 (37,8)	0,07
Ne	62 (48,1)	39 (66,1)	101 (53,7)	
Nepokretni	13 (10,1)	3 (5,1)	16 (8,5)	
Periferni puls				
Oslabljen	106 (82,2)	32 (54,2)	138 (73,4)	< 0,001
Uredan	22 (17,1)	27 (45,8)	49 (26,1)	
Amputirani	1 (0,8)	0	1 (0,5)	
Ukupno	129 (100)	59 (100)	188 (100)	
Lijevo uho				
<i>Angina pectoris</i>	32 (25,8)	14 (21,9)	46 (24,5)	0,55
Intolerancija napora	68 (54,8)	31 (48,4)	99 (52,7)	0,41
Klaudikacije				
Da	52 (41,9)	19 (29,7)	71 (37,8)	0,12
Ne	60 (48,4)	41 (64,1)	101 (53,7)	
Nepokretni	12 (9,7)	4 (6,3)	16 (8,5)	
Periferni puls				
Oslabljen	101 (81,5)	37 (57,8)	138 (73,4)	0,001
Uredan	22 (17,7)	27 (42,2)	49 (26,1)	
Amputirani	1 (0,8)	0	1 (0,5)	
Ukupno	124 (100)	64 (100)	188 (100)	
Desno ili lijevo uho				
<i>Angina pectoris</i>	37 (26,2)	9 (19,1)	46 (24,5)	0,33
Intolerancija napora	76 (53,9)	23 (48,9)	99 (52,7)	0,56
Klaudikacije				
Da	59 (41,8)	12 (25,5)	71 (37,8)	0,03
Ne	68 (48,2)	33 (70,2)	101 (53,7)	
Nepokretni	14 (9,9)	2 (4,3)	16 (8,5)	
Periferni puls				
Oslabljen	116 (82,3)	22 (46,8)	138 (73,4)	< 0,001
Uredan	24 (17)	25 (53,2)	49 (26,1)	
Amputacija	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,5)	
Ukupno	141 (100)	47 (100)	188 (100)	
Oba uha				
<i>Angina pectoris</i>	29 (25,9)	9 (19,1)	38 (23,9)	0,36
Intolerancija napora	61 (54,5)	23 (48,9)	84 (52,8)	0,52
Klaudikacije				
Da	47 (42)	12 (25,5)	59 (37,1)	0,04
Ne	54 (48,2)	33 (70,2)	87 (54,7)	
Nepokretni	11 (9,8)	2 (4,3)	13 (8,2)	
Periferni puls				
Oslabljen	91 (81,3)	22 (76,8)	113 (71,1)	< 0,001
Uredan	20 (17,9)	25 (53,2)	45 (28,3)	
Amputirani	1 (0,9)	0	1 (0,6)	
Ukupno	112 (100)	47 (100)	159 (100)	

* χ^2 test

5. REZULTATI

Bolesnici s pozitivnim Frankovim znakom bili su značajno stariji, bez obzira jesu li imali Frankov znak na desnom, lijevom, jednom ili oba uha (Mann-Whitneyev U test, $P < 0,001$) (Tablica 5).

Tablica 5. Dob bolesnika, trajanje dijalize i funkcije presađenog bubrega s obzirom na Frankov znak (N = 188)			
	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Frankov znak		
	Pozitivan	Negativan	
Desno uho			
Dob pri istraživanju (N = 129 : 59)	66 (58 – 73)	53 (44 – 64)	< 0,001
Trajanje NBF-a [†] (N = 129 : 59)	7 (3 – 17)	9 (2 – 23)	0,61
Hemodijaliza (N = 129 : 59)	6 (3 – 11)	6 (2 – 15)	0,91
Posljednja transplantacija (n = 57 : 37)	7 (4 – 14)	6 (2 – 14)	0,3
Lijevo uho			
Dob pri istraživanju (N = 129 : 59)	67 (59 – 72)	54 (45 – 65)	< 0,001
Trajanje NBF-a [†] (N = 129 : 59)	7 (3 – 16)	10 (3 – 22)	0,32
Hemodijaliza (N = 129 : 59)	6 (2 – 11)	7 (2 – 15)	0,48
Posljednja transplantacija (N = 54 : 40)	7 (4 – 14)	6 (2 – 13)	0,2
Desno ili lijevo uho			
Dob pri istraživanju (N = 141 : 47)	66 (58 – 73)	51 (43 – 61)	< 0,001
Trajanje NBF-a [†] (N = 141 : 47)	7 (3 – 15)	12 (4 – 26)	0,12
Hemodijaliza (N = 141 : 47)	5 (2 – 11)	8 (3 – 16)	0,21
Posljednja transplantacija (N = 61 : 33)	7 (4 – 14)	6 (2 – 14)	0,27
Oba uha			
Dob pri istraživanju (N = 112 : 47)	67 (59 – 72)	51 (43 – 61)	< 0,001
Trajanje NBF-a [†] (N = 112 : 47)	7 (3 – 17)	12 (4 – 26)	0,24
Hemodijaliza (N = 112 : 47)	6 (3 – 11)	8 (3 – 16)	0,4
Posljednja transplantacija (N = 50 : 33)	7 (4 – 14)	6 (2 – 14)	0,22

*Mann-Whitneyev U test; [†]nadomještanje bubrežne funkcije

Bolesnici sa i bez Frankova znaka značajno su se razlikovali s obzirom na osnovnu bubrežnu bolest (χ^2 test, $P = 0,03$) (Tablica 6). Bolesnici sa šećernom bolesti i oni s arterijskom hipertenzijom, te oni kategorizirani kao ostale bolesti kao osnovnom bubrežnom bolesti imali su pozitivan Frankov znak u većem udjelu bolesnika nego bolesnici s drugim osnovnim bubrežnim bolestima.

Tablica 6. Frankov znak s obzirom na osnovnu bubrežnu bolest (N = 188)				
	Broj (%) bolesnika		Ukupno	P*
	Frankov znak			
	Pozitivan	Negativan		
Desno uho				
<i>Diabetes mellitus</i>	34 (26,4)	8 (13,6)	42 (22,3)	0,14
Arterijska hipertenzija	24 (18,6)	8 (13,6)	32 (17)	
Kronični glomerulonefritis	35 (27,1)	21 (35,6)	56 (29,8)	
Intersticijski nefritis	11 (8,5)	10 (16,9)	21 (11,2)	
Policistična bolest bubrega	10 (7,8)	7 (11,9)	17 (9)	
Ostali uzroci kronične bubrežne bolesti	15 (11,6)	5 (8,5)	20 (10,6)	
Ukupno	129 (100)	59 (100)	188 (100)	
Lijevo uho				
<i>Diabetes mellitus</i>	36 (29)	6 (9,4)	42 (22,3)	0,03
Arterijska hipertenzija	22 (17,7)	10 (15,6)	32 (17)	
Kronični glomerulonefritis	32 (25,8)	24 (37,5)	56 (29,8)	
Intersticijski nefritis	11 (8,9)	10 (15,6)	21 (11,2)	
Policistična bolest bubrega	9 (7,3)	8 (12,5)	17 (9)	
Ostali uzroci kronične bubrežne bolesti	14 (11,3)	6 (9,4)	20 (10,6)	
Ukupno	124 (100)	64 (100)	188 (100)	
Desno ili lijevo uho				
<i>Diabetes mellitus</i>	38 (27)	4 (8,5)	42 (22,3)	0,007
Arterijska hipertenzija	27 (19,1)	5 (10,6)	32 (17)	
Kronični glomerulonefritis	36 (25,5)	20 (42,6)	56 (29,8)	
Intersticijski nefritis	12 (8,5)	9 (19,1)	21 (11,2)	
Policistična bolest bubrega	11 (7,8)	6 (12,8)	17 (9)	
Ostali uzroci kronične bubrežne bolesti	17 (12,1)	3 (6,4)	20 (10,6)	
Ukupno	141 (100)	47 (100)	188 (100)	
Oba uha				
<i>Diabetes mellitus</i>	32 (28,6)	4 (8,5)	36 (22,6)	0,01
Arterijska hipertenzija	19 (17)	5 (10,6)	24 (15,1)	
Kronični glomerulonefritis	31 (27,7)	20 (42,6)	51 (32,1)	
Intersticijski nefritis	10 (8,9)	9 (19,1)	19 (11,9)	
Policistična bolest bubrega	8 (7,1)	6 (12,8)	14 (8,8)	
Ostali uzroci kronične bubrežne bolesti	12 (10,7)	3 (6,4)	15 (9,4)	
Ukupno	112 (100)	47 (100)	159 (100)	

* χ^2 test

Nije nađena statistički značajna povezanost Frankova znaka i trajanja liječenja HD-om (Tablica 7.), kao ni povezanost Frankova znaka i trajanja posljednjeg TX-a (Tablica 8.).

5. REZULTATI

Tablica 7. Povezanost Frankova znaka i trajanja dijalize (N = 101)

	Medijan (IQR) trajanja dijalize (godine)		P*
	Frankov znak		
	Pozitivan	Negativan	
Desno uho	6 (3 – 11)	6 (2 – 15)	0,91
Lijevo uho	5,5 (2 – 11)	7 (2 – 15)	0,48
Desno ili lijevo uho	5 (2 – 11)	8 (3 – 16)	0,21
Oba uha	6 (3 – 11)	6 (2 – 14)	0,4

*Mann-Whitneyev U test

Tablica 8. Povezanost Frankova znaka i trajanja posljednje transplantacije (N = 87)

	Medijan (IQR) trajanja transplantacije (godine)		P*
	Frankov znak		
	Pozitivan	Negativan	
Desno uho	7 (4 – 14)	6 (2 – 14)	0,3
Lijevo uho	7 (4 – 14)	6 (2 – 13)	0,2
Desno ili lijevo uho	7 (4 – 14)	6 (2 – 14)	0,27
Oba uha	7 (4 – 14)	6 (2 – 14)	0,22

*Mann-Whitneyev U test

Nije pronađena statistički značajna razlika u vrijednostima kreatinina između bolesnika s pozitivnim i negativnim Frankovim znakom (Tablica 9.).

Tablica 9. Povezanost Frankova znaka s aktualnom funkcijom bubrežnog presatka (N = 87)

	Medijan (IQR) koncentracije kreatinina ($\mu\text{mol/l}$)		P*
	Frankov znak		
	Pozitivan	Negativan	
Desno uho	130 (105,75 – 177)	117 (92,5 – 186)	0,3
Lijevo uho	122 (97 – 155)	145,5 (106 – 201,75)	0,23
Desno ili lijevo uho	125,5 (99,75 – 177)	118 (100,5 – 186)	0,71
Oba uha	125 (100 – 155)	118 (100,5 – 186)	0,95

*Mann-Whitneyev U test

6. RASPRAVA

Pozitivan Frankov znak imao je 141 bolesnik (75 %) s NBF-om. Ovo je prvo istraživanje koje je utvrdilo prevalenciju pozitivnog Frankova znaka u bolesnika s NBF-om.

Srčani udar preboljelo je 34 (18 %) bolesnika, moždani udar njih 32 (17 %), stent ugrađen u koronarne krvne žile imalo je 8 (4 %), ugrađen CABG 8 (4 %) bolesnika. Nađena je moguća povezanost s preboljelim moždanim udarom i učestalim Frankovim znakom na desnoj ušnoj resici. Prijašnja istraživanja pokazala su već povezanost Frankova znaka s cerebrovaskularnim događajima (3), a nađeni su i dokazi kako bolesnici s pozitivnim Frankovim znakom imaju značajnu aterosklerozu na bazilarnim arterijama (17), što bi moglo dovoditi do moždanih udara. Kao mogući razlog povezanosti Frankova znaka i bolesti malih arterija u mozgu, jedno istraživanje navodi njihovu građu kao sličnost, budući da elastin u koži ušnih resica propada na jednak način kao i elastin u stijenkama krvnih žila (18). Drugi razlog mogao bi biti sličan način krvne opskrbe ušne resice i perifernih dijelova mozga budući da se oba opskrbljuju zadnjim ograncima arteriola i kapilarama (perforirajuće cerebralne arteriole i moždane kapilare te spoj *a. temporalis superficialis* i *a. auricularis posterior*) (18). Iako postoje već istraživanja koja povezuju pojavnost Frankova znaka sa srčanožilnim događajima (2, 4, 19), ovo izvješće nije pokazalo povezanost između Frankova znaka i srčanog udara te ugrađenih stentova i CABG-a u koronarne krvne žile.

Pokazana je povezanost oslabljenog perifernog pulsa s Frankovim znakom, a slični rezultati već su objavljeni 2017. u radu koji je pokazao povezanost učestalog Frankova znaka u bolesnika koji pokazuju klasične srčanožilne simptome (3). Povezanost ova dva entiteta možemo objasniti aterosklerozom, koja je dovedena u korelaciju s Frankovim znakom već nekoliko puta (2, 17, 19-22), a 2017. objavljeno je istraživanje koje je povezalo Frankov znak s disfunkcijom žilnog endotela, koja dovodi do oslabljena perifernog pulsa i bržeg nastanka ateroskleroze (25). Ovi podatci mogli bi biti korisni u kliničkoj praksi u smislu usmjeravanja bolesnika s Frankovim znakom i nedijagnosticiranom srčanožilnom bolešću na daljnje dijagnostičke pretrage, posebice ako imaju i druge simptome srčanožilne bolesti.

Bolesnici na HD-u češće su imali Frankov znak (58,9 %) od bolesnika s funkcionirajućim bubrežnim presatkom. Ovaj rad prvi je koji istražuje povezanost Frankova znaka i s različitim načinima NBF-a u završnom stupnju KBB-a. Ovakav je rezultat očekivan s obzirom na općenito bolje zdravstveno stanje bolesnika kojima je učinjen TX, a s obzirom da se u KBCO TX nastoji učiniti svima koji su bez kontraindikacija i to žele.

Naši rezultati pokazali su korelaciju između pojavnosti Frankova znaka i životne dobi bolesnika, medijan dobi općenito za Frankov znak bio je 66 godina, za desno uho također, lijevo 67, a za oba uha 67 godina. Nekoliko studija došlo je do zaključka kako je Frankov znak povezan s dobi (21, 23), odnosno njegova je pojavnost učestalija u starijih bolesnika pa se zbog toga smatra korisnijim kao prognostički znak za srčanožilnu bolest u osoba mlađih od 60 godina (24). Pokazano je i da se učestalost Frankova znaka značajno povećava svakih deset godina nakon trećeg desetljeća života (23). Jedna od teorija o nastanku Frankova znaka tvrdi da bi on mogao predstavljati mikrovaskularnu bolest s gubitkom ili degeneracijom te rupturama elastičnih vlakana (3), što bi mogla biti još jedna poveznica s dobi bolesnika.

Rezultati nisu pokazali povezanost sa spolom bolesnika, kao ni neka prijašnja istraživanja (20, 24), no postoje neka istraživanja koja povezuju Frankov znak s muškim spolom (25, 26), a jedno istraživanje povezalo ga je posebice s muškarcima starijim od 50 godina (27).

Bolesnici sa šećernom bolesti i oni s arterijskom hipertenzijom, te oni kategorizirani kao ostale bolesti kao osnovnom bubrežnom bolesti imali su pozitivan Frankov znak u većem udjelu bolesnika nego bolesnici s drugim osnovnim bubrežnim bolestima (glomerulonefritis, intersticijski nefritis i policistična bubrežna bolest). Postoje i druga izvješća koja pokazuju povezanost Frankova znaka sa šećernom bolesti. U istraživanju iz 2017. godine 87 % ispitanika sa šećernom bolesti imalo je pozitivan Frankov znak (3), a 2009. rađena je studija na populaciji koja ima šećernu bolest te je tada 60% sudionika imalo Frankov znak (28). Ovi bi podatci možda mogli biti korisni i u prepoznavanju bolesnika s nedijagnosticiranom šećernom bolesti.

Nije nađena statistički značajna povezanost Frankova znaka i trajanja liječenja HD-om, kao ni trajanja posljednjeg TX-a (presatka). Nema prijašnjih radova koji bi potvrdili ili opovrgnuli ove pronalaskе. Jedino se može pretpostaviti da sam NBF svojim trajanjem ne utječe dodatno na nastanak Frankova znaka ubrzanim starenjem.

Nije pronađena statistički značajna razlika u kreatininemiji u bolesnika s pozitivnim i negativnim Frankovim znakom, što znači da Frankov znak ne možemo povezati s aktualnom bubrežnom funkcijom.

Rezultati nisu pokazali povezanost s pušenjem, kao ni neka prijašnja istraživanja (24), no objavljeni su neki radovi koji su pronašli tu vezu (27, 29, 30), a svoj znak s pušenjem povezao je i sam Frank (31).

Osim sličnosti građe ušnih resica i krvnih žila te anatomskih sličnosti u krvnoj opskrbi ušnih resica i perifernih dijelova mozga, postoje i druge teorije o Frankovom znaku. Jedna teorija kaže kako je Frankov znak rezultat loše krvožilne opskrbe u vršcima ušnih resica (32, 33), dok druga kaže kako je Frankov znak posljedica kraćih telomera, što indicira ubrzano starenje u takvih ljudi (34). Iako je etiologija ovog znaka i dalje nepoznata, sada već brojna istraživanja pokazuju povezanost Frankova znaka s aterosklerozom i zadebljanjem krvožilnih stijenki, što se, ovisno o uzorku, dovodi u korelaciju sa srčanim ili moždanim žilnim događajima.

Zbog toga ne smijemo zanemariti ovaj znak koji bi nam u kliničkoj praksi mogao govoriti o stanju krvnih žila naših bolesnika, a na vrlo brz i jeftin način.

U budućnosti bi se ovo istraživanje moglo proširiti u smislu povećanja broja ispitanika te fokusiranja na simptome i pojedinosti obilježja preboljele cerebrovaskularne bolesti.

7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Frankov znak na ušnoj resici nađen je u većine bolesnika s NBF-om (75 %), i liječenih kroničnim HD-om i bubrežnim TX-om.
- Bolesnici s nadomještanjem bubrežne funkcije značajno su bili stariji na HD-u u odnosu na bolesnike s TX-om i češće imali Frankov znak na ušnoj resici.
- Bolesnici s NBF-om s oslabljenim perifernim pulsom značajno su bili stariji u odnosu na bolesnike s urednim perifernim pulsom i imali češći Frankov znak na ušnoj resici.
- Frankov znak na desnom uhu bio je češći u onih s preboljelim ICV-om.
- Značajno su stariji bolesnici s pozitivnim Frankovim znakom na bilo kojem uhu.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: U bolesnika s nadomještanjem bubrežne funkcije (NBF) utvrditi prevalenciju Frankova znaka na ušnoj resici i povezanost sa žilnim bolestima.

NACRT ISTRAŽIVANJA: Presječno istraživanje.

ISPITANICI I POSTUPCI: U 188 bolesnika (60 % muškaraca), 101 na kroničnoj dijalizi i 87 s bubrežnim presatkom, liječenih u Kliničkom bolničkom centru Osijek, medijana dobi 63 godine (interkvartilni raspon 53 – 71), inspekcijom je istraženo postojanje Frankova znaka i ispitanici su o simptomima žilne bolesti i pušenju, a podatci o demografskim i kliničkim obilježjima preuzeti su iz medicinskih zapisa. Statistička obrada učinjena je pomoću SPSS-a (inačica 20.0.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD), a značajnost prihvaćena uz $P < 0,05$.

REZULTATI: Frankov znak imao je 141 (75 %) bolesnik, na desnom uhu 129 (69 %), lijevom 124 (66 %), na oba 112 (59,6 %), češće bolesnici na dijalizi od onih s bubrežnim presatkom ($P = 0,01$). Bolesnici s Frankovim znakom bili su značajno stariji ($P < 0,001$). Bolesnici s preboljelim moždanim udarom značajno su češće imali Frankov znak na desnom uhu ($P = 0,04$). Bolesnici oslabljenog perifernog pulsa značajno su češće imali Frankov znak ($P < 0,001$). Nije bio značajnije prevalentan u onih sa srčanožilnom bolesti niti u pušača.

ZAKLJUČAK: Frankov znak nađen je u većine bolesnika liječenih NBF-om, češće dijalizom nego u onih s bubrežnim presatkom, češće s oslabljenim perifernim pulsom, a na desnom uhu u onih s preboljelim moždanim udarom. Povezan je sa starijom dobi. U bolesnika s NBF-om može upozoriti na moguću žilnu bolest (osobito perifernu i cerebrovaskularnu) i kao jednostavan oku dostupan nalaz usmjeriti dijagnostičku obradu.

Ključne riječi: bubrežno presađivanje; dijaliza; Frankov znak; moždani udar; nadomještanje bubrežne funkcije; periferni puls; žilna bolest

9. SUMMARY

Frank's sign on ear lobe in patients on renal replacement therapy

OBJECTIVES: The aim of this study was to determine the prevalence of Frank's sign in patients on renal replacement therapy and the correlation of Frank's sign with vascular disease.

STUDY DESIGN: Cross-sectional study.

PATIENTS AND METHODS: The study included 188 participants (60% male), of which 101 were chronic dialysis patients and 87 had a kidney transplant, all of them being treated at the University Hospital Centre Osijek (UHCO). The median age of the participants was 63 with interquartile range of 53 to 71. A physical examination was done in order to mark down Frank's sign and acquire data on smoking and vascular disease symptoms. The data on demographic and clinical features was taken from medical records. A statistical analysis was done using SPSS programme (version 20.0.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and significance set at $P < 0.05$.

RESULTS: 141 (75%) patients had Frank's sign, 129 (69%) on the right ear, 124 (66%) on the left ear, and 112 (59.6%) on both ears. Chronic dialysis patients had Frank's sign more often ($P = 0.01$). Patients with Frank's sign were significantly older ($P < 0.001$). Stroke survivors had Frank's sign significantly more often on the right ear ($P = 0.04$). Patients with a weakened peripheral pulse had Frank's sign significantly more often ($P < 0.001$). Frank's sign was not significantly prevalent in smokers nor those with cardiovascular disease.

CONCLUSION: Frank's sign was found in most patients on renal replacement therapy, more often in those on dialysis than in those with a kidney transplant, more often in patients with weakened peripheral pulse and more often on the right ear in stroke survivors. It is related to older age. In patients on renal replacement therapy it can serve as a warning sign of possible vascular disease (especially peripheral and cerebral) and being simple and easily visible it can direct further diagnostic testing.

Keywords: dialysis; Frank's sign; kidney transplantation; peripheral pulse; renal replacement therapy; stroke; vascular disease

10. LITERATURA

1. Lin AN, Lin K, Kyaw H, Abboud J. A Myth Still Needs to be Clarified: A Case Report of the Frank's Sign. *Cureus*. 2018;10(1):e2080.
2. Lee KG. Frank's sign - A dermatological link to coronary artery disease? *Med J Malaysia*. 2017;72(3):195-6.
3. Nazzal S, Hijazi B, Khalila L, Blum A. Diagonal Earlobe Crease (Frank's Sign): A Predictor of Cerebral Vascular Events. *Am J Med*. 2017;130(11):1324 e1- e5.
4. Hou X, Jiang Y, Wang N, Shen Y, Wang X, Zhong Y, et al. The Combined Effect of Ear Lobe Crease and Conventional Risk Factor in the Diagnosis of Angiographically Diagnosed Coronary Artery Disease and the Short-Term Prognosis in Patients Who Underwent Coronary Stents. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(26):e815.
5. Shrestha I, Ohtsuki T, Takahashi T, Nomura E, Kohriyama T, Matsumoto M. Diagonal ear-lobe crease is correlated with atherosclerotic changes in carotid arteries. *Circ J*. 2009;73(10):1945-9.
6. Santos LR, Martins P, Melo T, Vilas AP. Frank's sign in ischemic stroke. *QJM*. 2018.
7. Chan S, Cameron A, Wang Z, Venuthurupalli SK, Tan KS, Healy HG, et al. Body mass index in an Australian population with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):209.
8. Czarzasta K, Cudnoch-Jedrzejewska A, Niemczyk L, Wrzesien R, Tkaczyk M, Puchalska L, et al. Effect of Chronic Kidney Disease on Changes in Vasopressin System Expression in the Kidney Cortex in Rats with Nephrectomy. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2607928.
9. Price AM, Edwards NC, Hayer MK, Moody WE, Steeds RP, Ferro CJ, et al. Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor: lessons from kidney donors. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(7):497-505 e4.
10. Temgoua MN, Danwang C, Agbor VN, Noubiap JJ. Prevalence, incidence and associated mortality of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease in low- and middle-income countries: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016412.
11. Duni A, Liakopoulos V, Rapsomanikis KP, Dounousi E. Chronic Kidney Disease and Disproportionally Increased Cardiovascular Damage: Does Oxidative Stress Explain the Burden? *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9036450.

12. Ibrahim J, Hazzan AD, Mathew AT, Sakhiya V, Zhang M, Halinski C, et al. Medication discrepancies in late-stage chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2018;11(4):507-12.
13. Carminatti M, Tedesco-Silva H, da Silva Fernandes NM, Sanders-Pinheiro H. Chronic kidney disease progression in kidney transplant recipients: A focus on traditional risk factors. *Nephrology (Carlton).* 2018.
14. Rostaing L. [Renal transplantation]. *Nephrol Ther.* 2017;13(6S):6S25-6S9.
15. Kofink D, Muller SA, Patel RS, Dorresteijn JAN, Berkelmans GFN, de Groot MCH, et al. Routinely measured hematological parameters and prediction of recurrent vascular events in patients with clinically manifest vascular disease. *PLoS One.* 2018;13(9):e0202682.
16. Kim K, Kim C, Kim BK, Jang JY, Her AY, Kim S, et al. Effects of Coronary Artery Revascularization with a Polymer-Free Biolimus A9-Coated BioFreedom Stent Versus Bypass Surgery before Noncardiac Surgery. *Yonsei Med J.* 2018;59(4):480-8.
17. Del Brutto OH, Costa AF. Diagonal Earlobe Crease Revealing Intracranial Atherosclerosis. *J Neurosci Rural Pract.* 2018;9(2):256-7.
18. Lee JS, Park S, Kim HJ, Kim Y, Jang H, Kim KW, et al. Diagonal Earlobe Crease is a Visible Sign for Cerebral Small Vessel Disease and Amyloid-beta. *Sci Rep.* 2017;7(1):13397.
19. Fareedy SB, Pathak R, Salman A, Alweis R. Frank's sign: a potential predictor of cardiovascular disease. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2015;5(2):26885.
20. Friedlander AH, Lopez-Lopez J, Velasco-Ortega E. Diagonal ear lobe crease and atherosclerosis: a review of the medical literature and dental implications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(1):e153-9.
21. Kobayashi Y, Fukuo Y, Nakazawa Y, Kato H, Shibuya T, Terashi A, et al. [The evaluation of the diagonal ear lobe crease (ELC) as a atherosclerotic sign]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1987;24(6):525-31.
22. Nagatsuka K. Ear-lobe crease as a marker of carotid artery atherosclerosis. *Circ J.* 2009;73(10):1801-2.
23. Sprague DH. Diagonal ear-lobe crease as an indicator of operative risk. *Anesthesiology.* 1976;45(3):362-4.
24. Kenny DJ, Gilligan D. Ear lobe crease and coronary artery disease in patients undergoing coronary arteriography. *Cardiology.* 1989;76(4):293-8.
25. Gutiu I, el Rifai C, Mallozi M. Relation between diagonal ear lobe crease and ischemic chronic heart disease and the factors of coronary risk. *Med Interne.* 1986;24(2):111-6.

26. Gibson TC, Ashikaga T. The ear lobe crease sign and coronary artery disease in aortic stenosis. *Clin Cardiol.* 1986;9(8):388-90.
27. Toyosaki N, Tsuchiya M, Hashimoto T, Kawasaki K, Shiina A, Toyooka T, et al. Earlobe crease and coronary heart disease in Japanese. *Heart Vessels.* 1986;2(3):161-5.
28. Raman R, Rani PK, Kulothungan V, Sharma T. Diagonal ear lobe crease in diabetic south Indian population: is it associated with Diabetic Retinopathy?. *Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular-genetics Study (SN-DREAMS, Report no. 3).* *BMC Ophthalmol.* 2009;9:11.
29. Jorde LB, Williams RR, Hunt SC. Lack of association of diagonal earlobe crease with other cardiovascular risk factors. *West J Med.* 1984;140(2):220-3.
30. Doering C, Ruhsenberger C, Phillips DS. Ear lobe creases and heart disease. *J Am Geriatr Soc.* 1977;25(4):183-5.
31. Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 1973;289(6):327-8.
32. Korkmaz L, Agac MT, Acar Z, Erkan H, Gurbak I, Kurt IH, et al. Earlobe crease may provide predictive information on asymptomatic peripheral arterial disease in patients clinically free of atherosclerotic vascular disease. *Angiology.* 2014;65(4):303-7.
33. Korkmaz L, Agac MT, Erkan H, Acar Z, Gurbak I, Bektas H, et al. Association between diagonal earlobe crease and cardio-ankle vascular index in asymptomatic hypertensive patients. *Med Princ Pract.* 2013;22:530-4.
34. Higuchi Y, Maeda T, Guan JZ, Oyama J, Sugano M, Makino N. Diagonal earlobe crease are associated with shorter telomere in male Japanese patients with metabolic syndrome. *Circ J.* 2009;73(2):274-9.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Dora Korman

Adresa: Hrvatske Republike 18, 31000 Osijek

Mobitel: 0977923907

e-mail: dora.korman@gmail.com

Datum rođenja: 7. kolovoza 1993.

Mjesto rođenja: Osijek, Hrvatska

OBRAZOVANJE

2012. – 2018. Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

2017. – 2018. Warszawski Uniwersytet Medyczny (Medicinsko sveučilište u Varšavi,
ERASMUS studijski boravak)

2008. – 2012. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

2000. – 2008. Osnovna škola Franje Krežme, Osijek

ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski, njemački, francuski

Rad na računalu: Windows, MS Office, IBM SPSS Statistics, Internet

OSTALO

Udruga EMSA (European Medical Students' Association):

2015. – 2018. voditelj projekta Science café

2016. – 2018. predsjednik osječke podružnice