

UDK 61(05)=862=20
GOD. 52/2022, 3

ISSN 0351-0093
Coden: MEJAD6

medica jadertina



Med. Jad. God 52. Br. 3 Str. 167-241 Zadar 2022.

Nakladnik
Opća bolnica Zadar

Publisher
Zadar General Hospital

Nakladnik
Opća bolnica Zadar

Publisher
Zadar General Hospital

Urednički odbor – *Editorial Board*

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

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

Urednik – *Editor*
NEVEN SKITARELIĆ

Tajnik – *Secretary*
ROBERT NEZIROVIĆ

Lektor za hrvatski jezik – *Croatian language proof reading*
ROBERT NEZIROVIĆ

Lektor za engleski jezik – *English language proof reading*
JASMINKA BAJLO

Grafički urednik – *Graphic editor*
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 Mihatov, Miro Morović, Marko Mustać, Boris Petričić,
Mladen Srzentić, Ana Valčić, Tatjana Vukelić-Baturić, Hrvoje Vuković

Adresa uredništva – *Address of the Editorial Office*

MEDICA JADERTINA – Opća bolnica Zadar, 23000 Zadar, Bože Peričića 5
Telefon (023) 315-508; 505-270, fax: (023) 312-724, e-mail: opca-bolnica-zadar@zd.t-com.hr

Časopis MEDICA JADERTINA objavljuje uvodnike, izvorne znanstvene i stručne članke, prethodna priopćenja, pregledne članke, prikaze bolesnika, izlaganja sa znanstvenih skupova i druge priloge iz područja biomedicine i zdravstva, polja temeljnih i kliničkih medicinskih znanosti, te javnog zdravstva i zdravstvene zaštite.

The journal MEDICA JADERTINA publishes editorials, original scientific and expert articles, previous announcements, review articles, patient reports, presentations from scientific conferences and other items in the field of biomedicine and healthcare, basic and clinical medical sciences, and public health and healthcare.

Medica Jadertina izlazi četiri puta godišnje. Godišnja pretplata iznosi 100 kn. 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 20 € 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.
Medica Jadertina is indexed in EMBASE/Excerpta Medica, Scopus.

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 130 primjeraka
Printed in Croatia

SADRŽAJ

Contents

IZVORNI ZNANSTVENI ČLANCI

Original scientific papers

- Filip Tudor, Nina Čuš, Ana Klemar, Goran Malvić, Ita Hadžisejdić, Marko Velepich, Diana Maržić, Iva Šimić, Blažen Marijić
FUNKCIONALNI I ONKOLOŠKI ISHODI BOLESNIKA LIJEČENIH FRONTOLATERALNOM
LARINGEKTOMIJOM 171
Functional and oncological outcomes of patients treated with frontolateral laryngectomy

- Marija Barišić, Silvija Canecki-Varžić, Štefica Mikšić, Antonija Matić, Daria Sladić Rimac, Aleksandar Včev
CONNECTION BETWEEN GLYCEMIC VARIABILITY OBTAINED USING THE UNILUKO SYSTEM
AND THE QUALITY OF LIFE PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES 179
Povezanost varijabilnosti glikemije dobivene pomoću uniGluko sustava i kvalitete života osoba sa šećernom bolešću tipa 1

- Zrinka Puharić, Laura Anić, Marija Čatipović, Filip Puharić
STAVOVI I ZNANJE ŽENA O SAMOPREGLEDU DOJKE 189
Attitudes and knowledge of women about breast self-examination

STRUČNI ČLANCI

Professional papers

- Vesna Vukičević Lazarević, Ana Marija Šola, Ivan Marković
ALLERGEN IMMUNOTHERAPY IN THE POLYALLERGIC ADOLESCENT 201
Alergen imunoterapija u polialergičnog adolescenta

- Sandra Doko, Iva Kelava, Ana Penezić, Marko Velimir Grgić
NON-HODKIN'S LYMPHOMA OF THE FRONTAL SINUS. CASE REPORT AND LITERATURE
REVIEW 207
Non-Hodgkinov limfom frontalnog sinusa. Prikaz bolesnika i pregled literature

- Fatima Juković-Bihorac, Anhel Koluh, Hakija Bečulić
A RARE CASE OF GIANT CAVERNOUS SPLENIC HAEMANGIOMA 215
Rijedak slučaj gigantskog kavernoznog hemangioma slezene

- Antonija Mišković, Karolina Veselski, Antoneta Gudelj, Alen Sekelj, Ivana Pajić Matić, Tomislav Stojadinović, Damir Sauerborn, Ivan Vučković
ISTOVREMENA POJAVA BENIGNOG PAROKSIZMALNOG POZICIJSKOG VERTIGA BOČNOG
KANALA I VESTIBULARNOG NEURONITISA – PRIKAZ BOLESNICE I PREGLED LITERATURE ... 219
Simultaneous lateral semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo and vestibular neuronitis – a case report and literature review

Marko Perković, Josip Novaković Ana Penezić KAPILARNI HEMANGIOM SEPTUMA.....	227
<i>Capillary hemangioma of the nasal septum</i>	
Zrinka Čustić, Jakov Ajduk, Iva Kelava, Andro Košec, Mihael Ries, Robert Trotić OBOSTRANA PARALIZA LIČNOG ŽIVCA KAO POČETNI SIMPTOM GRANULOMATOZNOG POLIANGITISA – PRIKAZ BOLESNICE.....	231
<i>Bilateral paralysis of the facial nerve as a first symptom of granulomatous polyangiitis – a case report</i>	
UPUTE AUTORIMA	235
<i>Instructions for authors</i>	

Funkcionalni i onkološki ishodi bolesnika liječenih frontolateralnom laringektomijom

Functional and oncological outcomes of patients treated with frontolateral laryngectomy

Filip Tudor, Nina Čuš, Ana Klemar, Goran Malvić, Ita Hadžisejdić, Marko Velepić, Diana Maržić, Iva Šimić, Blažen Marijić*

Sažetak

Cilj rada: Analizirati funkcionalni i onkološki ishod bolesnika s ranim stadijem karcinoma grkljana, liječenih frontolateralnom laringektomijom.

Bolesnici i metode: U retrospektivno istraživanje uključeno je 45 kirurški liječenih bolesnika s ranim stadijem karcinoma grkljana. Funkcionalni ishod uključivao je procjenu respiratorne i fonatorne funkcije, te akta gutanja. Respiratorna funkcija grkljana smatrana je primjerenom u slučaju nepostojanja stenoza i uspješnog dekanilmana. Za evaluaciju glasa korištene su GRBAS skala, Voice Handicap Index 30 upitnik i spektralna akustična analiza glasa. Akt gutanja procjenjivan je na osnovu anamnestičkih podataka i fiberlaringoskopskog pregleda. Onkološki ishod prikazan je Kaplan-Meierovim krivuljama ukupnog preživljenja (overall survival), preživljenja bez bolesti (disease free survival) i preživljenja vezanog uz bolest (disease specific survival).

Rezultati: Od ukupno 45 bolesnika, 3 su bila ženskog, a 42 muškog spola. Medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon 44-79). Svi su se tumori nalazili u glotičkoj regiji, te su svrstani u T1 (60%) ili T2 (40%) klasifikaciju bolesti. Postoperativna radioterapija primijenjena je u 15 (33,3%) bolesnika zbog limfovaskularne invazije tumora ili R1 resekcijских rubova.

Svi su bolesnici imali urednu respiratornu funkciju te uredno izvršen dekanilman. Kod niti jednog bolesnika nismo verificirali poremećaj gutanja. Analiza fonatorne funkcije pokazala je umjerene teškoće bolesnika vezane uz kvalitetu glasa. Procjenom onkološkog ishoda utvrđeno je da je petogodišnje preživljenje vezano uz bolest iznosilo 100%, petogodišnje ukupno preživljenje 93,3%, dok je petogodišnje preživljenje bez bolesti iznosilo 86,7%. U sklopu praćenja bolesnika (medijan 86,2 mjeseca), dva su bolesnika razvila lokalni, a jedan regionalni recidiv bolesti.

Zaključak: Iako noviji modaliteti liječenja nude bolji funkcionalni ishod što se najviše očituje u kvaliteti glasa, frontolateralna laringektomija nudi podjednak onkološki ishod i vrijedna je alternativna kirurška opcija u pomno izabranim slučajevima.

Cljučne riječi: karcinom grkljana, frontolateralna laringektomija, onkološki ishod, funkcionalni ishod

Summary

Objective: To analyze the functional and oncological outcome of patients with early stage laryngeal carcinoma treated by frontolateral laryngectomy.

* **KBC Rijeka**, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (Filip Tudor, dr.med.; Goran Malvić, dr.med.; izv.prof.dr.sc. Marko Velepić, dr.med.; dr.sc. Blažen Marijić, dr.med.); Zavod za audiologiju i fonijatriju (Nina Čuš, dr.med.; Ana Klemar, mag.logoped.; doc.dr.sc. Diana Maržić, dr.med.); **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci**, Katedra za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (Filip Tudor, dr.med.; Goran Malvić, dr.med.; izv.prof.dr.sc. Marko Velepić, dr.med.; doc.dr.sc. Diana Maržić, dr.med.; dr.sc. Blažen Marijić, dr.med.); Klinički zavod za patologiju i citologiju (izv.prof.dr.sc. Ita Hadžisejdić, dr.med.); **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci**, Zavod za opću patologiju i patološku anatomiju (izv.prof.dr.sc. Ita Hadžisejdić, dr.med.); **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (Iva Šimić, studentica medicine).

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Filip Tudor, Podpinjol 31 A, 51000 Rijeka E-mail: filip.tudor@uniri.hr

Primljeno/Received 2021-08-31; Ispravljeno/Revised 2022-10-05; Prihvaćeno/Accepted 2022-10-11

Patients and methods: 45 surgically treated patients with early stage laryngeal cancer were included in the retrospective study. The functional outcome included the assessment of respiratory and phonatory function and the act of swallowing. The respiratory function was considered adequate in the absence of stenoses and in case of successful decannulation. GRBAS scale, Voice Handicap Index 30 questionnaire and spectral acoustic voice analysis were used for voice evaluation. The act of swallowing was evaluated on the basis of anamnestic data and a fiberoptic laryngoscopy examination. Oncological outcome is shown by Kaplan-Meier curves of overall, disease-free and disease-specific survival.

Results: Out of a total of 45 patients, 3 were female and 42 were male. The median age was 64 years (range 44-79). All tumors were located in the glottic region and classified as T1 (60%) or T2 (40%). Postoperative radiotherapy was applied in 15 (33.3%) patients due to lymphovascular tumor invasion or R1 resection margins.

All patients had normal respiratory function with properly performed decannulation. We didn't verify a swallowing disorder in any patient. Phonatory function analysis showed that the patients had moderate voice-related difficulties. The evaluation of the oncological outcome determined that the five-year disease specific survival was 100%, the five-year overall survival was 93.3%, while the five-year disease free survival was 86.7%. During follow-up (median 86.2 months), two patients developed local and one regional recurrence.

Conclusion: Although newer treatment modalities provide a better functional outcome, most notably in voice quality, frontolateral laryngectomy provides an equal oncological outcome and is a valuable alternative surgical option in carefully selected cases.

Key words: laryngeal carcinoma, frontolateral laryngectomy, oncological outcome, functional outcome

Med Jad 2022;52(3):171-178

Uvod

Zloćudna novotvorina grkljana ubraja se u najčešće maligne tumore glave i vrata. Najveći broj tumora javlja se u glotičkom dijelu grkljana, te se zbog rane pojave promuklosti većinom otkrivaju u ranom stadiju kada je petogodišnje preživljavanje i do 90 %.¹

U 20% slučajeva tumor zahvaća prednju komisuru, što utječe na ishod, te često mijenja plan liječenja². Poznato je da bolesnici kod kojih je zahvaćena prednja komisura imaju lošiju prognozu u usporedbi s onima gdje je prednja komisura slobodna.

Prema *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* smjernicama za rani stadij karcinoma pločastih stanica glotisa, preporučeni modaliteti liječenja su: radioterapija, laserska kirurgija grkljana i parcijalna laringektomija³. Svaki od navedenih modaliteta ima svoje prednosti i nedostatke, a izbor opcije liječenja ovisi o brojnim čimbenicima među kojima se ističu lokalizacija i veličina tumora, iskustvo kirurga, stanje (dob, komorbiditeti) i želja bolesnika. Brojna istraživanja uspoređivala su onkološke ishode kod različitih modaliteta liječenja, te su rezultati u vidu preživljavanja bili veoma slični.³⁻⁶

Pojavom lasera i transoralne robotske kirurgije došlo je do velikih promjena, te su parcijalne laringektomije postepeno izgubile svoje mjesto u kirurgiji grkljana. Ipak, u pojedinim slučajevima,

primjerice kod dugačkih i izbočenih grkljana, kod bolesnika koji nisu u mogućnosti podnijeti onkološku terapiju ili u centrima gdje se ne primjenjuju suvremenije tehnike liječenja, ostaju jedina opcija.

Frontolateralna laringektomija podvrsta je vertikalnih parcijalnih laringektomija koja se koristi u liječenju glotičkih tumora ranih stadija, a prvi ju je opisao francuski liječnik Robert Leroux 1945. godine⁷. Zahvat se primjenjuje kod tumora koji zahvaća prednju komisuru ili prelazi na prednji dio suprotne glasnice, a pri zahvatu se uz zahvaćenu glasnicu uklanja i dio štitne hrskavice.

Cilj rada je analizirati funkcionalni i onkološki ishod bolesnika s ranim stadijem karcinoma pločastih stanica grkljana liječenih frontolateralnom laringektomijom.

Bolesnici i metode

U retrospektivno istraživanje uključeno je 45 bolesnika s ranim stadijem karcinoma glotičkoga dijela grkljana koji su tretirani frontolateralnom laringektomijom u Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Svi bolesnici liječeni su u razdoblju od 2003. do 2017. godine. Osobine vezane za bolesnika (spol, dob, pušenje, konzumacija alkohola), tumor (TNM klasifikacija, gradus, resekcijски rubovi) i adjuvantno liječenje, dobiveni su iz elektroničke baze podataka ili povijesti bolesti. Korištena je TNM klasifikacija

prema zadnjem, osmom izdanju AJCC-a (*American Joint Committee on Cancer*)/UICC-a (*International Union Against Cancer*). Funkcionalni ishod uključivao je procjenu respiratorne i fonatorne funkcije, te akta gutanja. Respiratorna funkcija grkljana smatrana je primjerenom u slučaju nepostojanja stenoza i uspješnog dekanilmana. Kod svih bolesnika učinjena je priprema za traheotomiju koja se sastojala od svih koraka traheotomije osim otvaranja prednje trahealne stjenke, čime su uspostavljeni preduvjeti za brzo zbrinjavanje dišnog puta u slučaju gušenja. Odluka o traheotomiji ovisila je o veličini tumora, anatomskim odnosima unutar grkljana, općem stanju bolesnika, ali i o subjektivnoj procjeni operatera. Akt gutanja procjenjivan je na osnovu anamnestičkih podataka i fibrolaringoskopskog pregleda. Onkološki ishod prikazan je Kaplan-Meierovim krivuljama ukupnog preživljenja (*overall survival*), preživljenja bez bolesti (*disease free survival*) i preživljenja vezanog uz bolest (*disease specific survival*).

Evaluacija glasa

Fonatorna funkcija analizirana je od strane logopeda auditivno-perceptivnom procjenom (*GRBAS* skala), objektivnom procjenom odnosno spektralnom akustičkom analizom glasa te samoprocjenom glasa bolesnika (*Voice Handicap Index 30*, *VHI 30*).

Logoped je auditivno-perceptivnom procjenom ocijenio stupanj disfonije primjenom *GRBAS* skale na sljedećim parametrima: generalni stupanj promuklosti (*Grade - G*), hrapavost glasa (*Roughness - R*), šumnost (*Breathiness - B*), slabost (*Asthenia - A*) te napetost glasa (*Strain - S*). Svaki je parametar procijenjen na ljestvici na sljedeći način: 0 - normalno, bez percipiranog odstupanja; 1 - blago odstupanje; 2 - umjereno odstupanje i 3 - značajno odstupanje.

Spektralna akustička analiza glasa provedena je pomoću standardnog protokola za procjenu glasa *LingWAVES Voice Protocol* i pripadajuće opreme (*WEVOSYS, Oberer Schulweg 15, 91301 Forchheim, Germany*) u sobi prilagođenoj za prikupljanje glasovnih uzoraka. Analizirani su sljedeći akustički parametri: jitter, shimmer, fundamentalna frekvencija, intenzitet i maksimalno vrijeme fonacije. Jitter se odnosi na odstupanja u brzini vibriranja glasnice izražen u postocima. Shimmer označava varijacije amplitude zvučnog vala, odnosno nepravilnosti u intenzitetu glasa. Povišene vrijednosti jitera i shimmera upućuju na vokalnu patologiju. Fundamentalna frekvencija definirana je kao broj vibracija koji glasnice

proizvode u određenom vremenskom radoblju, odnosno broj ciklusa otvaranja i zatvaranja glotisa, a razlikuje se ovisno o dobi i spolu osobe. Intenzitet, odnosno snaga zvuka, percipira se kao glasnoća glasa. Maksimalno vrijeme fonacije čest je alat za procjenu fonatorne mehanike, a odnosi se na najdulji vremenski period tijekom kojega bolesnik može fonirati određeni vokal, najčešće vokal /a/.

VHI 30 sastoji se od 30 tvrdnja pomoću kojih bolesnik boduje koliko često se pojedine tegobe javljaju. Podijeljen je na 3 podskale s obzirom na to kako kvaliteta glasa utječe na fizički, funkcionalni i emocionalni aspekt života. Ukupni rezultat *VHI*-a kreće se od 0 do 120, a viši rezultat odgovara lošijem glasu. Ukupni *VHI* rezultat od 10 ili niži smatra se normalnim. Teškoće bolesnika vezane uz glas kategorizirane su kao *minimalne teškoće* s bodovima između 10 i 30, *umjerene teškoće* s bodovima između 31 i 60 i *značajne teškoće* s bodovima između 61 i 120.

Statistička analiza

Praćenje bolesnika računalo se u mjesecima od datuma inicijalnoga kirurškog zahvata do datuma posljednjega pregleda ili smrti od bilo kojeg uzroka. Glavne mjere ishoda bile su ukupno preživljenje (*overall survival, OS*), preživljenje bez bolesti (*disease free survival, DFS*) i preživljenje vezano uz bolest (*disease specific survival, DSS*), a izračunate su pomoću Kaplan-Meierove metode. Sve statističke analize bile su izvedene pomoću statističkog softvera *MedCalc* (*MedCalc Statistical Software version 20.114, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium*).

Rezultati

Analizirana skupina bolesnika

Od ukupno 45 bolesnika, 3 su bila ženskog, a 42 muškog spola. Medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon 44-79). Svi su tumori bili smješteni u glotičkoj regiji te svrstani u T1 (60 %) ili T2 (40 %) klasifikaciju bolesti. Nijedan bolesnik nije imao regionalne ni udaljene metastaze. Postoperativna radioterapija primijenjena je u 15 (33,3 %) bolesnika zbog limfovaskularne invazije tumora ili R1 resekcijskih rubova (Tablica 1).

Funkcionalni ishod

Kod 61% bolesnika učinjena je traheotomija, a medijan zatvaranja traheostome iznosio je 10 dana. Svi bolesnici imali su urednu respiratornu funkciju, te

uredno izvršen dekanilman. Kod 39% bolesnika nije izvođena traheotomija, te su liječeni antiedematoznom terapijom u ranom poslijeoperacijskom tijeku. Nijedan od netraheotomiranih bolesnika nije zahtijevao naknadnu traheotomiju i kod njih je zabilježena uredna respiratorna funkcija.

Tablica 1. Kliničke karakteristike bolesnika
Table 1 Clinical characteristics of patients

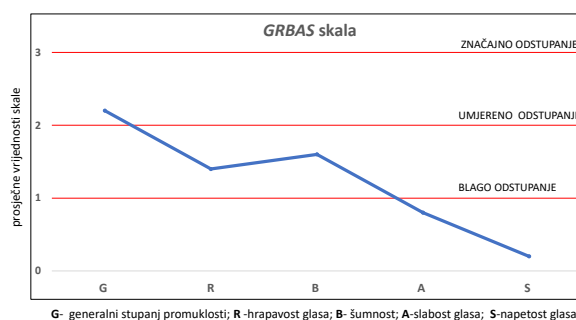
Kliničke karakteristike <i>Clinical characteristics</i>	Broj bolesnika (%) <i>Number of patients</i>
Spol/ <i>Gender</i>	45 (100)
Muški / <i>Male</i>	42 (93,3)
Ženski/ <i>Female</i>	3 (6,7)
Dob / <i>Age</i>	
Medijan (raspon) <i>Median</i>	64 (44-79)
Pušenje <i>Smoking</i>	
Ne/ <i>No</i>	12 (26,7)
Da/ <i>Yes</i>	33 (73,3)
Alkohol <i>Alcohol</i>	
Ne/ <i>No</i>	20 (44,4)
Da/ <i>Yes</i>	25 (55,6)
T-klasifikacija <i>T classification</i>	
T1	27 (60)
T2	18 (40)
Patohistološki gradus <i>Pathohistological grade</i>	
Gx	5 (11,1)
G1	12 (26,7)
G2	27 (60)
G3	1 (2,2)
Resekcijski rubovi <i>Resection edges</i>	
R0	38 (84,4)
R1	7 (15,6)
R2	0 (0)
Postoperativna radioterapija <i>Postsurgery radiotherapy</i>	
Ne/ <i>No</i>	15 (33,3)
Da/ <i>Yes</i>	30 (66,7)

Gutanje je kod svih bolesnika bilo primjereno. VHI 30 pokazao je da bolesnici imaju umjerene vokalne teškoće (Tablica 2). Prosječne vrijednosti pojedinih komponenta GRBAS skale bile su sljedeće: G – 2.2, R - 1.4, B - 1.6, A - 0.8, S - 0.2 (Slika 1). Spektralna akustična analiza glasa pokazala je prosječne vrijednosti fundamentalne frekvencije od 188,5 Hz, jitter-a od 10,8 %, shimmer-a od 31,4 % i maksimalnog vremena fonacije od 9 s.

Tablica 2. Prosječne vrijednosti i standardne devijacije pojedinih komponenti Indeksa Vokalnih Teškoća

Table 2 Mean values and standard deviations of individual components of the Voice Handicap Index

VHI (funkcionalni)/ <i>functional</i>	13,9 ± 7
VHI (fizički)/ <i>physical</i>	13,9 ± 8,4
VHI (emocionalni)/ <i>emotional</i>	9,8 ± 6,8
VHI (ukupni)/ <i>total</i>	37,6 ± 22,2



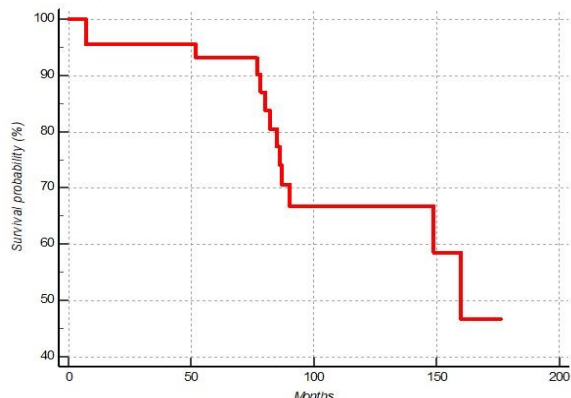
Slika 1. GRBAS skala – prosječne vrijednosti pojedinih komponenti

Figure 1 GRBAS scale - mean values of individual components

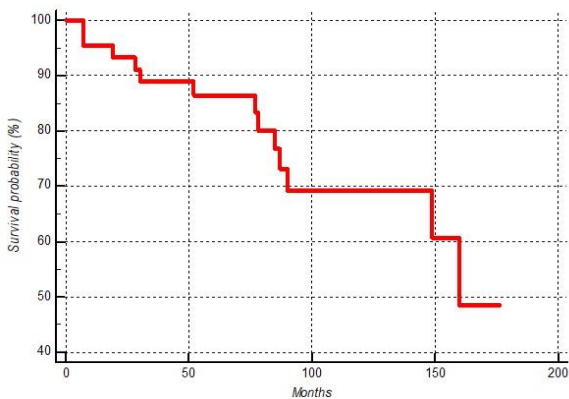
Onkološki ishod

Petogodišnje preživljenje vezano uz bolest iznosi 100%, petogodišnje ukupno preživljenje 93,3%, dok petogodišnje preživljenje bez bolesti iznosi 86,7% (Slika 2 i 3). Gledajući zasebno skupinu bolesnika s T2 klasifikacijom tumora, petogodišnje ukupno preživljenje iznosi 94,4%, dok petogodišnje preživljenje bez bolesti iznosi 88,9%. U sklopu praćenja bolesnika (medijan 86,2 mjeseca) dva su bolesnika razvila lokalni, a jedan regionalni recidiv bolesti. Nijedan bolesnik nije zahtijevao totalnu laringektomiju (Slika 4). Kod 13 (28,9%) bolesnika verificiran je novi primarni tumor. Na kraju istraživanja 11 bolesnika je preminulo, od čega 5

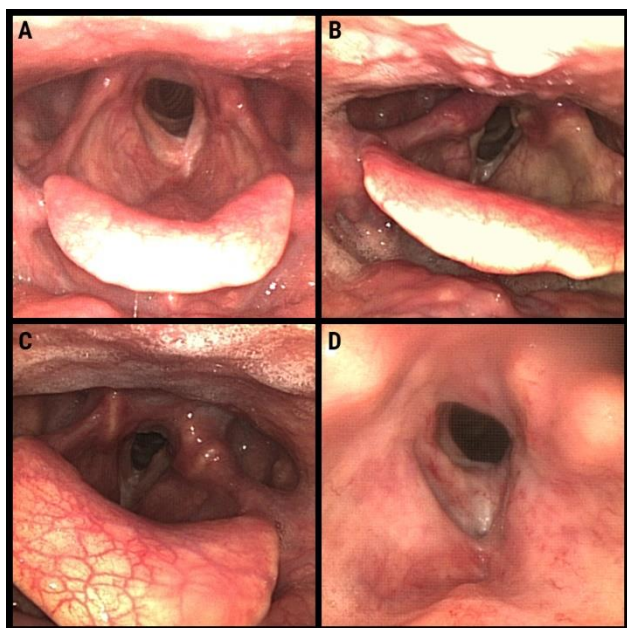
(11.1 %) zbog novog primarnog tumora, dok je ostalih 6 bolesnika preminulo zbog drugih uzroka (Tablica 3).



Slika 2. Ukupno preživljenje
Figure 2 Overall survival



Slika 3. Preživljenje bez bolesti
Figure 3 Disease free survival



Slika 4. Fibervideoendoskopski nalaz grkljana nakon frontolateralne laringektomije (A – 15 godina nakon liječenja T1b tumora, B – 16 godina nakon liječenja T2

tumora, C – 14 godina nakon liječenja T2 tumora, D – 9 godina nakon liječenja T2 tumora)

Figure 4 Fibervideoendoscopic view of the larynx after frontolateral laryngectomy (A – 15 years after treatment of T1b tumor, B – 16 years after treatment of T2 tumor, C – 14 years after treatment of T2 tumor, D – 9 years after treatment of T2 tumor)

Tablica 3. Onkološki ishod bolesnika
Table 3 Oncological outcome of patients

Onkološki ishod <i>Oncological outcome</i>	Broj bolesnika (%) <i>Number of patients</i>
Preživljenje <i>Survival</i>	45 (100)
Živi/Alive	34 (75,6)
Preminuli/Dead	11 (24,4)
Uzrok smrti <i>Cause of death</i>	
Primarni tumor grkljana <i>Primary throat tumor</i>	0 (0)
Novi primarni tumor <i>New primary tumor</i>	5 (11,1)
Ostali uzroci <i>Other causes</i>	6 (13,3)
Recidiv /Relapse	
Lokalni/Local	2 (4,4)
Regionalni/Regional	1 (2,2)
Udaljeni/Removed	0 (0)
Novi primarni tumor <i>New primary tumor</i>	
Ne/No	13 (28,9)
Da/Yes	32 (71,1)

Rasprava

Sva tri modaliteta liječenja (radioterapija, transoralna laserska kirurgija, te parcijalne laringektomije) pokazuju značajnu uspješnost u liječenju glotičkih tumora ranih stadija.^{1,4,5,8}

Laser je postao popularan radi zadovoljavajućih onkoloških i funkcionalnih ishoda, uz niz drugih prednosti u odnosu na otvorene zahvate. Transoralna laserska resekcija u idealnim uvjetima omogućuje adekvatan pristup tumoru, uz dobru vizualizaciju i preciznost u odstranjenju, uz istovremeno postizanje hemostaze. Ovisno o pojavi recidiva ili novog tumora, mogući su i ponovljeni operativni zahvati. Upotrebom lasera obično nije potrebna privremena traheostoma što utječe na psihičko zadovoljstvo bolesnika, a sam boravak u bolnici znatno je kraći.⁹ S

druge strane veliki nedostatak je otežana patohistološka analiza resekcijskih rubova.¹⁰ Nadalje, laser se ne koristi u slučajevima kada se izravnom laringoskopijom ne može u potpunosti prikazati lezija.

U pre-laserskoj eri frontolateralne laringektomije pružale su optimalno rješenje za tumore koji su zahvaćali prednju komisuru. Naime, prednja komisura predstavlja slabu točku pri širenju tumora jer ovdje Broylesov ligament inserira u štitnu hrskavicu. Nedostatak perihondrija na mjestu insercije odgovoran je za nesmetan put tumora prema hrskavici.¹¹ Frontolateralnom laringektomijom tumor se relativno jasno vizualizira, te ekscidira pod kontrolom oka, a status rubova preparata lakše se procjenjuje. Nadalje, ovo može biti jedina kirurška opcija u slabije razvijenim zemljama ili centrima gdje uređaji poput lasera nisu dostupni. Nedostaci u usporedbi s laserskom resekcijom svode se na češću potrebu za privremenom traheostomom, što produljuje duljinu hospitalizacije, a i komplikacije su učestalije.

Radioterapija (RT) u odnosu na kirurške tehnike pruža slične onkološke rezultate kod glotičkih tumora ranih stadija, te je stoga u većini zapadnih zemalja ovo prva linija liječenja. Duljina trajanja liječenja u vremenskom intervalu od 6 do 8 tjedana, kserostomija, moguća oštećenja sluznice, uz iradijacijski otok, te otežano i bolno gutanje, glavni su nedostaci ovog modaliteta liječenja.^{12,13} Praćenje bolesnika i vizualizacija recidiva otežana je uslijed protražiranog edema.

Naše istraživanje pokazuje zadovoljavajući onkološki ishod, gdje praktički niti jedan bolesnik nije preminuo od osnovne bolesti, a samo su 3 bolesnika razvila recidiv bolesti, te nijedan bolesnik nije zahtijevao totalnu laringektomiju. Poznato je da se karcinomi ranog stadija liječe jednim modalitetom liječenja, bilo kirurškim zahvatom ili radioterapijom³. U našem slučaju, 33,3% (15 bolesnika) liječeno je nakon kirurškog zahvata adjuvantnom radioterapijom, što može objasniti uspješnost preživljenja i bolje kontrole bolesti. To je ujedno i nedostatak studije, jer je kod određene skupine bolesnika u prvoj liniji liječenja iskorišten dodatni modalitet koji se inače čuva kao "salvage" opcija. Dakle, uspoređujući onkološki ishod naše studije s onima iz literature¹⁴⁻¹⁶ prema kojima je sveukupno preživljenje za glotičke karcinome ranog stadija od 80 do 100 % dobivaju se nešto bolji rezultati. To se posebno očituje u T2 tumorima (petogodišnje DSS 100%, OS 94,4% i DFS 88,9%), ali mogući uzrok je višemodalitetno liječenje u 50% bolesnika s T2 tumorom. Relativno su zadovoljavajući i literaturni podaci o sveukupnom

preživljenju bolesnika s T2 glotičkim karcinomom, pa Pedregal-Mallo navodi petogodišnji DSS 95%, a OS 83%.¹⁷ U studiji Junga i suradnika uspoređeni su različiti modaliteti liječenja, pa je petogodišnji OS za radioterapiju 69%, za kemoradioterapiju (CRT) 73%, a za kirurgiju (nepoznato koji tip kirurgije) 53%, dok je petogodišnji DFS za RT 55%, za CRT 80%, a za kirurgiju 50%.¹⁸ Hendriksma navodi petogodišnji OS 63,7%, DSS 86%, a u čak 29,8% bolesnika došlo je do pojave lokalnog recidiva kod bolesnika koji su liječeni radioterapijom.¹⁹

Uspoređujući funkcionalne ishode našeg istraživanja s onima iz literature, posebice pri usporedbi glasa nakon liječenja radioterapijom ili laserskom kirurgijom, dobili smo lošije rezultate. Ukupni GRBAS score u našoj studiji iznosi 6,2 dok je VHI score 37,6. Mehel i suradnici su uspoređivali glas nakon provedene radioterapije i transoralne kordektomije te je ukupni GRBAS score iznosio 5.05 ± 0.495 u RT grupi i 5.22 ± 0.552 u kirurškoj grupi dok je ukupni VHI (korišten je VHI 10) 10.95 u RT grupi, a 12.94 kod kirurški tretiranih bolesnika.²⁰ Laoufi navodi ukupni VHI 13,4 u RT grupi, a 30 u grupi bolesnika tretiranih laserom.²¹ Ipak, razlog nešto nižih vrijednosti treba pripisati većem broju bolesnika svrstanih u T1a klasifikaciju kod kojih je znatno manji opseg resekcije, kao i posljedični ožiljak, što rezultira boljim glasom. Mamgani i suradnici analizirali su glas pri primjeni radioterapije kod ranih glotičkih karcinoma, pa je na kraju radioterapije ukupni VHI score iznosio 52,2, dok se u daljnjem tijeku kvaliteta glasa poboljšavala, da bi nakon 4 godine po provedenoj terapiji ukupni VHI iznosio 18.²² Uspoređujući rezultate perceptivne analize glasa drugih studija, poput studije Stanikovae i suradnika gdje su evaluirali glas nakon laserske kordektomije i dobili vrijednosti jitter-a od 6,3%, shimmer-a od 21,25% s maksimalnim vremenom fonacije od 11,7 sekundi, zaključujemo da su naši rezultati manje zadovoljavajući (jitter 10,8 %, shimmer 31,4% i maksimalno vrijeme fonacije od 9 sekundi).²³ Moguće objašnjenje "lošijem" glasu u našoj studiji pripisujemo otvorenoj kirurškoj tehnici za koju se zna da sa sobom nosi takav ishod, te višemodalitetnom liječenju u određenoj skupini bolesnika. Ipak, treba napomenuti i da bolesnici uključeni u ovu studiju pokazuju znatno veće subjektivno zadovoljstvo glasom (VHI) nego što to metode evaluacije glasa (GRBAS, perceptivna akustička analiza) pokazuju.

Zaključno možemo reći da frontolateralna laringektomija ipak treba biti alternativna kirurška opcija sačuvana za one slučajeve kada laserska kirurgija nije moguća. Iako omogućuje odlične

onkološke rezultate, isti mogu biti postignuti s manje invazivnim modalitetima liječenja, uz znatno bolje funkcionalne ishode, što se prvenstveno odnosi na kvalitetu glasa. Ograničenja ove studije, uz ranije navedene, su sva ona koja nalazimo u retrospektivnim istraživanjima uključujući i mali broj ispitanika.

Literatura

1. Megwalu UC, Panossian H. Survival Outcomes in Early Stage Laryngeal Cancer. *Anticancer Res.* 2016;36:2903-7.
2. Jadeed R, Westhofen M. Outcomes of frontolateral vertical partial laryngectomy in T1b glottic carcinomas. *Acta Otolaryngol.* 2021;141:99-105.
3. National Comprehensive Cancer Networks. Head and Neck Cancers. Dostupno na adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. Datum pristupa: 20.02.2022
4. Feng Y, Wang B, Wen S. Laser surgery versus radiotherapy for T1-T2N0 glottic cancer: a meta-analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2011;73:336-342.
5. Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA, Gilbert RW. Head and Neck Cancer Disease Site Group. Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: a systematic review. *Head Neck.* 2014;36:1807-1819.
6. Maržić D, Marijić B, Braut T, et al. IMP3 Protein Overexpression Is Linked to Unfavorable Outcome in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2021;13:4306.
7. Fiorella R, Di Nicola V, Mangiatordi F, Fiorella ML. Indications for frontolateral laryngectomy and prognostic factors of failure. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256:423-425.
8. Pakkanen P, Irjala H, Ilmarinen T, et al. Survival and Larynx Preservation in Early Glottic Cancer: A Randomized Trial Comparing Laser Surgery and Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;113:96-100.
9. Cohen JT, Goldman T, Paker M, Fridman E. Assessment of Early Stage Glottic Cancer Depth of Resection After Transoral Laser Cordectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;166:901-906.
10. Piazza C, Paderno A, Grazioli P, et al. Laryngeal exposure and margin status in glottic cancer treated by transoral laser microsurgery. *Laryngoscope.* 2018;128:1146-1151.
11. Wang CC, Lin WJ, Wang JJ, Chen CC, Liang KL, Huang YJ. Transoral Robotic Surgery for Early-T Stage Glottic Cancer Involving the Anterior Commissure-News and Update. *Front Oncol.* 2022;12:755400.
12. Warner L, Lee K, Homer JJ. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T2 glottic squamous cell carcinoma; a systematic review of local control outcomes. *Clin Otolaryngol* 2017;42:629–36.
13. Huang G, Luo M, Zhang J, Liu H. The voice quality after laser surgery versus radiotherapy of T1a glottic carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;10:2403–10.
14. Liu CH, Chien PJ, Hung LT, et al. Long-term Oncologic Results and Voice Outcomes in Patients With Glottic Cancer After Modified Type III Cordectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022; 167:839-845.
15. de Carvalho GB, Kohler HF, de Mello JBH, et al. Organ preservation and oncological outcomes in early laryngeal cancer: a propensity score-based study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2021;41:317-326.
16. Elicin O, Giger R. Comparison of Current Surgical and Non-Surgical Treatment Strategies for Early and Locally Advanced Stage Glottic Laryngeal Cancer and Their Outcome. *Cancers (Basel).* 2020;12:732.
17. Pedregal-Mallo D, Sánchez Canteli M, López F, Álvarez-Marcos C, Llorente JL, Rodrigo JP. Oncological and functional outcomes of transoral laser surgery for laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275:2071-2077.
18. Jung EK, Jin SM, Kim JG, et al. Comparison of long-term treatment outcomes of T2N0M0 laryngeal squamous cell carcinoma using different treatment methods. *Oncol Lett.* 2020;20:921-930.
19. Hendriksma M, van Ruler MAPV, Verbist BM, et al. Survival and Prognostic Factors for Outcome after Radiotherapy for T2 Glottic Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2019;11:1319.
20. Mehel DM, Özgür A, Şahin N, et al. Voice Quality After Radiotherapy and Cordectomy in Early-Stage Glottic Carcinomas. *Ear Nose Throat J.* 2021;100:NP173-NP176.
21. Laoufi S, Mirghani H, Janot F, Hartl DM. Voice quality after treatment of T1a glottic cancer. *Laryngoscope.* 2014;124:1398-1401.
22. Al-Mamgani A, van Rooij PH, Woutersen DP, et al. Radiotherapy for T1-2N0 glottic cancer: a multivariate analysis of predictive factors for the long-term outcome in 1050 patients and a prospective assessment of quality of life and voice handicap index in a subset of 233 patients. *Clin Otolaryngol.* 2013;38:306-312.
23. Staníková L, Zeleník K, Formánek M, et al. Evolution of voice after transoral laser cordectomy for precancerous lesions and early glottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(8):2899-2906.

Connection between glycemic variability obtained using the uniGluko system and the quality of life people with type 1 diabetes

Povezanost varijabilnosti glikemije dobivene pomoću uniGluko sustava i kvalitete života osoba sa šećernom bolešću tipa 1

Marija Barišić, Silvija Canecki - Varžić, Štefica Mikšić, Antonija Matić, Daria Sladić Rimac, Aleksandar Včev*

Summary

Research has shown that glycemic variability increases the risk of the development of acute and chronic complications with diabetes. Accordingly, the assessment of glycemic variability is of great importance to determine the quality of life for people suffering from diabetes.

Objective: To examine the connection between glycemic variability and the quality of life for people with type 1 diabetes who use self-monitoring blood glucose devices.

Respondents and methods: 42 respondents participated in the research with an average age of 39.6, who are treated with intensified insulin therapy. For the purpose of glycemic variability assessment, an innovative uniGluko system is used, which enables the display of glycemia in a unique graphic interface in the form of numeric values within the last three months from which a glycemic variability index was calculated as well as a general information survey, a survey on the quality of life from the World Health Organization (WHOQOL – BREF) and a short questionnaire regarding illness perception (Brief – IPQ).

Results: By usage of standard deviation as a glycemic variability measure, statistically significant results have been obtained and they demonstrate that lower glycemic variability is connected to better quality of life ($rs=-0.4571$; $p=0.0023$), higher satisfaction with health ($rs=-0.3186$; $p=0.0398$) and reduced impact of disease on emotional life ($rs=0.4097$; $p=0.0071$). Lower glucose variability implies reduced impact of disease on everyday life ($rs=0.3091$; $p=0.0464$), reduced incidence of symptoms ($rs=0.3441$; $p=0.0255$), and patients' sense that they have more control over disease ($rs=-0.5185$; $p=0.0004$).

Conclusion: The glycemic variability has a negative impact on life quality and health of patients with diabetes type 1.

Key words: diabetes mellitus, glycemic variability, quality of life

Novelty statement: This scientific paper which has for the first time dealt with the topic of glycemic variability and its impact on the quality of life for patients with type 1 diabetes in the Republic of Croatia. During this research, the innovative uniGluko system has been used for acquisition of data about glycaemia self-monitoring using the self-monitoring glucose devices.

Sažetak

Istraživanja pokazuju da varijabilnost glikemije povećava rizik za razvitak akutnih i kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Shodno tome, procjena varijabilnosti glikemije od velikog je značaja za utvrđivanje kvalitete života oboljelih osoba.

*Health and veterinary high school „Dr.Andrija Štampar“, Vinkovci, Croatia (Marija Barišić, master of nursing); „Josip Juraj Strossmayer“ University of Osijek, Faculty of dental medicine and health Osijek, Croatia (Marija Barišić, master of nursing; Assist. prof. Štefica Mikšić, master of nursing; Daria Sladić Rimac, master of nursing; Aleksandar Včev, MD, PhD); University Hospital Centre Osijek, Croatia (Assist.prof. Silvija Canecki-Varžić, MD; Daria Sladić Rimac, master of nursing); „Josip Juraj Strossmayer“ University of Osijek, Faculty of medicine Osijek, Croatia (Assist.prof. Silvija Canecki-Varžić, MD); Osijek–Baranja County health care, Osijek, Croatia (Antonija Matić, MD)

Correspondence address / Adresa za dopisivanje: Marija Barišić, Crkvena 21, 31000 Osijek. E-mail: barisicmarija00@gmail.com

Received/Primljeno 2021-01-17; Revised/Ispravljeno 2022-05-19; Accepted/Prihvaćeno 2022-06-01

Cilj: Ispitati povezanost varijabilnosti glikemije i kvalitete života osoba sa šećernom bolešću tipa 1 koji mjere glukozu u krvi samomjeračima.

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovalo 42 ispitanika prosječne starosti od 39,6 godina koji se liječe intenziviranom inzulinskom terapijom. U svrhu procjene varijabilnosti glikemije korišten je inovativni uniGluko sustav koji omogućuje prikaz glikemije u jedinstvenom grafičkom sučelju i u obliku numeričkih vrijednosti u posljednja tri mjeseca iz kojih se vršio izračun indeksa varijabilnosti glikemije. Korišten je upitnik općih podataka, upitnik kvalitete života Svjetske zdravstvene organizacije (WHOQOL- BREF) i Kratki upitnik percepcije bolesti (Brief- IPQ).

Rezultati: Uporabom standardne devijacije kao mjere varijabilnosti glikemije dobiveni su statistički značajni rezultati koji pokazuju da je niža varijabilnost glikemije povezana s osjećajem bolje kvalitete života ($rs=-0,4571$; $p=0,0023$) i većim zadovoljstvom svojim zdravljem ($rs=-0,3186$; $p=0,0398$) te osjećajem manjeg utjecaja bolesti na emocionalni život ($rs=0,4097$; $p=0,0071$). Sa smanjenjem varijabilnosti glikemije smanjuje se utjecaj bolesti na svakodnevni život ($rs=0,3091$; $p=0,0464$) i učestalost simptoma šećerne bolesti ($rs=0,3441$; $p=0,0255$) te je veći osjećaj kontrole nad bolešću ($rs=-0,5185$; $p=0,0004$).

Zaključak: Varijabilnost glikemije ima nepovoljan učinak na kvalitetu života i zdravlja osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 1.

Ključne riječi: šećerna bolest, varijabilnost glikemije, kvaliteta života

Doprinos provedenog istraživanja: Znanstveni rad koji je po prvi put obradio temu varijabilnosti glikemije i utjecaja na kvalitetu života bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 u Republici Hrvatskoj. U sklopu istraživanja korišten je inovativni uniGluko sustav za prikupljanje rezultata samokontrole glikemije mjerene samomjeračima glukoze.

Med Jad 2022;52(3):179-188

Introduction

Glycemic variability is the main indicator of tendency towards hyperglycemia and hypoglycemia, and it increases the risk of complications connected to diabetes.¹ People with diabetes are coping with the challenge of maintaining glycaemia within target values, that is, decreasing glycemic variability.² Most people suffering from diabetes are interested in which ways they may successfully increase care and improve self-control of the disease. Numerous parameters assess the regularity of diabetes; however, they do not offer any insight into the daily movements of glycemia during a specific time.

Glycosylated hemoglobin (HbA1c) is an important parameter to get an insight of diabetes regulation within the previous three months.³ Maintenance of HbA1c within the target values prevents the development and progression of chronic complications of diabetes.⁴ The test results show the average concentration of plasma glucose, but they do not show variability. This means that two persons, one with stable concentration of plasma glucose and one with extremely high or low glycemic values, can have the same HbA1c values. HbA1c is not the only criteria to evaluate the diabetes regulation. Self-monitoring of glucose levels on everyday basis is a key component in diabetes regulation⁵, and it is done in order to adjust the dosage of insulin therapy, to reduce the risk of hypoglycemic episodes and to reach the HbA1c target value.⁴ The usual method of capillary blood glucose self-testing consists of

pricking the fingertip with the needle in order to sample the blood drops, and of applying the drops to the testing strip inserted into the self-monitoring glucose device, which shows the plasma glucose value in just a few seconds.⁶

For a better insight into the regulation of diabetes, people with diabetes need to keep a diary of self-control, in which it is necessary to precisely take note of the data regarding measured values of plasma glucose levels, the date and time of measurement as well as the amount of medication the person takes. It is well-known that part it does not succeed in precisely keeping a diary of self-control⁷ satisfactorily, so the information which these diaries of self-control provide is not fully accurate, thus this does not fully help regarding control nor self-control of diabetes.

With the advancements in technology in the last twenty years, there have been more possibilities to self-monitor glucose by using a sensor for continuous glucose monitoring (CGM). Continuous monitoring provides the most reliable and the most detailed insight of glycemic variation⁸, and represents the gold standard.⁹ The glucose level can be continuously read on a specific receiver, smartphone or smartwatch (rt CGM), or intermittently by scanning (isCGM), if the patient requests so.⁴ Besides the absence of discomfort and pain, CGM also enables an insight into daily glucose levels in the organism and the dynamic of its changes.⁵ The recorded daily values during a longer period give an insight into glycemic parameters of diabetes regulation.

In the Republic of Croatia, Regulation Amending and Supplementing Regulation on Orthopaedic and Other Aids entered into force on 16 August 2018, by which new aids have been included in the list of aids of the Croatian Health Insurance Fund: a device for scanning the glucose level in interstitial fluid with the additional option of measuring glucose and ketones in blood, of protected name 'FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System - Reader', sensor for measuring glucose in interstitial fluid (FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System - Sensor), of the manufacturer Abbott Diabetes Care Limited, and transmitter and sensor for continuous glucose measuring. Right to aid 'Libre', by printed approval on aids of Fund, exercise children from age 4 to 18, pregnant women, blind people, patients with diabetes type 1 and patients on intensive insulin therapy (four or more doses of insulin or insulin pump), with proved hypoglycaemia in hospital conditions. Before the entry into force of this Regulation, the uniGluko system was used to get an insight into glycemia movements and to establish glycemic variability.¹⁰

Therefore, this study examines the glucovariability of patients who use self-monitoring blood glucose devices.

Despite the development and the benefits of technology, the so-called "human factor" also has a significant impact in diabetes regulation. This is supported by the results of the survey which was conducted across 1503 type 1 diabetics. The results have shown that, according to the patients, there are some obstacles with accepting the new technologies, that is, the "annoyance" for having to carry the device (40 %), and the fact that the device has to be attached to the body (35 %). The younger examinees and those with a shorter duration of illness have expressed more attitudes that are negative about the new technologies.¹¹

The Faculty of Electrical Engineering and Computing (FER) and Vuk Vrhovac University Clinic have started a pilot project System for the control and management of diabetes on a national level, uniGluko™. The aim of the project was to enable a simple and reliable method for data entry regarding the measured values of glucose in the blood through reading the glucometer memory into a unique system, available to all doctors and their offices. All that is necessary is one device in which it is possible to read the memory from any glucometer which has been approved for use in the Republic of Croatia as well as numerically and graphically present glycemic movement within the last three months.¹²

The aim of this survey is to examine the connection of glycemic variability and life quality of

type 1 diabetics who are given the intensive insulin therapy, and who use self-monitoring blood glucose devices.

Respondents and methods

Respondents

The survey includes persons over the age of 18 who suffer from type 1 diabetes for at least a year, who are given the intensive insulin injection therapy, and who have cognitive and psychomotor abilities necessary to complete a questionnaire. They were sampled from the general population of patients treated in the Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Osijek Clinical Hospital, using random selection, who met inclusion and exclusion criteria, during the 3-month medical examinations, from September to November 2017. There were 47 examinees. According to the included criteria, 42 examinees participated in the research. The respondents were notified of the research aim and confirmed their written consent of participation in the research with their signatures.

The research was carried out in accordance with ethical principles and human rights.

Written consent was also obtained from the Ethics Committee in J.J. Strossmayer University in Osijek, Medical Faculty Osijek (class: 602-04/17-08/12, number: 2158-61-07-17-169), the Committee for ethical and class issues for healthcare medical nurses-technicians, Osijek Clinical Hospital (number: R1-11681-6/2017). The research was carried out in accordance with the ethical principles of the Helsinki Declaration.

Methods

The following instruments were used in the conducted research:

- **uniGluko system** – in order to collect information regarding plasma glucose values obtained through self-control, the uniGluko system was used, which enables memory reading of all self-monitoring blood glucose devices which satisfy the prescribed ISO standards for the Republic of Croatia as well as present glycemia in a unique graphic interface in the form of numeric values. Glycemia is graphically presented and numerically read by data collected in the last three months, regarding the number of measurements, average measurement value (mmol/L), minimal measurement values (mmol/L), maximum measurement values (mmol/L), the average number of daily measurements, number of days

without measurement, standard deviation (mmol/L). The graphic presentation gives information regarding glycemia which is below target values, above target and within target values, expressed in percentages. The main features of the innovative uniGluko system are readings of all leading self-monitoring blood glucose devices whose memory data is extracted automatically and transferred safely through the internet in a certified application, CHIS (Central Health Information System) with preserved data integrity.¹² 34 660 individual measurements were statistically processed in the last 3 months among 42 respondents, from which a glycemic variability index was calculated.

In the Republic of Croatia, insured diabetics have the right to a set for quick blood sugar monitoring (self-monitoring blood glucose device, lancing device, test strips, lancets)¹³ with the right to choose the manufacturer. For that reason, various self-monitoring blood glucose devices that have been licenced and approved for usage in the Republic of Croatia were observed during this research.

The uniGluko device did not read data from self-monitoring devices with invalid date and time, but rather only from those with correct settings.

- **A short questionnaire on illness perception - Brief- IPQ** (The Brief Illness Perception Questionnaire), intended for the evaluation of illness perception, was developed in 2006, and the authors are Broadbent, Petrie, Main, and Weinman. It consists of nine questions. Each answer apart from the last (open type) is evaluated on a linear scale, the Thurstone scale, with 0-10 defined endpoints (0 = the most positive), 10 = the most negative). The first five questions examine the cognitive perception of illness (influence, duration, personal illness control, therapy control, symptoms). The sixth question (concern) and the eighth (emotions) examine the emotional perception of the illness. The seventh question (understanding) examines the understanding of the illness. The ninth question (causes) examines the causes of the illness which the respondent considers having caused the illness. Each question represents one dimension of the illness experience. The result of each dimension is the answer the respondent circled.¹⁵

- **The questionnaire regarding the quality of life by the World Health Organization - WHOQOL-BREF** (World Health Organization Quality of Life-Brief), the shortened version of the questionnaire is WHOQOL- 100. It is intended for the examination of the quality of life. It consists of 26 questions. The answers to each question are given on the Likert scale from 1-5. The results are obtained through a combination of answers to 24 questions

which are classified into four domains: physical health, psychological health, social relationships, and environment. The result within each domain is expressed as an average answer.¹⁴

- **General information questionnaire:** contains gender information, age as well as information regarding the year of diabetes diagnosis, current therapy, accompanying therapy, the appearance of chronic complications, the presence of risk factors, hypoglycemia as well as information regarding physical mass, height, body mass index (BMI) and blood pressure.

Statistical methods

All gathered categorical data is represented by absolute and relative frequencies, while numerical data is described as the arithmetic mean and standard deviation (SD) and median as well as interquartile range. the Chi-square test is used For the comparison of categorical data among independent groups, and, when necessary, the Fisher exact test, while the Spearman correlation test is used for testing correlations between numerical and measured values and grade on the Likert scale.¹⁶

In this survey, the glycemic variability is evaluated according to data from glycaemia self-monitoring devices, by calculating standard deviations (SD).

Statistical analysis was done using MedCalc program software (version 14.12.0, MedCalc Software bvba) and R (version 4.1.2.), with the selected level of statistical significance $\alpha=0.05$, while all the P values were on both sides.

Results

Forty-two respondents participated in the research with an average age of 39.6 ± 14.3 years (arithmetic mean \pm standard deviation) ranging from 20 to 63 years of age. According to gender, there were 18 (42.9%) male respondents and 24 (57.1%) female respondents. All respondents in the sample had type 1 diabetes. Current therapy includes insulin for all respondents. Among chronic complications, microvascular complications dominate with the highest percentage of respondents, 14 (33.3%) had ocular complications. The arithmetic mean HbA1c-a for all respondents amounted to 7.7%, that is the median HbA1c-a totaled 7.6%. Hypoglycemic episodes were present in 41 respondents (97.6%), of which 27 (65.9%) had symptomatic episodes, three (7.3%) had asymptomatic episodes, while 11 (26.8%) respondents had both symptomatic and asymptomatic episodes.

The average plasma glucose value, as well as standard deviation as glycemic variability measure, has been compared with the statements on life quality and satisfaction with health, and statistically significant correlation has been established: lower plasma glucose implies more satisfaction with life quality ($r_s=-0.3209$; $p=0.0383$), and health ($r_s=-0.3318$; $p=0.0318$). Lower plasma glucose variability implies more satisfaction with life quality ($r_s=-0.4571$; $p=0.0023$), and health ($r_s=-0.3186$; $p=0.0398$). *Table 1* shows a statistically significant positive correlation for medical treatment necessity, while the sense of security and total intensity of experiencing have been determined for a negative statistically significant correlation.

In addition, average plasma glucose value has been compared with variables that measure the intensity of experiencing certain things. The results show that only one out of eight statements showed a statistically significant correlation: medical treatment necessity. Higher value of glucose in blood implies more necessity for medical treatment ($r_s=0.4097$; $p=0.0071$). The average plasma glucose value (*Table 2*), as well as standard deviation as glycemic variability measure (*Table 3*), has been compared with the statements on the examinees' capability to

perform certain actions. All correlations are of negative value, which demonstrates that the capability to perform certain activities reduces with the increase of average plasma glucose and by increase of plasma glucose variability, and vice versa.

Table 4 shows only one statistically significant negative correlation concerning satisfaction upon performing everyday activities. Lower plasma glucose variability implies more satisfaction upon performing everyday activities.

The average plasma glucose value was compared to questions relating to examinees' satisfaction. No statistically significant correlations have been determined, which shows that there is no connection between plasma glucose and satisfaction.

The average plasma glucose value, as well as standard deviation, was compared to questions relating to the perception of the disease. The results have shown that an increase of the average plasma glucose value (*Table 5*) and an increase of the glycemic variability (*Table 6*) implies more impact of diabetes on everyday life, as well as a higher incidence of disease symptoms and an impact of the disease on emotional life. In addition, higher glucose value implies less control over the disease.

Table 1 Testing the significance of the relationship between the standard deviation of plasma glucose and the intensity of experiencing certain things

Tablica 1. Testiranje značajnosti veze između standardne devijacije glukoze u plazmi i intenziteta doživljaja određenih stvari

Statement (T10 to T16) & Standard deviation of glucose <i>Izjava (T10 do T16) & Standardna devijacija glukoze</i>	Spearman R	p- value
Prevention of carrying out duties due to pain (T10) <i>Sprječavanje izvršavanja obaveza zbog bolova (T10)</i>	0.2027	0.1979
Necessity of medical treatment (T11) <i>Nužnost medicinskog tretmana (T11)</i>	0.4657	0.0019
Enjoying life (T12) <i>Uživanje u životu (T12)</i>	-0.1228	0.4384
Feeling that your life has meaning (T13) <i>Osjećaj da Vaš život ima smisla (T13)</i>	-0.1424	0.3683
Ability to concentrate (T14) <i>Sposobnost koncentracije (T14)</i>	-0.2463	0.1158
Feeling of security (T15) <i>Osjećaj sigurnosti (T15)</i>	-0.3244	0.0361
How healthy is your environment (T16) <i>Koliko je zdrav okoliš (T16)</i>	-0.0258	0.8711
Total intensity* <i>Intenzitet ukupno*</i>	-0.4179	0.0059

*The total of all scores for statements T10 to T16

*zbroj svih ocjena za izjave T10 do T16

Table 2 Testing the significance of the relationship between the average value of plasma glucose and the ability of the respondent to do certain things

Tablica 2. Testiranje značajnosti veze između prosječne vrijednosti glukoze u plazmi i sposobnosti ispitanika za obavljanje određenih stvari

Statement (T17 to T22) & Average value of glucose <i>Izjava (T17 do T22) & Prosječna vrijednost glukoze</i>	Spearman R	p- value
Sufficient amount of energy for daily life (T17) <i>Dovoljna količina energije za svakidašnji život (T17)</i>	-0.376	0.0141
Acceptance of physical appearance (T18) <i>Prihvatanje tjelesnog izgleda (T18)</i>	-0.2093	0.1834
Sufficient amount of money for satisfying needs (T19) <i>Dovoljna količina novca za zadovoljavanje potreba (T19)</i>	-0.1292	0.4148
Availability of information necessary for daily life (T20) <i>Dostupnost informacija potrebnih za svakodnevni život (T20)</i>	-0.1767	0.2628
Opportunities for recreation (T21) <i>Prilike za rekreaciju (T21)</i>	-0.2679	0.0863
Ability to move (T22) <i>Sposobnost kretanja (T22)</i>	-0.2162	0.169
Total ability* <i>Sposobnost ukupno*</i>	-0.4156	0.0062

*The total of all scores for statements T17 to T22

*zbroj svih ocjena za izjave T17 do T22

Table 3 Testing the significance of the relationship between the standard deviation of plasma glucose and the ability of the respondent to do certain thing

Tablica 3. Testiranje značajnosti veze između standardne devijacije vrijednosti glukoze u plazmi i sposobnosti ispitanika za obavljanje određenih stvari

Statement (T17 to T22) & Standard deviation of glucose <i>Izjava (T17 do T22) & Standardna devijacija glukoze</i>	Spearman R	p- value
Sufficient amount of energy for daily life (T17) <i>Dovoljna količina energije za svakidašnji život (T17)</i>	-0.292	0.0606
Acceptance of physical appearance (T18) <i>Prihvatanje tjelesnog izgleda (T18)</i>	-0.1656	0.2947
Sufficient amount of money for satisfying needs (T19) <i>Dovoljna količina novca za zadovoljavanje potreba (T19)</i>	-0.1967	0.2118
Availability of information necessary for daily life (T20) <i>Dostupnost informacija potrebnih za svakodnevni život (T20)</i>	-0.3221	0.0375
Opportunities for recreation (T21) <i>Prilike za rekreaciju (T21)</i>	-0.4295	0.0045
Ability to move (T22) <i>Sposobnost kretanja (T22)</i>	-0.2346	0.1349
Total ability* <i>Sposobnost ukupno*</i>	-0.4921	0.009

*The total of all scores for statements T17 to T22

*zbroj svih ocjena za izjave T17 do T22

Table 4 Testing the significance of the relationship between the standard deviation of plasma glucose and the satisfaction of the respondent

Tablica 4. Testiranje značajnosti veze između standardne vrijednosti glukoze u plazmi i zadovoljstva ispitanika

Statement (T23 to T31) & Average value of glucose <i>Izjava (T23 do T31) & Prosječna vrijednost glukoze</i>	Spearman R	p- value
Sleep satisfaction (T23) <i>Zadovoljstvo spavanjem (T23)</i>	-0.2261	0.15
Satisfaction with the ability to perform daily activities (T24) <i>Zadovoljstvo sposobnostima obavljanja svakodnevnih aktivnosti (T24)</i>	-0.3668	0.0169
Satisfaction with personal relationships (T25) <i>Zadovoljstvo osobnim odnosima (T25)</i>	-0.1411	0.3727
Self-satisfaction (T26) <i>Zadovoljstvo samim sobom (T26)</i>	-0.1518	0.3373
Satisfaction with personal qualities (T27) <i>Zadovoljstvo osobnim kvalitetama (T27)</i>	-0.1719	0.2763
Satisfaction with sex life (T28) <i>Zadovoljstvo seksualnim životom (T28)</i>	0.0659	0.6781
Satisfaction with the support of friends (T29) <i>Zadovoljstvo podrškom prijatelja (T29)</i>	-0.0207	0.8963
Satisfaction with living space conditions (T30) <i>Zadovoljstvo uvjetima stambenog prostora (T30)</i>	0.1138	0.4728
Satisfaction with the availability of medical services (T31) <i>Zadovoljstvo dostupnošću medicinskih usluga (T31)</i>	-0.0219	0.8904
Total satisfaction* <i>Zadovoljstvo ukupno*</i>	-0.1424	0.3683

* The total of all scores for statements T23 to T31

* zbroj svih ocjena za izjave T23 do T31

Table 5 Testing the significance of the relationship between average plasma glucose and illness perception

Tablica 5. Testiranje značajnosti veze između prosječne glukoze u plazmi i percepcije bolesti

Statement (T1 to T7) & Average glucose value <i>Izjava (T1 do T7) & Prosječna vrijednost glukoze</i>	Spearman R	p- value
Influence of diabetes on daily life (T1) <i>Utjecaj DM na svakodnevni život (T1)</i>	0.4223	0.0054
Control over diabetes (T2) <i>Kontrola nad šećernom bolešću (T2)</i>	-0.4539	0.0025
How much treatment assists against illness (T3) <i>Koliko Vam liječenje pomaže u bolesti (T3)</i>	-0.1024	0.5189
Frequency of diabetic symptoms (T4) <i>Učestalost simptoma šećerne bolesti (T4)</i>	0.3591	0.0195
Concern over diabetes (T5) <i>Zabrinutost zbog šećerne bolesti (T5)</i>	0.213	0.1755
Knowledge about diabetes (T6) <i>Poznavanje šećerne bolesti (T6)</i>	0.066	0.678
Influence of diabetes on emotional life (T7) <i>Utjecaj DM na emocionalni život (T7)</i>	0.3287	0.0336

Table 6 Testing the significance of the relationship between the standard deviation of plasma glucose values and illness perception

Tablica 6. Testiranje značajnosti veze između standardne devijacije vrijednosti glukoze u plazmi i percepcije bolesti

Statement (T1 to T7) & Standard deviation of glucose <i>Izjava (T1 do T7) & standardna devijacija glukoze</i>	Spearman R	p- value
Influence of diabetes on daily life (T1) <i>Utjecaj DM na svakodnevni život (T1)</i>	0.3091	0.0464
Control about diabetes (T2) <i>Kontrola nad šećernom bolešću (T2)</i>	-0.5185	0.0004
How much treatment assists against illness (T3) <i>Koliko Vam liječenje pomaže u bolesti (T3)</i>	-0.1352	0.3934
Frequency of diabetic symptoms (T4) <i>Učestalost simptoma šećerne bolesti (T4)</i>	0.3441	0.0255
Concern over diabetes (T5) <i>Zabrinutost zbog šećerne bolesti (T5)</i>	0.1017	0.5216
Knowledge about diabetes (T6) <i>Poznavanje šećerne bolesti (T6)</i>	0.1225	0.4395
Influence of diabetes on emotional life (T7) <i>Utjecaj DM na emocionalni život (T7)</i>	0.4097	0.0071

Discussion

People with diabetes cope with many difficulties daily, trying to coordinate illness control and the daily obligations in life. Patients must deal with their illness all day long and make numerous decisions to maintain the stability of their illness. Medication for the treatment of diabetes, such as insulin, can significantly positively affect their quality of life by decreasing the levels of plasma glucose, but also negatively have an effect by discomfort caused by the usage of injectable therapy, the complexity of the regime due to frequent and multiple daily doses as well as the possibility of hypoglycemic episodes appearing, that is, inappropriately low plasma glucose values or significant plasma glucose variations. The International Diabetes Federation (IDF) estimates that half of people with diabetes do not take adequate therapy, or the patients do not adhere to the prescribed therapy, that is, that therapy does not achieve desired results. 12% of the world's health expenses (673 billion dollars) go towards treating diabetes.¹⁷ The number of diabetics has increased from 108 million (year 1980) to 422 million (year 2014). The increase is more rapid in low-income and middle-income countries. In 2019, diabetes was a ninth death cause in the world with an average of 1.5 million deaths.¹⁸ As part of 2030 Agenda for Sustainable Development, the UN member states have set the following objectives: reduction of premature mortality from non-communicable diseases (NCD) - including diabetes - by a third, safe access to

essential medications at affordable prices, comprehensive health care.¹⁹ Life with diabetes is often difficult and commonly affects the patient's behavior, self-confidence, and satisfaction. In addition, there is continuous pressure on the necessity of achieving optimal long-term glycemic control, with the goal of decreasing the risk of developing long-term complications and improving the quality of life.²⁰ The World Health Organization offers the foundations for the implementation of the concept of quality of life connected to health, whereat the quality of life reflects the subjective perception of health. The increased frequency of chronic health conditions, which require long-term treatments and care, is the main cause for the development of the mentioned concept.²¹

In this research, the majority of patients were younger or middle-aged (39.6 ± 14.3 years). All respondents in the sample have type 1 diabetes and they were treated with insulin therapy in an intensified form, that is, four or five daily insulin applications. The average duration of diabetes amounted to 14.1 ± 11.2 years; thus, it was about patients with a longer duration of diabetes.

A smaller number of respondents had a confirmed development of chronic complications in this research, the most common complications were those of microvascular etiologies, diabetic polyneuropathy, and retinopathy. This result is satisfactory because it shows that most of our respondents are not coping with the development of chronic complications, which means that adhering to the general measure of

treatment, adequate pharmacological therapy, and regular self-control can prevent difficulties and raise the quality of life. Some studies have established that an increase in the duration of diabetes is connected to a decrease in the quality of life among the Finnish population regardless of the type of diabetes.²²

Concerning glycemic control the average value HbA1c-a amounted to $7.7 \pm 1.3\%$, with a total range of a minimal 5.0% to a maximum of 12.7%, hence with the majority of respondents glycemic control was not fully satisfactory. Regular tracking of glycemic control and adjustment of therapy according to the appropriate goal values HbA1c is a key demand of all modern diabetic guidelines as well as an indicator of high-quality healthcare in numerous national healthcare systems. Standardized, available, and high-quality analytical methodology, along with good knowledge of biological factors that can affect test findings, are crucial for the safe clinical application of HbA1c.²³

The majority of research shows that better glycemic control is connected with better quality of life, especially if the quality of life is evaluated with specific measures which include the patient's perception of symptoms until the lower levels of glycemia are not connected to a significant increase in stress in the patient. It seems that the benefits of good glycemic control have a bad side, research shows that they are, at least for most patients, a great burden.²⁴

The respondents in this research had relatively frequent hypoglycemic episodes, whether symptomatic or asymptomatic. The most common ones appeared as hypoglycemia throughout the day, both categories with a frequency of less than one time per week. The respondents assessed the quality of their life with a 4, health satisfaction with a 3 (graded as 1 – very bad to 5 – very good). In comparison with people without diabetes, the majority of the study reported a lower quality of life for people with diabetes, especially regarding physical functioning. However, people with diabetes indicate a higher quality of life than others who have many other chronic conditions (such as heart problems, epilepsy, arthritis, multiple sclerosis, strokes, and lung problems) in everyday functioning.²⁴

Research in the UK has shown that respondents with diabetes have a moderate or low quality of life. Factors that additionally contribute to a lower quality of life include lower level of education, lower income, older age, female gender, number of complications, number of comorbidities, and lower level of physical activity. Multiple analyses have shown that the level of physical activity is the only significant behavior that can encourage a better

quality of life after control of demographic and medical variables.²⁵

Glycemic variability

This examination has shown that glycemic variability is also one of the crucial factors that have an impact on different aspects of patient life quality.

In this examination, statistically significant results have been obtained and they demonstrate that lower glycemic variability is connected to better quality of life, higher satisfaction with health, and reduced impact of disease on emotional life. Lower glucose variability implies reduced impact of disease on everyday life, reduced incidence of symptoms, and patients' sense that they have more control over the disease.

Glucose control, glycemic variability, and risk for hypoglycemia are intimately related, and it is now evident that glycemic variability is important in both the physiology and pathophysiology of diabetes.²⁶ The survey from 2015 has shown significant connection of glycemic variability and life quality/satisfaction of type 1 diabetics.²⁷ It appears that the glycemic variability will become a parameter to optimally monitor glycaemia above the standard glycemic parameters, such as blood glucose and HbA1c.²⁸

The reduction of glycemic variability, and thus the life quality improvement of diabetics, can be achieved by applying certain interventions, including adequate education for people with diabetes and their families, introducing advisory programs intended for the relief of ability development to cope with this illness. In order for patients to have more access to health care, Sweden has introduced (besides the doctor appointments) the appointments with diabetes educator nurses.²⁹ The aim is also to improve patient quality as an extremely important and positive attitude in society towards this illness and support that society as a whole gives to these patients.

Conclusions

All of the examinees are long-lasting type 1 diabetics, and all of them are getting the intensive insulin injection therapy. Most of them did not control and regulate glycaemia in a satisfactory way, since the hypoglycemic episodes occurred relatively often. Glycemic variability expressed by standard deviation, has shown a significant connection with several components for the evaluation of the variability impact on the perception of illness, health and life quality.

Since the results of this survey have shown the negative impact of glycemic variability on life quality and health of patients with diabetes type 1, it is important to encourage diabetics to educate themselves, to accept new technologies, and to self-monitor. In future surveys, it is necessary to include more examinees and to conduct a questionnaire specific for diabetes.

References

- Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care* 2015; 38:1610-1614.
- McCall AL, Kovatchev BP. The median is not the only message: a clinician's perspective on mathematical analysis of glycemic variability and modeling in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:3-11.
- Vučić Lovrenčić M, Topić E. Hemoglobin A1c: Standardization of the "Gold Standard". *Biochem Med* 2006; 16:27.
- Sherwood JS, Russell SJ, Putman MS. New and Emerging Technologies in Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020; 49:667-78.
- Markowitz JT, Harrington KR, Laffel LMB. Technology to Optimize Pediatric Diabetes Management and Outcomes. *Curr Diab Rep* 2013; 13:877-85.
- Kokić S. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes. *Medix* 2009; 15:80-1.
- Prašek M. Self Control Diary – Challenges of New Technological Possibilities. IFMBE Proceedings, 5. European Conference of the IFMBE, Budapest, Hungary, September 2011; Ákos Jobbágy; Springer, Berlin, Heidelberg.
- Prašek M, Jakir A. Insulin Pumps and Continuous Blood Glucose Monitoring. *Medix* 2009; 15:170-74.
- Garg S, Zisser H, Schwartz S et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29:44-50.
- Croatian Health Insurance Fund. Regulation Amending and Supplementing Regulation on Orthopaedic and Other Aids. Official Gazette 2018 Available at: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_08_74_1540.html Date of access: 24th of April 2022.
- Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, Bensen R, Hood KK. Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets. *Diabetes Care* 2017; 40:181-7.
- Magjarević R, Drobnjak S, Celić L. New ICT System for Control and Management of Diabetes- uniGluko™. *Dijabetes Slatki život* 2015; 1:22.
- The complete overview of the rights to orthopaedic and other apparatus for diabetics at the expense of compulsory health insurance in the Republic of Croatia. Croatian Health Insurance Fund 2021 Available at: <https://hzzo.hr/novosti/cjeloviti-pregled-prava-na-ortopedska-i-druga-pomagala-obiljelih-od-dijabetesa-na-teret> Date of Access: 20th of October 2021.
- Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J. The brief illness perception questionnaire. *J Psychosom Res* 2006; 60:631-37.
- The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med* 1998; 28:551-58.
- Ivanković D, Božikov J, Kern J, i sur. Fundamentals of Statistical Analysis for Medics, 1.izd.; Zagreb: University of Zagreb, School of Medicine, Croatia, 1988.
- IDF Diabetes Atlas, 7.izd. Bruxelles, Belgija 2015.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:4-14.
- IDF Diabetes Atlas. 8. izd. Bruxelles, Belgija 2017.
- Burke SD, Sherr D, Lipman RD. Partnering with diabetes educators to improve patient outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7:45-53.
- Bullinger M, Quitmann J. Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16:137-45.
- Aalto AM, Uutela A, Aro AR. Health related quality of life among insulin-dependent diabetics: disease-related and psychosocial correlates. *Patient Educ Couns* 1997; 30:215-25.
- Lovrenčić MV, Duvnjak LS, Rahelić D. Hemoglobin A1c and the Quality of Diabetes Care. *Liječ vjesn* 2015; 137:292-96.
- Eiser C, Flynn M, Green E et al. Quality of life in young adults with type 1 diabetes in relation to demographic and disease variables. *Diabet Med* 1992; 9:375-78.
- Glasgow RE, Ruggiero L, Eakin EG, Dryfoss J, Chobanian L. Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:562-67.
- Kovatchev B, Cobelli C. Glucose variability: timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39:502-10.
- Ayano-Takahara S, Ikeda K, Fujimoto S et al. Glycemic variability is associated with quality of life and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:e1-2.
- Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J* 2015; 39:273-82.
- Sparring V, Nystrom L, Ostman J, Wahlstrom R, Burstrom K, Jonsson PM. Changing healthcare utilization patterns in diabetes mellitus: case-control studies 1 year and 8 years after diagnosis. *Diabet Med* 2012; 29:784-791.

Stavovi i znanje žena o samopregledu dojke

Attitudes and knowledge of women about breast self-examination

Zrinka Puharić, Laura Anić, Marija Čatipović, Filip Puharić*

Sažetak

Uvod: Mortalitet raka dojke nalazi se na trećem mjestu u zemljama Europske unije. Registar za rak u 2020. godini bilježi incidenciju od 120,3/100 000, dok je stopa smrtnosti 32,8/100 000. Žena može samostalno pregledati svoje dojke koristeći metodu samopregleda, te uočiti promjene u veličini dojke, izgledu bradavice i kože te otkriti kvržice ili zadebljanja.

Cilj: ispitati stavove i znanje žena o samopregledu dojke.

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno putem anonimne online ankete. Analiza je napravljena MedCalc® Statistical Software version 20.009 i IBM SPSS ver. 23.

Rezultati: Sudjelovalo je 361 ispitanica. S obzirom na znanje, značajno manje točnih odgovora imaju ispitanice koje žive na selu (Kruskal Wallis test, $P=0,005$), imaju završenu osnovnu školu (Kruskal Wallis test, $P=0,006$), učenice su (Kruskal Wallis test, $P<0,001$) i one nezdravstvene struke (Kruskal Wallis test, $P<0,001$). S obzirom na stavove, ispitanice zdravstvene struke ne slažu se s tvrdnjom da rak dojke zahvaća isključivo ženski spol (Mann Whitney U test, $P<0,001$), da je samopregled predviđena metoda isključivo za žene (Mann Whitney U test, $P=0,001$), da samopregled nije vjerodostojna metoda pregleda (Mann Whitney U test, $P=0,002$), kao i da žene ne trebaju obavljati samopregled ukoliko idu na ostale dijagnostičke metode (Mann Whitney U test, $P<0,001$). S obzirom na dobne skupine razliku nalazimo u tvrdnji da samopregled nije vjerodostojna metoda (najmanje se slažu najmlađe ispitanice) (Kruskal Wallis test, $P<0,001$), ispitanice s višom ili visokom stručnom spremom značajnije se manje slažu s tvrdnjom da samopregled nije vjerodostojna metoda pregleda u (Kruskal Wallis test, $P=0,007$). Također učenice i studentice značajno se manje slažu s tvrdnjom da samopregled nije vjerodostojna metoda pregleda (Kruskal Wallis test, $P<0,001$).

Zaključak: Rezultati ovoga istraživanja pokazali su da su ciljna skupina za edukaciju ispitanice koje žive na selu, ispitanice niže naobrazbe, mlađe dobne skupine i osobe nezdravstvene struke.

Ključne riječi: rak dojke, samopregled dojke, stavovi, znanje

Summary

Background: Breast cancer mortality ranks third in EU countries. In Croatia, in 2020 the incidence was 120.3/100,000, and the mortality was 32.8/100,000. A woman can do self-examination method and notice changes in the size of the breast, the appearance of the nipple and the skin.

Aim: to examine women's attitudes and knowledge about breast self-examination.

Respondents and methods: an anonymous survey was used. The analysis was made with MedCalc® Statistical Software version 20.009 and IBM SPSS ver. 23.

The results: 361 respondents participated. Regarding to knowledge, significantly less correct answers were given by respondents from the countryside (Kruskal Wallis Test, $P=0.005$), with completed elementary school (Kruskal Wallis Test, $P=0.006$), students (Kruskal Wallis Test, $P<0.001$) and non-medical professionals (Kruskal Wallis test, $P<0.001$). With regard to the attitudes, the respondents of the health profession do not agree with the statement that breast cancer affects only the female (Mann Whitney U Test, $P<0.001$), that self-examination is a method exclusively for women (Mann Whitney U Test, $P=0.001$), that self-examination is not a reliable method of examination (Mann Whitney U Test, $P=0.002$), women should

***Veleučilište u Bjelovaru** (doc.dr.sc. Zrinka Puharić, dr.med.; mr.sc. Marija Čatipović, dr.med.); **Klinički bolnički centar Osijek, klinika za pedijatriju** (Laura Anić, bacc.med.techn.); **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (Filip Puharić, student medicine).

Adresa za dopisivanje / *Correspondece address*: doc.dr.sc. Zrinka Puharić, dr.med., spec. školske medicine, Veleučilište u Bjelovaru, Trg E. Kvaternika 4, 43000 Bjelovar E-mail: zpuharic@vub.hr

Primljeno/Received 2022-07-21; Ispravljeno/Revised 2022-09-19; Prihvaćeno/Accepted 2022-10-11

not perform self-examination if they go for other diagnostic methods (Mann Whitney U test, $P < 0.001$). With regard to the age group difference, we found that self-examination was not a credible method (the youngest respondents agreed the least) (Kruskal Wallis Test, $P < 0.001$), respondents with higher educational degree agreed significantly less with the statement that self-examination was not a credible method of examination (Kruskal Wallis test, $P = 0.007$), pupils and students agreed significantly less with the statement that self-examination was not a reliable method of examination (Kruskal Wallis Test, $P < 0.001$).

Conclusion: The results of this research showed that the target group for education were female respondents who lived in the countryside, female respondents with lower education, younger age groups and women from non-health professions.

Key words: breast cancer, breast self-examination, attitudes, knowledge

Med Jad 2022;52(3): 189-200

Uvod

Prema statistikama rak dojke kao uzrok smrti žena nalazi se na trećem mjestu u zemljama Europske unije, iza raka pluća te raka debelog i završnog crijeva.¹ Registar za rak bilježi u 2020. godini dobno-standardiziranu incidenciju od 120,3/100 000, dok je stopa smrtnosti 32,8/100 000.² U većini slučajeva rak dojke javlja se iza navršene pedesete godine života, ali nije isključen niti u mlađoj životnoj dobi. Etiologija nastanka bolesti je nepoznata, no postoje rizični čimbenici koji su usko povezani s nastankom oboljenja.² Žena može samostalno pregledati svoje dojke koristeći metodu samopregleda prvi puta prikazanu 1950. godine.^{2,3} Samopregled dojke započinje u ranoj odrasloj dobi, oko dvadesete godine života, jednom mjesečno, između 7. i 14. dana menstrualnog ciklusa jer dojke tada nisu otečene i najlakše se otkrivaju promjene u obliku i veličini te eventualne kvržice.⁴ Samopregled je najlakše obavljati ispred ogledala pogledavajući promjene u veličini dojke, izgledu, eventualnom crvenilu, izbočinama ili sluzi iz bradavice.⁵ Sljedeći korak započinje tijekom tuširanja, gdje mokrim prstima treba kliziti po dojci kružnim pokretima i pažljivo uočavati bilo kakve promjene. Bitno je napipati prostor ispod, iznad i između same dojke, te pazušnu jamicu. Posljednji korak u samopregledu dojke je u ležećem položaju, stavljajući jastuk pod rame i ruku na strani one dojke koja se pregledava. Potrebno je ruku staviti iznad glave i započeti pregled prvo laganim pritiskom i kružnim pokretima, pa postepeno pojačavati pritisak kako bi što bolje opipali i dublje tkivo.⁶ U slučaju da žena napipa bilo kakvu promjenu na dojci ili uoči iscjedak bradavice ili promjene veličine i oblika dojke, potrebno je hitno se javiti liječniku.⁷

Vlada Republike Hrvatske je u svrhu preveniranja ovog javnozdravstvenog problema uvela 2006. godine na nacionalnoj osnovi program pod nazivom Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. U okviru tog programa, u Republici Hrvatskoj se svake

dvije godine pozivaju žene u dobi od 50 do 69 godina na mamografiju. Osnovni ciljevi programa su smanjenje stope smrtnosti od raka dojke te otkrivanje raka u početnom stadiju i poboljšanje kvalitete života bolesnica s rakom dojke.⁸

Cilj

Ispitati stavove i znanja žena o samopregledu dojke, te statističkim testovima dokazati ima li razlike u odgovorima prema životnoj dobi, mjestu stanovanja, završenom obrazovanju, ispitanicama zdravstvene struke, te ostalih struka te radnom statusu.

Ispitanici i metode

U ispitivanju je sudjelovala 361 (100,00%) ispitanica. Anketa je provedena putem društvenih mreža, anonimno u 2021. godini, a sastojala se od sociodemografskih pitanja (dob, mjesto stanovanja, razina obrazovanja, jesu li zdravstvene struke, radni status), općim pitanjima o samopregledu (obiteljska anamneza raka dojke, upoznatost s preventivnim pregledima dojke, svrha preventivnih pregleda, koju preventivnu metodu upotrebljavaju, jesu li čule za samopregled dojke, znanje o samopregledu dojke, prakticiranje samopregleda dojke, dojke, te stavovima o samopregledu dojke). Kategorijski podaci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim podacima testirane su χ^2 testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli, koje ne slijede normalnu razdiobu, kontinuirani podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona, a za testiranja su korištene neparametrijske metode. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim U testom, a između tri i više nezavisnih skupina Kruskal Wallisovim testom (post hoc Conover). Sve P vrijednosti su

dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) i IBM SPSS ver. 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Rezultati

Sociodemografski podaci prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Sociodemografski podaci ispitanica
Table 1 Sociodemographic data of the respondents

	Broj (%) ispitanika <i>Number of respondents</i>
Dob ispitanica <i>Respondents' age</i>	
18 – 25	172 (47,6)
26 – 35	73 (20,2)
36 - 45	75 (20,8)
46 – 55	29 (8)
56 - 65	12 (3,3)
Mjesto stanovanja <i>Residence</i>	
Grad /City	150 (41,6)
Selo/Village	186 (51,5)
Prigradsko naselje/Suburbs	25 (6,9)
Razina obrazovanja <i>Education level</i>	
Osnovna škola <i>Elementary school</i>	15 (4,2)
Srednja stručna sprema <i>Secondary school</i>	232 (64,3)
Viša stručna sprema <i>Higher school</i>	63 (17,5)
Visoka stručna sprema <i>University degree</i>	51 (14,1)
Zaposlenje <i>Employment</i>	
Učenica/Pupil	20 (5,5)
Studentica/Student	90 (24,9)
Zaposlena/Employed	207 (57,3)
Nezaposlena/Unemployed	44 (12,2)
Zdravstvene je struke <i>Health care qualification</i>	
	111 (30,7)
Ukupno / Total	361 (100)

Dijagnozu raka dojke u bližoj obitelji navodi 77 (21,3%) ispitanica. S preventivnim pregledima dojke upoznato je 316 (87,5%) ispitanica, a njih 357 (98,9%) navode da je svrha preventivnih pregleda rano otkrivanje bolesti i uspješnije liječenje. Samopregled dojki je najučestalija preventivna metoda za 274 (75,9%) ispitanice, za 52 (14,4 %) to je ultrazvuk, dok manji broj ispitanica navodi mamografiju 34 (9,4%), a samo jedna magnetsku rezonancu 1 (0,2%).

Znanje o samopregledu dojki provjereno je pomoću šest pitanja. Ispitanice su mogle imati od 0 do 6 točnih odgovora. Medijan točnih odgovora je 4 (interkvartilnog raspona od 3 do 4 točna odgovora) u rasponu od 1 do svih 6 točnih odgovora. Najviše ispitanica, njih 118 (32,7%), ima četiri točna odgovora (Tablica 2).

Značajno slabije znanje o samopregledu dojki imaju ispitanice koje žive na selu ili u prigradskim naseljima (Kruskal Wallis test, $P=0,005$), one ispitanice koje imaju završenu samo osnovnu školu (Kruskal Wallis test, $P=0,006$), koje su učenice (Kruskal Wallis test, $P<0,001$) i one ispitanice koje nisu zdravstvene struke (Kruskal Wallis test, $P<0,001$) (Tablica 3).

Stavovi o samopregledu dojki provjereni su pomoću pet pitanja. S tvrdnjom da rak dojke zahvaća isključivo ženski spol, slaže se ili se u potpunosti slaže 139 (38,5%) ispitanica, a s tvrdnjom da je samopregled predviđena metoda isključivo za žene u reproduktivnoj dobi, u potpunosti se ne slaže 151 (41,8%) ispitanica. S tvrdnjom da žena u čijoj obitelji netko boluje od raka dojke treba više pažnje posvetiti vlastitom zdravlju, slaže se ili se u potpunosti slaže 254 (70,4%) ispitanica. Da samopregled nije vjerodostojna metoda pregleda, slaže se ili se u potpunosti slaže 121 (33,5%) ispitanica. S tvrdnjom da ukoliko žene koje rade ultrazvuk, mamografiju ili magnetsku rezonanciju ne moraju raditi samopregled dojke, ne slaže se ili se u potpunosti ne slaže 246 (76,5%) ispitanica. Ispitanice zdravstvene struke statistički se značajno više ne slažu s tvrdnjom da rak dojke zahvaća isključivo ženski spol (Mann Whitney U test, $P<0,001$), kao i s tvrdnjama da je samopregled predviđena metoda isključivo za žene (Mann Whitney U test, $P=0,001$), da samopregled nije vjerodostojna metoda pregleda (Mann Whitney U test, $P=0,002$), kao i s tvrdnjom da žena ne treba obavljati samopregled ukoliko obavlja ultrazvuk, mamografiju ili magnetsku rezonanciju (Mann Whitney U test, $P<0,001$) (Tablica 4), u odnosu na ispitanice nezdravstvenih struka.

Tablica 2. Znanje ispitanica o samopregledu dojki
 Table 2 Knowledge of test subjects about breast self-examination

	Broj (%) ispitanika Number of respondents
Koliko je često potrebno obavljati samopregled dojke <i>How often should breast self-examination be performed?</i>	
1 × dnevno /daily	25 (6,9)
1 × tjedno /weekly	70 (19,4)
1 × mjesečno / monthly	234 (64,8)*
1 × godišnje / annually	30 (8,3)
nije ga potrebno obavljati / not necessary to perform	2 (0,6)
Samopregled dojki najbolje je obaviti nekoliko dana prije početka menstruacije <i>Breast self-examination is the best thing to do a few days before the start of menstruation</i>	61 (16,9)
3 – 5 dana nakon početka menstruacije <i>3-5 days after the beginning of menstruation</i>	54 (15)
7 – 14 dna nakon početka menstruacije <i>7-14 days after the beginning of menstruation</i>	97 (26,9)*
isključivo kad uočimo neke promjene na dojčkama vrijeme obavljanja samopregleda nije bitno <i>exclusively when we notice some changes in the breasts the time of self-examination is not important</i>	26 (7,2) 123 (34,1)
Je li na fotografiji prikazan pravilan smjer opipavanja dojke? <i>Does the photograph show the correct direction of breast palpation?</i>	
Da/Yes	225 (62,3)*
Ne/No	30 (8,3)
Ne znam / I don't know	106 (29,4)
Samopregledom treba opipati <i>Self-examination should palpate</i>	
Isključivo dojke / Exclusively breasts	12 (3,3)
Dojku i pazušnu jamu /Breast and armpit	349 (96,7)
Samopregled se obavlja <i>Self-examination is performed</i>	
jednim prstom / with one finger	0
s dva – tri prsta /with two-three fingers	289 (80,1)*
s četiri prsta / with four fingers	72 (19,9)
U kojem položaju se treba obavljati samopregled dojke? <i>In what position should a breast self-examination be performed?</i>	
Ležećem / Lying	32 (8,9)
Stojećem / Standing	186 (51,5)
Ležećem i stojećem / Lying and standing	143 (39,6)*
Ukupno / Total	361 (100)

*točni odgovori/accurate answers

Tablica 3. Razlike u znanju o samopregledu dojki u odnosu na obilježja ispitanica
 Table 3. Differences in knowledge about breast self-examination in relation to the characteristics of the test subjects

	Medijan (interkvartilni raspon) broja točnih odgovora <i>Median (interquartile range) of the number of correct answers</i>	Minimum – maksimum	P
Dob ispitanica <i>Respondents' age</i>			
18 – 25	4 (3 – 4)	1 - 6	0,143**
26 – 35	4 (3 – 4)	2 – 6	
36 - 45	3 (3 – 4)	1 – 6	
46 – 55	4 (3 – 4)	1 – 5	
56 - 65	4 (3 – 5)	2 – 6	
Mjesto stanovanja <i>Residence</i>			
Grad /City	4 (3 – 5)	1 – 6	0,005*†
Selo/Village	4 (3 – 4)	1 – 6	
Prigradsko naselje/Suburbs	3 (2 – 4)	2 - 6	
Razina obrazovanja <i>Education level</i>			
Osnovna škola <i>Elementary school</i>	3 (2 – 4)	1 – 4	0,006*‡
Srednja stručna sprema <i>Secondary school</i>	4 (3 – 4)	1 – 6	
Viša stručna sprema <i>Higher school</i>	4 (3 – 5)	1 – 6	
Visoka stručna sprema <i>University degree</i>	4 (3 – 5)	1 - 6	
Zaposlenje <i>Employment</i>			
Učenica/Pupil	3 (2 – 4)	1 – 5	<0,001*§
Studentica/Student	4 (3 – 5)	1 – 6	
Zaposlena/Employed	4 (3 – 4)	1 – 6	
Nezaposlena/Unemployed	4 (3 – 4)	1 – 5	
Zdravstvene su struke <i>Health care qualification</i>			
Ne /No	3 (3 – 4)	1 – 6	<0,001**
Da/Yes	4 (3 – 5)	2 – 6	

*Kruskal Wallis test (Post hoc Conover); **Mann Whitney U test

Tablica 4. Razlike u stavovima o samopregledu dojke ispitanica zdravstvene/nezdravstvene struke
 Table 4 Differences in attitudes about breast self-examination of respondents from the health/non-health care profession

	Medijan (interkvartilni raspon) /Median (interquartile range)		Razlika	95% CI	P*
	Nisu zdravstvene struke	Zdravstvene struke			
Rak dojke zahvaća isključivo ženski spol. <i>Breast cancer affects exclusively the female gender.</i>	3 (1 - 5)	1 (1 - 3)	-1	-1 do 0	<0,001
Samopregled je predviđena metoda isključivo za žene u reproduktivnoj dobi. <i>Self-examination is a prescribed method exclusively for women in the reproductive age</i>	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	0	-1 do 0	0,001
Žena u čijoj obitelji netko boluje od raka dojke više pažnje posvećuje vlastitom zdravlju. <i>A woman in whose family someone suffers from breast cancer pays more attention to her own health.</i>	4 (3 - 5)	4 (3 - 5)	0	0 do 0	0,491
Samopregled nije vjerodostojna metoda pregleda. <i>Self-examination is not a reliable method of examination.</i>	3 (2 - 4)	2 (1 - 3)	-1	-1 do 0	0,002
Ukoliko žena obavlja UZV, mamografiju ili MRI ne treba raditi samopregled. <i>If a woman performs ultrasound examination, mammography or MRI should not be performed as a self-examination.</i>	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	0	0 do 0	<0,001

S obzirom na dobne skupine, jedina značajna razlika prema dobi je u tvrdnji da samopregled nije vjerodostojna metoda, gdje se s tom tvrdnjom najmanje slažu ispitanice u dobi od 18 do 25 godina u odnosu na ostale ispitanice (Kruskal Wallis test, $P < 0,001$) (Tablica 5).

Ispitanice s višom ili visokom stručnom spremom značajno se manje slažu s tvrdnjom da samopregled nije

vjerodostojna metoda pregleda u odnosu na ispitanice niže naobrazbe (Kruskal Wallis test, $P = 0,007$) (Tablica 6).

Učenice i studentice značajno se manje slažu s tvrdnjom da samopregled nije vjerodostojna metoda pregleda u odnosu na ispitanice koje su zaposlene ili nezaposlene (Kruskal Wallis test, $P < 0,001$) (Tablica 7).

Tablica 5. Razlike u stavovima o samopregledu dojke u odnosu na dobne skupine
 Table 5. Differences in attitudes about breast self-examination in relation to age group

	Medijan (interkvartilni raspon) prema dobnim Skupinama					P*
	<i>Median (interquartile range) according to age groups</i>					
	18 - 25	26 - 35	36 - 45	46 - 55	56 - 65	
Rak dojke zahvaća isključivo ženski spol. <i>Breast cancer affects exclusively the female gender.</i>	3 (1 - 4)	3 (1 - 4)	3 (1 - 4)	2 (1 - 4,5)	2 (1 - 4,8)	0,994
Samopregled je predviđena metoda isključivo za žene u reproduktivnoj dobi. <i>Self-examination is a prescribed method exclusively for women in the reproductive age</i>	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 2)	1,5 (1 - 5)	0,432
Žena u čijoj obitelji netko boluje od raka dojke više pažnje posvećuje vlastitom zdravlju. <i>A woman in whose family someone suffers from breast cancer pays more attention to her own health.</i>	4 (3 - 5)	5 (3,5 - 5)	4 (3 - 5)	4 (3 - 5)	4,5 (2,3 - 5)	0,488
Samopregled nije vjerodostojna metoda pregleda. <i>Self-examination is not a reliable method of examination.</i>	3 (2 - 3)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	4 (2 - 4,5)	3,5 (1,5 - 5)	<0,001†
Ukoliko žena obavlja UZV, mamografiju ili MRI ne treba raditi samopregled. <i>If a woman performs ultrasound examination, mammography or MRI should not be performed as a self-examination.</i>		1 (1 - 2,5)	1 (1 - 2)	2 (1 - 2,5)	1 (1 - 2)	0,944

*Kruskal Wallis test (Post hoc Conover)

†na razini $P < 0,05$ značajne su razlike (18-25) vs. sve ostale dobne skupine osim (56 – 65)

at the level of $P < 0.05$ there are significant differences (18-25) vs. all other age groups except (56 – 65)

Tablica 6. Razlike u stavovima o samopregledu dojke u odnosu na razinu obrazovanja
 Table 6 Differences in attitudes about breast self-examination in relation to the level of education

	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	Osnovna škola <i>Element. school</i>	Srednja stručna sprema <i>Second school</i>	Viša stručna sprema <i>Higher school</i>	Visoka stručna sprema <i>University</i>	
Rak dojke zahvaća isključivo ženski spol. <i>Breast cancer affects exclusively the female gender.</i>	5 (2 - 5)	3 (1 - 4)	2 (1 - 4)	2 (1 - 4)	0,115
Samopregled je predviđena metoda isključivo za žene u reproduktivnoj dobi. <i>Self-examination is a prescribed method exclusively for women in the reproductive age</i>	2 (1 - 4)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	1 (1 - 3)	0,272
Žena u čijoj obitelji netko boluje od raka dojke više pažnje posvećuje vlastitom zdravlju. <i>A woman in whose family someone suffers from breast cancer pays more attention to her own health.</i>	4 (2 - 5)	4 (3 - 5)	4 (4 - 5)	5 (4 - 5)	0,090
Samopregled nije vjerodostojna metoda pregleda. <i>Self-examination is not a reliable method of examination.</i>	4 (2 - 4)	3 (2 - 4)	2 (2 - 3)	3 (2 - 4)	0,007†
Ukoliko žena obavlja UZV, mamografiju ili MRI, ne treba raditi samopregled. <i>If a woman performs ultrasound examination, mammography or MRI should not be performed as a self-examination.</i>	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0,706

*Kruskal Wallis test (Post hoc Conover)

†na razini $P < 0,05$ značajne su razlike OŠ vs. VŠS; SSS vs. VŠS; VŠS vs. VSS

at the level of $P < 0.05$ there are significant differences elementary school versus higher school, secondary versus higher school, higher school versus university

Tablica 7. Razlike u stavovima o samopregledu dojke u odnosu na radni status
 Table 7 Differences in attitudes about breast self-examination in relation to work status

	Medijan (interkvartilni raspon) Median (interquartile range)				P*
	Učenica Pupil	Sudentica Student	Zaposlena Employed	Nezaposlena Unemployed	
Rak dojke zahvaća isključivo ženski spol. <i>Breast cancer affects exclusively the female gender</i>	3,5 (2 - 4,75)	2 (1 - 4)	3 (1 - 4)	3 (2 - 4)	0,117
Samopregled je predviđena metoda isključivo za žene u reproduktivnoj dobi. <i>Self-examination is a prescribed method exclusively for women in the reproductive age</i>	2 (1 - 3)	1 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0,115
Žena u čijoj obitelji netko boluje od raka dojke više pažnje posvećuje vlastitom zdravlju. <i>A woman in whose family someone suffers from breast cancer pays more attention to her own health.</i>	4 (3 - 5)	4 (3 - 5)	4 (3 - 5)	5 (4 - 5)	0,148
Samopregled nije vjerodostojna metoda pregleda. <i>Self-examination is not a reliable method of examination.</i>	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	3 (2 - 4)	3 (3 - 4)	<0,001†
Ukoliko žena obavlja UZV, mamografiju ili MRI ne treba raditi samopregled. <i>If a woman performs ultrasound examination, mammography or MRI should not be performed as a self-examination.</i>	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	1 (1 - 3)	2 (1 - 2)	0,267

*Kruskal Wallis test (Post hoc Conover)

†na razini $P < 0,05$ značajne su razlike kod učenica

At the level of $P < 0.05$ significant are the pupil differences

Rasprava

Slično istraživanje na uzorku od 170 žena u Hrvatskoj⁹ pokazalo je da 147 (85%) ispitanica zna kako se izvodi samopregled dojke, što se slaže s rezultatima ovoga istraživanja 316 (87,5%), kao i istraživanja u Španjolskoj 407 (81,9%).¹⁰ Istraživanje u Iranu iz 2013.godine pokazuje da su ispitanice poput ispitanica iz ovog istraživanja, preferirale samopregled dojke ispred ostalih dijagnostičkih metoda.¹¹ Istraživanja dokazuju da je ženama koje redovno rade samopregled dojke moguće dijagnosticirati rak dojke u ranim fazama, što omogućuje bolju prognozu.¹¹ Mnoge studije pokazale su da žene koje redovito prakticiraju samopregled

dojki u početku imaju manje tumore i neoplazme koje rjeđe zahvaćaju aksilarne limfne čvorove.^{12,13} Također, kako je dokazalo Američko društvo za borbu protiv raka (American Cancer Society), ako se rak dojke otkrije u ranoj fazi (faza I–II), može se postići stopa preživljavanja od 93 do 100%, a ta se stopa smanjuje na 22–72%, ako je rak dojke dijagnosticiran u kasnijim fazama (III–IV).¹⁴

S obzirom na preventivnu metodu koju koriste, ispitanice mlađe životne dobi značajnije češće koriste samopregled dojki, a ultrazvuk i mamografiju značajnije češće koriste ispitanice od 36 i više godina, što pokazuju i ostala istraživanja.^{13,15,16} Nizak omjer žena koje mjesečno prakticiraju samopregled dojki pripisuje se činjenici nedovoljnog znanju o riziku od raka dojke.^{16,17,18,19,20} U provedenom istraživanju,

ispitanice zdravstvene struke imale su bolje znanje od ostalih ispitanica. U studiji autora Parsa i Kandiah²¹, većina medicinskih sestara dala je točan odgovor u provjeri znanja o samopregledu dojke. Bastani i sur. istraživali su zdravstveno osoblje s visokom razinom obrazovanja i odgovarajućim znanjem o raku dojke i njihovim skrining testovima. Rezultati su pokazali da je njihova sklonost sudjelovanju u skrining testovima na rak dojke veća nego u općoj populaciji.²² U istraživanju provedenom među zdravstvenima djelatnicama u Nepal u stav je bio povezan s dobi, vjerom, profesijom i stupnjem obrazovanja.²³

Istraživanja s ovom tematikom u Hrvatskoj, pa i u Europi, rijetka su, pa se podaci mogu koristiti za aktivnosti poput edukacija i javnozdravstvenih akcija koje mogu unaprijediti preventivu.^{24,25} Poseban fokus potrebno je staviti na niže obrazovane starije žene i žene koje žive na selu putem patronažne službe i/ili preventivnih akcija zavoda za javno zdravstvo i studenata sestinstva. Ograničenje studije je mali broj ispitanika te način distribucije ankete koja informatički slabije educiranim osobama onemogućuje, odnosno otežava sudjelovanje.

Zaključak

Rezultati ovoga istraživanja pokazali su da su ciljna skupina za edukaciju ispitanice koje žive na selu, ispitanice niže naobrazbe, mlađe dobne skupine i osobe nezdravstvene struke.

Literatura

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija i mortalitet od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/> Datum pristupa: 20.7.2022
2. Šupe Parun A. Odjel za programe probira raka dojke 2020. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-programe-probira-raka-doјke/> Datum pristupa: 20.7.2022
3. Albeshan SM, Hossain SZ, Mackey MG, Brennan PC. Can Breast Self-examination and Clinical Breast Examination Along With Increasing Breast Awareness Facilitate Earlier Detection of Breast Cancer in Populations With Advanced Stages at Diagnosis? *Clin. Breast Cancer* 2020; 20:194-200.
4. Prpić I. i sur. Kirurgija za medicinare. Zagreb: Školska knjiga, 2005.
5. Klinički bolnički centar Rijeka Zavod za opću i onkološku kirurgiju. Karzinom dojke, priručnik za pacijente. Rijeka:2020. Dostupno na adresi: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://kbc-rijeka.hr/wp-content/uploads/2020/09/Priru%C4%8Dnik-za-pacijente-Karzinom-doјke.pdf> Datum pristupa: 20.7.2022
6. Zdravec L. Znanje i stavovi žena o prevenciji raka dojke [Završni rad]. Sveučilište Sjever, 2020 Dostupno na adresi : <https://repozitorij.unin.hr/islandora/object/unin%3A3337> Datum pristupa: 20.7.2022
7. Fajdić J, Džepina I. Kirurgija dojke. Zagreb: Školska knjiga, 2006.
8. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Zagreb: Ministarstvo zdravlja i socijalne skrbi, 2006.
9. Lukša AM. Znanje i stavovi žena o samopregledu dojke kao preventivnoj mjeri u otkrivanju raka dojke [Završni rad]. Sveučilište Sjever, 2020 Dostupno na adresi [file:///C:/Users/Puhari%C4%87/Downloads/znanje_i_stavovi_zena_o_samopregledu_doјke_kao_preventivnoj_mjeri_u_otkrivanju_raka_doјke_luksa%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Puhari%C4%87/Downloads/znanje_i_stavovi_zena_o_samopregledu_doјke_kao_preventivnoj_mjeri_u_otkrivanju_raka_doјke_luksa%20(1).pdf) Datum pristupa: 20.7.2022
10. Reyes-Chacon MT, Lopez-Arellanez LR. Knowledge to predict the practice and attitude of breast self-examination. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(5):360-67.
11. Zare Marzouni H, Lavasani Z, Shalilian M et al. Women's Awareness and Attitude Toward Breast Self-Examination in Dezful City, Iran, 2013. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17:e17829.
12. Foster RS Jr, Lang SP, Costanza MC, Worden JK, Haines CR, Yates JW. Breast self-examination practices and breast-cancer stage. *N Engl J Med.* 1978; 299:265-70.
13. Balogun M, Owoaje E. Knowledge and practice of breast self-examination among female traders in Ibadan. *Nigeria Ann Ib Postgrad Med* 2007;3:52-6.
14. American cancer society. Breast cancer fact and figure 2013–2014. Atlanta, GA: American cancer society; 2013.
15. Abdel MAH, Abdel EAA, Yasein NA. The Effect of Breast Self-Examination Training Program on the Knowledge, Attitude and Practice among Female Nursing Students at Faculty of Nursing, Alexandria University, Egypt. *J Nur Health Sci* 2018;7:42-9.
16. Rosmawati NH. The usage and knowledge of mammography among women in sub-urban area in

- Terengganu, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:767-71.
17. Norman P, Brain K. An application of an extended health belief model to the prediction of breast self-examination among women with a family history of breast cancer. *Br J Health Psychol* 2005;10:1–16.
 18. Lu ZJ. Effectiveness of breast self-examination nursing interventions for Taiwanese community target groups. *J Adv Nurs* 2001; 34:163–170.
 19. Ramathuba DU, Ratshirumbi CT, Mashamba TM. Knowledge, attitudes and practices toward breast cancer screening in a rural South African community. *Curationis*. 2015; 38:1172.
 20. Avci IA. Factors associated with breast self-examination practices and beliefs in female workers at a Muslim community. *Eur J Oncol Nurs*. 2008;12:127-33.
 21. Parsa P, Kandiah M. Breast cancer knowledge, perception and breast self-examination practices among Iranian women. *Int Med J*.2005;4:17-24.
 22. Bastani R, Maxwell AE, Carbonari J, Rozelle R, Baxter J, Vernon S. Breast Cancer Knowledge, Attitudes, and Behaviors: A Comparison of Rural Health and Non-Health Workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.1994;3:77-85.
 23. Shrestha Pradhan S, Shrestha R, Parajuli P, Khagi RB, Bhandari B. Knowledge, Attitude and Practice Regarding Breast Self Examination Among Female Health Personnel. *J Kathmandu Med Coll* 2018;6:156-60.
 24. Savabi Esfahani M, Taleghani F, Noroozi M, Tabatabaeian M. An educational intervention on based information, motivation and behavior skills model and predicting breast self-examination. *J Prev Med Hyg* 2018;59: E277-e81.
 25. Masso-Calderon AM, Meneses-Echavez JF, Correa-bautista JE, Tovar-Cifuentes A, Alba-Ramirez PA, Charry-Angel CE. Effects of an Educational Intervention on Breast Self-Examination, Breast Cancer Prevention-Related Knowledge, and Healthy Lifestyles in Scholars from a Low-income Area in Bogota, Columbia. *J Cancer Educ*2018; 33:673-79.

Allergen immunotherapy in the polyallergic adolescent

Alergen imunoterapija u polialergičnog adolescenta

Vesna Vukičević Lazarević, Ana Marija Šola, Ivan Marković*

Summary

Allergen immunotherapy is the only disease-modifying treatment option for allergic rhinitis, with adherence being its major limitation. We report a case of an adolescent with rhinitis, proven allergy to multiple non-homologous pollens, and troublesome symptoms despite maximal symptomatic therapy during the late spring and early summer months. Allergen immunotherapy to the most clinically relevant allergen was initiated under the supervision of a pediatrician. Shortly before her second year of treatment, she transferred to adult care and maintained a high degree of adherence and a favourable response to immunotherapy. In conclusion, allergen immunotherapy is effective in polyallergic adolescents with good adherence.

Key words: allergen immunotherapy, rhinitis, adolescents, therapy adherence

Sažetak

Alergenska imunoterapija je jedina terapijska opcija alergijskog rinitisa koja modificira tijek bolesti, a glavno ograničenje je terapijska adherencija. U ovom radu prikazujemo slučaj adolescentice s rinitisom i dokazanom alergijom na višestruke nehomologe peludi sa simptomima koji su joj ometali svakodnevni život unatoč maksimalnoj simptomatskoj terapiji tijekom kasnog proljeća i ranog ljeta. Alergenska imunoterapija na klinički najrelevantniji allergen započeta je pod nadzorom pedijatra, a neposredno prije druge godine liječenja bolesnica je prešla u skrb interniste. Unatoč prelasku u adultnu skrb, održana je adherencija liječenja i pratio se povoljan odgovor na imunoterapiju. Zaključno, alergenska imunoterapija je učinkovita u polialergičnih adolescenata s dobrom terapijskom adherencijom.

Ključne riječi: alergenska imunoterapija, rinitis, adolescenti, adherencija za terapiju

Med Jad 2022;52(3):201-206

Background

Allergic rhinitis is the most prevalent immunological disorder¹, which impairs people's quality of life² and imposes considerable economic expenses.³ The British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines advocate a progressive approach to pharmacotherapy dependent on the severity of the disease.⁴ Patients with moderate-severe persistent allergic rhinitis who do not respond to maximal symptomatic treatment

should be considered for allergen immunotherapy.^{4,5}

Unfortunately, compliance with allergen immunotherapy, particularly sublingual immunotherapy, is challenging across all age groups.⁶ Adherence to therapy is particularly problematic in adolescents and young adults (AYA), a subgroup of patients aged 11 to 25 who have been recognised to lack self-management skills⁷, resulting in poor compliance.⁸ The pandemic of COVID-19 (Coronavirus disease 2019) has only exacerbated the problem. A recent European Academy of Allergy

*Specijalna bolnica za plućne bolesti, Rockefellerova 3, Zagreb (Vesna Vukičević Lazarević, dr.med.; Ana Marija Šola, dr.med.; Ivan Marković, dr.med.)

Correspondence address / Adresa za dopisivanje: Vesna Vukičević Lazarević, Specijalna bolnica za plućne bolesti, Rockefellerova 3, 10 000 Zagreb E-mail: vesna.vukicevic.lazarevic@pulmologija.hr

Primljeno/Received 2022-08-19; Ispravljeno/Revised 2022-09-30; Prihvaćeno/Accepted 2022-10-07

and Clinical Allergy (EAACI) survey revealed widespread undertreatment with allergen immunotherapy across all age categories since the pandemic began, owing to limited healthcare resources.⁹ This case report aims to present successful allergen immunotherapy with good adherence to therapy in a polyallergic AYA during a pandemic.

Case presentation

An adolescent Caucasian female patient presented to her paediatrician with symptoms consistent with late spring rhinitis (with the highest peak of symptoms in May and June), including itching, sneezing, nasal obstruction and discharge. The symptoms persisted for more than four days per week and more than four weeks, impairing sleep and daily activities as measured by a Visual Analogue Scale (VAS) rating of more than 5. According to Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) criteria, rhinitis was classified as moderate-severe persistent.^{10,11}

She experienced similar symptoms in early spring and early autumn, but with duration shorter than four days a week, and four consecutive weeks, with no impairment of sleep, daily activities, or school, and a VAS score under 5, which ARIA classifies as mild intermittent rhinitis.^{10,11}

The patient reported no lower respiratory tract disease symptoms or pollen food syndrome. She had mild atopic dermatitis as an infant, which was resolved by her second year of life. She attended high school and shared an apartment with her family that was well-ventilated and free of moulds and pets. The family history was positive for atopy. The patient was an exceptionally self-confident clarinet player. Unfortunately, her clarinet performance was significantly hindered by her rhinitis symptoms, which made her upset. Otherwise, she had no psychological or other medical issues.

Investigation

The patient presented with mildly wet eyes, allergy shine, nasal blockage, and anterior rhinoscopy revealed a pale hypertrophic nasal mucosa and inferior turbinates with a clear nasal discharge.

Allergy test results, a complete blood count, C-Reactive Protein, immunoglobulin profile, and cytologic examination of the upper respiratory tract are listed in Table 1. The test results showed the sensitisation to grass, trees, ragweed, and cats. Because there was no correlation between symptoms

and cat exposure, the allergy test results to cat dander were interpreted as merely indicative of sensitivity rather than a clinically significant allergy. Pollen allergies were clinically significant, with grass pollen causing the most troublesome symptoms. Nasal allergen challenges to prove the allergies to pollens and exclude allergy to cat dander were not performed. Pulmonary function tests were in reference values with the negative bronchodilatory test, and fractional exhaled nitric oxide was 26 ppb. Other tests recommended by BSACI guidelines⁴ were not performed because there was no clinical need based on the patient's history and examination findings.

Differential diagnosis

Rhinitis is defined as the presence of at least two of the following symptoms: itching/sneezing, nasal discharge, and obstruction for more than one hour on most days.¹² The aetiology of rhinitis can be allergic, non-allergic, infectious, or a combination of these.⁴

Allergic rhinitis in regions with a four-season climate, can be classified as seasonal caused by a variety of outdoor allergens (particularly pollens) and perennial caused by year-round indoor allergens (dust mites, moulds, cockroaches, and animal dander).¹⁰ Furthermore, local allergic rhinitis, a subtype of allergic rhinitis, is defined by the absence of a positive skin prick test and specific immunoglobulin E in the presence of a positive nasal allergen challenge.¹³

Non-allergic rhinitis can be idiopathic, eosinophilic, autonomic, drug, hormonal or food-induced and atrophic rhinitis or part of a systemic disorder.⁴

Our patient was diagnosed with seasonal allergic rhinitis to grass, tree, and ragweed based on the history and clinical findings.

Treatment

The patient was treated with an oral antihistamine, intranasal corticosteroid spray, and allergy avoidance according to BSACI guidelines⁴, but symptoms remained moderate-severe persistent throughout the late spring, with a VAS greater than 5. Step-up with an intranasal spray containing a combination of corticosteroid and antihistamine was trialled with partially successful, but VAS remained greater than 5.

The patient was under the care of a paediatrician in a secondary care hospital for two years. Conversation with her and her parents were held to evaluate her self-care and disease management abilities. The official evaluation suggested by the

Table 1. Results of initial diagnostic tests.
 Tablica 1. Rezultati inicijalnih dijagnostičkih ispitivanja

Skin prick test (mm) <i>Kožni prick test</i>		IgE in serum (kIU L ⁻¹) specific to <i>IgE u serumu (kIU L⁻¹) specifičan na</i>		Blood count <i>Krvna slika</i>	
Positive control <i>Pozitivna kontrola</i>	6.0	Cat dander <i>Epitel mačke</i>	1.21	White blood count (×10 ⁹ L ⁻¹) <i>Bijela krvna slika</i>	6.4
Negative control <i>Negativna kontrola</i>	0.0	Dactylis glomerata	>100.0	Eosinophils (Dunger)	150.0
Grass pollen <i>Pelud trava</i>	15.0	Betula verrucosa	3.16	Haemoglobin (g L ⁻¹)	131.0
Tree pollen <i>Peluda stabala</i>	6.0	Corylus avellana	0.67	Platelets (×10 ⁹ L ⁻¹)	293.0
Ambrosia <i>Ragweed</i> Artemisiifolia pollen <i>Pelud artemisiifolia</i>	7.0	Ambrosia artemisiifolia	5.47	Mean corpuscular volume (fL) <i>Srednji korpuskularni volumen</i>	90.2
House dust mite <i>Kućna grinja</i>	0.0	Cockroach <i>Žohar</i>	0.0	Mean corpuscular hemoglobin (pg) <i>Srednji korpuskularni hemoglobin</i>	30.2
Immunoglobulin profile (g L ⁻¹) <i>Profil imunoglobina</i>		Cytology (%) <i>Citologija</i>		Biochemistry (mg L ⁻¹) <i>Biokemija</i>	
IgA	1.8	Sputum eosinophil proportion <i>Udio eozinofila u sputumu</i>	5.0	C-Reactive Protein <i>C-reaktivni protein</i>	
IgM	1.9	Nasal brush eosinophil proportion <i>Udio eozinofila u brisu nosa četkicom</i>	15.0		
IgG	13.5				

EAACI guidelines through a questionnaire (such as “ready, steady, go”) was not carried out.⁷

She was offered by her paediatrician a trial of allergy immunotherapy to grass, the allergen that caused her the most distressing symptoms, because she was highly motivated and compliant with the therapy but only had partial success with the standard treatment.

The patient chose pre seasonal sublingual immunotherapy drops for three sequential years because of availability on the market, short therapy duration, and reduced healthcare visits.

Allergen immunotherapy consisted of titration and maintenance phase, and two vials with different concentrations of allergens. One vial contained 10IR/ml (one pressure = 1 IR), and the other one contained 300IR/ml (one pressure = 30 IR) of allergen. After the first dose of titration phase was administered in the secondary care hospital under the supervision of a paediatrician with no immediate adverse effects, the second dose and all subsequent

doses were administered at home. During this phase of treatment, she developed symptoms of itchy ears and small bumps under the tongue half an hour after sublingual immunotherapy, which were treated with oral antihistamines. On day 12, she reached the maintenance phase, which consisted of four pressures of the second vial (300 IR/ml). She responded well to allergen immunotherapy, with a symptom reduction greater than 50% during the first late spring season.

Follow-up

The second year of allergen immunotherapy was complicated by the pandemic and the need to transfer to an adult physician because the patient had turned eighteen. The transfer was accomplished by email conversation between the patient, paediatrician and adult physician. Additionally, the transition report written by the paediatrician, allowed the adult physician to continue treatment with minimal in-person contact. The first dose of the

second year of allergen immunotherapy was administered under the supervision of an adult physician in our secondary care hospital at the first in-person visit. She performed pre-and post-treatment peak flow measurements and was

discharged to home therapy after a half-hour.

The third year of therapy began in early January 2022. Responses to different therapy options measured by VAS are shown in Figure 1.

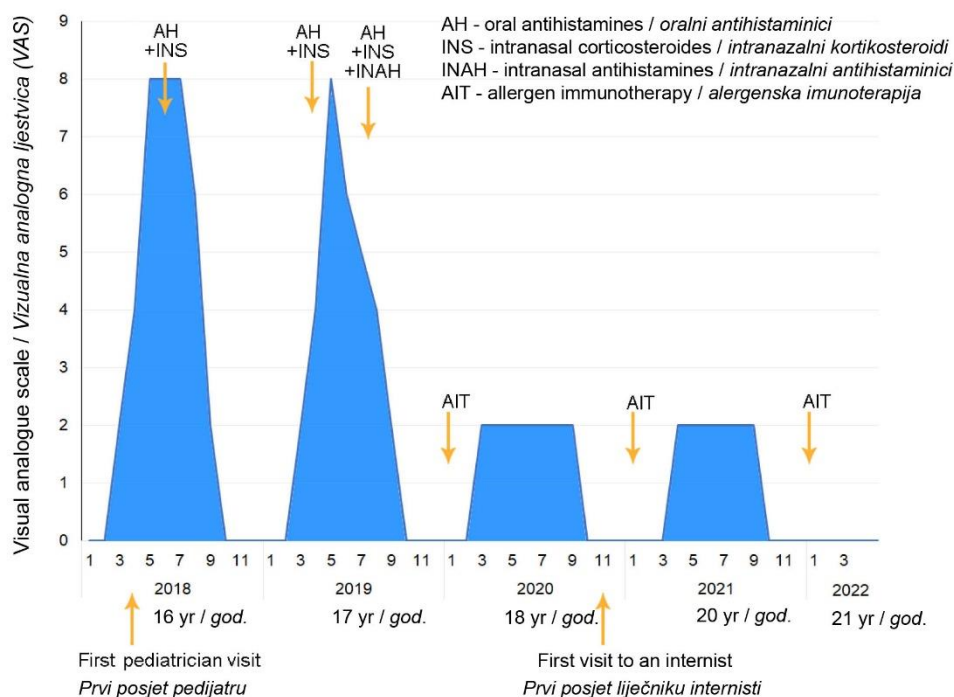


Figure 1. Timeline of therapeutic intervention and outcomes on symptoms of allergic rhinitis as measured by visual analogue scale (VAS).

Slika 1. Vremenski raspored terapijske intervencije i ishoda simptoma alergijskog rinitisa mjereno vizualnom analognom ljestvicom (VAS).

Discussion

Allergen immunotherapy, the administration of high doses of allergens in steadily increasing amounts, is the only disease-modifying treatment of allergic rhinitis. As a result of receiving immunotherapy at high doses, the dendritic cells in the body create cytokines that alter the immune response from Th2 to Th1 and trigger Tregs proliferation and the creation of IgA, IgG, and IgG4 blocking antibodies in Breg cells.¹⁴ Allergen immunotherapy can be administered sublingually or subcutaneously. According to EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, both monoallergic and polyallergic patients can be treated.^{5,15} Despite the current guidelines, unfortunately, many allergists are still reluctant to administer allergen immunotherapy to polyallergic patients. However, allergen

immunotherapy can be highly successful if the most clinically relevant allergen is used for treatment.¹⁶ Sublingual immunotherapy is safe and effective for patients with allergic rhinitis caused by grass pollen with no reported deaths and local reactions that can be treated with oral H1-antihistamines.^{4, 17-19} The type of allergen immunotherapy used in this patient was carefully selected based on the patient's history, and it was extremely effective.

However, adolescents such as our patient may be incapable of self-management, resulting in insufficient treatment adherence and other adverse outcomes.²⁰ Additionally, as adolescents reach the age of eighteen, they are compelled to move from paediatric to adult medical care resulting in feelings of loss and fear of the unknown²¹, as well as missed appointments and inadequate management of allergic diseases.²² Due to that, EAACI developed guidelines for the effective transition of AYA in

2020, outlining the importance of initiating transfer preparation early enough for the patient to be emotionally prepared.⁷

Transitioning entails acquiring accurate knowledge about the condition in order to avoid exacerbations and sustain disease control through multi-systemic approach, patient activation measures, transition readiness assessment tools (e.g. ready, steady, go questionnaires) and regular meetings between paediatric and adult health care providers.⁷

However, due to the Covid pandemic restrictions on in-person health care management, strict adherence to EAACI guidelines on effective AYA transition was not possible in this instance. Nevertheless, an online interaction between patient, paediatrician and adult physician revealed that the patient was mature and strongly motivated for treatment. Despite the multiple challenges associated with such a young age and pandemic, adherence was outstanding in our case, most likely due to the patient motivation and treatment efficacy and simplicity. This case demonstrates that allergen immunotherapy to single allergen is effective in polyallergic patients even during pandemic-related constrains in health care services in adolescents infamous for their lack of adherence.

Conclusions

- Allergen immunotherapy is the only disease-modifying treatment of allergic rhinitis.
- Allergen immunotherapy using a single allergen is successful in polyallergic patients.
- Adolescents can have good adherence to allergen immunotherapy.
- Sublingual immunotherapy is a good option for allergen immunotherapy during a pandemic.
- Online communication during the pandemic was very useful for patient management and transitioning patients from paediatric to adult care

References

1. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; 24: 758-764.
2. Laforest L, Bousquet J, Pietri G et al. Quality of life during pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis with or without asthma. *International archives of allergy and immunology*. 2005; 136: 281–286.
3. Blaiss MS. Cognitive, social, and economic costs of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 7–13. Available from DOI: 10.2500/108854100778248953
4. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding K et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017;47:856-889.
5. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73:765-798.
6. Cox LS, Hankin C, Lockey R. Allergy immunotherapy adherence and delivery route: location does not matter. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2, 156–160.
7. Roberts G, Ortiz- Vazquez M, Knibb R et al. EAACI guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy*. 2020; 75: 2734-2752.
8. Rhodes BJ. Patient dropouts before completion of optimal dose, multiple allergen immunotherapy. *Annals Allergy Asthma Immunol* 1999;82:281–286.
9. Pfaar O, Agache I, Bonini M et al. COVID-19 pandemic and allergen immunotherapy-an EAACI survey. *Allergy*. 2021; 76: 3504–3516.
10. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5 Suppl): S147-S334.
11. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 70-80.e3.
12. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378:2112-2122.
13. Rondón C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129: 1460–1467.
14. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1485-1498.
15. Bousquet Jho, Pfaar O, Agache I et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Trans Allergy* 2021; 11: e12014.
16. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:2.
17. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *The*

- Cochrane database of systematic reviews. 2010; (12):CD002893.
18. Panzner P, Petras M, Sykora T, Lesna I. Double-blind, placebo-controlled evaluation of grass pollen-specific immunotherapy with oral drops administered sublingually or supralingually. *Respir Med* 2008;102:1296-1304.
 19. Ott H, Sieber J, Brehler R et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy*. 2009;64:179-86.
 20. Grootens-Wiegers P, Hein IM, van den Broek JM, de Vries MC. Medical decision-making in children and adolescents: developmental and neuroscientific aspects. *BMC Pediatr* 2017; 17:120.
 21. Blakemore SJ, Robbins, TW. Decision-making in the adolescent brain. *Nat Neurosci*. 2012; 15: 1184–1191.
 22. Backer V, Bornemann M, Knudsen D, Ommen H. Scheduled asthma management in general practice generally improve asthma control in those who attend. *Respir Med*. 2012;106:635-641. Available from: doi:10.1016/j.rmed.2012.01.005).

Non-Hodkin's lymphoma of the frontal sinus. Case report and literature review

Non-Hodgkinov limfom frontalnog sinusa. Prikaz bolesnika i pregled literature

Sandra Doko, Iva Kelava, Ana Penezić, Marko Velimir Grgić*

Summary

Primary frontal sinus Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is an extremely rare condition with 20 cases published in the existing literature to date. We describe a 64-year-old patient who presented with right orbital pain, severe headache and diplopia. He was initially diagnosed with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis and responded well to antibiotic treatment, but his symptoms returned. The diagnosis of frontal sinus NHL was made only after functional endoscopic frontal sinus surgery was performed in general anaesthesia. A tumor mass, which was filling the entire right frontal sinus, was completely removed and sent to histopathological examination. The patient was finally diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma of the frontal sinus and referred to the haematology department for tumor staging and chemotherapy. This case emphasizes the importance of early clinical suspicion and diagnosis, which leads to early treatment and better prognosis.

Key words: frontal sinus, paranasal sinus, diffuse large B-cell lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma

Sažetak

Primarni Non-Hodgkinov limfom (NHL) frontalnog sinusa izrazito je rijedak, s do sada opisanih 20 slučajeva u literaturi. Prikazujemo 64-godišnjeg bolesnika koji se prezentirao simptomima desnostrane orbitalne boli i jake glavobolje s dvoslikama. Najprije je postavljena dijagnoza akutne egzacerbacije kroničnog rinosinuitisa uz dobar odgovor na započetu antibiotsku terapiju, ali i povratak simptoma nakon prekida liječenja. Definitivna dijagnoza Non-Hodgkinovog limfoma frontalnog sinusa postavljena je tek nakon učinjene funkcionalne endoskopske operacije sinusa u općoj anesteziji. Tumorsko tkivo koje je ispunjavalo cijelu desnu polovicu frontalnog sinusa odstranjeno je u cijelosti i poslano na patohistološku analizu. Bolesniku je dijagnosticiran difuzni B-velikostanični limfom frontalnog sinusa nakon čega je upućen na odjel hematologije radi daljnje dijagnostike i liječenja kemoterapijom. Želimo naglasiti važnost rane kliničke sumnje i rane dijagnoze ove bolesti, što doprinosi ranijem početku liječenja i boljoj prognozi.

Ključne riječi: frontalni sinus, paranasalni sinus, difuzni B-velikostanični limfom, non-Hodgkinov limfom

Med Jad 2022;52(3):207-214

Introduction

Primary Non-Hodkin's lymphoma (NHL) is rarely extranodal. Common primary extranodal sites

include liver, soft tissue, dura, bone, stomach, intestine and bone marrow.¹The most frequent sites of NHL of the oral cavity and maxillofacial region are the salivary glands and intraoral mucosa.²

* **University hospital center „Sestre milosrdnice“**, University hospital for tumors, Division of head and neck surgery, Department of surgical oncology, Zagreb, Croatia (Sandra Doko, MD); Department of otorhinolaryngology, Zagreb, Croatia (Iva Kelava, MD; PhD Ana Penezić, MD; Prof. Marko Velimir Grgić, MD); **University of Zagreb, School of Medicine** (Prof. Marko Velimir Grgić, MD)

Correspondence address / *Adresa za dopisivanje*: Sandra Doko, MD, Division of head and neck surgery, Department of surgical oncology, University hospital for tumors, University hospital center „Sestre milosrdnice“, Ilica 197, 10 000 Zagreb, Croatia E-mail: sandra.doko@gmail.com

Received/Primljeno 2022-03-22; Revised/Ispravljeno 2022-09-20; Accepted/Prihvaćeno 2022-09-27

Nasal cavities and paranasal sinuses are rarely affected by primary NHL. The incidence of sinonasal NHL is estimated to be between 0.2% and 2% of all NHL.^{3,4} Primary frontal sinus NHL is an extremely rare condition. To the best of our knowledge there are 20 cases of primary frontal sinus NHL published in the worldwide literature to date (Table 1).⁵ Nasal cavity and paranasal sinus lymphoma probably arises from lymphoid cells normally found in the submucosa and sinus bone marrow. The majority of sinonasal lymphomas diagnosed in Europe and North America are B-cell neoplasms and the most common lymphoma involving the sinonasal area is diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).¹ T-cell lymphoma is more common in Asia and in some Latin American countries. Signs and symptoms of sinonasal NHL are various and nonspecific which makes the clinical diagnosis very challenging. The diagnosis is confirmed with Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI) and tumor biopsy. The treatment consists of chemotherapy, sometimes associated with radiotherapy.⁴ The aim of this paper is to present our experience with diagnosis and treatment of a B-cell type frontal sinus NHL and to review the currently available literature.

Case report

A 64-year-old man with a history of hypertension and glaucoma was referred from an outside institution where he presented with right orbital pain, severe headache and diplopia that lasted for two months. Physical examination was within normal limits. MRI of the head revealed dense opacification of the right frontal sinus as well as signs of chronic inflammatory process of the frontal, sphenoid and right ethmoid sinus. The patient was diagnosed with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis and treated conservatively. He received intravenous clindamycin and methylprednisolone for seven days. The symptoms completely resolved and the patient was discharged to home. After seventeen days, the patient was admitted to our hospital due to a sudden onset of severe headache with right upper lid swelling and diplopia in upward and downward gaze. Symptoms reoccurred several days after discharge from the outside institution. Nose endoscopy showed mucosal oedema bilaterally, without discharge. Eye examination revealed redness and oedema of the right eyelid with conjunctival chemosis and proptosis. There was no restriction of eye movements, but the patient had diplopia in the upward and downward gaze. Ophthalmoscopy was within normal limits. CT scan showed a tumor mass filling the right frontal

sinus (Fig. 1a), with no signs of acute inflammation of the sphenoid, ethmoid or maxillary sinus (Fig. 1b). Acute exacerbation of chronic rhinosinusitis was suspected and functional endoscopic frontal sinus surgery was performed in general anesthesia. After the right frontal recess was widened, a tumor mass was visualized filling the entire right frontal sinus (Fig. 2).

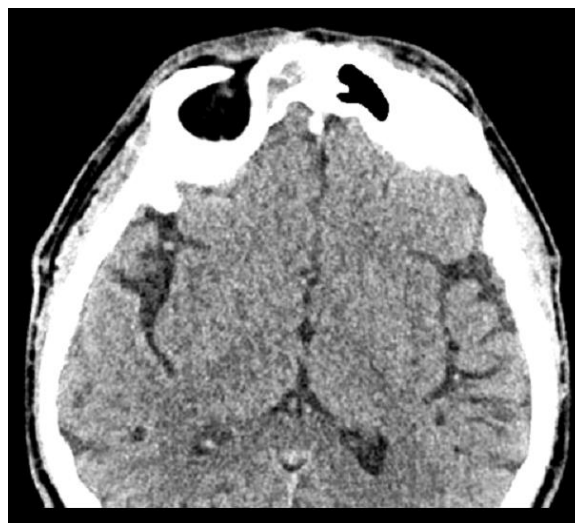


Figure 1a CT image of the patient in axial plane. Tumor mass is located in the right frontal sinus. *Slika 1a. CT slika bolesnika u aksijalnoj ravnini. Tumorska masa nalazi se u desnom frontalnom sinusu.*



Figure 1b CT image of the patient in axial plane. There were no signs of inflammation of the sphenoid and ethmoid sinus. *Slika 1b. CT slika bolesnika u aksijalnoj ravnini. Nije bilo znakova upale sfenoidnog i etmoidnog sinusa.*



Figure 2 Intraoperative photo of the functional endoscopic frontal sinus surgery. A tumor mass is filling the entire right frontal sinus.

Slika 2. Intraoperativna fotografija funkcionalne endoskopske operacije frontalnog sinusa. Tumorska masa ispunjava cijeli desni frontalni sinus.

The tumor was completely removed and sent to histopathological examination. Histopathologic analysis with hematoxylin and eosin staining revealed nodular infiltration of atypical and large-sized lymphocytes. Immunohistochemical staining showed that the neoplastic cells were positive for CD20, BCL2, BCL6 and CD10 but negative for CD3, HMB 45 and CKPAN. The Ki-67 labeling index was 95%. The patient was diagnosed with frontal sinus NHL (DLBCL, germinal center B-cell subtype) and referred to the hematology department of our hospital for tumor staging and chemotherapy. Further investigations which included CT scans of the neck, thorax, abdomen and pelvis did not reveal any disseminated disease. He was at stage IE according to the Ann Arbor staging system. The patient underwent chemotherapy and immunotherapy following R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine and prednisolone) protocol with a complete response. The patient was without any symptoms fourteen months after the treatment. Follow-up CT revealed no signs of the disease in frontal sinus.

Discussion and literature review

Sinonasal NHL is a rare condition. According to literature, it accounts for 0.2% to 2% of all NHL.^{3,4}

The most common site of origin of the sinonasal NHL is maxillary sinus, followed by the nasal cavity and the ethmoid sinuses, while frontal sinus involvement is usually due to the secondary extension from other sinuses.⁶ Primary involvement of the frontal sinus is very rare with only 20 cases published in the existing literature to date (Table 1). According to previous reports, primary frontal NHL are usually localized or locally advanced. Dissemination of the disease from this site was rarely reported.⁷

There are several problems that prevent early recognition of frontal sinus NHL. The patient can be asymptomatic for a long period of time. When the symptoms develop, they are nonspecific and they typically overlap with the symptoms of chronic frontal rhinosinusitis. According to literature, the most common symptom of the frontal sinus NHL is headache, followed by nasal obstruction, periorbital swelling, epistaxis and facial swelling.⁴ In the study on 22 patients with sinonasal NHL, the mean interval between symptom onset and diagnosis was four months.⁸ Our patient was diagnosed with frontal sinus NHL three months after the first symptom. He had severe headache, diplopia and right orbital pain which are symptoms comparable to those described in literature. He presented without any B symptoms (fever, night sweats and loss of body weight), which is in correlation with tumor stage. The presence of B symptoms is usually a sign of distant disease and worsens the prognosis. The ENT examination of our patient was within normal findings. This was expected since nasal endoscopy can only reveal gross tumor that had already extended into the nasal cavity. The CT scan and MRI were nonspecific in our patient. The CT scan showed complete obliteration of the right frontal sinus, without any bone destruction or invasion of adjacent structures. According to literature, common sinonasal lymphoma CT finding is a homogenous, bulky mass with high opacification. Sinonasal lymphomas frequently show both infiltrative and permeative bony invasion and destruction. Necrotic areas within the tumor can occasionally be observed. Sinonasal NHL often show isointensity on T1 weighted images and mild hyperintensity on T2 weighted images. However, neither CT nor MRI findings are specific enough for certain diagnosis of lymphoma.⁹ To obtain the definitive diagnosis, biopsy and histopathologic analysis is required. DLBCL is the most common subtype of NHL worldwide. According to literature, more than 60% of DLBCL patients can be cured with R-CHOP immunochemotherapy, but patients with treatment failure after R-CHOP often have a poor outcome.¹⁰

Table 1 Primary involvement of the frontal sinus published in the current literature.
 Tablica 1. Primarna zahvaćenost frontalnog sinusa objavljena u aktualnoj literaturi.

	Study/ <i>studija</i>	Pathology <i>Patologija</i>	Age, y/Sex <i>Dob,</i> <i> spol</i>	Presenting signs / <i>Znakovi bolesti</i>	Type of report <i>Vrsta</i> <i>izvješća</i>	Stage <i>Stadij</i>	Treatment <i>Liječenje</i>	Prognosis <i>Prognoza</i>
1	Duncavage et al ¹¹	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	Facial swelling / <i>Oticanje lica</i>	Case series <i>Seriya</i> <i>slučajeva</i>	IVE	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>
2	Burres et al ¹²	DLBCL <i>difuzni</i> <i>velikostanični</i> <i>limfom</i>	43/F	Frontal headache, nasal drainage <i>Frontalna glavobolja, nosna drenaža</i>	Case report <i>Izvješće o</i> <i>slučaju</i>	IE	Chemotherapy, surgery <i>Kemoterapija, kirurški</i> <i>zahvat</i>	NED at 2 mo <i>Nema dokaza</i> <i>bolesti u 2 mj.</i>
3	Frierson et al ¹³	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	Case series <i>Seriya</i> <i>slučajeva</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>
4	Cooper and Ginsberg ¹⁴	DLBCL <i>difuzni</i> <i>velikostanični</i> <i>limfom</i>	60/F	Enlarging nodule on nose <i>Povećanje čvorića na nosu</i>	Case series <i>Seriya</i> <i>slučajeva</i>	IE	Chemotherapy, radiotherapy <i>Kemoterapija,</i> <i>radioterapija</i>	NED at 20 mo <i>Nema dokaza</i> <i>bolesti u 20 mj.</i>
5	Spiro et al ¹⁵	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	Case series <i>Seriya</i> <i>slučajeva</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>
6	el-Hakim et al ¹⁶	DLBCL	58/M	Eyelid edema, frontal headaches, epistaxis, nasal obstruction <i>Edem očnih kapaka, frontalne glavobolje,</i> <i>epistaksa, nazalna opstrukcija</i>	Case report <i>Izvješće o</i> <i>slučaju</i>	IE	Chemotherapy, sinus surgery <i>Kemoterapija, kirurški</i> <i>zahvat sinusa</i>	NED at 3 mo <i>Nema dokaza</i> <i>bolesti u 3 mj.</i>
7	Hatta et al ¹⁷	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	Case series <i>Seriya</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>

<i>slučajeva</i>								
8	Shohat et al ¹⁸	DLBCL <i>difuzni velikostanični limfom</i>	83/M	Pain, nasal discharge, headache, nasal bleeding <i>Bol, iscjedak iz nosa, glavobolja, krvarenje iz nosa</i>	Case series <i>Serijski slučajevi</i>	IIIE	Chemotherapy, radiotherapy <i>Kemoterapija, radioterapija</i>	NA <i>Nije dostupno</i>
9	Neves et al ¹⁹	DLBCL <i>difuzni velikostanični limfom</i>	43/M	Frontal headaches, bulging eyelid <i>Frontalne glavobolje, ispupčen kapak</i>	Case report <i>Izveštaje o slučaju</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Ne primjenjuje</i>	DOD; NA <i>Smrt uslijed bolesti</i> <i>Nije dostupno</i>
10	Nemet et al ²⁰	DLBCL <i>difuzni velikostanični limfom</i>	84/M	Nontender periorbital swelling <i>Neosjetljivo periorbitalno oticanje</i>	Case report <i>Izveštaje o slučaju</i>	IE	Steroids, radiotherapy <i>Steroidi, radioterapija</i>	DOD at 9 mo <i>Umrli od bolesti unutar 9 mjeseci</i>
11	Chain and Kingdom ²¹	DLBCL <i>difuzni velikostanični limfom</i>	55/M	Pain and swelling of forehead <i>Bol i oticanje čela</i>	Case report <i>Izveštaje o slučaju</i>	IIEA	Chemotherapy, radiotherapy <i>Kemoterapija, radioterapija</i>	NED at 18 mo <i>Nema dokaza bolesti u 18 mj.</i>
12	Kim et al ²²	DLBCL	42/M	Multiple cranial nerve palsies <i>Višestruke paralize kranijalnih živaca</i>	Case report <i>Izveštaje o slučaju</i>	IVE	Chemotherapy, stem cell therapy <i>Kemoterapija, terapija matičnim stanicama</i>	NED at 50 mo <i>Nema dokaza bolesti u 50 mj.</i>
13	Wong et al ⁷	DLBCL	61/F	Enlarging forehead <i>Povećanje čela</i>	Case report <i>Izveštaje o slučaju</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	Chemotherapy <i>Kemoterapija</i>	NA <i>Nije dostupno</i>
14	Philip et al ²³	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	Case report <i>Izveštaje o slučaju</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>	NA <i>Nije dostupno</i>
15	Arnautović et al ⁴	DLBCL <i>difuzni velikostanični limfom</i>	53/M	Headaches, dizziness, eye tenderness, nasal congestion <i>Glavobolje, vrtoglavica, osjetljivost očiju, začepjenost nosa</i>	Case report <i>Izveštaje o slučaju</i>	IE	Surgery, chemotherapy <i>Kirurški zahvat, kemoterapija,</i>	NED at 12 mo <i>Nema dokaza bolesti u 12 mj.</i>

16	Yang JP et al ²⁴	DLBCL <i>difuzni velikostanični limfom</i>	43/M	Swelling of forehead, headaches <i>Oticanje čela, glavobolje</i>	Case report <i>Izvešće o slučaju</i>	IE	Surgery, chemotherapy, immunotherapy <i>Kirurški zahvat, kemoterapija, imunoterapija</i>	NED at 24 mo <i>Nema dokaza bolesti u 12 mj.</i>
17	Nagafuji et al ⁵	DLBCL <i>difuzni velikostanični limfom</i>	67/M	Diplopia, upper-lid swelling <i>Diplopija, oticanje gornjeg kapka</i>	Case report <i>Izvešće o slučaju</i>	II	Surgery, chemotherapy, immunotherapy <i>Kirurški zahvat, kemoterapija, imunoterapija</i>	NED at 12 mo <i>Nema dokaza bolesti u 12 mj.</i>
18	Yoon et al ²⁵	DLBCL <i>difuzni velikostanični limfom</i>	46/M	Pain and swelling of forehead, ptosis <i>Bol i oticanje čela, ptoza</i>	Case report <i>Izvešće o slučaju</i>	II	Antiretroviral therapy, chemotherapy <i>Antiretrovirusna terapija, kemoterapija</i>	DOD at 2 we <i>Umrli od bolesti unutar 2 tjedna</i>
19	Yang L et al ²⁶	DLBCL <i>difuzni velikostanični limfom</i>	65/M	Orbital mass, ptosis <i>Orbitalna masa, ptoza</i>	Case report <i>Izvešće o slučaju</i>	II	Chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy <i>Kemoterapija, radioterapija, imunoterapija</i>	NED at 6 mo <i>Nema dokaza bolesti u 6 mj.</i>
20	Kamboj et al ²⁷	DLBCL <i>difuzni velikostanični limfom</i>	73/M	Diplopia, upper-lid swelling <i>Diplopija, oticanje gornjeg kapka</i>	Case report <i>Izvešće o slučaju</i>	IE	Surgery, chemotherapy, immunotherapy <i>Kirurški zahvat, kemoterapija, imunoterapija</i>	NA <i>Nije dostupno</i>
21	Doko et al (this report)	DLBCL <i>difuzni velikostanični limfom</i>	64/M	Headache, diplopia, orbital pain <i>Glavobolja, diplopija, bol u orbiti</i>	Case report <i>Izvešće o slučaju</i>	IE	Surgery, chemotherapy, immunotherapy <i>Kirurški zahvat, kemoterapija, imunoterapija</i>	NED at 14 mo <i>Nema dokaza bolesti u 14 mj.</i>

Source: Table modified from Khan et al.⁴

Izvor: tablicu prilagodili Khan et al.⁴

Abbreviations: DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; DOD, died of illness; NA, not available; NED, no evidence of disease.

Kratice: DLBCL, difuzni velikostanični limfom B stanica; DOD, umrla od bolesti; NA, nije dostupno; NED, nema dokaza bolesti.

Conclusion

NHL of the frontal sinus is an extremely rare entity. Differentiation from frontal sinus infections and benign tumors is difficult. Lack of symptoms in the early period of the disease, normal physical examination, possible nonspecific CT findings and low incidence make it easy to misdiagnose frontal sinus NHL. As seen in our case, the tumor can cause chronic infection that responds to symptomatic treatment which can mislead the diagnostic process. We emphasize the importance of early clinical suspicion and diagnosis, which leads to early treatment and better prognosis.

Ethical approval

All procedures performed involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from the patient for whom identifying information is included in this case report, and can be obtained if required.

References

1. Wang J, Sun NC, Weinstein SM, Canalis R. Primary T-cell-rich B-cell lymphoma of the ethmoid sinus. A case report with 5 years of follow-up. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1213-6.
2. Triantafyllidou K, Dimitrakopoulos J, Iordanidis F, Gkagkalis A. Extranodal non-hodgkin lymphomas of the oral cavity and maxillofacial region: a clinical study of 58 cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70:2776-85.
3. Fellbaum C, Hansmann ML, Lennert K. Malignant lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989;414:399-405.
4. Khan NR, Lakičević G, Callihan TR, Burruss G, Arnautović K. Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Frontal Sinus Presenting as a Pott Puffy Tumor: Case Report. *J Neurol Surg Rep.* 2015;76:e23-e27.
5. Nagafuji H, Yokoi H, Ohara A, Fujiwara M, Takayama N, Saito K. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the frontal sinus: A case report and literature review. *Radiol Case Rep.* 2018;13:635-639.
6. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer.* 1972;29:252-260.
7. Wong EH, Yang WY, Lowe D. Unilateral non-Hodgkin's lymphoma of the frontal sinus presenting as Pott's puffy tumour. *Otolaryngol Pol.* 2013;67:214-7.
8. Lombard M, Michel G, Rives P, Moreau A, Espitalier F, Malard O. Extranodal non-Hodgkin lymphoma of the sinonasal cavities: A 22-case report. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2015;132:271-274.
9. Kawaguchi M, Kato H, Tomita H et al. Imaging Characteristics of Malignant Sinonasal Tumors. *J Clin Med.* 2017;6:116.
10. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384:842-858.
11. Duncavage JA, Campbell BH, Hanson GA et al. Diagnosis of malignant lymphomas of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. *Laryngoscope* 1983;93:1276-1280.
12. Burres SA, Crissman JD, McKenna J, Al-Sarraf M. Lymphoma of the frontal sinus. Case report and review of literature. *Arch Otolaryngol.* 1984;110:270-273.
13. Frierson HF Jr, Mills SE, Innes DJ Jr. Non-Hodgkin's lymphomas of the sinonasal region: histologic subtypes and their clinicopathologic features. *Am J Clin Pathol.* 1984;81:721-727.
14. Cooper DL, Ginsberg SS. Brief chemotherapy, involved field radiation therapy, and central nervous system prophylaxis for paranasal sinus lymphoma. *Cancer.* 1992;69:2888-2893.
15. Spiro JD, Soo KC, Spiro RH. Nonsquamous cell malignant neoplasms of the nasal cavities and paranasal sinuses. *Head Neck.* 1995;17:114-118.
16. El-Hakim H, Ahsan F, Wills LC. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the frontal sinus: how we diagnosed it. *Ear Nose Throat J* 2000;79:738, 741-743.
17. Hatta C, Ogasawara H, Okita J, Kubota A, Ishida M, Sakagami M. Non-Hodgkin's malignant lymphoma of the sinonasal tract—treatment outcome for 53 patients according to REAL classification. *Auris Nasus Larynx.* 2001;28:55-60.
18. Shohat I, Berkowicz M, Dori S. et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97:328-331.
19. Neves MC, Lessa MM, Voegels RL, Butugan O. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the frontal sinus: case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J.* 2005;84:47-51.
20. Nemet AY, Deckel Y, Kourt G. Orbital invasion of frontal sinus lymphoma. *Orbit.* 2006;25:149-151.
21. Chain JR, Kingdom TT. Non-Hodgkin's lymphoma of the frontal sinus presenting as osteomyelitis. *Am J Otolaryngol.* 2007;28:42-45.
22. Kim K, Kim MJ, Ahn S, Bae SY, Kim WS, Yoon JH. Frontal sinus lymphoma presenting as progressive multiple cranial nerve palsy. *Yonsei Med J.* 2011;52:1044-1047.
23. Philip JK, Al-Jassar A, Naquib IS, Usmani S, El-Kabani M, Refaat SM. Primary Non-Hodgkin lymphoma of frontal sinus diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Gulf J Oncolog* 2013;1:92-95.
24. Yang JP, Hu CM, Zhong W, Wang ZG. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the frontal sinus. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31:447-451.

25. Yoon S, Ryu KH, Baek HJ, An HJ, Joo YH. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma with human immunodeficiency virus mimicking complicated frontal sinusitis: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9:1654-1660.
26. Yang L, Cui Y, Du X, Tan B. Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Frontal Sinus: A Case Report. *Ear Nose Throat J* 2022; doi: 10.1177/01455613221101089.
27. Kamboj A, Hwang C, Mokhtarzadeh A, Harrison AR. Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Frontal Sinus. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2022; DOI: 10.1097/IOP.0000000000002223

A rare case of giant cavernous splenic haemangioma

Rijedak slučaj divovskog kavernoznog hemangioma slezene

Fatima Juković-Bihorac, Anhel Koluh, Hakija Bečulić*

Summary

Introduction: Tumors of spleen are generally rare disorders. The most common primary splenic neoplasm is haemangioma, although very rare. Giant, cavernous splenic haemangioma is extremely rare, less than 100 cases have been reported in the literature.

Case report: We present a case of giant haemangioma in a 65 years-old patient. Radiological diagnostic methods were not conclusive. Magnetic resonance imaging showed an expansive, heterogenous lesion with signs of necrosis and haemorrhage in the central part. Those characteristics raised suspicion in malignant neoplasm, especially haemangiosarcoma and metastatic neoplasm. The surgical team performed total splenectomy, with special attention to possible bleeding as a severe complication. Pathohistological finding was undoubted. There were certain signs of benign, cavernous splenic haemangioma with areas of coagulative necrosis.

Conclusion: We need to be aware of such rare entity. MRI is the most reliable diagnostic method, but the pathohistological analysis is definitive. Surgery is a treatment of choice.

Key words: splenic neoplasm, cavernous haemangioma, splenomegaly, giant haemangioma

Sažetak

Uvod: Tumori slezene općenito su rijetke neoplazme. Najčešći primarni tumor slezene je hemangiom, iako izuzetno rijedak. Divovski, kavernozni hemangiomi slezene iznimno su rijetki, s manje od 100 slučajeva opisanih u literaturi.

Prikaz slučaja: Prikazujemo slučaj izuzetno rijetkog divovskog hemangioma u 65-godišnje bolesnice. Radiološke dijagnostičke metode nisu bile uvjerljive. Magnetska rezonancija pokazala je ekspanzivnu, heterogenu leziju sa znakovima nekroze i krvarenja u središnjem dijelu. Ove karakteristike pojačale su sumnju na malignitet neoplazme, posebice sumnju na hemangiosarkom ili metastatsku neoplazmu.

Zaključak: Moramo biti svjesni ovog rijetkog entiteta. Magnetska rezonancija je najpouzdanija dijagnostička metoda, ali je patohistološka analiza konačna. Kirurški zahvat je tretman izbora

Ključne riječi: neoplazma slezene, kavernozni hemangiom, splenomegalija, divovski hemangiom

Med Jad 2022;52(3):215-218

Introduction

Tumors of the spleen are extremely rare disorders. Generally, spleen tumors are categorised into tumors of primary and tumors of secondary (metastatic) origin. Primary spleen tumors are further categorised into: lymphoid neoplasms – neoplasms of white pulp origin and vascular neoplasms – neoplasms which

arised in red pulp of the spleen.¹

Vascular neoplasms of the spleen which are infrequently encountered and represent the majority of the nonhematologic / nonlymphoid neoplasms are commonly presented as multifocal lesions. Primary malignant neoplasms involving the spleen

* **Cantonal Hospital Zenica**, Department of Pathology (Fatima Juković-Bihorac, MD), Department of Surgery (Assist. prof. Anhel Koluh, MD, PhD), Department of Neurosurgery (Assist. prof. Hakija Bečulić, MD, PhD)

Correspondence address / *Adresa za dopisivanje*: Fatima Jukovic-Bihorac, Cantonal Hospital Zenica, Department of Pathology, Crkvice 67, 72000 Zenica, Bosnia and Herzegovina. E-mail: fatima.bihorac@live.com

Received/*Primljeno* 2022-04-14; Revised/*Ispravljeno* 2022-04-24; Accepted/*Prihvaćeno* 2022-07-15

are lymphoma and angiosarcoma. Primary benign neoplasms arising in the spleen are hemangioma, lymphangioma, littoral cell angioma, splenic cyst and solid lesions such as hamartoma and inflammatory pseudotumor.^{1,2}

Metastatic diseases in the spleen are rarely encountered; when a patient has metastatic lesion in the spleen, it is probably not the only site with metastasis.² Spleen metastases occur in 2-9 percent of untreated cancer patients.¹

The most common benign tumor of the spleen, although rare, is haemangioma. Giant, cavernous type of haemangioma are extremely rare. Less than 100 cases have been reported in literature.³ The average age of patients is 63 years. Splenic haemangiomas are mostly asymptomatic and discovered incidentally.⁴ The majority of the tumors are small, on average 2cm, but very rarely, like in our case, they can reach a large size with consequent splenomegaly and abdominal pain. Small tumors can be observed, but in the case of large tumors surgical treatment is indicated. The basic surgical treatment is splenectomy.⁵

We present a case of a rare giant splenic hemangioma, preoperatively suspected of angiosarcoma or metastatic splenic tumor.

Case presentation

The Ethics Committee of Cantonal Hospital Zenica approved this Case Report and the patient gave us informed consent for the data we used in this article also. Due to urinary problems and feelings of discomfort and tension in the abdomen, a 65 years-old man came to the Primary Health Care Service where the general practitioner did some tests and prescribed an ultrasonography (US). The patient was afebrile and felt well. Except for the painless lump in the left upper abdomen, there were no other clinical signs. Physical examination revealed splenomegaly. The blood tests were normal. US revealed a large, well circumscribed, heteroechoic tumor lesion in the upper lobe, measuring 110mm. There were no ascites. The physician prescribed urgent Magnetic Resonance Imaging (MRI) (Figure 1). Magnetic Resonance Imaging (MRI-Siemens Magnetom Avanto 1.5 T, Erlangen, Germany) of the abdomen showed an enlarged spleen in its upper part and a small hepatic cystic lesion. There was a large, well-defined, heterogeneous, spherical expansive lesion with a maximum diameter of 102mm, involving the upper half of the spleen (Figure 2). The lesion showed hyperintensity on T1 and T2-weighted images, suggestive of necrosis and haemorrhage. The tumor

was close to the adrenal gland, kidney and stomach, displaced adjacent vessels and bowel loops. The liver was enlarged too. At the S2 layer and subcapsular, there were banded zones of T2W hyperintensity, measuring approximately 36×11mm. The lesion showed central hypointensified areas and a peripheral zone of DWI hyperintensity up to 10mm, which is a characteristic of sclerotic haemangioma. Heterogenous, expansive lesion of the spleen, according to MRI characteristics, indicated primary splenic neoplasm, whereby malignant features of angiosarcoma or metastatic neoplasm cannot be ruled out, especially because of the well-defined and non-infiltrative margin.

The medical team presented a classic and laparoscopic splenectomy in treatment to the patient, with all their benefits and risks in this case. He underwent laparotomy with total splenectomy. The spleen was enlarged, measuring approximately 110mm×100mm×50mm with a cystic lesion involving the upper pole.

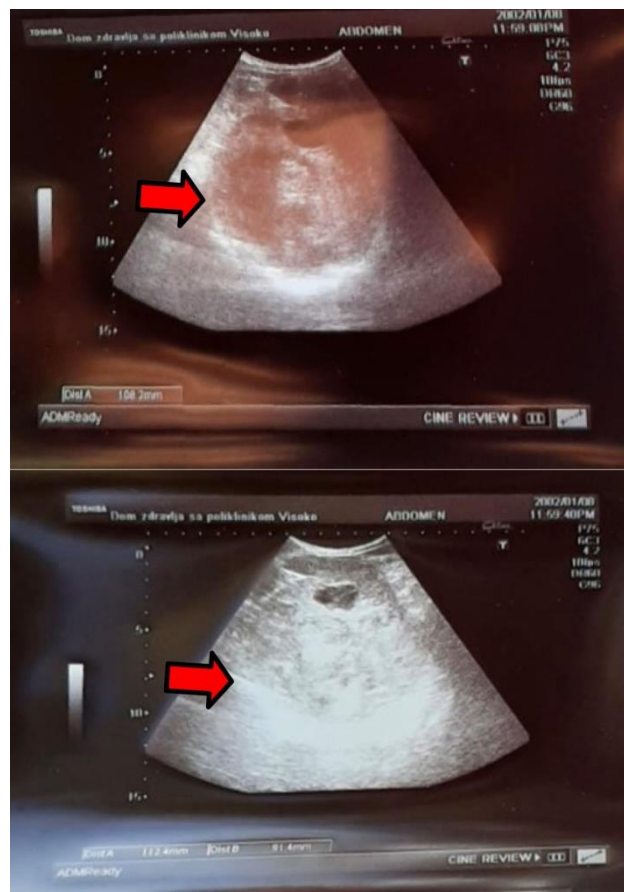


Figure 1 Ultrasound showing well circumscribed, heteroechoic tumor lesion (Medical Centre Visoko)
 Slika 1. Ultrazvuk pokazuje jasno razgraničenu, heteroehoičnu tumorsku leziju (Dom zdravlja Visoko)

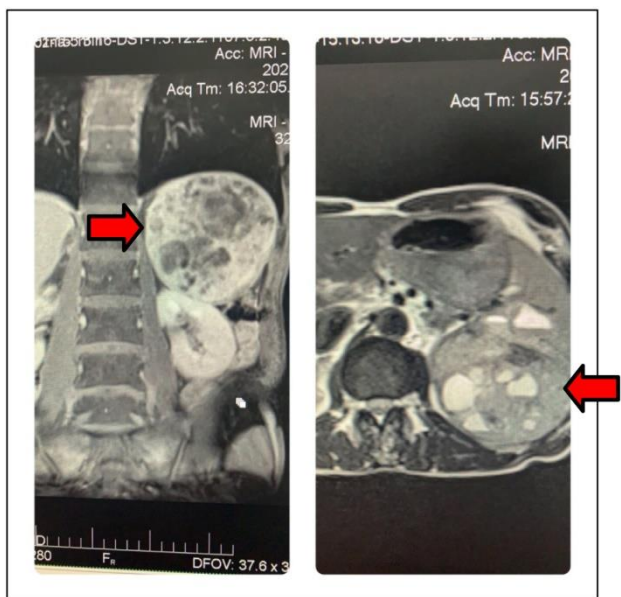


Figure 2 MRI longitudinal and sagittal section showing the massive splenic lesion (Cantonal Hospital Zenica)

Slika 2. MRI uzdužni i poprečni presjek koji prikazuje masivnu leziju slezene (Kantonalna bolnica Zenica)

The fluid in the splenic cyst was brownish in colour. Macroscopic examination of the specimen revealed a well delineated tumor of the upper half of the spleen (Figure 3). The cut surface of the tumor was multicystic in appearance, and to a lesser extent solid, pink in color. The tumor was hemorrhagic almost entirely. The cystic part was filled with abundant hemorrhagic content, and the central part of the tumor was softened and yellow. By microscopic analysis (Olympus, model CX31 RBSF), the spleen was occupied by a tumor that was well demarcated and non-encapsulated. The tumor was made up of multiplied vessels of different calibers with blood. Most of them were distinctly dilated, cavernous lumen, lined with a single layer of endothelial cells, with normal cytomorphological appearance, without pronounced atypia and without mitoses. Extensive necrosis of the infarction type was present in the central area. Fibrin thrombi were present in some blood vessels. Immunohistochemical analysis (VENTANA BenchMark ULTRA) showed that the tumor endothelial cells were positive for vascular markers CD31 and CD34; while the marker of proliferative cell activity was low, up to 2% (Figure 4). The definite histopathological diagnosis was giant cavernous haemangioma. The post-operative period was uneventful.

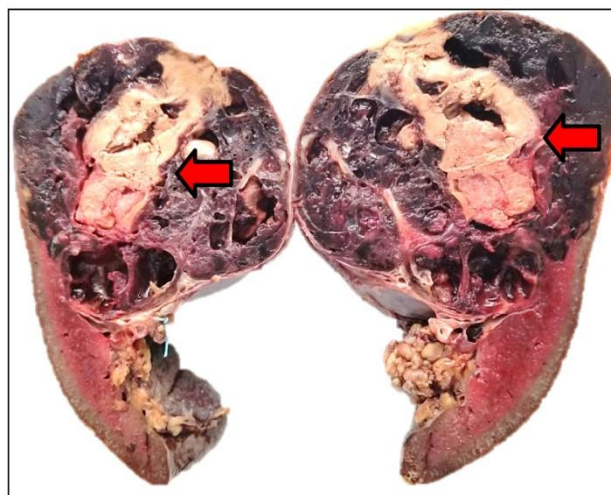


Figure 3. Macroscopic image showing an expansive haemorrhagic lesion of the upper splenic lobe with central necrotic area (red arrow) (Cantonal Hospital Zenica)

Slika 3. Makroskopski prikaz ekspanzivne hemoragijske lezije gornjeg pola slezene sa središnjim nekrotičnim područjem (crvena strelica) (Kantonalna bolnica Zenica)

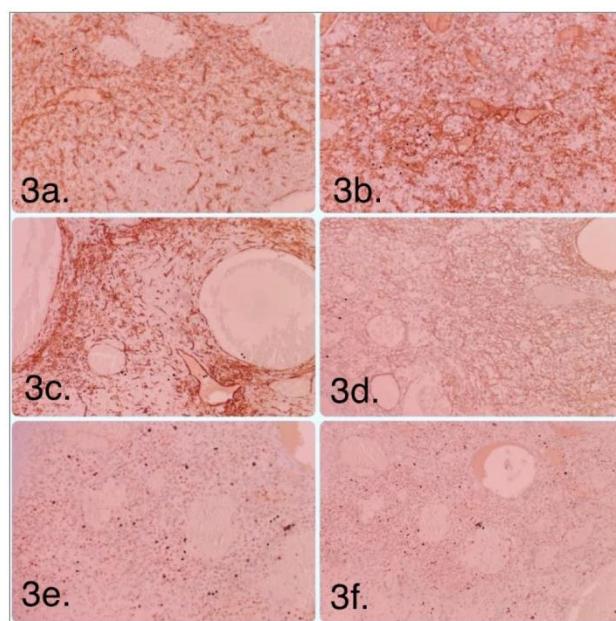


Figure 4 Immunohistochemical analysis with characteristic stainings of the haemangioma; 4a and 4b CD31 $\times 20$; 4c CD34 $\times 20$; 4d SMA $\times 20$; 4e ki67 $\times 20$; 4. ki67 $\times 10$.

Slika 4. Imunohistokemijska analiza s bojenjem karakterističnim za hemangiome; 4a. i 4b. CD31 $\times 20$; 4c. CD34 $\times 20$; 4d. SMA $\times 20$; 4e. Ki67 $\times 20$; 4f. Ki67 $\times 10$.

Discussion

Spleen tumors are rare in clinical practice. Although rare, the most common benign neoplasms of the spleen are hemangiomas and they are the most common incidental finding. Hemangiomas are usually up to 2 cm in size, while those of gigantic dimensions are a rarity. Giant splenic hemangiomas are most commonly with a mild clinical picture, due to slow growth primarily. The first presentation or detection of a tumor varies, with an average age between 51 and 63 years⁵, but giant splenic hemangioma was reported in literature in a 10-years-old boy.³ Preference for gender or race has not been reported. Asymptomatic abdominal mass occurs in 30-45% of cases.⁶

Splenomegaly, abdominal pain, dyspnea, diarrhea or constipation are significant features in several described cases. Tumors can affect an entire organ, can be single or multiple as a part of generalized angiomatosis when they occur in multiple organs, primarily in the liver (as in our case) and skeleton.⁷ In our case, MRI-described liver lesion has also the characteristics of haemangioma. Haematological characteristics of splenic haemangioma, mainly in the case of multiple and large haemangiomas, and may present as unexplained coagulopathy caused by platelet trapping, anemia, and thrombocytopenia, as part of the Kasabach Merritt syndrome.⁸ In children, abdominal symptoms, such as pain and physical examination findings, are present when cysts are larger than 8 cm.³

In the case of giant neoplasms, thrombosis and infarction necrosis often occur and due to abnormalities in the vascular supply of the tumor. In these cases, spontaneous rupture with hemorrhage can also occur as the main complications of this disease. Rupture has been described in about 25% of such cases.⁹

Treatment options range from regular follow-up to complete splenectomy, depending on whether the tumor is symptomatic or asymptomatic, as well as the size of the tumor. When the tumor is small and asymptomatic, only regular monitoring is required. Partial splenectomy can be done when the tumor is symptomatic and located on one of the poles. Total splenectomy is performed when the tumor is large. Extremely rarely, laparoscopic splenectomy may be planned. Another procedure that can help is the embolization of a specific branch of the lienal artery.¹⁰

Although rare neoplasms, splenic hemangiomas are of great clinical importance which generally lies

in their awareness and differentiation from other conditions, especially metastatic neoplasms and malignant counterpart.

References

1. Kaza RK, Azar S, Al-Hawary MM, Francis IR. Primary and secondary neoplasms of the spleen. *Cancer Imaging* 2010;10:173-82.
2. Kamaya A, Weinstein S, Desser TS. Multiple lesions of the spleen: differential diagnosis of cystic and solid lesions. *Semin Ultrasound CT MR* 2006; 27: 389-403.
3. Kolekar S, Chincholi T, Kshirsagar A, Patankar R. Giant splenic hemangioma in a 10-year-old boy treated with a spleen saving surgery. *J Surg Case Rep* 2017;2017:rjx217.
4. Adrales G, Gadacz TR. The spleen. In: Zinner MJ, Ashley SW, eds. *Maingot's Abdominal Operations*. 11th ed. New York: McGraw Hill, 2007: 1075-96.
5. Disler DG, Chew FS. Splenic hemangioma. *Am J Roentgenol* 1991; 157:44
6. Fotiadis C, Georgopoulos I, Stoidis C, Patapis P. Primary tumors of the spleen. *Int J Biomed Sci* 2009;5:85-91.
7. Pinkhas J, Djaldetti M, de Vries A, Safra D, Dollberg L. Diffuse angiomatosis with hypersplenism: splenectomy followed by polycythemia. *Am J Med* 1968; 45:795-801.
8. Warrell RP, Kempin SJ, Benua RS, Reiman RE, Young CW. Intratumoral consumption of indium-111 labeled platelets in a patient with hemangiomatosis and intravascular coagulation (Kasabach-Merritt syndrome). *Cancer* 1983; 52:2256-60.
9. Tang JS, Wu CC, Liu TJ, et al. Spontaneous rupture of splenic hemangioma: a case report. *Chin Med J* 1993; 51:241-3.
10. Kosmidis C, Efthimiadis C, Anthimidis G, et al. Elective laparoscopic splenectomy for giant hemangioma: a case report. *Cases J* 2009;2:10.

Istovremena pojava benignog paroksizmalnog pozicijskog vertiga bočnog kanala i vestibularnog neuronitisa – prikaz bolesnice i pregled literature

Simultaneous Lateral Semicircular Canal Benign Paroxysmal Positional Vertigo and Vestibular Neuronitis – a case report and literature review

Antonija Mišković, Karolina Veselski, Antoneta Gudelj, Alen Sekelj, Ivana Pajić Matić, Tomislav Stojadinović, Damir Sauerborn, Ivan Vučković*

Sažetak

Uvod: Vrtoglavica je iluzija rotacije prostora koja se javlja zbog oštećenja vestibularnog sustava. S obzirom na mjesto oštećenja razlikujemo periferne i centralne vrtoglavice. Među najčešće periferne vrtoglavice ubrajamo benigni paroksizmalni pozicijski vertigo (BPPV) i vestibularni neuronitis. Hipofunkcija labirinta uslijed vestibularnog neuronitisa nastaje zbog senzoreuralnog oštećenja, dok je BPPV uzrokovan mehaničkim promjenama u polukružnim kanalčićima, tj. migriranjem kristala kalcijevog karbonata. Osim spomenute razlike, vestibularni neuronitis i BPPV razlikuju se po duljini trajanja simptoma i vrsti nistagmusa koji stvaraju. Dijagnozu oba poremećaja postavljamo kliničkim pregledom, uz pomoć dobro definiranih testova, a laboratorijska ispitivanja ravnoteže mogu nam poslužiti kao koristan alat u potvrdi dijagnoze, lokalizaciji oštećenja i praćenju oporavka. Iako su oba poremećaja česta, simultana pojava BPPV-a bočnog kanala i vestibularnog neuronitisa rijedak je entitet, te pretraživanjem literature pronalazimo dva opisana slučaja.

Prikaz slučaja: Ovaj rad opisuje 49-godišnju bolesnicu s vrtoglavicom kojoj smo dijagnosticirali benigni paroksizmalni pozicijski vertigo bočnog kanala i istostranu perifernu vestibulopatiju. Bolesnica je dobro reagirala na repozicijski postupak i vestibularnu rehabilitaciju, što je dovelo do oporavka vestibularne funkcije kroz nekoliko mjeseci.

Zaključak: Položavajuće probe potrebno je raditi kod svih bolesnika s vrtoglavicom, a u slučaju dijagnoze BPPV-a bočnog kanalića, pseudonistagmus se ne smije zamijeniti spontanom nistagmusom. Laboratorijski testovi vestibularne funkcije indicirani su kod nejasnih slučajeva.

Ključne riječi: benigni paroksizmalni pozicijski vertigo, patološki nistagmus, vrtoglavica, testovi vestibularne funkcije, vestibularni neuronitis

Summary

Introduction: Vertigo is the illusion of space rotation due to a vestibular system dysfunction. Depending on the location of the damage, it can be divided into peripheral and central vertigo. The most common types of peripheral vertigo are benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) and vestibular neuronitis. Labyrinth hypofunction due to vestibular neuronitis is caused by sensorineural damage, while BPPV is caused by mechanical changes in the semicircular canals with migrating calcium carbonate crystals. Vestibular neuronitis and BPPV also differ in the duration of symptoms and the type of nystagmus they produce. Diagnosis of both disorders is made with clinical examination using clinical tests. Laboratory tests of vestibular function can be useful in diagnosing vestibular disease, assessing the exact localization of damage, and monitoring recovery. Although both are common, their simultaneous occurrence is rare, with just two described cases in literature.

* **Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod**, Odjel za otorinolaringologiju (Antonija Mišković, dr.med.; Karolina Veselski, dr.med.; Antoneta Gudelj, dr.med.; prim.dr.sc. Alen Sekelj, dr.med.; izv.prof.prim. dr.sc. Ivana Pajić Matić, dr.med.; Tomislav Stojadinović, dr.med.; dr.sc. Damir Sauerborn, dr.med., Ivan Vučković, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Antonija Mišković, dr.med., Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod, Odjel za otorinolaringologiju, Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod. E-mail: miskovic.antonija@gmail.com

Primljeno/Received 2022-08-08; Ispravljeno/Revised 2022-09-23; Prihvaćeno/Accepted 2022-10-01

Case report: The authors present a 49-year-old patient with vertigo who was diagnosed with benign paroxysmal positional vertigo and ipsilateral peripheral vestibulopathy. The patient responded well to the repositioning maneuver and vestibular rehabilitation, which led to the recovery of the vestibular function within a few months.

Conclusion: Positional tests should be performed in all patients with vertigo. In lateral BPPV, pseudonystagmus should not be mistaken for spontaneous nystagmus. Tests for diagnosing vestibular disorders are indicated in uncertain cases.

Keywords: benign paroxysmal positional vertigo, nystagmus, pathologic, vertigo, vestibular function tests, vestibular neuronitis

Med Jad 2022;52(3):219-226

Uvod

Vrtoglavicu najčešće opisuju kao iluziju vrtnje. Osjećaj okretanja prostora oko tijela bolesnika ili osjećaj okretanja samog bolesnika u prostoru javlja se u odsutnosti stvarnog gibanja. Često je praćena simptomima podražaja autonomnog živčanog sustava, kao što su mučnina, povraćanje, preznojavanje, tahikardija i drugi. Osim takve jasne, kružne vrtoglavice, bolesnici ponekad opisuju i nespecifične smetnje ravnoteže, osjećaj nestabilnosti i propadanja, omaglicu i nelagodu pri kretanju, što je bitno razlučiti detaljnom anamnezom. Vrtoglavica nije jedinstvena bolest, nego subjektivni simptom koji je teško definirati, a etiološki obuhvaća više od tri stotine mogućih uzroka.¹ Javlja se u 15% do 30% odraslih osoba godišnje.^{2,3} Upravo zato je čest razlog posjeta nadležnom liječniku obiteljske medicine. Prema javnozdravstvenim podacima za 2015. godinu u Hrvatskoj je 110.403 bolesnika posjetilo liječnika obiteljske medicine zbog vrtoglavice.⁴ Koliko je bolesnika zatražilo pomoć u ambulanti hitne službe ostaje nepoznanica, no epidemiološke studije pokazuju povećani trend, uz sve češće korištenje kompjutorizirane tomografije (CT) mozga, što doprinosi ekonomskom teretu zdravstva.⁵

Prema mjestu oštećenja vrtoglavice dijelimo na periferne koje obuhvaćaju oštećenja vestibularnog živca i sustava unutarne uha i centralne koje obuhvaćaju poremećaje u središnjem živčanom sustavu, od razine vestibularnih jezgara, pa naviše. Prema hrvatskom epidemiološkom istraživanju vrtoglavica u bolničkoj neurološkoj službi iz 2011. godine, BPPV je najčešća periferna vrtoglavica s 30,1% bolesnika, vestibularni neuronitis je druga najčešća periferna vrtoglavica s 16,8% bolesnika, dok centralne vrtoglavice ukupno obuhvaćaju 9,8% bolesnika.⁶ Osim podjele na periferne i središnje vrtoglavice, ne smijemo zaboraviti na funkcionalne poremećaje ravnoteže i ostale uzroke, a 10-ak % ih ostane nedijagnosticirano.¹ Prevalencija periferne vrtoglavice u općoj populaciji iznosi 7,4% i ona se

starenjem povećava, a ženski spol ima dva do tri puta veći rizik oboljenja.²

Najčešća dijagnosticirana periferna vrtoglavica benigni je paroksizmalni pozicijski vertigo (BPPV) koji se javlja u 17% do 42% bolesnika.⁷ BPPV je karakteriziran kratkotrajnim napadajima jake vrtoglavice koja je provocirana promjenom položaja glave. Najčešće oboljevaju osobe starije životne dobi, a procijenjeno je da čak 9% starijeg stanovništva ima neregistriran BPPV.⁸ Bolest je poznata unazad 100 godina, a mehanizam nastanka, tj. otkidanje kristala kalcijeva karbonata zvanih otoliti ili otokonije iz predjela pjege labirintnog mješčića (lat. *macula utriculi*) i migriranje prema polukružnim kanalićima, opisan je sredinom 20. stoljeća.¹ Kristalići se mogu nakupljati u području ampule i kupularnog osjetila, što nazivamo kupulolitijazom, ili u samom polukružnom kanaliću, što nazivamo kanalolitijazom. Većina plutajućih otolita gravitira prema stražnjem kanalu jer je on pod najvećim utjecajem gravitacije i u uspravnom i u ležećem položaju.⁹ Upravo zato, BPPV stražnjeg polukružnog kanala (PC-BPPV) je najčešći, a slijedi ga BPPV bočnog polukružnog kanala (HC-BPPV), dok je BPPV prednjeg polukružnog kanala (AC-BPPV) najrjeđi oblik bolesti. Dijagnoza BPPV-a postavlja se na temelju kvalitetne anamneze i kliničkog pregleda, tj. položavajućih proba, a daljnja dijagnostička obrada uglavnom nije svrsishodna. Najčešće je dovoljno učiniti Dix-Hallpikeovu probu koja je zlatni standard za dijagnostiku BPPV-a stražnjeg polukružnog kanalića, a može dijagnosticirati i AC-BPPV. Test je pozitivan ako se javi karakteristični vertikalno-rotacijski položavajući nistagmus ili u slučaju subjektivnog osjećaja vrtoglavice. Ako nema odgovora na Dix-Hallpikeovu probu, a sumnjamo na BPPV, potrebno je učiniti probu za bočni kanalić, npr. *Supine roll* probu koja je pozitivna, ako se javi karakterističan horizontalni položavajući nistagmus, ili u slučaju subjektivnog osjećaja vrtoglavice.⁷ Liječenje BPPV-a temelji se na mehaničkom vraćanju otolita iz polukružnog kanala na manje osjetljivo

mjesto. To se postiže raznim repositionirajućim postupcima poput Epleyevog postupka za PC-BPPV, Lempertovog (*barbecue roll*) postupka za HC-BPPV i Yacovinovog (duboki Dix-Hallpike) postupka za AC-BPPV. Gotovo stopostotna učinkovitost Epleyevog postupka čini vestibularnu rehabilitaciju suvišnom u većini slučajeva BPPV-a, te ona ostaje rezervirana za određene skupine bolesnika kao dodatna terapija. Medikamentno liječenje nije poželjno jer može poremetiti povratak ravnoteže vestibularnog osjetila, uz izuzetak bolesnika kod kojih je vegetativna simptomatologija toliko izražena da onemogućava druge postupke.¹⁰

Vestibularni neuronitis (VN) predstavlja jednostrano periferno vestibularno oštećenje koje se prezentira akutnim vestibularnim sindromom¹. Drugi je po učestalosti od perifernih vrtoglavica s 3% do 10% slučajeva.² Hrvatska studija učestalosti VN iz 2015. godine navodi godišnju incidenciju od 11,7 do 15,5 na 100 000 stanovnika.¹¹ Obolijevaju uglavnom osobe mlađe životne dobi s pikom incidencije oko 50. godine života, te ne postoji prevaga žena kao kod drugih vestibularnih poremećaja.¹² Nekoliko je teorija o uzroku nastanka VN, od kojih je infektivna etiologija najizglednija. Međutim, u literaturi se umjesto pojma „*vestibular neuritis*“ sve više koristi pojam „*acute unilateral peripheral vestibulopathy*“, kako bi se istaknulo da upala nije jedini mogući uzrok disfunkcije živca.¹³ Gornja grana vestibularnog živca češće je zahvaćena, što se tumači anatomskim osobitostima kanala gornje grane koji je uži i duži, te tako podložniji upali.¹⁴ Upala dovodi do razvoja edema koji komprimira arteriole vestibularnih arterija i uzrokuje sekundarno ishemijsko oštećenje vestibularnog živca.¹⁵ Akutni vestibularni sindrom klinički je definiran kao epizoda vrtoglavice koja traje najmanje 24 sata i praćena je nistagmusom, mučninom i povraćanjem, uz nestabilnost hoda i tendencijom pada u stranu zahvaćenog uha.^{16,17} Za razlikovanje perifernog od centralnog vestibularnog sindroma u sklopu kliničkog pregleda preporučeno je provesti H.I.N.T.S. (*Head Impulse Nystagmus test of Skew*) plus (*Hearing loss*) protokol.¹⁸ Vestibularni neuronitis je primarno klinička dijagnoza koja se postavlja uz isključivanje svih drugih mogućih uzroka. Laboratorijska ispitivanja ravnoteže poput dvotoplinskog kaloričkog testa prema Fitzgerald-Hallpikeu, *video Head impulse test* (vHIT-a) i vestibularnog evociranog miogenog potencijala (VEMP) služe kao koristan alat u potvrđivanju jednostranog oštećenja vestibularnog živca i praćenju oporavka.¹⁷ Prvih nekoliko dana u liječenju se primjenjuju kortikosteroidi i simptomatska terapija, a odmah potom treba započeti s vestibularnim

vježbama. Prema težini kliničke slike ordiniraju se farmaceutski pripravci iz skupine antihistaminika, benzodiazepina i antiemetika (npr. metoklopramid, tetilperazin, dimenhidrinat, lorazepam, klonazepam, diazepam).¹⁵ Vestibularna rehabilitacija pospješuje mehanizam središnje kompenzacije oštećenog vestibularnog sustava i time smanjuje simptome, umanjuje mogućnost pada i ozljeda te vodi bržem ozdravljenju i povratku uobičajenim aktivnostima.¹⁹ Prognoza VN je dobra i simptomi uglavnom spontano regresiraju nakon nekoliko dana. Međutim, gotovo polovina bolesnika žali se na povremenu vrtoglavicu i osjećaj nestabilnosti mjesecima nakon prvih simptoma, a prema nekim podacima 10% bolesnika će razviti ipsilateralni PC-BPPV¹⁵, uz napomenu malog broja zabilježenih slučajeva u literaturi.

Prikaz slučaja

Bolesnica u dobi od 49 godina javila se u Objedinjeni hitni bolnički prijam zbog vrtoglavice i slabosti, te je primarno obrađena od strane neurologa. Vrtoglavicu je opisala kao kružnu vrtnju predmeta oko sebe koja se pojavila večer ranije pri promjeni položaja glave, a trajala je oko 15 minuta. Tada je osjećala i mučninu, ali nije povratila. Umirila se sat vremena nakon epizode vrtoglavice i noć je prespavala uredno, bez tegoba. Ujutro je osjetila slabost i omaglicu, uz povremeni razvoj mučnine, ali bez karakteristične kružne vrtoglavice koja se javila dan ranije. Negirala je febrilitet, krize svijesti, traumu, bolove, promjene sluha i sve druge tegobe. Anamnestički bolesnica od ranije ima nizak tlak i liječi hipotireozu, a drugi komorbiditeti nisu zabilježeni. Prije 20-ak godina proživjela je sličnu epizodu vrtoglavice. U kliničkom statusu bolesnica je pri svijesti, kontaktibilna, orijentirana, samostalno pokretna, eukardna, eupnoična, normotenzivna, afebrilna i dobrog općeg stanja. Somatski status srca, pluća i abdomena doimao se urednim. U neurološkom statusu bolesnica je bila uredne bulbomotorike, uredne mišićne snage i tonusa, bez osjetilnih ispada i bez lateralizacija u testovima ravnoteže. Laboratorijski nalazi pokazali su normalne vrijednosti kompletne i diferencijalne krvne slike. Razine elektrolita bile su unutar referentnih vrijednosti, kao i parametri renalne funkcije i hepatogram. Snimka kompjutorizirane tomografije (CT) mozga pokazala je uredne strukture mozga, bez znakova svježije ishemije, krvarenja, ekspanzivnog procesa ili ekstraaksijalnih kolekcija. Komorni sustav bio je medioponiran, bez znakova hidrocefalusa, a kosti svoda i baze lubanje su bile urednog nalaza. Opisani su punktififormni kalcifikati u bazalnim ganglijima lijevo. Ordinirana je

simptomatska terapija (500 ml 0,9% NaCl uz 5 mg metoklopramida i.v. i 10 mg diazepamom i.m.) na što je nastupila potpuna regresija tegoba. Nakon opservacije bolesnica je otpuštena kući urednog kliničkog statusa i bez tegoba.

Dva dana nakon prvog pregleda, bolesnica se ponovno javila na hitni prijam. Navodila je pogoršanje stanja u smislu osjećaja slabosti, nemoći, preznojavanja i vrtoglavice. Vrtoglavicu je opisala kao nestabilnost i „ljuljanje u glavi“, praćenu magljenjem pred očima. Ujutro je popila jednu tabletu metoklopramida od 10 mg, ali je i dalje osjećala blažu mučninu, bez povraćanja. Tegobe su bile provocirane fizičkom aktivnošću i izraženije pri promjeni položaja glave. U kliničkom statusu neurologa izdvaja se nestabilnost u Rombergu. Ordinirana je simptomatska terapija, na što nije nastupilo poboljšanje stanja, te se bolesnica zaprimila na Odjel neurologije zbog daljnjih dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

Konzilijarnim pregledom otorinolaringologa utvrđen je uredan nalaz oba uha s intaktnim bubnjićima koji su bili urednog refleksa. Orofaringoskopski i rinoskopski statusi bili su u granicama urednog. Nije zabilježen spontani nistagmus. U HINTS protokolu opisan je kratkotrajni rotatorni nistagmus s brzom komponentom u desno, a Head Impulse test je bio pozitivan lijevo. Zatvorenim očima u testu po Rombergu bolesnica je padala u lijevu stranu, a u hodu po ravnoj crti zanosilo ju je u obje strane. Bolesnica je u sva tri položavanja po Dix-Hallpikeu bila subjektivno bez vrtoglavice i bez nistagmusa. U *Supine roll* probi zamijećen je horizontalno-rotatorni nistagmus. Na temelju pozitivnog položavajućeg testa postavljena je dijagnoza lijevostranog HC-BPPV-a, te je kao terapija izbora proveden „barbecue roll“ repozicijski postupak.

Na kontrolnom pregledu nakon dva dana bolesnica je navodila značajno poboljšanje. Tegobe se više nisu javljale promjenom položaja tijela, a hod je bio uredan, bez mučnina i povraćanja. Zaostala je tek blaga nestabilnost. U kliničkom statusu nije zabilježen spontani niti pogledni nistagmus, a položavajuće probe bile su subjektivno i objektivno negativne. Time je potvrđena dijagnoza lijevog HC-BPPV koji je repozicijskim postupkom bio izliječen. S obzirom na to da je bolesnica bila u dobrom općem stanju i bez simptoma vrtoglavice, ali uz konstantno prisutan osjećaj nestabilnosti, učinjena je videonistagmografija (VNG). Spontani i pogledni nistagmus nisu bili zabilježeni. Proba finog praćenja pokazala je mogućnost preciznog i dosljednog praćenja objekata koji se uzduž vidnog polja kreću sinusoidnom putanjom, a proba sakada uredan nalaz

praćenja objekata koji se uzduž vidnog polja kreću pravocrtno, naglo mijenjajući smjer i pravac kretanja. Optokinetička proba pokazala je slabiju mogućnost preciznog i dosljednog praćenja objekata koji se uzduž vidnog polja kreću s jedne na drugu stranu. Dvotoplinski kalorijski test pokazao je slabost lijevog labirinta s vestibularnom nesumjerenošću od 63% lijevo (VOR 34,79°/s, VOL 7,97°/s), te pretegom smjera od 52% desno. Postavljena je dijagnoza lijevostrane periferne vestibulopatije. S obzirom na slabiji nalaz optokinetičke probe i pretege smjera, bolesnici je preporučeno učiniti magnetsku rezonanciju (MR) mozga i pregled oftalmologa. Nativni MR mozga bio je uredan, kao i pregled oftalmologa, ultrazvuk srca i cjelodnevno snimanje elektrokardiograma.

Bolesnica je otpuštena na kućnu njegu s preporukom provođenja vježbi vestibularne rehabilitacije. Zdravstveno stanje bolesnice praćeno je na redovnim periodičnim kontrolnim pregledima. Kontrolni VNG učinjen 5 mjeseci nakon početka vrtoglavice pokazao je značajno poboljšanje. Spontani i pogledni nistagmus nisu zabilježeni. Proba finog praćenja i proba sakada i dalje su bili uredni. Kontrolna optokinetička proba pokazala je mogućnost preciznog i dosljednog praćenja objekata koji se uzduž vidnog polja kreću s jedne na drugu stranu, a dvotoplinski kalorijski test pokazao je slabost lijevog labirinta s vestibularnom nesumjerenošću od 35%, lijevo (VOR 57,72°/s, VOL 27,65°/s), te urednu pretegu smjera. Na zadnjem kontrolnom pregledu bolesnica je negirala vrtoglavice i subjektivno se dobro osjećala, a daljnje kontrole nisu indicirane.

Rasprava

Vestibularno osjetilo nalazi se u membranskom labirintu unutarnjeg uha, a sastoji se od otolitičkog i kupularnog osjetila. Otolitičko osjetilo smješteno u pjegama mješćica i vrećice (lat. *macula utriculi et macula sacculi*) sadrži kristale kalcijeva karbonata, tzv. otolite ili otokonije koji doprinose percepciji promjene jakosti i smjera gravitacije, kao i promjene u brzini i smjeru gibanja po pravcu. Tri polukružna kanalića ispunjena endolimfom i međusobno postavljena pod pravim kutom u svojim proširenim dijelovima (lat. *ampula*) sadrže kupularno osjetilo koje bilježi promjenu smjera i brzine kutnog gibanja.¹ Kretanje kupule u endolimfi zdravog labirinta uzrokuje ili stimulativni ili inhibicijski odgovor, ovisno o smjeru kretanja i određenom polukružnom kanaliću. Sama kupula čini nepropusnu barijeru u ampuli, što dovodi do toga da čestice unutar polukružnog kanala mogu ulaziti i izlaziti samo kroz slobodni kraj bez

ampule. „Ampulofugalno“ kretanje odnosi se na kretanju od ampule, dok se „ampulopetalno“ odnosi na kretanju prema ampuli. U bočnom polukružnom kanalu utrikulopetalna defleksija kupole je stimulativna, a utrikulofugalna defleksija inhibitorna, dok obrnuto vrijedi za gornji i stražnji polukružni kanal.⁹ Kod bolesnika s BPPV-om plutajuće čestice otolita remete fiziološko gibanje endolimfe i uzrokuju nastajanje vrtoglavice i nistagmusa. Prisutnost otolita pretvara kupulu zahvaćenog kanala iz detektora kutnog gibanja u detektor linearne akceleracije koji postaje osjetljiv na gravitaciju.²⁰

Dijagnoza BPPV-a bočnog polukružnog kanalića (HC-BPPV) postoji od 1985. godine kada je McClure prvi put opisao sedam bolesnika koji imaju karakterističnu kratkotrajnu vrtoglavicu i horizontalni nistagmus potaknut okretanjem glave u stranu u ležećem položaju.²¹ Postoje dva različita podtipa HC-BPPV-a temeljena na smjeru nistagmusa tijekom položavajuće „*Supine roll*“ probe u kojoj bolesnik leži na leđima s flektiranom glavom za 30°, što dovodi bočni kanalić u vertikalnu ravninu, a ispitivač mu brzo okreće glavu za 90°, najprije u jednu, pa u drugu stranu. Geotropni nistagmus posljedica je kretanja otolita koji se nalaze unutar samog bočnog kanala i pod utjecajem gravitacije stimuliraju utrikulopetalni protok endolimfe u ležećem položaju s glavom okrenutom u stranu zahvaćenog uha.²² Kanalolitijaza bočnog kanalića uzrokuje desnostrani nistagmus u ležećem položaju s desnim uhom dolje i lijevostrani nistagmus u ležećem položaju s lijevim uhom dolje, tj. ona stvara položavajući horizontalni nistagmus koji mijenja smjer brze komponente, dok je sam smjer nistagmusa uvijek prema tlu, tzv. geotropni nistagmus. Nistagmus se pojavljuje s kratkom odgodom, traje manje od minute i sastoji se od horizontalne i kružne komponente.²³ Baloh i sur.²⁴ opisali su 1995. godine apogeotropni položavajući nistagmus koji mijenja smjer, ne zamara se i traje sve dok glava ostane u istom položaju. Mehanizam nastanka pripisan je kupulolitijazi bočnog polukružnog kanalića. Nistagmus izazvan u ležećem položaju s lijevim uhom prema dolje je desnostrani, a s desnim uhom prema dolje je lijevostrani, što bi značilo da je smjer nistagmusa uvijek od tla, prema krovu, tzv. apogeotropni nistagmus. Pojavljuje se bez latencije i traje dulje od minute, bez smanjivanja intenziteta.²³ S obzirom na to da se kod HC-BPPV-a nistagmus razvija položavanjem glave i u lijevu i u desnu stranu, ponekad je teško odrediti koja strana je zahvaćena. Tu nam pomaže Ewaldov drugi zakon koji kaže da je u bočnom kanaliću ampulopetalna stimulacija jača od ampulofugalne, što znači da će u slučaju kanalolitijaze, geotropni nistagmus biti jače

izražen kada je glava okrenuta prema zahvaćenom uhu. Nasuprot tome, kod apogeotropnog HC-BPPV-a okretanje glave prema zdravom uhu stvara jači nistagmus (Tablica 1).²⁵

Ono što može dodatno zakomplicirati dijagnosticiranje HC-BPPV-a podatak je iz talijanske studije koja navodi kako 66% bolesnika s HC-BPPV-om ima prisutan spontani nistagmus koji je nestao nakon rehabilitacijskih tretmana. Opisali su ga kao dugotrajni neparoksizmalni nistagmus i nazvali „pseudospontani nistagmus“ jer nije uzrokovan stvarnom hipofunkcijom labirinta.²⁶ Asprella-Libonati je daljnjim istraživanjem utvrdio kako pseudospontani nistagmus može biti potaknut polaganim rotacijama glave u horizontalnoj ravnini u sjedećem položaju. Pomicanje glave u vertikalnoj ravnini u sjedećem položaju dovodi do promjene u smjeru i intenzitetu pseudospontanog nistagmusa. Pseudospontani nistagmus prestaje kada je glava nagnuta za 30° prema naprijed, a mijenja smjer kada je glava nagnuta za 60° prema naprijed. Vraćanjem u normalni položaj glave, smjer nistagmusa vraća se u prvotni položaj. Daljnjom ekstenzijom glave za 30° prema nazad pojačava se intenzitet pseudospontanog nistagmusa. Opisani postupak naziva se *Head Pitch* ili *Bow & Lean Test* i može poslužiti kao adekvatan dijagnostički alat u razlikovanju pseudospontanog od spontanog nistagmusa. Mehanizam nastanka pseudospontanog nistagmusa objašnjava fiziološkim otklonom bočnog polukružnog kanalića od horizontalne ravnine za 30°, koji omogućuje sporo plutanje otolita utjecajem gravitacije pri nenamjernim, malim rotacijama glave. Dokaz tog tvrdnji pronalazi se u činjenici da pseudospontani nistagmus prestaje naginjanjem glave za 30° prema naprijed, što dovodi do potpunog poravnanja bočnog kanalića s horizontalnom ravninom i onemogućuje utjecaj gravitacije na pomicanje otolita. Pseudospontani nistagmus ima dijagnostički značaj u određivanju zahvaćene strane HC-BPPV-a. U geotropnom obliku bolesti, smjer pseudospontanog nistagmusa je prema zdravom uhu, a u apogeotropnom prema zahvaćenom uhu.^{27,28}

Postavlja se pitanje koliko je puta u hitnoj službi bolesniku s vrtoglavicom dijagnosticiran vestibularni neuronitis umjesto HC-BPPV-a, na temelju spontanog nistagmusa koji je zapravo pseudospontani. Odgovor na to pitanje pokušao je dati Asprella-Libonati koji je u trogodišnjem istraživanju sve bolesnike s preliminarnom dijagnozom vestibularnog neuronitisa podvrgnuo raznim testovima uz prisutnost VNG-a. Najprije je sve bolesnike testirao na pseudospontani nistagmus s *Head Pitch Test* pokusom i dobio 20,5% bolesnika

koji imaju nistagmus promjenjivog smjera. Tu skupinu bolesnika je dodatno testirao položavajućom *Supine roll* probom i dobio stopostotni pozitivan odgovor, tj. razvoj geotropnog nistagmusa u 66% i apogeotropnog u 33% bolesnika. Liječenje tih bolesnika uspješno je provedeno repozicijskim postupcima po Vannucchi-Asprelli i

Gufoniju, čime je definitivno potvrđena dijagnoza HC-BPPV-a.²⁰ Ovi podaci sugeriraju da svaki peti bolesnik s dijagnozom vestibularnog neuronitisa boluje od BPPV-a bočnog polukružnog kanala, što se može dokazati pomoću dva jednostavna testa koji ne zahtijevaju skupu opremu.

Tablica 1. Karakteristike BPPV-a bočnog polukružnog kanalića s obzirom na zahvaćenu stranu i mehanizam nastanka.

Table 1 Characteristics of HC-BPPV regarding affected side and formation mechanism

Karakteristike <i>Characteristics</i>	Kanalolitijaza <i>Canalolithiasis</i>		Kupulolitijaza <i>Cupulolithiasis</i>	
Strana <i>Side</i>	Lijeva <i>Left</i>	Desna <i>Right</i>	Lijeva <i>Left</i>	Desna <i>Right</i>
Supine roll proba desno <i>Supine roll on the right</i>	Pozitivna <i>Positive</i>	Pozitivna <i>Positive</i>	Pozitivna <i>Positive</i>	Pozitivna <i>Positive</i>
Supine roll proba lijevo <i>Supine roll on the left</i>	Pozitivna <i>Positive</i>	Pozitivna <i>Positive</i>	Pozitivna <i>Positive</i>	Pozitivna <i>Positive</i>
Nistagmus <i>Nystagmus</i>	Geotropni <i>Geotropic</i>	Geotropni <i>Geotropic</i>	Apogeotropni <i>Apogeotropic</i>	Apogeotropni <i>Apogeotropic</i>
Jačina nistagmusa <i>Strength of nystagmus</i>	Jači u lijevo <i>Stronger to the left</i>	Jači u desno <i>Stronger to the right</i>	Jači u desno <i>Stronger to the right</i>	Jači u lijevo <i>Stronger to the left</i>
Dijagnoza <i>Diagnosis</i>	HC-BPPV lijevo <i>Left HC-BPPV</i>	HC-BPPV desno <i>Right HC-BPPV</i>	HC-BPPV lijevo <i>Left HC-BPPV</i>	HC-BPPV desno <i>Right HC-BPPV</i>

Pretraživanjem baza podataka *Pubmed* i *Google Scholar* naišli smo na dva prikaza slučaja istovremeno zabilježenog BPPV-a i VN u anglosaksonskoj literaturi, iako bi s obzirom na raznolik terminologiju, taj broj mogao biti i veći. Sakumura i Gans²⁹ su 2020. godine, zbog mehaničke prirode BPPV-a i senzorneuralne prirode vestibularne hipofunkcije, njihovu istovremenu pojavu nazvali mješovitim gubitkom vestibularne funkcije. Zapala i sur.³⁰ su 2006. godine konstatirali moguću povezanost PC-BPPV-a i akutnog neuronitisa vestibularnog živca.

Teoretski, BPPV i VN mogli bi se pojaviti istovremeno jer BPPV može biti uzrokovan mehaničkim oštećenjem, a slabost labirinta senzorneuralnim, što se međusobno ne isključuje. Možemo povući paralelu s gubitkom sluha, gdje je provodna naglušost mehanička prepreka, zamjedbena naglušost senzorička i neuralna, a istovremena pojava provodne i zamjedbene naglušosti miješana naglušost. Međutim, nedostatak opisanih slučajeva u literaturi pobuđuje sumnju u takvu mogućnost. Razlozi mogu biti i trivijalni, poput izostanka rutinskog ispitivanja položavajućih proba u bolesnika s akutnim vestibularnim sindromom zbog lošeg općeg stanja bolesnika ili izostanak rutinskog

laboratorijskog ispitivanja ravnoteže u bolesnika s klinički dijagnosticiranim BPPV-om ili činjenice da se već po samom trajanju epizode vrtoglavice te dvije dijagnoze međusobno isključuju u diferencijalno-dijagnostičkom razmišljanju kliničara.

U našem slučaju, bolesnica je opisala jednu epizodu jake kružne vrtoglavice koja je nastala pri promjeni položaja glave, što bi diferencijalno-dijagnostički odgovaralo BPPV-u, iako je trajanje napadaja procijenjeno na 15 minuta, što i ne mora biti u potpunosti pouzdan podatak. Omaglica, slabost i osjećaj nestabilnosti koji su uslijedili kroz narednih nekoliko dana također su bili provocirani promjenom položaja tijela i nisu jenjavali. Pozitivna položavajuća *Supine roll* proba ukazala nam je na dijagnozu HC-BPPV-a te je u istom aktu učinjen *Barbecue roll* repozicijski postupak. Na kontrolnom pregledu bolesnica je navodila značajno poboljšanje uz zaostalu blagu nestabilnost. Zbog protrahiranog osjećaja nestabilnosti učinjen je VNG koji je pokazao značajnu slabost lijevog labirinta u dvotoplinskom kalorijskom testu s vestibularnom nesumjerenošću od 63%. Postavljena je dijagnoza lijevostranog perifernog vestibularnog oštećenja, te je preporučena vestibularna rehabilitacija. Praćen je subjektivni i objektivni oporavak, što je potvrđeno značajno boljim

nalazom kontrolnog dvotoplinskog kalorijskog testa. Bolesnica se nije prezentirala karakterističnim akutnim vestibularnim sindromom praćenim stalnim spontanim nistagmusom, mučninom i povraćanjem. Epizodu kružne vrtoglavice imala je samo jednom, nakon čega je zaostao osjećaj slabosti i nestabilnosti. Prema pozitivnom HINTS protokolu riječ je o vestibularnom neuronitisu, ali klinička slika ne opravdava dijagnozu u potpunosti. Pozitivna položavajuća *Supine roll* proba dijagnosticirala je HC-BPPV, ali uz javljanje horizontalno-rotatornog nistagmusa, bez opisanih drugih karakteristika. Potvrda dijagnoze HC-BPPV je znatno poboljšanje stanja na repozicijski postupak, ali ni tada tegobe nisu u potpunosti regresirale. Kada razmišljamo o slučaju naše bolesnice uputno je zapitati se postoji li veza između gotovo istovremenog otkrivanja dviju vrsta periferne vrtoglavice? Može li jedna bolest potaknuti drugu? Iz kalorimetrijskog ispitivanja ne možemo doznati koliko dugo postoji slabost labirinta, ali pretpostavljamo da se javila s razvojem vrtoglavice jer bolesnica nije imala subjektivne smetnje ravnoteže od ranije. Međutim, kako su tegobe u velikoj mjeri regresirale nakon repozicijskog postupka, ne možemo sa sigurnošću reći ni da je tako loš nalaz kalorimetrijskog ispitivanja rezultat akutnog zbivanja jer u trenutku testa bolesnica nije imala značajne vrtoglavice. Može li hipofunkcija labirinta biti starijeg datuma? Anamnestički podatak o preboljenoj sličnoj epizodi vrtoglavice prije 20-ak godina može potaknuti razmišljanje o sekundarnom BPPV-u. Iako je BPPV najčešće idiopatska bolest nepoznatog uzroka, poznato je da neka stanja mogu predisponirati razvoj BPPV-a. Vestibularni neuronitis i trauma glave najčešći su uzroci sekundarnog BPPV-a, a slijede ih Menierova bolest, migrene i operacije unutarnjeg uha. Međutim, sekundarni BPPV uzrokovan vestibularnim neuronitisom zahvaća isključivo ipsilateralni stražnji polukružni kanal^{31,32}, što nije slučaj kod naše bolesnice.

Zaključno, iako su prema definicijama dijagnoze BPPV-a i vestibularnog neuronitisa jasno razgraničene, u praksi ih je ponekad teško razlučiti. Dijagnostika perifernih vestibularnih oštećenja temelji se na kvalitetno provedenom kliničkom pregledu koji bi trebali znati obaviti svi liječnici uključeni u rad objedinjenog hitnog bolničkog prijama. Položavajuće probe potrebno je napraviti kod svih bolesnika s vrtoglavicom, a u slučaju postavljene dijagnoze BPPV-a bočnog polukružnog kanalića pseudospontani horizontalni nistagmus ne smije se zamijeniti spontanom horizontalnim nistagmusom. Ponekad je potrebno i klinički dijagnosticirati BPPV uputiti na daljnju laboratorijsku

obradu vrtoglavica, kao npr. kod bolesnika koji nakon provedenih repozicijskih postupaka i dalje imaju simptome, ili u slučaju neuobičajenih i nejasnih anamnestičkih podataka, kliničke prezentacije ili statusa, što procjenjuje vodeći kliničar u datom trenutku.

Literatura

- Maslovara S, ur. Otoneurologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2022; 3-162.
- Neuhauser HK, Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol* 2009;29:473–81.
- Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol* 2016;137:67-82.
- Smoljan M. Epidemiologija vrtoglavica [diplomski rad]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2016.
- Saber Tehrani AS, Coughlan D, Hsieh YH et al. Rising annual costs of dizziness presentations to U.S. emergency departments. *Acad EmergMed* 2013;20:689–96.
- Pikija S, Boban M, Brinar V. Vrtoglavica u bolničkoj neurološkoj službi - prospektivna 12-mjesečna studija. *Neurol Croat* 2011;60:13–9.
- Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR et al. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156 (Suppl. 3):S1-S47.
- Oghalai JS, Manolidis S, Barth JL, Stewart MG, Jenkins HA. Unrecognized benign paroxysmal positional vertigo in elderly patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:630-4
- Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ* 2003;169:681–93.
- Maslovara S, Butković-Soldo S, Drviš P i sur. Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje benignoga paroksizmalnog pozicijskog vertiga (BPPV-a). *Liječ Vjesn* 2015;137:335–42.
- Adamec I, Krbot Skorić M, Handžić J, Habek M. Incidence, seasonality and comorbidity in vestibular neuritis. *Neurol Sci* 2015;36:91–5.
- Sekitani T, Imate Y, Noguchi T, Inokuma T. Vestibular Neuronitis: Epidemiological Survey by Questionnaire in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;503:9-12.
- Simões J, Vlaminck S, Seiça R, Acke F, Miguéis A. Vascular mechanisms in acute unilateral peripheral vestibulopathy: A systematic review. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2021;41:401-9.
- Goebel JA, O'Mara W, Gianoli G. Anatomic considerations in vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 2001;22:512-8.

15. Adamec I. Akutno liječenje bolesnika s vestibularnim neuronitisom [doktorski rad]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2014.
16. Hegemann SCA, Wenzel A. Diagnosis and Treatment of Vestibular Neuritis/Neuronitis or Peripheral Vestibulopathy (PVP)? Open Questions and Possible Answers. *Otol Neurotol* 2017;38:626–31.
17. Strupp M, Magnusson M. Acute Unilateral Vestibulopathy. *Neurol Clin* 2015;33:669–85.
18. Kattah JC. Update on HINTS Plus, With Discussion of Pitfalls and Pearls. *J Neurol Phys Ther* 2019;43(Suppl. 2):S42-S45.
19. Maslovara S, Butković-Soldo S, Drviš P i sur. Smjernice za vestibularnu rehabilitaciju jednostranih i obostranih vestibularnih oštećenja. *Liječ Vjesn* 2020;142:271–84.
20. Asprella-Libonati G. Lateral canal BPPV with Pseudo-Spontaneous Nystagmus masquerading as vestibular neuritis in acute vertigo: A series of 273 cases. *J Vestib Res* 2014;24:343-9.
21. McClure JA. Horizontal canal BPV. *J Otolaryngol* 1985;14:30–5.
22. White JA, Coale KD, Catalano PJ, Oas JG. Diagnosis and management of lateral semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:278–84.
23. Imai T, Takeda N, Ikezono T et al. Classification, diagnostic criteria and management of benign paroxysmal positional vertigo. *Auris Nasus Larynx* 2017;44:1-6.
24. Baloh RW, Yue Q, Jacobson KM, Honrubia V. Persistent direction-changing positional nystagmus: Another variant of benign positional nystagmus? *Neurology* 1995;45:1297–301.
25. Singh J, Bhardwaj B. Lateral Semicircular Canal BPPV...Are We Still Ignorant? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;72:175–83.
26. Asprella Libonati G. Diagnostic and treatment strategy of lateral semicircular canal canalolithiasis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25:277–83.
27. Asprella Libonati G. Pseudo-spontaneous nystagmus: a new sign to diagnose the affected side in lateral semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008;28:73–8.
28. Pastva A. Pseudospontani nistagmus [završni rad]. Odjel za zdravstvene studije Sveučilišta “Lavoslav Ružička” u Vukovaru, 2018.
29. Sakumura JT, Gans RE. Mechanical and sensorineural vestibular dysfunction: a case study of “mixed” vestibulopathy. *J Otolaryngol ENT Res* 2020;12:85–9.
30. Zapala DA, Shapiro SA, Lundy LB, Leming DT. Simultaneous acute superior nerve neurolabyrinthitis and benign paroxysmal positional vertigo. *J Am Acad Audiol* 2006;17:481-6.
31. Türk B, Akpınar M, Kaya KS, Korkut AY, Turgut S. Benign Paroxysmal Positional Vertigo: Comparison of Idiopathic BPPV and BPPV Secondary to Vestibular Neuritis. *Ear Nose Throat J* 2021;100:532–5.
32. Mandalà M, Santoro GP, Awrey J, Nuti D. Vestibular neuritis: Recurrence and incidence of secondary benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 2010;130:565–7.

Kapilarni hemangiom septuma

Capillary hemangioma of the nasal septum

Marko Perković, Josip Novaković, Ana Penezić *

Sažetak

Hemangiomi su benigni vaskularni tumori koji nastaju proliferacijom kapilarnih endotelnih stanica. Lobularni kapilarni hemangiom je benigna lezija koja potječe iz vaskularnog tkiva kože, sluznice, mišića, pa i kosti. Nazalna lokalizacija je rijetka, a za ove lezije karakteristično je da brzo rastu. Mikrotrauma i trudnoća najčešći su etiopatogenetski čimbenici, te se smatra da su ti dobroćudni tumori hormonski inducirani.

Hemangiome nosne sluznice treba razlikovati od hemangioma gornje čeljusti i nosnih kostiju kod kojih su simptomi različiti, kao i način liječenja. Najčešći simptomi kod intranazalne lokalizacije su jednostrana nazalna opstrukcija, epistaksa, te rinoreja. Od ekstranazalnih simptoma najčešće su primijećeni i opisani glavobolja, te facijalna bol. Ovaj slučaj prikazuje muškarca s unilateralnom opstrukcijom nosa i povremenim krvarenjem, kojem je rinoskopijom uočena lezija u desnom kavumu s polazištem na septumu. Lezija je uspješno odstranjena kirurškim putem, a postoperativna patohistološka analiza ukazala je na kapilarni hemangiom septalne sluznice.

Liječenje kapilarnih hemangioma septuma je kirurško odstranjenje tvorbe, a operativni zahvat relativno jednostavan i bezbolan, uz dobar postoperativni oporavak. Iako se smatra da se češće javljaju u trudnica, hemangiomi septuma mogu se javiti i u mlađih muškaraca, te ih je važno relativno brzo odstraniti, kako bi se isključila i maligna bolest kao uzrok unilateralnog krvarenja i nosne opstrukcije.

Ključne riječi: kapilarni hemangiom, epistaksa, nosna opstrukcija, septum

Summary

Hemangiomas are benign vascular tumors that form due to the proliferation of capillary endothelial cells. Lobular capillary hemangioma is a benign lesion that originates from a vascular tissue of the skin, mucosa, muscles, and even bones. While nasal localization is rare, fast growth is typical for these lesions. Microtrauma and pregnancy are the most common etiopathogenetic factors and it is considered that those benign tumors are hormonally induced.

Hemangioma of nasal mucosa should be distinguished from hemangioma of the upper jaw and nasal bones whose symptoms and treatment are different. With intra-nasal localization, the most common symptoms are unilateral nasal obstruction, epistaxis, and rhinorrhea. Among extra-nasal symptoms, most commonly observed and described are headaches and facial pain. This case shows a man with a unilateral nasal obstruction and occasional nose bleeding. By rhinoscopy, a lesion was observed in his right nasal cavity on the septum. The lesion was successfully removed surgically, and postoperative pathohistological analysis confirmed it was a capillary hemangioma of the mucosa of the septum.

Treatment of a capillary hemangioma of the nasal cavity is a surgical removal of the lesion, and the operation itself is relatively simple and painless, with a good postoperative course. Although it is considered to be more frequent in pregnant women, hemangioma of the septum can appear in younger men as well. It is

***Opća bolnica Karlovac**, Odjel za otorinolaringologiju (Marko Perković, dr.med.); **Opća bolnica Zabok i Bolnica hrvatskih veterana**, Služba za kirurgiju (dr.sc. Josip Novaković, dr.med.); **KBC „Sestre milosrdnice“**, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (dr.sc. Ana Penezić, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Marko Perković, Izidora Kršnjavoga 12 a, 47 000 Karlovac. E-mail: mperkovi245@gmail.com

Primljeno/Received 2022-08-16; Ispravljeno/Revised 2022-09-28; Prihvaćeno/Accepted 2022-10-04

important to relatively quickly remove these lesions in order to rule out malignant disease as a cause for unilateral bleeding and nasal obstruction.

Key words: capillary hemangioma, epistaxis, nasal obstruction, nasal septum

Med Jad 2022;52(3):227-230

Uvod

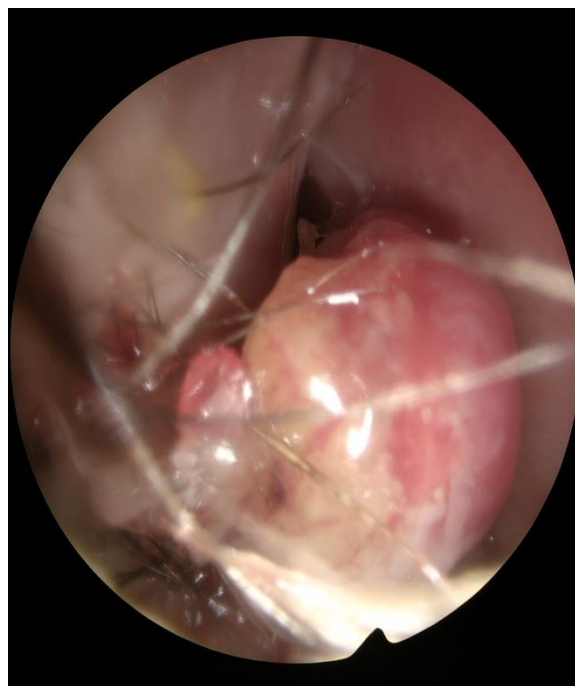
Kapilarni hemangiomi nastaju proliferacijom iz kapilarnih endotelnih stanica. Pojavnost kapilarnih hemangioma u nosnoj šupljini rijetka je u odnosu na ostale tumore nosne šupljine. Važno je razlikovati dvije vrste lezija - vaskularne tumore i malformacije, budući da su načini liječenja istih različiti. Mulliken i Glowacki su 1982. godine stvorili sustav podjele vaskularnih anomalija na vaskularne tumore, te vaskularne malformacije, što je doprinijelo lakšem načinu liječenja bolesnika. U Melbourne 2014. godine na ISSVA radionici donesena je revizija klasifikacije koja je unijela novootkrivene anomalije i gene zaslužne za te iste anomalije, te tako ujedinila napredak u znanju i liječenja svih vaskularnih anomalija. Najčešća lokalizacija hemangioma u nosnoj šupljini je septum (65%), lateralna stijenka (18%) te vestibulum (16%).¹ U području septuma najčešće mjesto pojavnosti je područje Kiesselbachovog pleksusa, gdje četiri arterije anastomoziraju, te tvore pleksus. Kiesselbachov pleksus tvore prednja etmoidalna arterija, sfenopalatinalna arterija, velika nepčana grana, septalna grana gornje labijalne arterije, te stražnja etmoidalna arterija.

Nazalni hemangiomi najčešće nastaju iz mekih tkiva, a rijetka je pojava da uzrokuju destrukciju nosnih kostiju. Hemangiomi mogu nastajati kao solitarne lezije u kostima. Oni čine 0,7% primarnih tumora kostiju, a najčešće lokalizacije su kosti lubanje, te kralježnica. Lokalizacija nosne šupljine je izuzetno rijetka, a opisano je tek nekoliko slučajeva u literaturi. Hemangiomi su najčešći tumori mekih tkiva i pojavljuju se već u dječjoj dobi. Predilekcija za ženski spol je 3:1. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do rasta i razvoja hemangioma slabo su poznati. Razvijene su teorije o progenitorskim stanicama kao potomcima matičnih stanica koje se dalje diferenciraju u specijalizirane vrste stanice, defektima razvojnog puta stanica, zahvaćenosti placente, te poremećaju angiogeneze.^{2,3,4}

Prikaz slučaja

Muškarac (rodnom iz Egipta) u dobi od 37 godina javio se u ORL ambulantu radi unilateralne začepjenosti nosa desno, te povremenog sukrvavog

iscjetka iz nosa u zadnjih nekoliko mjeseci. Navodi kako mu je u djetinjstvu, u dobi od 6 godina učinjena polipektomija, te da od tada nije imao nikakvih tegoba s disanjem na nos. Prednjom rinoskopijom uočena je lobulirana okrugla tvorba u desnom kavumu na septumu prekrivena serosangvinoznim sekretom i krustama u areji II septuma veličine oko 1,5 cm koja se drži na uskoj peteljci (Slika 1). Endoskopijom nosa nije uočeno drugih promjena u području nosnih kavuma, niti ostiomeatalnih kompleksa. Opisana promjena ekscidirala se u lokalnoj anesteziji uz prethodnu anemizaciju sluznice u cijelosti s kauterizacijom polazišne peteljke (Slika 2). Patohistološka analiza nodularne lezije pokazala je lobularnu kapilarnu proliferaciju ispunjenu krvlju, te obloženu endotelnim stanicama. Uočen je okolni upalni infiltrat koji se sastoji od limfocita, eozinofila, plazma stanica i neutrofila (Slika 3). Imunohistokemijski, tkivo je bilo pozitivno na CD31 i CD34 markere endotelnih stanica koji ukazuju na jaki angiogenetski potencijal. Lezija je dijagnosticirana kao kapilarni hemangiom septalne sluznice. U postoperativnom praćenju nakon dva mjeseca nisu uočeni znakovi recidiva bolesti, niti je bolesnik imao epistakse u navedenom razdoblju.

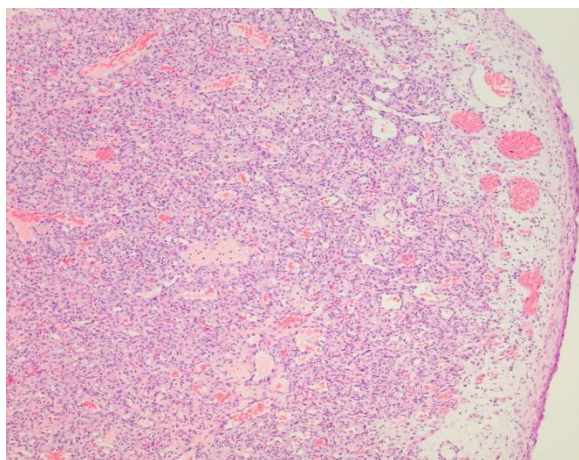


Slika 1. Prikaz hemangioma endoskopskim putem.
Figure 1 Endoscopic presentation of hemangiomias



Slika 2. Prikaz u potpunosti ekscidiranog hemangioma.

Figure 2 Illustration of a completely excised hemangioma.



Slika 3. Histološko bojenje preparata, obojan hematoksilin-eozinom, povećanja 100×, prikazana je nodularna lezija s lobularnom kapilarnom proliferacijom obložena endotelnim stanicama, te ispunjena krvlju, te okolni upalni infiltrat koji se sastoji od limfocita, eozinofila, plazma stanica i neutrofila.

Figure 3 Histological staining of the preparation, stained with hematoxylin-eosin, magnification 100×, shows a nodular lesion with lobular capillary proliferation lined with endothelial cells and filled with blood and the surrounding inflammatory infiltrate consisting of lymphocytes, eosinophils, plasma cells and neutrophils.

Rasprava

Kožni hemangiomi puno su češći nego hemangiomi sluznice. Hemangiome možemo histološki podijeliti na dvije glavne vrste prema dominaciji krvnih žila mikroskopski. Lobularni kapilarni hemangiomi sastoje se od manjih krvnih prostora obloženih endotelom, dok se kavernozi hemangiomi sastoje od većih vaskularnih prostora obloženih endotelom.

Lobularni kapilarni hemangiomi češće su prisutni kod djece, a kavernozi se susreću kod bolesnika starije dobi. Lobularni se po mjestu lokalizacije pojavljuju na sluznici nosnog septuma, te donjoj nosnoj školjci, za razliku od kavernozi koji se pojavljuju u maksilarnom sinusu, te srednjoj nosnoj školjci. Točan razlog ovakve pojavnosti nije poznat.^{5,6}

Lobularne kapilarne hemangiome prvi su opisali Poncet i Dor 1897. godine, te su tada smatrali da su lezije posljedice gljivične infekcije, pa od tuda i naziv piogeni granulom.⁷ Makroskopski se prikazuju kao uzdignuta ili polipoidna masa, sa ili bez površnih ulceracija.

Smatra se da lokalna trauma, hormonski utjecaji, virusni onkogeni, arteriovenske malformacije, te pojačana angiogeneza imaju uloge u patogenetskom mehanizmu nastanka hemangioma. Pojačana je pojavnost hemangioma u trudnoći i kod bolesnica koje uzimaju oralne kontracepcijske pilule, što govori u prilog tome da su hormonski inducirani pod utjecajem estrogena i progesterona. Najčešća pojavnost je nakon prvog tromjesečja trudnoće kada pokazuju ubrzani rast, a nakon poroda se povlače. Yuan i sur. opisali su odnos između hemangioma i angiogenetskog čimbenika u trudnoći. Prema istraživanju, ženski spolni hormoni pojačavaju ekspresiju angiogenih čimbenika, kao što su osnovni čimbenik rasta fibroblasta (FGF) i čimbenik rasta vaskularnog endotela (VEGF).⁸ Također, uz pojačanu ekspresiju čimbenika, suprimiraju apoptozu stanica smanjujući ekspresiju čimbenika nekroze tkiva TNF-alfa.⁹ Točan mehanizam u patogenezi virusnih onkogeni nije do kraja razjašnjen, ali studija Kirdara i sur. dokazala je kod bolesnika povezanost s humanim papiloma virusom.¹⁰

Radiološke pretrage poput kompjuterizirane tomografije paranazalnih sinusa mogu isključiti koštane destrukcije ili moguće maligne transformacije. Diferencijalno-dijagnostički na MSCT-u treba isključiti nazalni angiofibrom. Juvenilni nazofaringealni angiofibrom diferencijalno-dijagnostički dolazi u obzir samo ako je bolesnik adolescent.¹¹

Postoje dva načina pristupa liječenju kapilarnih hemangioma – konzervativni, te kirurški način liječenja. Konzervativni način liječenja uključuje intranazalne kortikosteroide, propranolol, te primjenu lasera. Navedenim načinom kod hemangioma izazivamo involuciju u rastu promjene.¹² Kirurški način liječenja, te opseg samoga liječenja bitno je prilagoditi veličini tumora. Totalna ekscizija indicirana je kod manjih hemangioma dok je kod većih hemangioma indicirana subtotalna ekscizija s brigom o očuvanju nosne arhitekture. Kod većih hemangioma moguća je embolizacija s ciljem smanjenja tumora i rizika od većeg krvarenja tijekom ekscizije. Najbolje je eksciziju učiniti endoskopski vođenim tehnikama sinusne kirurgije koje su pokazale dobre rezultate. Takva tehnika omogućuje operateru dobru vizualizaciju samog hemangioma, kao i okolne anatomije. Tehnika je sigurna i učinkovita zamjena za operativni zahvat otvorenog pristupa. Zbog nepotpune ekscizije stopa recidiva je oko 16%. Maligne transformacije u literaturi nisu zabilježene.¹³ Najčešće nisu potrebne preoperativne biopsije, već je dovoljno učiniti ekscizijsku biopsiju, što smo i napravili kod našeg bolesnika.

Literatura

1. Hoffmann DF, Israel J. Intraosseous frontal hemangioma. *Head Neck* 1990;12:160-3.
2. Waner M, Buckmiller L, Suen JY. Surgical management of hemangiomas of the head and neck. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;13:77-84.
3. Buckmiller LM, Richter GT, Suen JY. Diagnosis and management of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Oral Dis* 2010;16:405–18.
4. Bruckner AL, Frieden IJ. Infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:671-82.
5. Iwata N, Hattori K, Nakagawa T, Tsujimura T. Hemangioma of the nasal cavity: a clinicopathologic study. *Auris Nasus Larynx* 2002;29:335-339.
6. Song CE, Cho JH, Kim SY, Kim SW, Kim BG, Kang JM. Endoscopic resection of haemangimas in the sinonasal cavity. *J Laryngol Otol* 2009;123: 868-72.
7. Poncet A, Dor L. Botyromyose. *Humaine Rev Chir (Paris)* 1897;18:996.
8. Yuan K, Lin MT. The roles of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 in the regression of pregnancy pyogenic granuloma. *Oral Dis* 2004;10:179-85.
9. Yuan K, Wing L-Y C, Lin MT. Pathogenetic roles of angiogenic factors in pyogenic granulomas in pregnancy are modulated by female sex hormones. *J Periodontol.* 2002;73:701–708.
10. Kirdar S, Basak S, Odabasi O, Doger FK, Erpek G. Humanpapillomavirus in rare unilateral benign intranasal tumours. *Rhinology* 2009;47:349-353.
11. Spielmann PM, Adamson R, Cheng K, Sanderson RJ. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: spontaneous resolution. *Ear Nose Throat J* 2008;87:521–3
12. Simic R, Vlahovic A, Subarevic V. Treatment of nasal hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1402–6.
13. Lee JH. Spontaneous regression of a large nasal hemangioma in a 55-year-old male. *Ear Nose Throat J* 2022;101:NP235-NP237.

Obostrana paraliza ličnog živca kao početni simptom granulomatoznog poliangitisa – prikaz bolesnice

Bilateral paralysis of the facial nerve as a first symptom of granulomatous polyangiitis – a case report

Zrinka Ćustić, Jakov Ajduk, Iva Kelava, Andro Košec, Mihael Ries, Robert Trotić*

Sažetak

Uvod: Granulomatozni poliangitis, poznatiji pod ranije korištenim nazivom Wegenerova granulomatoza, rijetka je bolest karakterizirana nekrotizirajućim vaskulitisom koji zahvaća male arterije i vene, te dovodi do stvaranja granuloma. Simptomi ovise o zahvaćenim organima, a najčešće je riječ o gornjim i donjim dišnim putovima, te bubrezima. Obostrana akutna upala srednjeg uha, uz obostranu parezu ličnog živca, izrazito je rijedak prvi simptom granulomatoznog poliangitisa. Pregledom literature na engleskom jeziku uspjeli smo naći desetak do sada opisanih slučajeva.

Prikaz slučaja: U slučaju naše bolesnice radi se o iznimno rijetkim prvim simptomima granulomatoznog poliangitisa. Riječ je o tridesetogodišnjoj bolesnici, bez ranije poznatih sistemskih bolesti, koja se inicijalno javila otorinolaringologu zbog akutne upale oba uha, praćene parezom ličnog živca na desnom uhu. Usprkos provedenom liječenju, koje je uključivalo obostranu miringotomiju i sistemsku antibiotsku i kortikosteroidnu terapiju, došlo je do pogoršanja upale lijevog uha, uz razvoj pareze ličnog živca i s te strane. Radiološkom obradom (CT, MR) nije nađen lokalni uzrok pogoršanja bolesti, te je učinjena daljnja obrada. Nađene su povišene vrijednosti ANCA-e, a naknadnom imunološkom obradom potvrđena je dijagnoza granulomatoznog poliangitisa.

Zaključak: Pareza ličnog živca uzrokovana akutnom upalom uha izrazito je rijetko prvi simptom granulomatoznog poliangitisa, no ovu bolest treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici kod bolesnika bez odgovarajućeg poboljšanja na liječenje.

Ključne riječi: granulomatozni poliangitis, lični živac, upala uha

Summary

Introduction: Granulomatous polyangiitis, formerly known as Wegener granulomatosis, is a rare disease characterized by necrotizing vasculitis that affects small arteries and veins and leads to the formation of granulomas. Symptoms depend on organs affected. Upper and lower respiratory tract and kidneys are the most common sites. Bilateral acute otitis media with bilateral paresis of the facial nerve is an extremely rare first symptom of granulomatous polyangiitis.

Case report: We describe a case of a thirty-three-year-old patient, with no previous known systemic diseases, who initially attended an otorhinolaryngologist due to acute inflammation of both ears accompanied with paresis of the facial nerve on the right ear. Myringotomy was performed on both ears and the patient received a parenteral antibiotic and corticosteroid therapy. Despite the treatment, the deterioration of the inflammation on the left ear occurred, also with the development of paresis of the facial nerve on the left side. The radiological examination (CT, MR) did not find a local cause that would explain such a severe inflammation. Elevated ANCA values were found, and further testing confirmed the diagnose of granulomatous polyangiitis.

Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (Zrinka Ćustić, dr.med., doc.dr.sc. Jakov Ajduk, dr.med., dr.sc. Iva Kelava, dr.med., dr.sc. Andro Košec, dr.med., doc.dr.sc. Mihael Ries, dr.med., prof.dr.sc. Robert Trotić, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Zrinka Ćustić, Seget 14 A, 23000 Zadar. E-mail: zrincus@gmail.com

Primljeno/Received 2022-08-31; Ispravljeno/Revised 2022-09-28; Prihvaćeno/Accepted 2022-10-07

Conclusion: Bilateral paresis of the facial nerve caused by acute otitis media is an extremely rare first symptom of granulomatous polyangitis but this disease should be considered in the differential diagnosis of these patients

Key words: granulomatous polyangitis, facial nerve, ear infection

Med Jad 2022;52(3):231-234

Uvod

Granulomatozni poliangitis, ranije poznat pod nazivom Wegenerova granulomatoza, bolest je koja se ubraja u vaskulitise malih krvnih žila, a povezana je s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (c-ANCA).^{1,2} Bolest je karakterizirana nekrotizirajućim vaskulitisom koji zahvaća male arterije i vene, te dovodi do stvaranja granuloma i stvaranja granulomatozne upale, najčešće u gornjem i donjem dišnom sustavu i bubrezima, ali može biti zahvaćen bilo koji organ u tijelu. Pri postavljanju dijagnoze najčešće su prisutni opći simptomi bolesti i zahvaćenost više organskih sustava, dok je tek u četvrtine bolesnika inicijalno prisutan lokalizirani oblik bolesti samo jednog sustava organa. Incidencija granulomatoznog poliangitisa je oko 40 na milijun stanovnika, može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi i spolu, a prosječna dob u kojoj se javljaju prvi simptomi je oko 40. godine.¹ Kako granulomatozni poliangitis zahvaća cijeli niz organa, tako i simptomi mogu biti različiti, ovisno o zahvaćenom organu. Najčešće se radi o krvarenju iz nosa, perforaciji septuma, upalama sinusa, upalama srednjeg uha, iskašljavanju krvi, a može doći i do nekrotizirajućeg glomerulonefritisa.^{1,2} Početak i tijek bolesti također su varijabilni. Prvi simptomi mogu se javiti postupno, uz blagu kliničku sliku, no moguć je i nagli razvoj simptoma uz brzo pogoršanje i napredovanje u generalizirani diseminirani oblik. Dok je smrtnost kod lokalizirane bolesti relativno niska, u slučaju razvoja diseminiranog oblika bolesti procjenjuje se da učestalost smrtnog ishoda može biti i do 90% unutar dvije godine, pogotovo ako se bolest ne prepozna i ne liječi adekvatno i na vrijeme.² Zbog različitosti simptoma dijagnostika granulomatoznog poliangitisa može biti izrazito otežana. Dijagnozu također otežava i činjenica da ne postoji test koji bi sa sigurnošću potvrdio ili odbacio dijagnozu granulomatoznog poliangitisa. Najčešće se u dijagnostici koristi određivanje c-ANCA protutijela i biopsija zahvaćenih područja. Osjetljivost c-ANCA protutijela u dijagnostici granulomatoznog poliangitisa procjenjuje se na 75%–95% u bolesnika s generaliziranim oblikom bolesti, dok se u bolesnika s lokaliziranim bolešću pozitivna c-ANCA protutijela nalaze samo u oko 40-50 % bolesnika.^{1,3,5} Za

postavljanje dijagnoze granulomatoznog poliangitisa jedna od metoda je i biopsija zahvaćenog područja gdje nam je važno dokazati sve tri histološke karakteristike granulomatoznog poliangitisa a to su granulomatozna upala, vaskulitis krvnih žila i nekroza tkiva.^{3,4} Pozitivni nalaz biopsije uvelike ovisi o mjestu i količini dobivenoga tkiva. Kod izvođenja biopsije različita je dostupnost i pouzdanosti biopsije određenih sijela. Iako su gornji dišni putovi najdostupniji biopsiji, te je postupak uzimanja biopsije jednostavniji i manje invazivan, najpouzdanija je biopsija zahvaćenih pluća, gdje u 91% uzoraka nalazimo prisutne sve tri histološke karakteristike koje nam omogućuju pozitivan nalaz biopsije. Za razliku od toga, biopsija nosne sluznice pozitivna je u samo 20-50% oboljelih.⁴

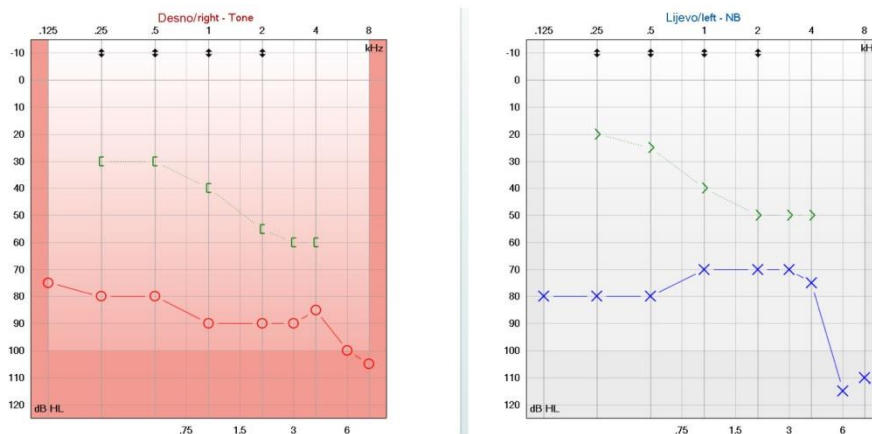
Prikaz slučaja

Riječ je o, do tada zdravoj, tridesettrogodišnjoj ženi, bez ranije poznatih sistemskih bolesti, koja se javila u hitnu otorinolaringološku ambulantu zbog akutne upale oba uha. Desno uho ju je povremeno boljelo i secerniralo unazad dva mjeseca, te je u tom razdoblju u dva navrata propisan oralni antibiotik. Tri tjedna prije dolaska u ORL ambulantu razvila je i parezu ličnog živca desno, House Brackmann V/VI, uz bol u lijevom uhu. Također je primijetila slabiji sluh, prvo na desno, a zadnjih nekoliko dana i na lijevo uho. Ranije bolesnica nije uopće imala upala uha, niti ikakvih problema sa sluhom i ušima.

Pregledom je ustanovljena obostrana upala uha uz izbočen desni bubnjić i sekret iza lijevog bubnjića, te pareza ličnog živca desno, House Brackmann V/VI. Tonalni audiogram obostrano je pokazao jako mješovito oštećenje praga sluha između između 85-105 dB desno i 70 i 110 dB lijevo (Slika 1). Bolesnica je hospitalizirana, te joj je učinjena miringotomija obostrano, uz aspiraciju sekreta i postavljanje ventilacijskih cjevčica. Primila je i parenteralnu antibiotsku (ceftriakson) i kortikosteroidnu terapiju. Učinjen je i MSCT temporalnih kostiju koji je pokazao znakove akutne upale, bez znakova kolesteatoma (Slika 2). Nalaz mikrobioloških briseva uzetih tijekom operacije naknadno je došao sterilan. Na provedenu je terapiju bolesnica bila bolje, te je kroz iduća dva mjeseca došlo do postupnog

poboljšanja funkcije desnog ličnog živca, no i dalje uz povremena pogoršanja i egzacerbacije upale oba uha. Sluh je također varirao - nalazima tonkog audiograma praćena su povremena poboljšanja i pogoršanja sluha obostrano. Na kontrolnom pregledu nakon dva mjeseca primijećena je izraženija upala na lijevom uhu usprkos postavljenoj cjevčici. Također je došlo do pareze ličnog živca, sada lijevo House Brackmann V/VI, a bolesnica je razvila i rinosinusogene smetnje unatoč ranije propisanom intranazalnom kortikosteroidu. U kliničkom ORL nalazu vidjela se izrazito zadebljana sluznica nosa, bez ulceracija. S obzirom na to da nismo našli lokalni uzrok bolesti, te da je usprkos provedenoj terapiji dolazilo do pogoršanja, postavljena je sumnja na autoimunu bolest, odnosno na granulomatozni

poliangitis, te je preporučeno određivanje ANCA protutijela, učinjena biopsija nosne sluznice i bolesnica upućena imunologu. Biopsija nosne sluznice nije potvrdila da je riječ o granulomatoznom poliangitisu, ali je nalaz ANCA protutijela bio pozitivan. Bolesnica nije imala smetnji od strane donjeg dišnog sustava, no u sklopu obrade učinjeni RTG, a kasnije i MSCT pluća, ukazivali su na nalaz granulomatoznog poliangitisa. Prema nalazu MSCT-a u plućnom parenhimu, u oba plućna krila nađeno je nekoliko solidnih tvorbi sa znacima kavitiranja centralno (Slika 3). Bolesnica je hospitalizirana u Klinici za imunologiju, gdje je započeto s liječenjem. Provedena je pulsna terapija glukokortikosteroidima i započeto liječenje ciklofosamidom, jedan ciklus liječenja raspodijeljeno u 6 doza kroz 8 mjeseci.



Slika 1. Tonalni audiogram 2021 godine, *Tonal audiometry in 2021*

Tonalni audiogram obostrano pokazuje mješovito oštećenje praga sluha između 85-105 dB desno i 70 i 110 dB lijevo

Figure 1 Tonal audimetry shows a mixed damage of the hearing threshold on both sides 85-105 dB to the right and 70 and 110 dB to the left



Slika 2. MSCT temporalnih kostiju 2021. godine.
Figure 2 MSCT imaging of the temporal bones in 2021

U oba bubnjišta vidi se patološki sadržaj koji djelomično okružuje slušne koščiće. U pneumatskim celulama oba mastoidna nastavka vidi se tekući sadržaj.



Slika 3. MSCT pluća 2021 godine
Figure 3 MSCT imaging of the lungs in 2021

U plućnom parenhimu vidi se solidna nodozna tvorba u anteriornom segmentu gornjeg plućnog režnja lijevo, ventralno subpleularno, vel. 1,2x0,7cm.

Rasprava

Granulomatozni poliangitis rijetka je autoimuna bolest. Uglavnom se liječi i dijagnosticira po imunologu, no s obzirom na to da su početni simptomi raznoliki i ovise o zahvaćenim organima, bolesnici kod kojih nema znakova sistemske bolesti mogu biti upućeni na obradu kod različitih specijalista. U odsustvu sistemskih znakova bolesti teže je postaviti sumnju na granulomatozni poliangitis, što može dovesti do odgođenog postavljanja dijagnoze. S obzirom na to da je tijekom ove bolesti također nepredvidiv i da u neliječenim slučajevima smrtnost nije rijetka, nužno je na vrijeme posumnjati na ovu bolest. Otorinolaringolozi su relativno često uključeni u dijagnostiku granulomatoznog poliangitisa jer se bolest često očituje simptomima od strane gornjih dišnih putova.⁶ Rinosisnogene smetnje, kao što su česte epistakse, rinoreja, stvaranje krusti u nosnom kavumu, te upale sinusa, mogu se naći i u do 90% bolesnika s granulomatoznim poliangitisom, dok su otogene smetnje nešto rjeđe i nalaze se u oko 20-61% bolesnika, no puno rjeđe kao prvi i jedini simptom.⁷

Klinička slika kakva je nađena kod naše bolesnice, a koja uključuje obostranu upalu uha, uz razvoj obostrane pareze ličnog živca, izrazito je rijetko opisana kao prvi simptom bolesti.⁷ Pregledom engleske literature pronašli smo svega desetak do sada opisanih slučajeva.⁸

Osim obostrane zahvaćenosti ličnih živaca, prikaz naše bolesnice zanimljiv je i iz razloga što je razvila mješovito oštećenje sluha, uz izraženu zamjedbenu komponentu gubitka sluha na oba uha (Slika 1). Zamjedbeni tip oštećenja sluha kao mogući simptom granulomatoznog poliangitisa i ranije je opisan u literaturi kao rijedak simptom granulomatoznog poliangitisa.^{5,8,9} Dok se provodna komponenta gubitka sluha može objasniti sekretom i upalom u srednjem uhu, uzrok zamjedbene komponente u granulomatoznom poliangitisu nije sasvim jasan.⁹ U literaturi se obično kao mogući uzroci navode moguće granulomatozne lezije uz slušni živac, vaskulitis na razini unutarnjeg uha, te stvaranje autoimunih depozita na razini pužnice.^{8,9}

Kod naše bolesnice nalaz biopsije nosne sluznice nije ukazivao na granulomatozni poliangitis, dok je nalaz c-ANCA protutijela bio pozitivan. Nepostojanje preciznog testa dodatni je problem u dijagnostici lokaliziranog tipa granulomatoznog poliangitisa. Dok su biopsije bubrega i pluća pouzdanije, biopsije nosne sluznice pozitivne su u samo oko 50% bolesnika. C-ANCA protutijela također su puno češće pozitivna kod generaliziranog tipa bolesti.^{1,3,5}

Zaključak

Kako zbog izrazite raznolikosti simptoma i tijekom bolesti granulomatoznog poliangitisa postavljanje dijagnoze može biti odgođeno, nužno je na vrijeme posumnjati na ovu bolest koja u nekim slučajevima može biti i smrtonosna. Obostrana akutna upala srednjeg uha, uz obostranu parezu ličnog živca, izrazito je rijedak prvi simptom granulomatoznog poliangitisa. Ovu bolest treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici kod bolesnika s teškim upalama uha bez odgovarajućeg poboljšanja na terapiju i bez lokalnog uzroka koji bi objasnio težinu upale.

Literatura

1. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev* 2014;13:1121-5.
2. Schilder AM. Wegener's Granulomatosis vasculitis and granuloma. *Autoimm Rev* 2010;9: 483-7.
3. Harman LE, Margo CE. Wegener's Granulomatosis. *Surv Ophthalmol* 1998; 42:458-480.
4. Langford CA. Wegener Granulomatosis. *The Am J Med Sci* 2001;321:76-82.
5. Sriskandarajah V, Bansal RA, Yeoh R, Bansal AS. Early Intervention in Localized Wegener's Granulomatosis with Sensorineural Hearing Loss Preserves Hearing. *Am J Audiol*, 2012;21:121-126.
6. Cannady SB, Batra PS, Koenig C et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope* 2009;119:757-61.
7. Jeong SM, Park JH, Lee JI, Nam KE, Lee JS, Kim JH. Progressive Bilateral Facial Palsy as a Manifestation of Granulomatosis With Polyangiitis: a case report. *Ann Rehabil Med* 2016;40:734-40.
8. Yoshida N, Hara M, Hasegawa M et al. Reversible Cochlear Function With ANCA-Associated Vasculitis Initially Diagnosed by Otologic Symptoms. *Otol Neurotol* 2014; 35:114-20.
9. Kim SH, Jung AR, Kim SI, Yeo SG. Refractory Granulomatosis with Polyangiitis Presenting as Facial Paralysis and Bilateral Sudden Deafness. *J Audiol Otol* 2016;20:55-8.

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 6000 riječi, a prikazi bolesnika, stručni članci i ostali prilozi ne smiju biti dulji od 5000 riječi. Preduge radove, osim onih naručenih, Uredništvo neće prihvatiti i vratiti će ih autorima.

Radove treba pisati na računalu u programu MS Word ili sličnom programu s proredom (1,5) u fontu Times New Roman, veličina slova 12. Format stranice mora biti A4, a margine 2,5 cm sa svih strana. Svako poglavlje rada treba započeti na novoj stranici. Svi dijelovi rada uključujući tablice, slike i popis literature moraju biti u jednom elektronskom dokumentu. Uz rukopis je potrebno priložiti izjave o nepostojanju sukoba interesa, financijskog ili bilo kakvog drugog interesa, autorstvu i prijenosu autorskih prava, te izjavu da rad nije već objavljen ili prihvaćen za objavu u nekog drugom časopisu. Obrazac izjave nalazi se na kraju ovog dokumenta.

Naslovna stranica

Naslovna stranica treba sadržavati naslov rada na hrvatskom i engleskom jeziku, puna imena i prezimena svih autora, s njihovim akademskim stupnjevima te specijalnostima, kao i službenim nazivima organizacija u kojima rade. U naslovu rada ne smiju se koristiti kratice. Pri dnu stranice treba navesti ime, prezime, adresu i elektronsku adresu autora za dopisivanje.

Sažetak (Summary)

Sažetak s najviše 300 riječi na hrvatskom i engleskom jeziku treba biti strukturiran, na zasebnoj stranici. Preporučuje se pisati u prvom licu množine, izbjegavati pasivne glagolske oblike i ne koristiti kratice.

Gljučne riječi

Na stranici s hrvatskim, odnosno engleskim sažetkom ispod teksta valja napisati tri do šest ključnih riječi karakterističnih za glavnu temu rada i prikladnih za uvrštenje u bibliografska kazala. Ključne riječi moraju biti u skladu s naslovima u Index Medicusu.

Rad

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

Tablice i slike

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

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

označeni rednim brojem. Naslov i redni broj pišu se ispod slike, a umetnuti su na posebnoj stranici na kraju dokumenta. Slike je potrebno dostaviti posebno u .jpeg, .png ili .tiff formatu (min. razlučivosti 300 dpi). Potrebno je označiti gornji dio slike te po potrebi bitna mjesta na slikama označiti strelicom. Za reprodukcije slika i tablica iz drugih izvora treba priložiti dozvolu njihovih izdavača/autora. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji. U protivnom osoba na fotografiji mora biti neprepoznatljiva (prekrivene oči). Uredništvo pridržava pravo odbiti slike koje kvalitetom ne zadovoljavaju.

Literatura

Popis literature sadržava radove koji su navedeni u tekstu i to slijedom kako se pojavljuju u tekstu. Popis je potrebno navesti na posebnoj stranici. Pojedine citate na popisu navesti rednim brojem pod kojim se nalaze u tekstu, gdje su označeni superskriptom. Za nazive časopisa koristiti kratice iz Index Medicusa.

Literatura se citira:

a) Periodične publikacije

Članak u časopisu

Navesti sve autore ako ih je šest ili manje, ako ih je sedam ili više, navesti prva tri i dodati: i sur., a u literaturi na engleskom jeziku: et al.

Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophil chemostatic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med* 1976; 194:687-90.

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

Članak na webu

Liang T, ur. Priručnik za prevenciju i liječenje COVID-19 2020 Dostupno na adresi: <https://www.bolnica-zadar.hr/wp-content/uploads/2020/03/Manual-for-Covid19-Patients-from-First-Zhejiang-University4986927707241581013.pdf>
Datum pristupa: 20.3.2020.

Zajednički autor

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended method for the determination of gamma glutamyl transferase in blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1967;36:119-25.

Nepoznati autor

Anonymous. Fetal nicotine poisoning. *J Amer Med Ass* 1938;110:143-45.

Bez autora

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *Br Med J* 1981;283:628.

Suplement časopisa

Poje G, Kovač Bilić L. Computer assisted endoscopic sinus and skull base surgery. *Med Jad* 2020;50 (Supl 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 6000 words, and patient reports, professional articles, and other contributions should not exceed 5000 words. The Editorial Board will not accept too long articles other than those ordered and will return them to the authors.

Papers should be written on a MS Word program or similar line spacing programs (1.5) in Times New Roman font, size 12. The page size should be A4, with 2.5 cm margins on all sides.

Every paper chapter is to start on a new page. All parts of the paper, including tables, illustrations and bibliography list must be in one electronic document. The manuscript must include statements of no conflict of interest, no financial or any other conflict of interest, authorship or transfer of copyright, and a statement that publication has not been published or accepted in another journal. The statement form can be found at the end of this document.

Cover page

The cover page must consist of the paper title in the Croatian and English language, full name and surname of the authors with their academic title and specializations, as well as the official titles of their working organization. The paper title must not consist of abbreviations. The name, surname, address and electronic address for correspondence is to be stated at the bottom of the page.

Summary

A summary of at most 300 words in the Croatian and English language must be structured on a separate page. It is recommended to be written in the first person plural, avoiding the passive voice and the use of abbreviations.

Key words

Three to six key words are to be written on a page in the Croatian language, the English language summary under the text respectively, characteristic of the main theme of the paper and suitable for inclusion in the Bibliographical Index. The key words must be in accordance with the Index Medicus titles.

Articles

When possible, the paper should be divided as follows: introduction, patients (material) and methods, results, discussion, conclusion, summary and the bibliography. The introduction is to state the purpose of the paper and reason for carrying out the research. The patients and methods chapter covers all the important research characteristics. It is necessary to 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 [dinarski 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