

UDK 61(05)=862=20  
GOD. 53/2023, 1

ISSN 0351-0093  
Coden: MEJAD6

# medica jadertina



Med. Jad. God 53. Br. 1 Str. 1-84 Zadar 2023.

*Nakladnik*  
Opća bolnica Zadar

*Publisher*  
Zadar General Hospital

UDK 61(05)=862=20

GOD. 53/2023, 1

ISSN 0351-0093

Coden: MEJAD6

Med. Jad.

God 53.

Br. 1

Str. 1-84

Zadar 2023.

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

Časopis MEDICA JADERTINA objavljuje uvodnike, izvorne znanstvene i stručne članke, prethodna priopćenja, pregledne članke, prikaze bolesnika, izlaganja sa znanstvenih skupova i druge priloge iz 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 85 primjeraka  
Printed in Croatia

## SADRŽAJ

### Contents

#### IZVORNI ZNANSTVENI ČLANCI

*Original scientific papers*

Jasmina Tomašić Humer, Ana Babić Čikeš, Daniela Šincek  
SOCIODEMOGRAFSKE ODREDNICE KVALITETE ŽIVOTA OSOBA KASNE ODRASLE DOBI .....5  
*Socio-demographic determinants of the quality of life of late adults*

Andrea Tokić, Ivana Gusar, Matilda Nikolić Ivanišević  
MENTAL HEALTH AND WELL-BEING IN HEALTHCARE WORKERS IN CROATIA DURING  
COVID-19 PANDEMIC: LONGITUDINAL STUDY ON CONVENIENT SAMPLE.....15  
*Mentalno zdravlje i dobrobit zdravstvenih djelatnika u RH tijekom pandemije COVID-19: longitudinalno  
istraživanje na prigodnom uzorku*

#### PREGLEDNI ČLANCI

*Review*

Tomislava Skuhala, Marin Rimac, Alemka Markotić  
REKURENTNE INFEKCIJE MOKRAČNOG SUSTAVA – PREGLED SMJERNICA I NAŠEG  
ISKUSTVA .....27  
*Recurrent urinary tract infections – an overview of guidelines and our experiences*

Luka Blagus, Jakov Mihanović, Emilio Dijan, Petra Grbić Pavlović, Iva Pavić, Ivo Čoza, Ivan Bačić  
HIGH-VOLUME POST-OBSTRUCTIVE CHOLERESIS (BILIARY HYPERPRODUCTION) WITH  
ACUTE KIDNEY INJURY AFTER CHOLEDOCHOTOMY, GALLSTONES EXTRACTION, AND T-  
TUBE DRAINAGE, SUCCESSFULLY TREATED WITH OCTREOTIDE –REPORT OF A CASE.....41  
*Poslijeopstrukcijska žučna hiperprodukcija (kolereza) s akutnom ozljedom bubrega nakon koledokotomije,  
odstranjenja kamenaca i T-drenaže, uspješno liječena oktreetidom - Prikaz slučaja*

#### STRUČNI ČLANCI

*Professional papers*

Denis Dujmenović, Gordana Stipančić, Lavinia La Grasta Sabolić, Hrvoje Čupić, Tomislav Baudoin  
KIRURŠKO LIJEČENJE BOLESTI ŠTITNJAČE U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI.....47  
*Surgical treatment of thyroid diseases in pediatric population*

Alma Efendić, Hakija Bečulić, Rasim Skomorac, Aldin Jusić, Edin Selimović, Emir Begagić, Fatima Juković  
– Bihorac  
INFREQUENT CASE OF CAVUM SEPTI PELLUCIDI EMPYEMA AND PRINCIPLES OF  
NEUROSURGICAL MANAGEMENT: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW .....55  
*Rijetki slučaj empijema cavum septi pellucidi i principi neurokirurškog zbrinjavanja: prikaz slučaja s  
pregledom literature*

Josip Novaković, Marko Perković, Ana Penezić SUPRAHIOIDNA LOKALIZACIJA UPALJENE TIREOGLOSALNE CISTE .....	61
<i>Suprahyoid localization of inflamed thyroglossal cyst</i>	
Vanja Đuričić, Valentin Kordić, Melita Jukić, Ivan Požganin SIMULACIJA SUICIDALNOSTI KAO MANIPULATIVNO PONAŠANJE USLIJED ISCRPLJENJA PRILAGODBENIH SPOSOBNOSTI .....	65
<i>Simulation of suicidality as a manipulative behavior due to exhaustion of adaptive</i>	
Anamarija Šestak, Aleksandra Bonevski, Jasminka Stepan Giljević, Tomislav Baudoin METASTAZE U NOSNOJ ŠUPLJINI, PARANAZALNIM SINUSIMA I NAZOFARINKSU – PRIKAZI SLUČAJEVA .....	71
<i>Metastases in the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx – case reports</i>	
<b>UPUTE AUTORIMA</b> .....	77
<i>Instructions for authors</i>	

## Sociodemografske odrednice kvalitete života osoba kasne odrasle dobi

### *Socio-demographic determinants of the quality of life of late adults*

Jasmina Tomašić Humer, Ana Babić Čikeš, Daniela Šincek\*

---

#### Sažetak

Osobe kasne životne dobi koje žive u okviru vlastitih kućanstava, skupina su koja svojim potrebama i udjelom u općoj populaciji zaslužuje veliku pažnju znanstvenika i stručnjaka. Cilj ovoga istraživanja je ispitati neke sociodemografske odrednice kvalitete života osoba kasne odrasle dobi koje žive na području Slavonije. U istraživanju je sudjelovalo N=692 osoba (62,5% žena) prosječne dobi 73,98 (SD=6,398) godina.

Ispitanici su odgovarali na pitanja o *sociodemografskim karakteristikama* i na *Upitnik kvalitete života (WHOQOL – BREF, 1998)* Svjetske zdravstvene organizacije. Upitnik mjeri četiri domene kvalitete života: tjelesno zdravlje, psihičko zdravlje, socijalne odnose i okruženje. Rezultati su pokazali zadovoljavajuću kvalitetu života osoba kasne odrasle dobi, pri čemu su se slične odrednice pokazale značajnima za različite domene kvalitete života. Iz rezultata je vidljivo kako muškarci (čak i kada je varijabla dob kontrolirana), mlađi ispitanici, ispitanici koji su u vezi/braku (za razliku od samaca i udovaca), ispitanici s višim stupnjem obrazovanja, materijalno neovisni, koji imaju stalne prihode mirovine, te ne boluju od kroničnih (fizičkih/psihičkih) bolesti, izvještavaju o višim razinama kvalitete života vezane uz tjelesno i psihičko zdravlje, te okruženje. Kvaliteti socijalnih odnosa, osim već navedenih varijabli, doprinosi i roditeljski status. Za razliku od mjesta stanovanja (grad/selo) koje se nije pokazalo značajnom odrednicom niti za jednu domenu kvalitete života, članstvo u udruzi ili KUD-u pozitivno doprinosi kvaliteti života.

**Ključne riječi:** kvaliteta života, kasna odrasla dob, sociodemografska obilježja, rodne razlike

---

#### Summary

Late adults who live in their own households are a group that merits a lot of attention from scientists and experts, due to their number in the general population and their needs. The aim of this research is to examine some socio-demographic determinants of the quality of life of people in late adulthood living in Slavonia. N= 692 people (62.5% women) with an average age of 73.98 (SD=6.398) years participated in this research.

Participants answered questions about socio-demographic characteristics and the World Health Organization Quality of Life Questionnaire (WHOQOL – BREF, 1998). In addition to the general quality of life and health, the questionnaire measures four domains of the quality of life: physical health, psychological health, social relationships and the environment. The results showed a satisfactory quality of life for late adults, with similar determinants being significant for different quality of life domains. It was found that men (even when the variable age is controlled), younger participants, participants who are in a relationship/marriage (in contrast to people who are single or widowed), participants with a higher degree of education, those who are financially independent, who have a permanent income from pensions and do not suffer from chronic (physical/mental) diseases, report higher levels of quality of life related to physical and mental health and the environment. Parental status also contributes to the quality of social relations, along with the previously mentioned variables. It is interesting that the place of residence (town/village)

---

\* **Filozofski fakultet Osijek, Odsjek za psihologiju** (doc.dr.sc. Jasmina Tomašić Humer; doc.dr.sc. Ana Babić Čikeš; izv.prof.dr.sc. Daniela Šincek)

Adresa za dopisivanje / *Corresponding adress:* doc.dr.sc. Jasmina Tomašić Humer, Filozofski fakultet Osijek, Odsjek za psihologiju, L.Jägera 9, 31000 Osijek E-mail: [jtomasic@ffos.hr](mailto:jtomasic@ffos.hr)

Primljeno/Received 2022-10-10; Ispravljeno/Revised 2022-02-27; Prihvaćeno/Accepted 2022-03-10

did not prove to be a significant determinant for any quality of life domain, but membership in associations or folklore societies was shown to positively contribute to the quality of life.

**Key words:** quality of life, late adulthood, sociodemographic characteristics, gender differences

*Med Jad 2023;53(1):5-14*

## Uvod

Cijeli svijet suočava se s procesom starenja stanovništva, pri čemu je navedeni proces najizraženiji u razvijenim europskim zemljama.<sup>1</sup> S obzirom na udio od čak 22,45% starijeg stanovništva u populaciji<sup>2</sup>, Hrvatska se svrstava među deset zemalja u svijetu s najstarijim stanovništvom<sup>3</sup>, a demografska predviđanja govore u prilog daljnjeg povećanja udjela osoba starije životne dobi u populaciji.<sup>4</sup> Jedan od uzroka starenja stanovništva je produljenje životnog vijeka, no sve je veća svijest o tome da je, uz produljenje života, važno da osoba što dulje živi aktivno, odnosno da uspješno stari. Aktivno starenje definira se kao „proces optimiziranja mogućnosti za zdravlje, sudjelovanje i sigurnost, kako bi se poboljšala kvaliteta života ljudi“<sup>5</sup>, pri čemu se naglašava da je, osim same duljine života, važna upravo i kvaliteta života.

Kvalitetu života možemo definirati kao „subjektivno doživljavanje vlastitog života određeno objektivnim okolnostima u kojima osoba živi, karakteristikama ličnosti koje utječu na doživljavanje realnosti i njenog specifičnog životnog iskustva“.<sup>6</sup> Svjetska zdravstvena organizacija kvalitetu života definira kao “pojedincevu percepciju pozicije u specifičnom kulturološkom, društvenom, te okolišnom kontekstu“.<sup>7</sup> Kvaliteta života je multidimenzionalan konstrukt koji sadrži različite domene, a jedan od najkorištenijih instrumenata za mjerenje kvalitete života u različitim dijelovima svijeta je onaj Svjetske zdravstvene organizacije.<sup>7</sup>

Istraživanja su pokazala kako normativni raspon subjektivnog doživljaja kvalitete života u svijetu iznosi 70±5% skalnog maksimuma.<sup>8</sup> U zapadnim zemljama prosječna kvaliteta života je nešto viša, te iznosi 75±2.5% skalnog maksimuma.<sup>9</sup> Prosječna dobivena vrijednost kvalitete života stanovnika Hrvatske<sup>10</sup> iznosila je 60,11±25,12% SM, a nešto više vrijednosti utvrđene su na uzorku stanovnika Zagreba<sup>11</sup> 69,13±20,11% SM. Nadalje, utvrđene su dobne razlike, pri čemu su starije osobe imale nižu kvalitetu života.<sup>11</sup>

Generalno, rezultati pokazuju kako pojedinci koji žive u razvijenijim i bogatijim društvima iskazuju višu kvalitetu života.<sup>12,13</sup> Nadalje, sociodemografska obilježja, prvenstveno dob, razina obrazovanja i život u, npr. Finskoj, u odnosu na život u, npr. Poljskoj,

najznačajnije su odrednice kvalitete života.<sup>14</sup> Stoga, s obzirom na porast broja starog stanovništva s jedne strane, te sve veće zanimanje istraživača u području aktivnog starenja s druge strane, postavlja se pitanje kakva je kvaliteta života osoba kasne odrasle dobi u Hrvatskoj? Nadalje, ni cijela Hrvatska nije homogena cjelina, pa je tako, npr. Istočna Hrvatska primjer osiromašene regije pogođene depopulacijom, te se često naglašava njezina različitost u odnosu na ostatak zemlje. Budući da istraživanja ukazuju na važnost ekonomske razvijenosti za kvalitetu života,<sup>12,13,14</sup> a demografske varijable pokazuju različit utjecaj na kvalitetu života u različitim kulturama, činilo se važnim ispitati kvalitetu života osoba treće životne dobi i njene odrednice upravo u navedenoj regiji. Na temelju navedenoga, cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi sociodemografske odrednice (dob, spol, mjesto stanovanja, bračno stanje, roditeljski status, stupanj obrazovanja, samoprocjena materijalnog statusa, psihičko i tjelesno zdravlje) kvalitete života osoba kasne odrasle dobi na području Slavonije. Očekivali smo kako će mlađi ispitanici muškog spola koji su u braku, višeg socioekonomskog statusa, te žive u gradu, izvještavati o višim razinama kvalitete života.

## Ispitanici i metode

### *Ispitanici*

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 692 osobe treće životne dobi (starije od 65 godina). Odabran je kvotni uzorak, a prilikom formiranja uzorka vodilo se računa o tome da udjeli u uzorku ispitanika (s obzirom na dob, spol, mjesto stanovanja: selo-grad) odgovaraju udjelima u teritorijalnoj rasprostranjenosti ukupne populacije starije od 65 godina (popis stanovništva iz 2011. godine).

Prosječna dob ispitanika iznosila je  $M=73,98$  ( $SD=6,399$ ,  $min = 65$ ;  $max= 94$  godine). Udio žena u uzorku iznosio je 62,6% ( $N = 433$ ). Utvrđeno je kako ukupno 50,1% ispitanika živi na selu. S obzirom na stupanj obrazovanja, najviše ispitanika ima završenu srednju školu (38%), potom osnovnu školu (26,5%), dok najmanje ispitanika ima završenu višu školu i/ili dodatno obrazovanje (14,4%).

Većina ispitanika (94%) izjavila je kako ima djecu. Najčešće imaju dvoje djece (52,5%), a nešto

manji broj njih ima troje djece (18,8%). Više od troje djece ima oko 12 % ispitanika, a jedno dijete ima njih 15,5%.

S obzirom na broj osoba u kućanstvu, najzastupljenija su kućanstva s dvije osobe (40,4%). U kućanstvu s tri i više osoba živi oko 35% ispitanika, dok 25% ispitanika živi samo. Ispitanici koji žive u kućanstvima s dvije osobe, u 85% slučajeva žive sa svojim supružnicima.

Većina ispitanika živi u vlastitoj kući (81%) ili stanu (12%), a kod djece živi oko 4% ispitanika. U podstanarskom stanu, odnosno stanu koji je ustupljen na korištenje, živi ukupno oko 2% ispitanika.

Pri samoprocjeni materijalnih prilika, materijalno neovisnima se procjenjuje 53,3% ispitanika, dok onih ispitanika koji, uz materijalnu neovisnost, još i potpomažu svoju djecu, ukupno ima 23%. Materijalno djelomičnu ovisnost o djeci procjenjuje 17% ispitanika, dok je 8% ispitanika materijalno ovisno o nekom drugom. Ukupno 611 ispitanika, odnosno njih 89%, prima svoju mirovinu, a ostatak prima poljoprivrednu mirovinu, socijalnu pomoć ili ima neki drugi izvor prihoda. Samo 20,8% ispitanika pripadnici su različitih udruga, KUD-ova ili klubova.

### Metode

Istraživanje je provedeno u pet županija Istočne Hrvatske (Osječko-baranjska, Vukovarsko-srijemska, Brodsko-posavska, Požeško-slavonska i Virovitičko-podravska) tijekom 2018. godine. Financiralo ga je Ministarstvo za demografiju, obitelj, mlade i socijalnu politiku u sklopu projekta „65+ - pojavnost nasilja u starijoj dobi“. Suglasnost za provođenje istraživanja dobiveno je od Etičkog povjerenstva Filozofskog fakulteta u Osijeku.

Prikupljanje podataka odvijalo se individualno, u kućanstvima ispitanika. Provodili su ga anketari koji su prošli edukaciju o provedbi istraživanja, instrumentima i bilježenju rezultata, te o specifičnostima vođenja intervjua sa starijim osobama. Svi ispitanici upoznati su s osnovnim informacijama o istraživanju, te im je objašnjena svrha istraživanja, nakon čega je zatražen pristanak za sudjelovanje. Unutar pojedinog kućanstva ispitana je samo jedna osoba. Uključena su i samačka kućanstva. Istraživanje je u prosjeku trajalo oko 35 minuta.

Upitnikom sociodemografskih karakteristika ispitanici su dob, spol, stupanj obrazovanja, mjesto stanovanja, bračni status, roditeljski status, samoprocijenjene materijalne prilike, izvori prihoda, postojanje kroničnih bolesti, sudjelovanje u udrugama, KUD-ovima, te neke karakteristike kućanstva u kojem ispitanici žive.

Za mjerenje kvalitete života korišten je Upitnik

kvalitete života (eng. World Health Organization Quality of Life-Brief Version questionnaire)<sup>7</sup> Svjetske zdravstvene organizacije. Ispitanici procjenjuju kvalitetu života pomoću skale od pet stupnjeva (od 1 do 5) na ukupno 26 čestica. Prve dvije čestice odnose se na procjenu opće kvalitete života i zdravlja, te ne ulaze u račun ukupnog rezultata kvalitete života. Pomoću ostale 24 čestice zahvaćene su četiri domene kvalitete života: tjelesno zdravlje, psihičko zdravlje, socijalni odnosi i okruženje. Skale su usmjerene pozitivno, što znači da veći broj bodova predstavlja veću kvalitetu života. Nakon transformacije bodova, rezultati za pojedinu domenu kreću se u rasponu od 0 do 100, čime je omogućena međusobna usporedba domena s različitim brojem čestica.<sup>15</sup> Kvaliteta života smatra se zadovoljavajućom ukoliko iznosi iznad 60 bodova, odnosno, ispitanici koji imaju vrijednosti veće od 60% skalnog maksimuma u pojedinoj domeni imaju dobru kvalitetu života u istoj domeni.<sup>16</sup> Cronbach alpha u ovom istraživanju iznosi 0,89.

Podaci su obrađeni u statističkom paketu za društvene znanosti (SPSS). Kako bi se provjerilo koje su značajne odrednice (npr. spol, dob, materijalne prilike, itd.) različitih domena kvalitete života, po potrebi su računati: t-testovi, ANOV-e, ANCOV-e i prikladni post-hoc testovi. Statistički značajnim rezultatom smatrale su se p-vrijednosti < 0,05.

### Rezultati

U Tablici 1 nalaze se deskriptivni podaci za četiri domene kvalitete života (tjelesno zdravlje, psihičko zdravlje, socijalni odnosi, okruženje) s obzirom na različite sociodemografske odrednice (dob, spol, mjesto stanovanja, bračno stanje, roditeljski status, stupanj obrazovanja, samoprocjena materijalnog statusa, psihičko i tjelesno zdravlje), te rezultati provedenih analiza.

Uvidom u tablicu vidljivo je kako ispitanici psihičko zdravlje, socijalne odnose i okruženje procjenjuju vrlo visoko, odnosno, iznad 69 bodova, što je u skladu s normativnim podacima za svjetsku populaciju koji iznose 70±5% skalnog maksimuma.<sup>8</sup> Ispitanici najnižim procjenjuju svoje tjelesno zdravlje (62 boda).

Muškarci, u odnosu na žene, izražavaju više razine tjelesnog i psihičkog zdravlja, te okruženja, ali ne i socijalnih odnosa.

S obzorom na raspon u dobi ispitanika (min=65, max=94), ispitanici su podijeljeni u četiri dobne kategorije (65-69 g., 70-74 g. 75-79 g. i 80+). U procjeni tjelesnog zdravlja utvrđena je razlika među svim grupama (osim između grupe 70-74 g. i 75-79 g).

Tablica 1. Deskriptivni podaci za četiri domene kvalitete života s obzirom na ispitivane odrednice na uzorku N=692 ispitanika  
 Table 1 *Descriptive data for four quality of life domains with respect to the examined determinants on a sample of N=692 participants*

	Tjelesno zdravlje/ <i>physical domain</i>				Psihičko zdravlje/ <i>psychological domain</i>				Socijalni odnosi/ <i>social domain</i>				Okruženje/ <i>environmental domain</i>			
	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t/F</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t/F</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t/F</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t/F</i>
Svi ispitanici/ <i>all participants</i>	691	62,76	20,963		691	69,00	17,354		691	70,23	17,517		692	69,46	17,472	
<b>Spol/Gender</b>																
Muški/ <i>male</i>	259	66,3	19,419	F(1,687)	258	71,59	16,171	F(1,687)	259	71,27	16,959		259	72,05	15,943	F(1,687)
Ženski/ <i>female</i>	430	60,74	21,495	= 11,59**	431	67,55	17,84	= 8,86**	430	69,74	17,736		431	67,94	18,207	= 9,03**
<b>Dob kategorijalna/age</b>																
65-69 g.	194	71,18	19,539	F(3,686)	195	73,51	16,513	F(3,686)	195	73,74	16,190	F(3,686)	195	72,42	16,453	F(3,686)
70-74 g.	193	65,23	19,844		=	192	69,01		17,026	=	193		70,23	17,846	=	
75-79 g.	165	60,63	19,685	31,72**	165	69,35	17,232	11,38**	165	70,33	18,05	6,34**	165	70,11	17,213	6,99**
80+ g.	138	50,47	19,171		=	138	62,54		16,819	=	137		65,32	17,105	=	
<b>Mjesto stanovanja/residence</b>																
Selo/ <i>village</i>	345	62,03	21,417		346	68,36	17,47		346	69,79	17,554		346	68,54	18,404	
Grad/ <i>town</i>	345	63,52	20,528		344	69,61	17,26		344	70,79	17,403		345	70,38	16,49	
<b>Bračni status/marital status</b>																
Samci/ <i>single</i>	48	61,16	21,986		48	66,46	17,74		48	64,06	21,806		48	65,69	20,421	
U vezi/braku/ <i>married</i>	365	67,32	19,486	F(2,678)	365	72,65	16,39	F(2,678)	366	74,28	15,60	F(2,678)	366	72,02	16,843	F(2,679)
Udovci/ <i>widowers</i>	268	56,53	20,856	= 22,16**	268	64,48	17,49	= 18,56**	267	65,62	17,777	= 23,45**	268	66,50	17,392	= 9,02**
<b>Stupanj obrazovanja/level of education</b>																
Nezavršena oš/ <i>unfinished primary school</i>	144	52,79	21,081		144	62,74	18,519		144	64,55	19,375		144	62,89	19,038	
Završena oš/ <i>primary school</i>	181	61,09	20,190	F(3,679)	181	67,92	16,025	F(3,679)	182	69,37	16,503	F(3,679)	182	67,29	16,728	F(3,679)
Završena srednja škola/ <i>Secondary school</i>	261	65,88	19,883		= 21,44**	261	70,42		16,503	= 12,95**	261		72,56	16,681	= 8,08**	
Završena viša škola/ fakultet/ <i>Faculty degree</i>	97	72,19	18,971		97	76,03	17,420		96	73,57	17,119		97	78,69	14,524	

	Tjelesno zdravlje/physical domain				Psihičko zdravlje/psychological domain				Socijalni odnosi/social domain				Okruženje/environmental domain			
	N	M	SD	t/F	N	M	SD	t/F	N	M	SD	t/F	N	M	SD	t/F
<b>Roditeljski status/ Parental status</b>																
Da/yes	648	63,09	20,902		648	69,26	17,141		648	70,79	17,225	F(1,689)=	649	69,78	17,334	
Ne/no	43	57,72	21,470		43	64,98	20,087		43	61,82	19,836	10,71**	43	64,77	19,044	
<b>Izvori prihoda/Income</b>																
Mirovina/penision	611	64,53	20,016	F(1,686)=	610	70,66	16,56	F(1,686)=	610	71,36	17,353	F(1,686)=	611	71,09	16,752	F(1,686)=
Ostalo/other	77	50,23	23,017	33,68**	78	57,19	18,179	44,72**	78	62,28	16,516	19,10**	78	57,71	18,135	43,30**
<b>Samoprocjena materijalnog stanja/Self-assessment of the material state</b>																
Materijalno neovisan i pomažem/ Materially Independent and assisting	155	67,73	20,319		155	71,83	18,618		154	71,59	18,293		155	74,60	16,698	
				F(2,688)=				F(2,688)=				F(2,688)=				F(2,688)=
Materijalno neovisan/ materially independent	368	65,38	18,869	29,8**	368	71,71	15,331	29,18**	368	72,81	16,267	18,33**	368	72,37	15,332	52,20**
Materijalno ovisan /materially dependent	168	52,44	22,524		168	60,45	17,629		169	63,36	17,712		169	58,43	17,925	
<b>Kronična fizička bolest/Chronic physical illness</b>																
Da/yes	375	53,99	20,036	F(1,688)=	375	65,55	18,275	F(1,688)=	374	68,92	17,849	F(1,688)=	375	66,15	17,935	F(1,688)=
Ne/no	315	73,13	16,899	179,89**	315	73,10	15,256	33,99**	316	71,74	17,029	4,48*	316	73,39	16,103	30,60**
<b>Kronična psihička bolest/Chronic mental illness</b>																
Da/yes	24	50,74	25,319	F(1,687)=	24	53,12	26,502	F(1,687)=	24	56,94	24,035	F(1,687)=	24	60,67	26,675	
Ne/no	665	63,16	20,687	8,21**	665	69,55	16,694	21,34**	665	70,69	17,087	14,53**	666	69,73	16,993	
<b>Članstvo u udruzi, KUD-u/Membership in the Association</b>																
Da/yes	144	69,40	18,408	F(1,688)=	144	73,92	17,320	F(1,688)=	144	72,83	19,021	F(1,688)=	144	74,83	16,236	F(1,688)=
Ne/no	546	60,97	21,251	18,93**	546	67,69	17,157	14,97**	546	69,51	17,050	4,10*	547	68,05	17,541	17,59**

Legenda: M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; N – broj ispitanika; t/F– rezultati t-testa/F-omjera; \* -  $p < .05$ ; \*\* -  $p < .01$ ;  
 Legend: M – arithmetic mean; SD – standard deviation; N – number of participants; t/F– results of t-test/F-ratio; \* -  $p < .05$ ; \*\* -  $p < .01$ ;

Za psihičko zdravlje utvrđeno je kako najstariji ispitanici procjenjuju svoje psihičko zdravlje i do 10 bodova nižim nego mlađi ispitanici. U socijalnim odnosima, najstariji ispitanici (80+) razlikuju se samo od najmlađih ispitanika, pri čemu je kvaliteta socijalnih odnosa niža kod starijih ispitanika. U četvrtoj domeni (okruženje) ispitanici 80+ iskazuju najnižu kvalitetu života.

Nije utvrđena razlika u kvaliteti života niti u jednoj domeni, ovisno o tome žive li ispitanici u gradovima ili selima.

Što se tiče bračnog statusa, za tjelesno i psihičko zdravlje, te okruženje, utvrđeno je da osobe koje su u vezi/braku imaju bolju kvalitetu života od udovaca, dok je za socijalne odnose utvrđeno kako osobe u vezi/braku imaju izraženiju kvalitetu odnosa u odnosu na samce, te udovce.

Roditeljski status značajna je odrednica samo kvalitete socijalnih odnosa, odnosno, osobe koje imaju djecu, procjenjuju boljima svoje socijalne odnose.

S višom razinom obrazovanja raste i kvaliteta života u sve četiri domene. Ispitanici koji nisu završili školu u prosjeku izjavljuju čak 20 jedinica nižu kvalitetu tjelesnog zdravlja od ispitanika koji imaju završenu višu školu/fakultet, dok su razlike u psihičkom zdravlju i okruženju nešto manje (iznad 15 jedinica). Najmanje razlike vidljive su u socijalnim odnosima.

Mirovina je važna odrednica procijenjene kvalitete života, tako da osobe koje imaju svoje mirovine procjenjuju značajnije višima sve domene kvalitete života u odnosu na osobe koje imaju neke druge izvore prihoda (npr. poljoprivrednu mirovinu, rentu, itd.). Samoprocjena vlastitih materijalnih prilika pokazuje kako ispitanici koji su materijalno neovisni, kao i oni koji su materijalno neovisni i pri tome još pomažu svoje potomke, procjenjuju pozitivnije kvalitetu života u svim domenama.

Nadalje, kronične fizičke i psihičke bolesti doprinose manjoj kvaliteti života u sve četiri domene, a ispitanici koji u slobodno vrijeme sudjeluju u različitim aktivnostima udruga, KUD-ova i slično, u svim domenama kvalitete života iskazuju više rezultate.

## Rasprava

Kvaliteta života osoba kasne odrasle dobi na području istočne Hrvatske za različite domene je različita (u rasponu od 62,8 do 70,3), ali u okviru zadovoljavajućih normi SZO.<sup>7</sup> Najniži rezultat postignut je vezno uz tjelesno zdravlje, što je i očekivano, budući da ispitivanu populaciju karakterizira pojava različitih (kroničnih) fizičkih

bolesti. Nešto viši i međusobno slični rezultati dobiveni su za ostale domene, odnosno, psihičko zdravlje, socijalne odnose i okruženje, te možemo zaključiti da su ispitanici koji su zadovoljni jednom domenom, zadovoljni i ostalim domenama. Ranija istraživanja na hrvatskom uzorku<sup>11</sup> utvrdila su niže rezultate u svim domenama, a pretpostavljamo da je navedeno posljedica veće usmjerenosti društva na potrebe osoba kasne odrasle dobi koja se pojavila zadnjih desetak godina (npr. program „Zaželi“ koji se u Republici Hrvatskoj provodi od 2017.g.).

Kada govorimo o odrednicama tjelesnoga zdravlja, muškarci ga procjenjuju boljim nego žene. Iako neki raniji rezultati idu u prilog nepostojanju rodne razlike<sup>17,18,19</sup>, neki su rezultati sukladni našima.<sup>13,20,21</sup> Na primjer, rodne razlike nisu utvrđene u sjevernoj Europi<sup>22</sup>, no, u ostalim dijelovima Europe (zapadnoj, južnoj i istočnoj) dobiveni su rezultati u korist muškaraca.<sup>22</sup> Bolja kvaliteta života muškaraca povezana je s rjeđim izvještavanjem o postojanju kroničnih bolesti kod njih u odnosu na žene<sup>21,23</sup>, što je u skladu i s našim podacima, jer smo utvrdili da 58,5% žena pati od neke kronične bolesti, za razliku od 47,7% muškaraca. Bolje fizičko zdravlje muškaraca posljedica je veće socijalne podrške, u prvom redu dobivene od vlastitih supruga.<sup>24</sup> S time su povezane i rodne razlike u dostupnosti njegovatelja, pri čemu muškarci češće imaju njegovatelje.<sup>24</sup> U tom smjeru ide i nalaz kako ispitanici koji su u vezi/braku imaju kvalitetniju tjelesnu domenu u odnosu na samce/udovce.

Nadalje, rezultati pokazuju kako tjelesna kvaliteta života opada s dobi, pri čemu je najniža kod najstarije dobne skupine (80+). Budući da je proces starenja u pozitivnom odnosu s incidencijom različitih kroničnih bolesti<sup>25,26,27</sup>, utvrđeno je kako ispitanici koji ne boluju od kronične fizičke bolesti, kvalitetu života procjenjuju višom. Ovakvi rezultati su očekivani s obzirom na logičnu povezanost zdravlja i kvalitete života, pri čemu bolesni procjenjuju kvalitetu života značajno nižom<sup>13,28</sup> jer najznačajniji utjecaj na opću kvalitetu života ima upravo tjelesno zdravlje.<sup>29</sup>

S obzirom na sociodemografski status ispitanika, ispitanici s nezavršenom osnovnom školom svoju kvalitetu života u tjelesnoj domeni procjenjuju oko 20 jedinica niže nego ispitanici koji imaju završenu višu školu i/ili fakultet, što je u skladu s već postojećom literaturom<sup>28,30</sup>. Moguće je da više obrazovanje osobi daje više mogućnosti i dostupnih resursa, pa time i medicinskih tretmana koji su često potrebni u ovoj dobi.<sup>31</sup> S druge strane, fizička aktivnosti ljudi nižeg obrazovanja (tijekom radnog vijeka) često je veća, te može utjecati na zdravstveni status u kasnijoj dobi. Stoga bi za buduća istraživanja bilo važno ispitati

rizične i zaštitne čimbenike povezane s različitim zanimanjima. Primjerice i sedentarni način života tijekom radnog vijeka (osoba višeg stupnja obrazovanja) i pretjerani fizički napori i izloženost nepovoljnim radnim uvjetima (osoba nižeg stupnja obrazovanja) mogu nepovoljno djelovati na fizičko funkcioniranje u kasnoj dobi.

Nadalje, u skladu s nekim ranijim istraživanjima, potvrđeno je kako su viši materijalni dohoci povezani s višim razinama kvalitete života, odnosno oni s najnižim prihodima su najmanje zadovoljni.<sup>12</sup> Mogući razlog tome je to što ispitanici s vlastitom mirovinom imaju mogućnosti osigurati si pravovremeno adekvatnu zdravstvenu prevenciju ili intervenciju i tako spriječiti nepovoljnije posljedice.

Ističe se nalaz kako članovi KUD-ova/imaju bolje tjelesno zdravlje od ispitanika koji se ne bave takvim aktivnostima. Treba naglasiti da je ovo istraživanje korelacijske prirode, pa je moguće da zdraviji ispitanici odabiru sudjelovati u takvim aktivnostima, pri čemu ranija istraživanja potvrđuju kako dobra socijalna mreža doprinosi kvaliteti života.<sup>14</sup>

Kada govorimo o *psihikom zdravlju*, ispitanici ga procjenjuju kvalitetnijim od fizičkoga, ali podjednako kvalitetnim kao socijalne odnose i okruženje. S porastom životne dobi dolazi do opadanja psihikog zdravlja (za oko 10 bodova). I dok neki autori navode da sa starenjem dolazi do smanjenog životnog zadovoljstva<sup>32,33</sup>, drugi naglašavaju kako dob ima pozitivan učinak na kvalitetu života kod ljudi koji imaju osobne resurse, te očuvano zdravlje.<sup>34</sup> Nadalje, značajne odrednice psihikog zdravlja su: rod, bračni status, stupanj obrazovanja, stabilni izvori prihoda, samoprocijenjeno materijalno stanje, kronična psihika i fizička bolest, članstvo u udruzi/KUD-u. Viša kvaliteta života kod muškaraca u skladu je s ranijim istraživanjima.<sup>20</sup> Autori to objašnjavaju nalazima da žene češće iskazuju depresivne simptome<sup>22,24</sup> i općenito su više sklone govoriti o svojim psihikim stanjima, no kada se procjenjuju objektivni kriteriji, muškarci imaju više simptoma od žena<sup>35</sup>. Nadalje, s obzirom na patrijarhalnu sliku muškaraca u našem društvu, koji se doživljavaju kao „glava obitelji“ koja stoički podnosi probleme, moglo je doći do precjenjivanja vlastite kvalitete života muškaraca, odnosno, nepriznavanja postojanja tjeskobe, depresije, itd. Očekivano, osobe koje su u vezi/braku, svoje psihiko zdravlje procjenjuju boljim nego samci i udovci, što se može povezati uz socijalnu podršku od strane partnera. Ne iznenađuje ni podatak da ispitanici koji imaju neku kroničnu fizičku ili psihiku bolest svoje psihiko zdravlje procjenjuju nižim od zdravih osoba, budući da je uz svaku kroničnu bolest vezana briga i anksioznost.

Kao i za tjelesno zdravlje, ispitanici koji nemaju završenu osnovnu školu, svoje psihiko zdravlje procjenjuju čak 14 bodova nižom od ispitanika koji imaju završenu višu školu/fakultet, dok oni koji imaju mirovinu procjenjuju svoju psihiku domenu čak 13 bodova boljom. Također, oni ispitanici koji su materijalno neovisni pokazuju izraženiju kvalitetu života od materijalno ovisnih, što ukazuje na važnost materijalne sigurnosti za adekvatnu kvalitetu života.

Na našem uzorku utvrđeno je relativno visoko zadovoljstvo *socijalnim odnosima* i jedina je varijabla u kojoj nije utvrđena razlika između muškaraca i žena, odnosno i muškarci i žene zadovoljni su svojim odnosima s bliskim osobama i prijateljima. Nadalje, ovo je jedina varijabla u kojoj roditeljski status ima efekta, pri čemu oni koji imaju djecu, procjenjuju svoje socijalne odnose boljima. Tu treba napomenuti kako mali broj ispitanika (njih 43) nema djecu. Važnim odrednicama socijalnih odnosa pokazale su se i varijable: dob, bračni status, stupanj obrazovanja, mirovina, samoprocijenjeno materijalno stanje, kronična psihika bolest i članstvo u udruzi. Dakle, mlađi ispitanici, koji su u braku, višeg stupnja obrazovanja, sa stabilnom mirovinom, koji sudjeluju u udrugama, zadovoljniji su socijalnim odnosima. Vjerojatno jednaki mehanizmi djeluju na ulogu ovih činitelja za ovu, kao i ranije spomenute domene kvalitete života.

Četvrta domena, odnosno *okruženje*, procijenjena je također relativno visoko. Odrednice su jednake, kao i u slučaju domene tjelesnog i psihikog zdravlja, odnosno, muški ispitanici, mlađe dobi, u vezi/braku, višeg stupnja obrazovanja, sa stabilnom mirovinom, materijalno neovisni, bez kronične fizičke i psihike bolesti, članovi KUD-ova/udruga, postižu više rezultate u ovoj domeni. Iznenađujuće je da nismo dobili razlike među ispitanicima koji žive na selu i u gradu. Očekivali smo da će ispitanici sa sela, zbog lošije infrastrukture: nedostatak lokalnog prijevoza, udaljenost bolnica i ljekarni, imati niže rezultate na navedenoj domeni. Moguće je da ranije navedeni kvalitetni socijalni odnosi s članovima obitelji, susjedima i prijateljima, osiguravaju da se navedene objektivne prepreke savladaju (npr. odvoženjem u bolnicu, na dijagnostičke postupke, itd.).

Glavni nedostatak provedenog istraživanja je odabir kvotnog uzorka uz koji se vežu svi prigovori koji se i inače vežu uz navedeno uzorkovanje, dakle, neprobabilistička selekcija i samoselekcija ispitanika. Nadalje, iako bi se moglo prigovoriti i načinu prikupljanja podataka, odnosno samoiskazu, ovaj konstrukt, s obzirom na njegovu definiciju, odnosno osjećaj kvalitete života ispitanika primjereno je ispitati prvenstveno samoiskazom. Eventualno postoji mogućnost da su ispitanici, budući da je

istraživanje provođeno „licem u lice“ i na taj način nije bilo moguće osigurati anonimnost ispitanicima, bili skloni davati socijalno poželjne odgovore, odnosno, precjenjivati vlastitu kvalitetu života. Iako smo svjesni nedostataka ovakvog načina prikupljanja podataka, intervju licem u lice odabran je s obzirom na specifične karakteristike ispitivane populacije (potencijalna oštećenja vida, teškoće u čitanju), nefamilijarnost ispitanika s procesom sudjelovanja u istraživanju, itd. Preporuka za buduća istraživanja korištenje je kvalitativnih metoda, u prvom redu dubinskih intervju s osobama treće životne dobi, kako bi se dobio temeljitiji uvid u kvalitetu života osoba treće životne dobi, kao i važnost pojedinih domena kvalitete života za ukupno zadovoljstvo životom.

Ipak, s obzirom na općeniti nedostatak istraživanja na ispitanicima kasne odrasle dobi, osobito istraživanja koja uključuju terensko istraživanje s ispitanicima koji žive u svojim domaćinstvima, ovo istraživanje daje značajne uvide. Npr. neka istraživanja su uglavnom provedena s ispitanicima koji žive u urbanim sredinama<sup>14</sup>. Stoga, primjerice, pokazatelji o nepostojanju razlika između ispitanika koji žive na selu i onih koji žive u gradu, osim što su značajan pokazatelj da i jedna i druga sredina svojim resursima pružaju (vjerojatno različite, ali i komplementarne) pozitivne doprinose kvaliteti života, prilog su valjanosti ranijih istraživanja koja su provedena samo na urbanom stanovništvu, odnosno, podaci iz ovoga istraživanja daju određenu podršku valjanosti podataka prikupljenih na osobama kasne odrasle dobi koji žive u gradovima i za njihove vršnjake koji žive u selima.

Podaci iz ovog istraživanja važni su i u smislu planiranja podrške osobama kasne odrasle dobi. Očito je da starije osobe s nižim obrazovanjem, osobito one koje žive kao samci i nisu uključeni u udruženja, te imaju nedostatna primanja, trebaju biti prioriteti organizirane podrške. Određenu podršku takvoj organiziranoj podršci daju i rezultati ovoga istraživanja koje je provedeno godinu dana nakon početka programa namijenjenog upravo zapošljavanju žena i pružanju podrške osobama kasne odrasle dobi – naime, nešto veća kvaliteta života u ovom istraživanju u odnosu na neka istraživanja provedena desetak godina ranije, govori da društvo ipak prepoznaje potrebu pružanja podrške, a da osobe kasne životne dobi reagiraju na isto. Naravno, već spomenuti izazovi ovoga istraživanja (samoselekcija, eventualno socijalno poželjno odgovaranje) nalažu oprez pri takvom tumačenju (iako su ti činitelji vjerojatno djelovali i na ranija istraživanja).

Zaključno, možemo sumirati kako je u provedenom istraživanju utvrđena zadovoljavajuća

kvaliteta života osoba treće životne dobi u Istočnoj Hrvatskoj, pri čemu su najniži rezultati dobiveni za fizičko zdravlje. Slične značajne odrednice kvalitete života identificirane su za različite domene. Muškarci s očuvanim fizičkim/psihičkim zdravljem, mlađe dobi imaju bolju kvalitetu života. Nadalje, školovaniji ispitanici, koji su materijalno neovisni, primaju mirovinu, te sudjeluju u KUD-ovima, svoju kvalitetu života procjenjuju boljom u različitim domenama.

### Literatura

1. Živić D. Depopulacija i starenje u Istočnoj Hrvatskoj. Diacovensia: teološki prilozi 2018; 26:657-679.
2. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske, Popis stanovništva 2021.
3. Dostupno na: <http://www.dzs.hr> Datum pristupa: 04. 10. 2022.
4. Jedvaj S, Štambuk A, Rusac S. Demografsko starenje stanovništva i skrb za starije osobe u Hrvatskoj. Socijalne teme: časopis za pitanja socijalnog rada i srodnih znanosti 2014;1:135-154.
5. Murgić J, Jukić T, Tomek-Roksandić S, Ljubčić M, Kusić Z. The ageing of Croatian population. CollAntropol 2009;33:701-705.
6. World Health Organization. (2002). Active ageing: a policy framework. World Health Organization. Dostupno na <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67215> Datum pristupa: 18.9.2022.
7. Krizmanić M, Kolesarić V. Pokušaj konceptualizacije pojma „kvaliteta života“. Primijenjena psihologija 1989;10:179-184.
8. World Health Organization Quality of Life Group (1996). The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL-BREF): Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. Field trial version. Geneva: Programme on mental health. Dostupno na adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63529> Datum pristupa: 20.9.2022.
9. Cummins RA. The Second Approximation to an International Standard for Life Satisfaction. Soc Indic Res 1998;43:307–334.
10. Cummins RA. Objective and Subjective Quality of Life: an Interactive Model. Soc Indic Res 2000;52:55–72.
11. Vuletić G. Generacijski i transgeneracijski čimbenici kvalitete života vezane za zdravlje studentske populacije [doktorski rad]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2004;
12. Martinis T. Percepcija kvalitete života u funkciji dobi. Zagreb: Filozofski fakultet Sveučilišta, Odsjek za psihologiju; 2005. Dostupno na: <http://darhiv.ffzg.hr/337/> Datum pristupa: 10. 6. 2021.
13. Böhnke P. First European quality of life survey: Life satisfaction, happiness and sense of belonging. Luxembourg: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions,

- Office for Official Publications of the European Communities, 2005;
14. Lee KH, Xu H, Wu B. Gender differences in quality of life among community-dwelling older adults in low- and middle-income countries: results from the Study on global ageing and adult health (SAGE). *BMC Public Health* 2020;20:114.
  15. Raggi A, Corso B, Minicuci N, et al. Determinants of Quality of Life in Ageing Populations: Results from a Cross-Sectional Study in Finland, Poland and Spain. *PLoS One* 2016;11:e0159293.
  16. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res* 2004;13:299-310.
  17. Crnković I, Rukavina M. Sport i unapređenje kvalitete života kod osoba s invaliditetom. *Hrvat. rev. za rehabilit. istraz.* 2013;49:12-24.
  18. Ambrosi-Randić N, Plavšić M. Uspješno starenje. Pula: Društvo psihologa Istre, Istarska županija, Sveučilište Jurja Dobrile u Puli, 2008;
  19. Brajković L. Pokazatelji zadovoljstva životom u trećoj životnoj dobi [doktorski rad]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2010;102
  20. Tomás JM, Sancho P, Gutiérrez M, Galiana L. Predicting Life Satisfaction in the Oldest-Old: A Moderator Effects Study. *Soc Indic Res* 2014;117:601-613.
  21. Hajian-Tilaki K, Heidari B, Firouzjahi A, et al. Prevalence of metabolic syndrome and the association with socio-demographic characteristics and physical activity in urban population of Iranian adults: A population-based study. *Diabetes Metab Syndr* 2014;8:170-6.
  22. Sood S, Bakhshi A. Quality of life: Gender differences in aged Kashmir immigrants in Jammu, India. *Arch Ment Health* 2014;15:187.
  23. Olsen CDH, Möller S, Ahrenfeldt LJ. Sex differences in quality of life and depressive symptoms among middle-aged and elderly Europeans: results from the SHARE survey. *Aging Ment Health* 2021;1-8.
  24. McDonough, P, Walters V. Gender and health: reassessing patterns and explanations. *Soc Sci Med* 2001; 52: 547-559.
  25. Pham T, Nguyen NTT, ChieuTo S.B, et al. Sex Differences in Quality of Life and Health Services Utilization among Elderly People in Rural Vietnam. *Int J Environ Res Public Health* 2018;16:69.
  26. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *DiabetesResClinPract* 2010;87:4-14.
  27. Wu S, Wang R, Jiang A, et al. Abdominal obesity and its association with health-related quality of life in adults: a population-based study in five Chinese cities. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:100.
  28. Hajian-Tilaki K, Heidari B, Hajian-Tilaki A. Are Gender Differences in Health-related Quality of Life Attributable to Sociodemographic Characteristics and Chronic Disease Conditions in Elderly People?. *Int J Prev Med* 2017;8:95.
  29. Fahley T, Anderson R, Domanski H, et al. Quality of life in Europe. Berlin: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, 2003;
  30. Dostupno na: Quality Europe EN (campus-virtual.org)
  31. Grujić V. Utjecaj pojedinih komponenti zdravlja na kvalitetu života starih [doktorski rad]. Medicinski fakultet u Novom Sadu, 2002;
  32. Družić Ljubotina O. Subjektivna kvaliteta života ljudi koji žive u siromaštvu i zaposlenih osoba različitog materijalnog statusa. *Ljetop. soc. rada* 2012;19:5-28.
  33. Ryff CD. Psychological well-being in adult life. *Curr Dir Psychol Sci* 1995;4:99-104.
  34. Meléndez JC, Tomás JM, Oliver A, Navarro E. Psychological and physical dimensions explaining life satisfaction among the elderly: a structural model examination. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;48:291-295.
  35. Horley J, Lavery JJ. Subjective Well-Being and Age. *Soc Indic Res* 1995;34:275-282.
  36. Nagatomo I, Nomaguchi M, Matsumoto K. Sex difference in depression and quality of life in elderly people. *Jpn Psychiatry Neurol* 1994; 48: 511-515.
  37. Husaini BA, Moore ST, Cain VA. Psychiatric symptoms and help-seeking behaviour among the elderly: An analysis of racial and gender differences. *J Gerontol Soc Work* 1994;21:177-196.



## Mental health and well-being in healthcare workers in Croatia during COVID-19 pandemic: longitudinal study on convenient sample

*Mentalno zdravlje i dobrobit zdravstvenih djelatnika u RH tijekom pandemije COVID-19: longitudinalno istraživanje na prigodnom uzorku*

Andrea Tokić, Ivana Gusar, Matilda Nikolić Ivanišević\*

---

### Summary

**Aim:** To examine changes in general and work well-being of health professionals in the Republic of Croatia during the first and second waves of the pandemic COVID-19. Although there are numerous studies, in our country and worldwide, that have examined the general and/or work well-being of health care workers during the pandemic(s), few researchers have used a longitudinal approach.

**Participants and methods:** Ninety-two participants took part in the study. Most of the participants were nurses and technicians (N=88; 95.65%), while physicians were represented to a much lesser extent (N=4; 4.35%). The sample was dominated by women (N=82; 89.1%), compared to men (N=10; 10.9%). Data from all participants were collected at two measurement time points corresponding to the two waves of the pandemic in the Republic of Croatia. In addition to questions on sociodemographic characteristics (age, gender, workplace...), the following instruments were used: DASS-42 (to assess depression, anxiety and stress), Short Mental Health Inventory, Oldenburg Burnout Inventory and Job Satisfaction Scale.

**Results:** A statistically significant increase in the level of depression ( $p < 0.05$ ), anxiety ( $p < 0.05$ ), and stress ( $p < 0.05$ ) was found during the second wave of the pandemic compared to the first wave. No significant changes were found in the general mental health status of the participants ( $p > 0.05$ ). Regarding work well-being, a significantly higher level of exhaustion was found ( $p < 0.05$ ), while no significant change was recorded in the level of alienation ( $p > 0.05$ ), nor in the participants' job satisfaction ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Although the second wave of the pandemic was associated with an increase in depression, anxiety, stress, and exhaustion among convenient sample of health care workers, there was no decrease in levels of mental health, job satisfaction, and alienation (burnout dimension).

**Key words:** healthcare professionals, mental health, work well-being, burnout

---

### Sažetak

**Cilj:** Ispitati promjene opće i radne dobrobiti kod zdravstvenih djelatnika u Republici Hrvatskoj tijekom trajanja prvog i drugog vala COVID-19 pandemije. Iako postoje brojna istraživanja, kako kod nas, tako i u svijetu, kojima se ispitivala generalna i/ili radna dobrobit zdravstvenih djelatnika tijekom pandemije(a), rijetki su se istraživači koristili longitudinalnim pristupom.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 92 ispitanika. Većina njih bile su medicinske sestre i tehničari (N=88; 95.65%), dok su liječnici bili zastupljeni u znatno manjem broju (N=4; 4.35%). U uzorku su dominantno zastupljene žene (N=82; 89.1%) u odnosu na muškarace (N=10; 10.9%). Podaci za sve ispitanike prikupljeni su u dvije točke mjerenja koje su odgovarale dvama valovima pandemije u RH. Osim pitanja vezanih za sociodemografske značajke (dob, spol, radon mjesto...), korišteni su i sljedeći mjerni

---

\* **University of Zadar, Department of psychology** (Andrea Tokić, PhD, Assistant professor; Matilda Nikolić Ivanišević, PhD, Assistant professor); **University of Zadar, Department of health studies** (Ivana Gusar, PhD, senior lecturer)

Corresponding address / Adresa za dopisivanje: Ivana Gusar, PhD, Odjel za zdravstvene studije Sveučilišta u Zadru, Splitska 1, 23000 Zadar E-mail: [igusar@unizd.hr](mailto:igusar@unizd.hr)

Primljeno/Received 2022-11-04; Ispravljeno/Revised 2023-03-14; Prihvaćeno/Accepted 2023-03-16

instrumenti: DASS-42 (za ispitivanje depresije, anksioznosti i stresa), Kratki upitnik mentalnog zdravlja, Oldenburški upitnik sagorijevanja i Skala zadovoljstva poslom.

**Rezultati:** Utvrđen je statistički značajan porast u razini depresije ( $p < 0.05$ ), anksioznosti ( $p < 0.05$ ) i stresa ( $p < 0.05$ ) tijekom drugog vala pandemije u odnosu na prvi val. Nisu zabilježene značajne promjene u razini općeg mentalnog zdravlja ( $p > 0.05$ ) ispitanika. Vezano za radnu dobrobit, u drugom valu pandemije utvrđena je značajno viša razina iscrpljenosti (dimenzija sagorijevanja) ( $p < 0.05$ ), dok u drugoj dimenziji sagorijevanja – razini otuđenosti ( $p > 0.05$ ), nije zabilježena značajnija promjena, kao ni u zadovoljstvu ispitanika poslom ( $p > 0.05$ ).

**Zaključak:** Iako je drugi pandemijski val bio praćen porastom depresivnosti, anksioznosti, stresa i iscrpljenosti, kod prigodnog uzorka zdravstvenih djelatnika nije došlo do pada u razinama mentalnoga zdravlja, zadovoljstva poslom i otuđenosti (dimenzija sagorijevanja).

**Ključne riječi:** zdravstveni djelatnici, mentalno zdravlje, radna dobrobit, sagorijevanje

*Med Jad 2023;53(1):15-26*

## Introduction

The occurrence of the global pandemic caused by the virus COVID-19 has put a strain on healthcare systems and healthcare workers worldwide, including in the Republic of Croatia. The rapid spread of the virus has resulted in workers having to work under extreme pressure and conditions, often requiring quick and difficult decisions.<sup>1</sup> The experience in the emergence of previous pandemics such as Ebola, avian flu, and swine flu, despite the differences in the impact of the virus, shows that the occurrence of a pandemic undoubtedly has significant physical and psychological consequences not only for the individual but for the entire social community.<sup>2-4</sup> The previously mentioned pandemics were associated with the frequent occurrence of symptoms such as insomnia, depression, PTSD, and substance abuse among healthcare workers.<sup>5,6</sup> In addition, working in conditions where there is a possibility of personal infection or infection of relatives leads to high levels of stress, depressive symptoms, anxiety, and stigma.<sup>7-9</sup> Previous research has shown that healthcare workers who work directly with sick patients during the pandemic are at higher risk of developing mental health problems, both short-term and those with long-term consequences,<sup>10</sup> and that even a year or two after pandemic exposure, especially among healthcare workers, there are higher levels of stress.<sup>11-14</sup> Current relevant research lists anxiety as the most common psychological problem that significantly affects the ability to live and work, leading to physical illness and lower work productivity during the pandemic.<sup>15</sup> Research conducted during the SARS pandemic suggests that healthcare workers had moderate levels of anxiety,<sup>16,17</sup> increased levels of burnout, psychological stress and PTSD,<sup>13,18</sup> while Nickell et al. indicated that during the SARS pandemic, up to 45% of nurses experienced significant levels of stress.<sup>4</sup> Numerous studies conducted during the current pandemic COVID-19 confirm the findings of

studies conducted during previous pandemics.<sup>19-22</sup> Researchers from Singapore found that during the pandemic COVID-19, 15.7% of healthcare workers were anxious, 10.6% were depressed, and 5.2% had moderate to severe symptoms of stress,<sup>19</sup> while 79.7% of healthcare workers felt alienated and 75.3% felt exhausted.<sup>23</sup> Despoina and Chrysoula also found that stress and anxiety co-occurred with depression in 37.2% of cases among healthcare workers who treated patients infected with the virus COVID-19.<sup>24</sup> Similar results were recorded in Turkey,<sup>25</sup> Portugal,<sup>26</sup> and Iran.<sup>27</sup> Despite the above findings, some of the recent research suggests that job satisfaction among healthcare workers is relatively stable and at a "satisfactory" level, even higher than some previous periods.<sup>28,29</sup> Although numerous studies have been conducted on the association between the COVID-19 pandemic and mental health of healthcare workers, there are few longitudinal studies that track the mental health of healthcare workers during the pandemic. Some of the studies compared outcomes recorded before the pandemic and during the pandemic, with finding an increase in the prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers over time.<sup>30-35</sup> Several studies suggest that the level of psychological difficulties decreases during the pandemic.<sup>36-38</sup> Sampaio and others conducted three measures of depression, anxiety, and stress levels among nurses during the pandemic COVID-19, and the results suggest that depression and stress levels tend to decrease over time, especially anxiety.<sup>38</sup> Similar results of a significant decrease in depression and anxiety levels were found by researchers in China when they examined the mental health of healthcare workers at six-week intervals.<sup>39</sup> In a study conducted in Russia with 160 medical students during the first and second waves of the pandemic, a decrease in negative psychological phenomena such as anxiety, depression, exhaustion, loneliness, nervousness, and anger was found during the second wave compared

with the first wave.<sup>36</sup>

Considering the above, the long duration of the current pandemic and the undeniable impact of the pandemic on the general and work well-being of all healthcare workers, the aim of this study was to investigate the changes in the general and work well-being of healthcare workers in the Republic of Croatia during the first and second waves of the pandemic COVID-19 using a longitudinal approach.

## Participants and Methods

### Participants

Ninety-two participants took part in the study, with median age (during the first wave) of 36.5 years (interquartile range 28 to 46) and median work experience of 15 years (interquartile range 5.50 to 25.5 years of work experience). Most participants were nurses and technicians (N=88; 95.65%), while physicians were represented to a much lesser extent (N=4; 4.35%). The sample was dominated by women (N=82; 89.1%), compared to men (N=10; 10.9%). Almost two-thirds of the participants (64.05%) were employed in inpatient healthcare facilities (clinical hospital centers, general hospitals, etc.), while the rest (35.95%) were employed in other healthcare facilities (Croatian Institute of Emergency Medicine, Health Centers, etc.). The participants come from 15 counties of the Republic of Croatia. Data from all participants were collected at two measurement time points corresponding to the two waves of the pandemic in the Republic of Croatia. Of the total number of participants, 65% (N=60) worked with COVID-19 positive or suspected patients during the first wave, and 72.83% (N=67) of them during the second wave.

### Methods

Depression, Anxiety, and Stress Scale DASS-42 (Depression, Anxiety, and Stress Scale, DASS-42,<sup>40</sup>; Croatian adaptation<sup>41</sup>) consists of 42 items and three subscales (14 items each) that measure the level of depression, anxiety, and stress. Responses are selected on a four-point Likert scale (from 0 - does not apply to me at all to 3 - applies to me completely), and the total score is a linear combination of the scores on each subscale. The theoretical total range of scores for each individual dimension is from zero to 42. The reliability coefficients are .71 for the Depression subscale, .79 for the Anxiety subscale, and .81 for the Stress subscale<sup>41</sup>. In this study, the internal consistency reliability was .94 for the Depression subscale, .90 for the Anxiety subscale,

and .92 for the Stress subscale at the first measurement and .95 for the Depression subscale, .93 for the Anxiety subscale and for the Stress subscale at the second measurement.

Croatian version of the Short Mental Health Inventory (Mental Health Inventory– 5;<sup>42</sup>; Croatian adaptation.<sup>43</sup> The questionnaire consists of five questions on the basic domains of mental health (anxiety, depression, general positive affect, and behavioural/emotional component) and assesses overall mental health in the past month. The participant answers the questions using a frequency scale (1 - always to 6 - never). The total score on the scale is the sum of the responses to all items, with a theoretical range of scores from 5 to 30, with a higher score reflecting a higher level of overall mental health. The questionnaire has an internal consistency reliability of .83.<sup>43</sup> In this study, the internal consistency reliability was .86 for the first measurement and .85 for the second measurement.

The Croatian version of the Oldenburg Burnout Inventory (Oldenburg Burnout Inventory;<sup>44</sup>Croatian adaptation,<sup>45</sup> which measures burnout at work. The questionnaire measures two dimensions of burnout: exhaustion (e.g., "When I work, I usually feel full of energy") and alienation (e.g., "Lately, I do my work automatically, without thinking"). Each of the dimensions contains eight items. Participants rate their agreement with the statements on a four-point Likert scale (from 1 - strongly disagree to 4 - strongly agree). The overall score is averaged on a given scale. Higher scores on the scales indicate higher levels of exhaustion and alienation i.e. higher levels of burnout at work. The questionnaire has an internal consistency reliability of .84 for exhaustion and .76 for alienation.<sup>45</sup> In this study, the internal consistency reliability for the Exhaustion subscale was .71 for the first measurement and .76 for the second measurement. The internal consistency reliability for the Alienation subscale is slightly lower for both measurements and is .67 for the first measurement and .68 for the second measurement.

The Croatian version of the Job Satisfaction Scale was used to measure job satisfaction.<sup>46</sup> The scale consists of five statements, and the participant expresses his/her agreement with each statement on a seven-point scale (from 1 - I do not agree at all to 7 - I agree completely). The final scale score is obtained by dividing the total sum of the scores by the number of particles, with a higher score indicating a higher level of job satisfaction, except for two particles that are scored inversely. In this study, the internal consistency reliability was .80 for the first and second measurements.

### *Procedure*

A longitudinal study with two measurement time points was conducted. The first data collection was conducted in May 2020 during the first wave of the COVID-19 pandemic, and the second in November and December of the same year during the second wave of the pandemic. At the second data collection point, participants were asked if they had already completed the questionnaire in the first wave, and if the answer was affirmative and there were overlaps in the sociodemographic and work variables (gender, age, place of work, county, number and age of children, marital status, education level) they were included in the final sample. In this way, 92 participants were identified. These 92 participants who took part in both measurement time points did not differ from the other participants in the first wave with respect to the level of depression, anxiety, and stress at the first measurement time point. Considering the epidemiological situation, the survey was conducted with an online version of the questionnaire and was voluntary and anonymous. The invitation to participate in the survey was sent to the leaders of the health institutions, who forwarded the invitation and the link to the questionnaire to their employees via e-mail addresses. The purpose of the survey was explained in the introductory part of the questionnaire, and it was explained that the estimates refer only to the period of the pandemic.

Statistical analysis of the obtained data was performed using Statistica 13 computer application (TIBCO Software Inc., Palo Alto, USA 2018). Deviations from the normal distribution were determined using the Kolmogorov-Smirnov test on the subscales for depression and anxiety in both pandemic waves, while the scores on the subscale stress deviated significantly only in the case of the first wave. All other variables were normally distributed. Accordingly, the differences in scores (Table 1) obtained during the two pandemic waves were tested with the parametric t-test for dependent samples when variables with a normal distribution were included in the comparisons, and the comparisons that included variables deviating from the normal distribution were performed with the nonparametric Wilcoxon test. Statistically significant values were indicated by  $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ .

### *Ethical consideration*

The conduct of the study was approved by the Ethics Committee of the Department of Psychology of the University of Zadar.

### **Results**

The calculated descriptive parameters for the dependent variables used are shown in Table 1. A statistically significant increase in the level of depression ( $p < 0.05$ ), anxiety ( $p < 0.05$ ), and stress ( $p < 0.05$ ) was found during the second wave of the pandemic compared to the first wave. No significant changes were found in the general mental health status of the participants ( $p > 0.05$ ). Regarding the domains of well-being at work, a significantly higher level of exhaustion was found during the second wave of the pandemic ( $p < 0.05$ ), while no significant change was found in the level of alienation ( $p > 0.05$ ) and in the participants' job satisfaction ( $p > 0.05$ ).

In examining the relationship between the dependent variables of the study (Table 2), we can observe their relationship at several levels. First, we can focus on the relationships between the variables reflecting general well-being (depression, anxiety, stress, and mental health) and the relationships between the variables reflecting well-being at work (job burnout, which includes the components of alienation and exhaustion, and job satisfaction) at the level of each wave. (Table 2). The same patterns were found at both measurement time points, i.e., significant positive correlations between depression, anxiety, and stress and their negative correlation with rated overall mental health. In addition, alienation and exhaustion were positively correlated and both negatively associated with job satisfaction.

Regarding the correlations between variables reflecting general well-being and well-being at work, it was found that all general well-being variables were statistically significantly associated with all well-being at work variables at both measurement time points. Specifically, higher levels of depression, anxiety, and stress and lower levels of rated general mental health were associated with higher levels of alienation, exhaustion, and lower job satisfaction. The results described were obtained for both measurement time points.

Regarding the correlations of the same dependent variables collected at two measurement time points, most variables were found to be statistically significantly positively associated with each other. The only exception was the exhaustion variable, for which no statistically significant correlation was found in the two waves of the pandemic.

Table 1 Descriptive data and results of testing differences in depression, anxiety, stress, mental health, alienation, exhaustion and job satisfaction during two pandemic waves

Tablica 1. Deskriptivni parametri i rezultati testiranja razlika u razinama depresije, anksioznosti, stresa, mentalnog zdravlja, otuđenosti, iscrpljenosti i zadovoljstva poslom tijekom dva vala pandemije

Scale Skala	Pandemic wave Val pandemije	M	SD	Min	Max	Skewness (SE)	Kurtosis (SE)	K-S d	P
Depression Depresivnost	First Prvi	4.69	7.14	0	40	2.44 (0.25)	7.10 (0.50)	.26**	<0.05
	Second Drugi	6.53	8.21	0	39	1.80 (0.25)	3.09 (0.50)	.22**	
Anxiety Anksioznost	First Prvi	5.21	6.53	0	38	2.31 (0.25)	7.10 (0.50)	.21**	<0.05
	Second Drugi	7.41	8.37	0	39	1.53 (0.25)	2.05 (0.50)	.21**	
Stress Stres	First Prvi	8.74	7.53	0	37	1.10 (0.25)	1.07 (0.50)	.16*	<0.05
	Second Drugi	11.17	8.58	0	36	0.91 (0.25)	0.52 (0.50)	.12	
Mental health Mentalno zdravlje	First Prvi	20.56	4.28	8	27	0.12 (0.25)	-0.24 (0.50)	.09	>0.05
	Second Drugi	19.81	3.99	11	28	0.57 (0.25)	0.13 (0.50)	.12	
Alienation Otuđenost	First Prvi	2.59	0.44	1.50	3.87	0.20 (0.25)	0.16 (0.50)	.08	>0.05
	Second Drugi	2.66	0.46	1.50	3.87	0.11 (0.25)	0.47 (0.50)	.11	
Exhaustion Ischrpljenost	First Prvi	2.81	0.36	2	3.62	0.12 (0.25)	-0.49 (0.50)	.11	<0.05
	Second Drugi	2.96	0.38	2	3.87	-0.04 (0.25)	-0.03 (0.50)	.11	
Job satisfaction Zadovoljstvoposlom	First Prvi	5.17	1.14	1.20	7	-0.89 (0.25)	1.35 (0.50)	.09	>0.05
	Second Drugi	5.14	1.05	2.60	7	-0.27 (0.25)	-0.69 (0.50)	.09	

Note. \*\*p<.01; \* <.05

Higher depression, anxiety, and stress scores and lower estimated general mental health status recorded in the first pandemic wave were statistically significantly related to higher exhaustion and lower job satisfaction in the second pandemic wave, but not to the level of alienation (workplace well-being variables).

Alienation recorded in the first pandemic wave

was statistically significantly related to all general well-being variables in the second pandemic wave. A positive correlation was found between exhaustion in the first wave and anxiety and stress in the second wave, while higher job satisfaction in the first wave was associated with lower anxiety and better mental health in the second wave.

Table 2 Result correlations of all scales in both measurements (first and second pandemic wave)  
 Tablica 2. Korelacija rezultata na svim skalama u dvije točke mjerenja (dva pandemijska vala)

Scale <i>Skala</i>	Anxiety 1 <sup>st</sup> wave <i>Anksioznost 1. val</i>	Stress 1 <sup>st</sup> wave <i>Stres 1. val</i>	Mental health 1 <sup>st</sup> wave <i>Mentalno zdravlje 1. val</i>	Alienation 1 <sup>st</sup> wave <i>Otuđenost 1. val</i>	Exhaustion 1 <sup>st</sup> wave <i>Iscrpljenost 1. val</i>	Job satisfaction 1 <sup>st</sup> wave <i>Zadovoljstvo poslom 1. val</i>	Depression 2 <sup>nd</sup> wave <i>Depresija 2. val</i>	Anxiety 2 <sup>nd</sup> wave <i>Anksioznost 2. val</i>	Stress 2 <sup>nd</sup> wave <i>Stres 2. val</i>	Mental. health 2 <sup>nd</sup> wave <i>Mentalno zdravlje 2. val</i>	Alienation 2 <sup>nd</sup> wave <i>Otuđenost 2. val</i>	Exhaustion 2 <sup>nd</sup> wave <i>Iscrpljenost 2. val</i>	Job satisfaction 2 <sup>nd</sup> wave <i>Zadovoljstvo poslom 2. val</i>
Depression 1 <sup>st</sup> wave <i>Depresivnost 1. val</i>	.79**	.75**	-.53**	.34**	.36**	-.42**	.32**	.29**	.35**	-.37**	.14	.22*	-.22*
Anxiety 1 <sup>st</sup> wave <i>Anksioznost 1. val</i>	-	.80**	-.56**	.39**	.48**	-.45**	.38**	.42**	.42**	-.35**	.20	.29**	-.30**
Stress 1 <sup>st</sup> wave <i>Stres 1. val</i>		-	-.59**	.37**	.47**	-.38**	.28**	.29**	.37**	-.37**	.19	.28**	-.25*
Mental health 1 <sup>st</sup> wave <i>Mentalno zdravlje 1. val</i>			-	-.29**	-.47**	.50**	-.17	-.20	-.22*	.34**	-.06	-.21*	.25*
Alienation 1 <sup>st</sup> wave <i>Otuđenost 1. val</i>				-	.31**	-.62**	.29**	.35**	.28**	-.25*	.40**	.23*	-.41**
Exhaustion 1 <sup>st</sup> wave <i>Iscrpljenost 1. val</i>					-	-.37**	.16	.22*	.21*	-.19	.07	.19	-.14
Job satisfaction 1 <sup>st</sup> wave <i>Zadovoljstvo poslom 1. val</i>						-	-.18	-.23*	-.20	-.35**	-.35**	-.17	.52**
Depression 2 <sup>nd</sup> wave <i>Depresivnost 2. val</i>							-	.89**	.86**	-.59**	.31**	.39**	-.46**
Anxiety 2 <sup>nd</sup> wave <i>Anksioznost 2. val</i>								-	.89**	-.54**	.25*	.29**	-.45**
Stress 2 <sup>nd</sup> wave <i>Stres 2. val</i>									-	-.62**	.29**	.36**	-.45**
Mental health 2 <sup>nd</sup> wave <i>Mentalno zdravlje 2. val</i>										-	-.51**	-.55**	.69**
Alienation 2 <sup>nd</sup> wave <i>Otuđenost 2. val</i>											-	.43**	-.71**
Exhaustion 2 <sup>nd</sup> wave <i>Iscrpljenost 2. val</i>												-	-.44**
Job satisfaction 2 <sup>nd</sup> wave <i>Zadovoljstvo poslom 2. val</i>													-

Note. Pearson's correlation coefficient, \*\*p<.01; \* <.05

## Discussion

The pandemic triggered by the virus COVID-19 caused significant changes in the functioning of the entire social life, including the functioning of health care systems both in the world and in Croatia.<sup>47</sup> Due to its unexpectedly long duration, it can be considered a permanent stressor, which, due to the nature of its work, has a particular impact on healthcare workers. Therefore, the aim of this study was to investigate how the general and professional well-being of healthcare workers in the Republic of Croatia changed during the second wave of the pandemic COVID-19 compared to the first wave.

The results of this longitudinal study show that during the second wave of the pandemic, there was a significant increase in depression, anxiety, and stress scores among convenient sample of healthcare workers in the Republic of Croatia. Similar findings, indicating the negative impact of the pandemic on mental health and the persistence of symptoms throughout the duration of the pandemic, have also been found in studies during previous pandemics<sup>10,48</sup> and in more recent studies during the pandemic COVID-19 in other countries.<sup>30,49,50</sup> Similar results regarding an increase in anxiety scores were also confirmed in healthcare workers in the United Kingdom, but no increase in depression scores was found.<sup>31</sup> Murphy et al. note that no changes in anxiety and depression scores were found when comparing the first and second waves.<sup>51</sup> By comparing health worker scores from this research with scores obtained in Croatia with samples from the general population,<sup>41</sup> it was shown that health workers differed from other pre-pandemic samples in two situations: Depression in the first wave and Anxiety in the second wave. More specifically, the level of depression among health professionals was statistically lower in the first wave than in the general population before pandemic, whereas the level of anxiety was statistically significantly higher in the second pandemic wave than in the general population before the pandemic. These data, despite the fact that the anxiety, depression, and stress dimensions all increased at healthcare workers in the second wave of the pandemic, suggest that the anxiety dimension most strongly reflects the changes caused by the pandemic. In other words, because of the duration of the pandemic, healthcare workers developed more anxiety symptoms than the pre-pandemic population. Given the context at the time, these results are understandable. It was precisely the uncertainty, fear, and inadequate knowledge about the disease itself and its consequences that were the most important factors characterising this period, so it is not surprising that

the anxiety level of health workers was higher than average in the second wave. A similar conclusion was also reached by Kwong et al., who pointed out that uncertainty and sudden changes in daily life, as well as concerns about health, may explain the increase in anxiety rather than depression.<sup>31</sup> Aside from concluding that the long duration of the pandemic led to an increase in depression, anxiety, and stress scores among the healthcare workers in this study, we should also consider other possible reasons for these findings. The results of our study can be explained by the fact that depression and anxiety are more common in women than in men,<sup>52</sup> and women accounted for 89.1% of the participants in this study. Age is also an important factor, because depression and anxiety symptoms occurs most often between the ages of twenty-five and forty, the age of greatest work potential,<sup>52,53</sup> and at the same time, the largest number of participants in this study belong to this age.

However, despite the increase in depression, anxiety, and stress scores in second wave in this study, the scores for rated general mental health did not decrease significantly, which is consistent with the results of a previous study.<sup>49</sup> There is a possibility that the symptoms experienced by healthcare workers represent a nonpathological response to extremely stressful and specific circumstances such as increased workload and risk of illness or they already possess appropriate strategies to protect themselves from the stressors to which they are exposed.

Regarding the job burnout, there was no increase in the degree of alienation in the second wave of the pandemic compared to the first wave, while the degree of exhaustion increased significantly. Job satisfaction also remained the same during the two waves. The results are partially consistent with the results obtained in Slovenian healthcare workers, which showed that the level of job satisfaction decreased during the pandemic, the level of emotional exhaustion increased, while the level of alienation did not change significantly before and during the pandemic.<sup>32</sup> The authors note that during the pandemic, emotional and cognitive engagement at work increased and interpersonal emotional attachment increased, which is consistent with the results obtained in our study.<sup>32</sup> This is also consistent with the results of other studies that highlight the importance of increased personal engagement in reducing depersonalization (dimension of alienation), especially in crisis situations.<sup>54</sup> Considering what has been said, it is very likely that this mechanism was also reflected in Croatian healthcare workers, since at that time the healthcare profession was in the public spotlight, where their profession received great recognition and gratitude, which may have affected

their greater commitment and involvement in work, i.e. lower alienation towards patients and work in general. Alienation, in fact, encompasses the individual's connection to work and includes the individual's distancing from their work in general, from the object of the work, and from the content of the work,<sup>44</sup> and public recognition of one's profession nonetheless reduces the likelihood of alienation.

This increased public recognition of the healthcare profession during the pandemic may also be a contributing factor to healthcare workers' job satisfaction remaining the same in both waves, although anxiety, depression, and stress increased in the second wave. Tokić et al. note that during the first wave of the pandemic, the healthcare workers who were most satisfied with their work were those who worked the most overtime, and worked directly with COVID-19 positive patients.<sup>47</sup> Similar results are confirmed by the Yu et al. in China.<sup>28</sup> Considering the social context in which healthcare workers are the focus of public attention and receive strong social support and thanks for their efforts, it is possible that the listed factors act as protective factors and keep the level of job satisfaction stable, as well as the level of alienation. Our study also included a qualitative section, the results of which have not yet been published. From the comments on the positive aspects of the pandemic, it can be concluded that the factors just mentioned could have a protective effect, among others. This explanation is consistent with the results of a Slovenian study,<sup>32</sup> that found a decline in job satisfaction during the pandemic.

Correlation analyses showed that higher levels of depression, anxiety, stress, and lower levels of mental health were associated with lower job satisfaction, higher exhaustion and alienation, and this was the case in both pandemic waves. These results are consistent with numerous previous studies conducted before the pandemic,<sup>55-59</sup> and in the pandemic period.<sup>24,28,50</sup> In addition, all measured constructs were significantly moderately correlated at two measurement points, with the exception of exhaustion. Depression, anxiety, and stress from the first wave were statistically significantly related to all variables included in the second wave, except of alienation level. That is, more depressed and anxious participants with higher levels of stress in the first wave reported more anxiety, depression, stress, lower mental health, higher exhaustion, and lower job satisfaction in the second wave. Alienation in the second wave was only positively related to the level of alienation in the first wave and negatively related to job satisfaction in the first wave. Also, the level of alienation from the first wave was significantly related to all the variables recorded in the second

wave, in the way that individuals who already expressed greater alienation in the first wave were more anxious, depressed, with more stress symptoms, lower mental health, more exhausted, and less satisfied with work in second wave. These findings suggest that it is important to pay special attention to the aspects of burnout at work in health professions. Exhaustion, unrelated to other variables, seems to be more situationally determinate. Alienation, on the other hand, proved to be a more stable predictor of all variables from the domain of general and occupational well-being in the direction that its higher values at the first measurement time correlates with lower occupational and general well-being at the second measurement time point.

Several practical implications arise from the results of this study. The maintenance of levels of job satisfaction and alienation among health professionals in the second, more intense wave of the pandemic, is likely a result of increased public attention and recognition of the medical profession, as similar results were found in other surveys during the pandemic.<sup>28,32,47</sup> In a social context characterised by a chronic shortage of health workers, a tendency to migrate to Western countries, and a sense of underpayment, it appears that raising public awareness of the importance of their work to the overall social community has a motivating and rewarding effect on health workers themselves. In addition, the results of this study suggest that it is important to strengthen the well-being of healthcare workers, as all aspects of work and general well-being were interrelated across the two time points. In particular, special attention should be paid to the dimension of alienation (dimension of job burnout) and to strengthening individuals' personal resources to deal with job challenges.

The study's shortcomings relate primarily to the number of participants, but this shortcoming is partially offset by the fact that it is a longitudinal measurement. It is likely that the sample consists of intrinsically motivated healthcare workers, as they participated in both measurement points voluntarily and without reward, which may be reflected in the research findings. The results of this study should therefore be treated with some caution, as the data were collected on a convenient sample of healthcare workers. Data collection was conducted online, which may also have resulted in participation of only healthcare professionals with higher IT knowledge and skills. Despite its limitations, however, this study offers insights into the well-being of workers in an important profession during a particular moment of crisis, and some useful guidelines for research and practice can be drawn from it.

The duration of the pandemic led to an increase in depression, anxiety, and stress symptoms among health care workers, with only anxiety symptoms increasing at an above-average rate in the second wave compared with the population norm, although the generalizability of the results is limited due to the nature and size of the sample. Nevertheless, healthcare workers managed to keep their mental health, job satisfaction, and alienation levels unchanged compared to the first wave of the pandemic, while exhaustion increased, likely due to the more intense physical and emotional exertion characteristic for the second wave of the pandemic. In addition, a significant relationship was found between each of the constructs at two measurement time points, and alienation from the first wave was the only variable significantly correlated with all of the general and occupational well-being variables in the second wave of the pandemic.

### References

- Greenberg N, Docherty M, Gnanapragasam S, Wessely S. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic. *BMJ* 2020;368:m1211.
- Johal SS. Psychosocial impacts of quarantine during disease outbreaks and interventions that may help to relieve strain. *N Z Med J* 2009;122:47-52.
- Maunder R. The experience of the 2003 SARS outbreak as a traumatic stress among frontline healthcare workers in Toronto: lessons learned. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004;359:1117-1125.
- Nickell LA, Crighton EJ, Tracy CS, et al. Psychosocial effects of SARS on hospital staff: survey of a large tertiary care institution. *CMAJ* 2004;170:793-798.
- Gouliou P, Mantas C, Dimitroula D, Mantis D, Hyphantis T. General hospital staff worries, perceived sufficiency of information and associated psychological distress during the A/H1N1 influenza pandemic. *BMC Infect Dis* 2010;10:322.
- Neria Y, Nandi A, Galea S. Post-traumatic stress disorder following disasters: a systematic review. *Psychol Med* 2008;38:467-480.
- Askim Å, Gustad LT, Paulsen J, et al. Anxiety and Depression Symptoms in a General Population and Future Risk of Bloodstream Infection: The HUNT Study. *Psychosom Med* 2018;80:673-679.
- Chegeni TN, Sharif M, Sarvi S, et al. Is there any association between *Toxoplasma gondii* infection and depression? A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2019;14:e0218524
- Liao YT, Hsieh MH, Yang YH, et al. Association between depression and enterovirus infection: A nationwide population-based cohort study. *Medicine* 2017;96:e5983.
- Chen R, Chou KR, Huang YJ, Wang TS, Liu SY, Ho LY. Effects of a SARS prevention programme in Taiwan on nursing staff's anxiety, depression and sleep quality: a longitudinal survey. *Int J Nurs Stud* 2006;43:215-225.
- Lee AM, Wong JGWS, McAlonan GM, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2007;52:233-240.
- Lu YC, Shu BC, Chang YY, Lung FW. The mental health of hospital workers dealing with severe acute respiratory syndrome. *Psychother Psychosom* 2006;75:370-375.
- Maunder RG, Lancee WJ, Balderson KE, et al. Long-term psychological and occupational effects of providing hospital healthcare during SARS outbreak. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1924-1932.
- Maunder RG, Leszcz M, Savage D, et al. Applying the lessons of SARS to pandemic influenza: an evidence-based approach to mitigating the stress experienced by healthcare workers. *Can J Public Health Rev* 2008;99:486-488.
- Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med* 2013;43:897-910.
- Mishra P, Bhaduria US, Dasar PL, et al. Knowledge, attitude and anxiety towards pandemic flu a potential bio weapon among health professionals in Indore City. *Przeegl Epidemiol* 2016;70:41-127.
- Su TP, Lien TC, Yang CY, et al. Prevalence of psychiatric morbidity and psychological adaptation of the nurses in a structured SARS caring unit during outbreak: A prospective and periodic assessment study in Taiwan. *J Psychiatr Res* 2007;41:119-130.
- Maunder R, Hunter J, Vincent L, et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ* 2003;168:1245-1251.
- Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun* 2020;88:559-565.
- Di Tella M, Romeo A, Benfante A, Castelli L. Mental health of healthcare workers during the COVID-19 pandemic in Italy. *J Eval Clin Pract* 2020;26:1583-1587.
- Serrano-Ripoll MJ, Meneses-Echavez JF, Ricci-Cabello I, et al. Impact of viral epidemic outbreaks on mental health of healthcare workers: a rapid systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;277:347-357.
- Alonso J, Vilagut G, Mortier P, et al. Mental health impact of the first wave of COVID-19 pandemic on Spanish healthcare workers: A large cross-sectional survey. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2021;14:90-105.
- Tan BYQ, Kanneganti A, Lim LJH, et al. Burnout and Associated Factors Among Health Care Workers in Singapore During the COVID-19 Pandemic. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:1751-1758.e5.
- Despoina P, Chrysoula D. Investigation of nurses' mental status during Covid-19 outbreak—A systematic

- review'. *Int J Nurs*2020;7:69-77.
25. Bahadırılı S, Sagaltici E. Burnout, Job Satisfaction, and Psychological Symptoms Among Emergency Physicians During COVID-19 Outbreak: A Cross-Sectional Study. *Psychiatry Clin Psychopharmacol* 2021;31:67-76.
  26. Duarte I, Teixeira A, Castro L, et al. Burnout among Portuguese healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health*2020;20:1885.
  27. Aziznejadroshan P, Qalehsari MQ, Zavardehi FS. Stress, anxiety, depression among nurses caring for COVID-19 patients in Babol, Iran: a logistic regression. *Res Sq* 2020:1-26.
  28. Yu X, Zhao Y, Li Y, et al. Factors Associated With Job Satisfaction of Frontline Medical Staff Fighting Against COVID-19: A Cross-Sectional Study in China. *Front Public Health* 2020;8:426.
  29. Li L, Gan Y, Jiang H, et al. Job Satisfaction and Its Associated Factors Among General Practitioners in China. *J Am Board Fam Med*2020;33:456-459.
  30. Lv Y, Zhang Z, Zeng W, Li J, Wang X, Luo GQH. Anxiety and Depression Survey of Chinese Medical Staff Before and During COVID-19 Defense. *Lancet* 2020. doi:10.2139/ssrn.3551350.
  31. Kwong ASF, Pearson RM, Adams MJ, et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic in two longitudinal UK population cohorts. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2021;218:334-343.
  32. Leskovic L, Erjavec K, Leskovic R, Vuković G. Burnout and job satisfaction of healthcare workers in Slovenian nursing homes in rural areas during the COVID-19 pandemic. *Ann Agric Environ Med*2020;27:664-671.
  33. Gomez S, Anderson BJ, Yu H, et al. Benchmarking Critical Care Well-Being: Before and After the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Crit Care Explor*2020;2:e0233.
  34. Gündoğmuş İ, Ünsal C, Bolu A, et al. The comparison of anxiety, depression and stress symptoms levels of healthcare workers between the first and second COVID-19 peaks. *Psychiatry Res* 2021;301:113976.
  35. Mosolova E, Sosin D, Mosolov S. Stress, anxiety, depression and burnout in frontline healthcare workers during two peaks of COVID-19 pandemic in Russia. *Psychiatry Res*2021;306:114226.
  36. Isralowitz R, Konstantinov V, Gritsenko V, Vorobeva E, Reznik A. First and Second Wave COVID-19 Impact on Russian Medical Student Fear, Mental Health and Substance Use. *J Loss Trauma* 2021;26:1-3.
  37. Roberts T, Daniels J, Hulme W, et al. COVID-19 emergency response assessment study: a prospective longitudinal survey of frontline doctors in the UK and Ireland: study protocol. *BMJ Open*2020;10:e039851.
  38. Sampaio F, Sequeira C, Teixeira L. Nurses' Mental Health During the Covid-19 Outbreak: A Cross-Sectional Study. *J Occup Environ Med*2020;62:783-787.
  39. Liu Z, Wu J, Shi X, et al. Mental Health Status of Healthcare Workers in China for COVID-19 Epidemic. *Ann Glob Health* 2020;86:128
  40. Lovibond SH, Lovibond PF. Manual for the Depression Anxiety Stress Scales. 2nd ed. Psychology Foundation of Australia; 1995.
  41. Reić Ercegovac I, Penezić Z. Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa. In: Proroković A, Čubela Adorić V, Penezić Z, Tucak Junaković I, eds. Zbirka Psihologijskih Skala i Upitnika, Sv 6. Sveučilište u Zadru; 2012:17-24.
  42. Berwick DM, Murphy JM, Goldman PA, Ware JE, Barsky AJ, Weinstein MC. Performance of a five-item mental health screening test. *Med Care*1991;29:169-176.
  43. Slišković A. Kratki upitnik mentalnog zdravlja. In: Čubela Adorić V, ed. Zbirka Psihologijskih Skala i Upitnika. 10. Sveučilište u Zadru; 2020:27-38.
  44. Demerouti, E, Bakker AB. The Oldenburg Burnout Inventory: A good alternative to measure burnout and engagement. In: Halbesleben J, ed. Stress and Burnout in Health Care 2008;65-78.
  45. Burić I, Slišković A. Oldenburški upitnik sagorijevanja. In: Slišković A, Burić I, Čubela Adorić V, Nikolić M, Tucak Junaković I, eds. Zbirka Psihologijskih Skala i Upitnika. 9. Sveučilište u Zadru; 2018:7-21.
  46. Judge TA, Klinger R. Job satisfaction: Subjective well-being at work. In: Eid M, Larsen R.J. The Science of Subjective Well-Being Guilford Press; 2008:393-413.
  47. Tokić A, Gusar I, Nikolić Ivanišević M. Zadovoljstvo poslom i mentalno zdravlje zdravstvenih djelatnika u Hrvatskoj u vrijeme pandemije COVID-19. *Društvena istraživanja* 2021;30:401-421
  48. Chong MY, Wang WC, Hsieh WC, et al. Psychological impact of severe acute respiratory syndrome on health workers in a tertiary hospital. *Br J Psychiatry* 2004;185:127-133.
  49. O'Connor RC, Wetherall K, Cleare S, et al. Mental health and well-being during the COVID-19 pandemic: longitudinal analyses of adults in the UK COVID-19 Mental Health & Wellbeing study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*2021;218:326-333.
  50. Yuan S, Liao Z, Huang H, et al. Comparison of the Indicators of Psychological Stress in the Population of Hubei Province and Non-Endemic Provinces in China During Two Weeks During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in February 2020. *Med Sci Monit*2020;26:e923767.
  51. Murphy J, Spikol E, McBride O, et al. The psychological wellbeing of frontline workers in the United Kingdom during the COVID-19 pandemic: First and second wave findings from the COVID-19 Psychological Research Consortium (C19PRC) Study Available at: <https://psyarxiv.com/dcynw/> Date of Access: 28.10.2022.
  52. Karlović D. Depresija: klinička obilježja i dijagnoza. *Medicus*2017;26:161-165.
  53. Begić D. Psihopatologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
  54. Employee Job Satisfaction and Engagement: Revitalizing a Changing. Workforce Society for

- human resource management Available at: <https://www.shrm.org/hr-today/trends-and-forecasting/research-and-surveys/documents/2016-employee-job-satisfaction-and-engagement-report.pdf> Date of Access: 28.10.2022.
55. Chernoff P, Adedokun C, O'Sullivan I, McManus J, Payne A. Burnout in the Emergency Department hospital staff at Cork University Hospital. *Ir J Med Sci*2019;188:667-674.
56. Denning M, Goh ET, Tan B, et al. Determinants of burnout and other aspects of psychological well-being in healthcare workers during the Covid-19 pandemic: A multinational cross-sectional study. *Plos One* 2021;16:e0238666.
57. Giménez-Espert MDC, Prado-Gascó V, Soto-Rubio A. Psychosocial Risks, Work Engagement, and Job Satisfaction of Nurses During COVID-19 Pandemic. *Front Public Health* 2020;8:566896.
58. Ruggiero JS. Health, work variables, and job satisfaction among nurses. *J Nurs Adm*2005;35:254-263.
59. Thommasen HV, Lavanchy M, Connelly I, Berkowitz J, Grzybowski S. Mental health, job satisfaction, and intention to relocate. Opinions of physicians in rural British Columbia. *Can Fam Physician* 2001;47:737-744.



## Rekurentne infekcije mokraćnog sustava – pregled smjernica i našeg iskustva

### *Recurrent urinary tract infections – an overview of guidelines and our experiences*

Tomislava Skuhala, Marin Rimac, Alemka Markotić\*

---

#### Sažetak

Rekurentne infekcije mokraćnog sustava odnose se na pojavu tri ili više epizoda u godinu dana ili dvije ili više epizoda unutar šest mjeseci, a koje su dokazane urinokulturom. Česte su u žena svih dobnih skupina, te tako oko 60% žena ima barem jednu epizodu cistitisa tijekom života, a procjenjuje se da će 20-40% žena koje su imale jednu epizodu cistitisa, vjerojatno imati još jednu, od kojih će 25-50% imati rekurentne infekcije. Predispozicijski čimbenici jednaki su kao i za pojedinačne epizode, a ponešto se razlikuju u žena generativne dobi od onih u menopauzi. Glavni predispozicijski čimbenik u mladih žena je spolni odnos, a u postmenopauzi nedostatak estrogena.

Nakon provedene terapije indiciran je neki oblik antimikrobne, a potom i neantimikrobne profilakse, te prenosimo smjernice za liječenje i profilaksu.

U Ambulanti za urogenitalne infekcije Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, u razdoblju od 1.10.2021. do 30.9.2022. bilo je 996 pregleda, a radi rekurentnih infekcija mokraćnog sustava bilo je pregledano 275 žena kroz 503 pregleda. Njih 87,3% imalo je barem jedan predispozicijski čimbenik, od kojih su najčešći bili peri- i postmenopauza, te inkontinencija mokraćne.

Antimikrobnu je profilaksu primalo 93,1% bolesnica, najčešće u trajanju od 6 mjeseci (31,3%) i to nitrofurantoinom (72,3%), fosfomicinom (11,7%), te sulfametoksazol/trimetoprimom (9%). Neantimikrobnu je profilaksu uzimalo 26,5% žena, najčešće D-manozu (91,8%).

Dokazani recidiv za vrijeme ili nakon profilakse imalo je 16,7% žena, a u njih 32,6% uzročnik je bio isti kao i tijekom primarne infekcije.

S obzirom na učestalost rekurentnih infekcija mokraćnoga sustava, važno je ispravno postavljanje dijagnoze, te indikacije za antimikrobnu profilaksu, kako bi se poboljšala kvaliteta života bolesnica. No, s obzirom na rastuću rezistenciju mikroorganizama na antibiotike, treba biti racionalan u njihovoj primjeni u profilaktičke svrhe. Stoga su izbor bolesnica za profilaksu i njihovo praćenje ključni. Za ispravno postupanje u svakodnevnom kliničkom radu potrebno je uvijek pratiti najnovije smjernice stručnih društava.

**Ključne riječi:** rekurentne infekcije mokraćnoga sustava, terapija, profilaksa

---

#### Summary

Recurrent urinary tract infections refer to the occurrence of three or more episodes in one year or two or more episodes within six months that are proven by urine culture.

They are common in women of all age groups, so about 60% of women have at least one episode of cystitis during their lifetime. An estimated 20-40% of women who have had one previous cystitis episode

---

\***Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Doc.dr.sc. Tomislava Skuhala, dr.med.); **Klinika za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“**(Doc.dr.sc. Tomislava Skuhala,dr.med.; prof.dr.sc. Alemka Markotić, dr.med.); **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Marin Rimac, student); **Medicinski fakultet Sveučilkišta u Rijeci** (prof.dr.sc. Alemka Markotić, dr.med.); **Hrvatsko katoličko sveučilište, Medicinski fakultet i Odjel za sestrinstvo** (Prof.dr.sc. Alemka Markotić, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / *Corresponding adress:* Tomislava Skuhala, Mirogojska cesta 8, 10000 Zagreb) E-mail: [tomislava\\_skuhala@yahoo.com](mailto:tomislava_skuhala@yahoo.com)

Primljeno/*Received* 2022-12-05; Ispravljeno/*Revised* 2023-01-05; Prihvaćeno/*Accepted* 2023-01-22

are likely to experience an additional episode, 25-50% of whom will experience multiple recurrent episodes. The predisposing factors are the same as for individual episodes, and they differ somewhat in women of reproductive age from those in menopause. The main predisposing factor in young women is sexual intercourse, and in post menopause estrogen deficiency.

After the therapy, some form of antimicrobial and then non-antimicrobial prophylaxis is indicated, and we convey the guidelines for treatment and prophylaxis.

In the Outpatient Clinic for Urogenital Infection of the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, there were 996 examinations in the period from October 1, 2021 until September 30, 2022. 275 women were examined for recurrent urinary tract infections through 503 examinations. 87.3% of them had at least one predisposing factor, the most common ones being peri- and post menopause and urinary incontinence.

93.1% of patients received antimicrobial prophylaxis, most often for 6 months (31.3%), with nitrofurantoin (72.3%), fosfomicin (11.7%), and sulfamethoxazole/trimethoprim (9%) being the most common agents used. Non-antimicrobial prophylaxis was given to 26.5% of women, most often D-mannose (91.8%).

16.7% of women had proven recurrence during or after prophylaxis, and in 32.6% of them the causative agent was the same as during the primary infection.

Due to frequent recurrent urinary tract infections, it is important to establish the correct diagnosis and indications for antimicrobial prophylaxis to improve the patients' quality of life. However, considering the growing resistance of microorganisms to antibiotics, it is necessary to be rational in their use for prophylactic purposes, and the selection of patients for prophylaxis and their monitoring are crucial. Good clinical practice in everyday work requires the necessity of following the latest guidelines of professional associations.

**Key words:** recurrent urinary tract infections, therapy, prophylaxis

Med Jad 2023;53(1):27-40

## Pregled smjernica

### Uvod

Rekurentne infekcije mokraćnoga sustava (rIMS) česte su među ženama svih dobnih skupina. Oko 60% žena ima barem jednu epizodu cistitisa tijekom života.<sup>1</sup> Procjenjuje se da će 20-40% žena koje su imale jednu epizodu cistitisa, vjerojatno imati još jednu, od kojih će 25-50% imati rekurentne infekcije.<sup>2,3</sup>

rIMS se odnose na pojavu tri ili više epizoda u vremenskom razdoblju od godinu dana ili dvije ili više epizoda unutar šest mjeseci koje su dokazane urinokulturom. Mogu biti nekomplicirane i komplicirane IMS.<sup>4,5</sup>

### Predispozicijski čimbenici

Predispozicijski čimbenici za rIMS jednaki su kao i za pojedinačne IMS, a različiti su u mlađih žena prije menopauze od žena u menopauzi i onih starije životne dobi.<sup>6,7</sup>

U mladih je žena najznačajniji rizični čimbenik spolni odnos, a potom upotreba spermicida.<sup>8-11</sup> Drugi rizični čimbenici su: novi seksualni partner unatrag godinu dana, pojava prve IMS prije 15. godine života, te pozitivna obiteljska anamneza- majka s anamnezom IMS. Iako se navode i brojni drugi predisponirajući čimbenici, kao mokrenje prije i

nakon spolnog odnosa, učestalost mokrenja, odgađanje mokrenja, način brisanja analne regije nakon defekacije, tuširanje, kupanje u kadi, nošenje uskog donjeg rublja i indeks tjelesne mase, njihova povezanost s rIMS nije dokazana.<sup>9</sup>

U postmenopauzalnih žena javlja se atrofični vaginitis zbog manjka estrogena, kao i poremećaj vaginalne mikroflore, što mijenja epitel rodnice i čini ga pogodnijim za kolonizaciju uropatogenima. Postojanje inkontinencije mokraće, cistokele, te rezidualnog urina nakon mokrenja također predstavljaju rizične čimbenike.<sup>6,12</sup> Važan rizični čimbenik je i prisutnost urinarnog katetera, te deterioracija fizičkog i psihičkog stanja u starijih žena, osobito onih institucionaliziranih.<sup>12-14</sup>

Najčešći uzročnik rIMS, u 80-90% slučajeva, je *Escherichia coli* (*E. coli*), a u više od polovine bolesnica (52-77%) isti soj *E. coli* uzrokuje primarnu infekciju i rekurentne epizode.<sup>15,16</sup> Također je veća vjerojatnost za pojavu rIMS ako je prva epizoda IMS bila uzrokovana *E. coli*, nego ako je uzročnik bila neka druga bakterija.<sup>17,18</sup>

Jedan od mogućih mehanizama preživljavanja uropatogene *E. coli* u mokraćnom mjehuru je ulazak bakterije u epitelne stanice koje oblažu lumen mokraćnog mjehura u kojima se potom razmnožavaju, te stvaraju intracelularne bakterijske zajednice (od engl. intracellular bacterial communities). Na taj način bakterije ostanu nedetektibilne u standardnoj urinokulturi,

izbjegavaju obrambene mehanizme domaćina i perzistiraju unatoč antimikrobnoj terapiji.<sup>19,20</sup>

I oštećenje obrambenih mehanizama domaćina može imati utjecaj na pojavu rIMS. Dva najvažnija obrambena mehanizma kod IMS-a su prirodna imunost i funkcionalna uroepitelna barijera.<sup>21</sup>

Prirođeni imunološki odgovor mokraćnog mjehura čine različite upalne stanice i stanice s receptorima za prepoznavanje, poput Tollu-sličnih receptora (od engl. Toll-like receptors, TLR), koji mogu prepoznati patogene i potaknuti upalni imunološki odgovor. TLR su bitni za aktivaciju imunološkog odgovora. I dok neke varijante TLR mogu imati potencijalno zaštitnu ulogu kod rIMS, druge su povezane s povećanim rizikom od rIMS. U bolesnika s polimorfizmom TLR može izostati prepoznavanje patogena u mokraćnom mjehuru, što dovodi do veće prevalencije rIMS.<sup>22</sup>

Epitel mokraćnog sustava prva je linija obrane protiv patogena i toksičnih tvari. Može lučiti proupalne citokine i zaštitne glikoproteine, kao što su uroplakin i Tamm-Horsfallov protein. Uroplakini su važna komponentna u strukturi uroepitela, te njihov nedostatak ugrožava funkciju te barijere.<sup>23</sup> U bolesnika s rIMS nađena je smanjena ili čak odsutna ekspresija uroplakina.<sup>24</sup> Iako postoje dokazi da disfunkcija uroepitela utječe na patogenezu rIMS, potrebna su daljnja klinička i laboratorijska ispitivanja da bi se razjasnili mehanizmi djelovanja, te mogućnost terapijskog djelovanja na ove mehanizme u kliničkom radu.

Promjena normalne vaginalne flore, a osobito manjak laktobacila koji stvaraju vodikov peroksid, povećava sklonost kolonizaciji introitusa rodnice s *E. coli* što je ujedno i prvi korak u patogenezi IMS, te posljedične pojave cistitisa.<sup>25</sup>

### Patogeneza

Patogeneza rIMS jednaka je kao i kod pojedinačnih infekcija. Uropatogeni porijeklom iz crijevne flore koloniziraju periuretralno područje, te ascenzijom dolaze do mokraćnog mjehura.

Upotrebom novih tehnologija, prvenstveno temeljenim na sekvenciranju, postepeno se razjašnjavaju odnosi između IMS, te vaginalnog, crijevnog i urinarnog mikrobioma.<sup>26</sup> Crijeva, rodnica i mokraćni mjehur su sa svojim mikrobiomom uključeni u patogenezu IMS, bilo da služe kao potencijalni rezervoar uropatogenih bakterija ili da smanjuju potencijal uropatogena da izazovu IMS.<sup>26</sup> Iako su crijevni i vaginalni mikrobiomi već temeljito istraženi, pojam urinarnog mikrobioma noviji je, te je i dalje područje istraživanja. Naime, u urinu zdravih osoba koje nemaju simptome IMS mogu se

metodama sekvenciranja i urinokulturom naći razne vrste bakterija. Ostaje upitno koje bi to bakterije činile urinarni mikrobiom. U istraživanju Moranda i suradnika, definirani su najčešći rodovi u mokraćnom sustavu: Proteobacteria (35,6%), Firmicutes (31,3%), Actinobacteria (22,4%), Bacteroidetes (6,4%) i drugi (4,3%).<sup>27</sup> Autori su također zaključili da je većina patogenih bakterija sastavni dio mikrobioma mokraćnog sustava, a postaju patogenima zbog neravnoteže u njihovoj zastupljenosti. Stoga bi infekcija zapravo odgovarala disbiozi. Iako upoznavanje mikrobioma u različitim nišama našeg tijela brzo napreduje, te spoznaje za sada nemaju utjecaja na svakodnevni klinički rad, niti su popraćene novim dijagnostičkim i terapijskim pristupima. Biti će potrebno još mnogo dobro osmišljenih, randomiziranih kontrolnih ispitivanja na temelju kojih će se procijeniti značaj ovih novih otkrića. U budućnosti će se na temelju dostupnih informacija formirati i stav kliničara, te će možda doći i do promjene paradigme.

### Dijagnoza

rIMS su definirane kao dvije ili više epizoda IMS u šest mjeseci ili tri ili više epizoda unutar godinu dana. Osim karakterističnih simptoma (dizurija, učestalo mokrenje, urgencija mokrenja, suprapubična bolnost), dijagnozu treba potvrditi urinokulturom.

Urinokultura i analiza mokraće osobito su korisni kada su simptomi manje karakteristični i ne moraju nužno biti povezani s IMS. Tako će dijagnoza IMS biti potvrđena ili odbačena.

Dodatna obrada ovisi o mogućim predispozicijskim čimbenicima i najčešće se sastoji od ultrazvučnog pregleda mokraćnog sustava uz procjenu rezidualnog urina nakon mokrenja, a ponekad je (npr. u slučajevima sumnje na bubrežne kamence, opstrukciju, intersticijski cistitis, tumor) potrebno učiniti urodinamsku obradu, cistoskopiju, MSCT urografiju, ginekološki ili urološki pregled.

### Liječenje

Akutne epizode rIMS liječe se jednako kao i pojedinačne epizode.

Liječenje akutnog nekomplikiranog IMS donjeg urinarnog trakta u žena provodi se (prema dopunjenim ISKRA smjernicama) sljedećim antibioticima:<sup>28</sup>

Prvi izbor:

- Nitrofurantoin 2×100 mg po./7 dana
- Fosfomicin 1×3 g po.

Alternativno:

- Koamoksiklav 2×1 g po./7dana

- Cefaleksin 2×1 g po./7 dana
- Cefuroksim aksetil 2×250 mg po./7 dana
- Cefiksime 1×400 mg po./7 dana
- Norfloksacin 2×400 mg po./3 dana

Prema smjernicama European Association of Urology prvi izbor za liječenje nekompliciranog cistitisa je fosfomicin 3 g jednokratno, a potom nitrofurantoin tijekom 5 dana, te pivmecilin koji u Hrvatskoj nije dostupan.<sup>4,5</sup>

No, terapiju kod rIMS treba odabrati na temelju zadnje pozitivne urinokulture s obzirom na antimikrobnu osjetljivost uzročnika, držeći se smjernica kada je to moguće.

### Prevenција

Kod rIMS važna je i njihova prevencija, kako bi se poboljšala kvaliteta života osoba koje od njih pate.

Prevenciju je moguće provesti na više načina i s različitim uspjehom, prateći preporuke relevantnih institucija (prvenstveno European Association of Urology koji redovito revidiraju smjernice za liječenje IMS, ali i drugih poput American Urological Association). Preporuke za prevenciju IMS preuzete od European Association of Urology, zajedno s razinom dokaza i snagom preporuke, nalaze se u Tablici 1.

#### 1. Promjena navika

Razumno je savjetovati žene s rIMS o promjenama ponašanja kao što je mokrenje nakon spolnog odnosa, brisanje od sprijeda prema straga nakon defekacije kako bi se izbjegla perinealna kontaminacija fekalnom florom, te tuširanje umjesto kupanja u kadi, iako se ništa od navedenih mjera nije pokazalo značajnim u prevenciji rIMS.

Mlade i inače zdrave premenopausalne žene koje imaju rIMS, a unose manju količinu tekućine dnevno (manje od 1,5 l) treba savjetovati da povećaju unos tekućine jer je na taj način moguće smanjiti incidenciju cistitisa za oko 50%.<sup>29</sup>

#### 2. Neantimikrobna profilaksa

Svi oblici profilakse mogu se provoditi tek nakon sanacije akutne infekcije i u trenutku započinjanja profilakse ne smije biti znakova IMS (laboratorijskih i kliničkih).

#### A. Hormonska terapija

Vaginalna primjena estrogena u žena u menopauzi s rIMS, bilo u obliku kreme ili pesara, djeluje preventivno na rIMS. Nuspojave takve terapije su rijetke, a uključuju lokalnu iritaciju sluznice, te blaža krvarenja. Oprez je potreban u žena koje imaju

povećan rizik od estrogen-ovisnih tumora. Primjena lokalnih estrogena povezana je s normalizacijom vaginalne flore - porastom broja laktobacila i smanjenjem vaginalne kolonizacije *E. coli*.<sup>30</sup>

Primjena oralnih estrogena nije povezana sa smanjenjem učestalosti rIMS.<sup>30,31</sup>

#### B. Imunoaktivna profilaksa

Imunoaktivna profilaksa (cjepivo) može se primjenjivati peroralnom ili vaginalnom primjenom imunostimulansa.<sup>30,32,33</sup> Njihova se primjena temelji na pojačavanju imunog odgovora domaćina na uropatogene, koristeći ekstrakte raznih uropatogenata. Imunoaktivna profilaksa smanjuje broj rIMS u svim dobnim skupinama.

OM-89 (Uro-Vaxom®) peroralni je bakterijski ekstrakt koji se sastoji od liofiliziranih bakterijskih izolata izvedenih iz 18 različitih sojeva *E. coli* koji su najčešći uzročnici IMS. Pripravak se dobro podnosi, te je učinkovit u prevenciji rIMS, osobito u kraćem razdoblju (<6 mjeseci). Shema primjene podrazumijeva kontinuirano peroralno uzimanje tijekom 3 mjeseca, potom 3 mjeseca pauze i nakon toga još prvih 10 dana u mjesecu sljedeća 3 mjeseca.

Vaginalni pripravak Solco-urovac® sadrži 10 uropatogenata inaktiviranih toplinom, šest serotipova *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* i *Enterococcus faecalis*, čime je proširen spektar uropatogenata. Također smanjuje rizik za rIMS, a učinak je bolji ako se primjenjuje i „booster“ doza. Primarna imunizacija se sastoji u primjeni tri vaginalna supozitorija, jedan svaki tjedan (10<sup>9</sup> organizama po supozitoriju), učinak je bolji ako se primijeni i „booster“ doza od tri dodatna cjepiva svaki mjesec.

#### C. Probiotici (*Lactobacillus* spp.)

Iako bi vaginalna primjena probiotika trebala imati ulogu zaštite od vaginalne kolonizacije uropatogenima na različite načine (zauzimanje potencijalnih mjesta za vezanje uropatogenata, stvaranje vodikovog peroksida koji ima baktericidan učinak na *E. coli*, održavanje niskog pH, induciranje antiinflamatornog citokinskog odgovora u epitelnim stanicama), u kliničkim se studijama nisu pokazali efikasnim u smanjivanju učestalosti rIMS.

#### D. Brusnica

Preparati brusnice činili su se kao potencijalno uspješno sredstvo za prevenciju rIMS jer se u laboratorijskim studijama pokazalo da sok od brusnice inhibira adherenciju uropatogenata na uroepitelne stanice.<sup>34,35</sup> Taj je učinak pripisan fruktozi koja ima potencijal ometanja adhezije fimbrija tipa 1 *E. coli*,<sup>36</sup> te proantocijanidu koji pak može inhibirati

adheziju fimbrija tipa P *E. coli*.<sup>37</sup> No, brojna klinička ispitivanja ipak nisu nedvojbeno potvrdila učinkovitost ekstrakta brusnice na smanjivanje učestalosti rIMS, a bolesnice koje ih ipak koriste treba informirati o niskoj razini dokaza njihove djelotvornosti, te nepostojanju smjernica o dozi i trajanju takve prevencije.

#### E. D-manoza

Primjena D-manoze prema nekoliko istraživanja može smanjiti broj epizoda rIMS, te prevenirati IMS,<sup>38,39</sup> no podaci o njenoj primjeni su ograničeni i svakako su potrebna daljnja istraživanja kako bi se potvrdila učinkovitost ovog preparata.

#### F. Endovezikalna instilacija

Endovezikalna primjena hijaluronske kiseline i hondroitin-sulfata temelji se na njihovoj sposobnosti da obnove glukozaminglikanski sloj. Iako su dokazi o uspješnosti te primjene temeljeni na malom broju studija, primjena tih preparata smanjuje broj IMS po bolesniku u godini dana, te produljuje interval između epizoda rIMS.<sup>40-42</sup> Potrebna su daljnja istraživanja, no endovezikalna primjena hijaluronske kiseline i hondroitin-sulfata svakako djeluje obećavajuće u prevenciji rIMS.

Schema primjene za kombinaciju hijaluronske kiseline s hondroitin-sulfatom (Ialuril®) i za samu hijaluronsku kiselinu (Cystistat®) je po navodu proizvođača ista, a sastoji se od primjene 50 ml otopine intravezikalno u prazan mokraćni mjehur (trebalo bi preparat zadržati u mjehuru najmanje 30 minuta) i to jednom tjedno tijekom 4 tjedna, te potom jednom mjesečno tijekom 5 mjeseci.<sup>42</sup>

#### G. Metenamin hipurat

Metenamin je uroantiseptik, ima antimikrobna svojstva, a nije povezan s razvojem rezistencije bakterija. U kiseloj sredini metenamin se hidrolizira u amonijak i formaldehid, od kojih formaldehid djeluje baktericidno. Djeluje nespecifično na bakterije tako što denaturira proteine i nukleinske kiseline bakterija.<sup>43,44</sup> Prema analizi dostupne literature, nema dovoljno dokaza o učinkovitosti metenamin-hipurata u prevenciji rIMS, te se rutinski ne preporučuje.<sup>45</sup>

#### 3. Antimikrobna profilaksa

Prema svim istraživanjima neupitna je učinkovitost antimikrobne profilakse u sprječavanju rIMS.<sup>5,46-52</sup> Važna je dobra selekcija bolesnica s obzirom na komorbiditete, kroničnu terapiju, mikrobiološke nalaze, te na moguće nuspojave.

#### A. Kontinuirana antimikrobna profilaksa

Kontinuirana antimikrobna profilaksa provodi se polovinom ili četvrtinom uobičajene doze antibiotika koji je potrebno izabrati prema antibiogramu uropatogena.<sup>48,49,53,54</sup> Najčešće se koristi nitrofurantoin, sulfametoksazol s trimetoprimom, a mogu se koristiti i fosfomicin, te cefalosporini, pa čak i kinoloni (koje generalno treba izbjegavati u toj indikaciji). Duljina profilakse je 3 do 12 mjeseci, ponekad i dulje (>2 godine). Nakon prekida uzimanja profilakse ponovno se mogu javiti rIMS.

Antimikrobnu profilaksu rekurentnih cistitisa u žena, prema dopunjenim ISKRA smjernicama, treba provoditi na sljedeći način:<sup>28</sup>

1. Profilaksa, prema antibiogramu treba trajati 6 mjeseci ili dulje, te uključivati 1/4 ili 1/2 terapijske doze koja se uzima navečer, prije spavanja, s malo tekućine:
  - Nitrofurantoin 50-100 mg po.
  - Sulfametoksazol/trimetoprim (SMS/TMP) 480 mg po.
  - Cefaleksin 250 mg po.
2. Fluorokinolone treba sačuvati za liječenje simptomatskih infekcija, te se samo iznimno mogu koristiti:
  - Norfloksacin 200 mg po.
  - Ciprofloksacin 125 mg po.

#### B. Postkoitalna antimikrobna profilaksa

Ovaj oblik profilakse primjenjuje se u žena kod kojih je pojava cistitisa povezana sa spolnim odnosom. Sastoji se od primjene jedne doze antibiotika izabranog na temelju prethodnih urinokultura unutar 2 sata nakon spolnog odnosa.

#### C. Samoliječenje

U žena koje su suradljive i imaju dobru komunikaciju s obiteljskim liječnicima, može se preporučiti samoliječenje koje se sastoji od uzimanja antibiotika prema antibiogramu zadnje pozitivne urinokulture i u trajanju kao za pojedinačnu epizodu IMS.<sup>55</sup>

#### **Naša iskustva**

U Ambulanti za urogenitalne infekcije Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb u razdoblju od 1.10.2021. do 30.9.2022. bilo je 996 pregleda, od toga 877 žena i 119 muškaraca. Radi dokazanih rIMS bilo je pregledano 275 žena kroz 503 pregleda- 178 prvih pregleda, te 325 kontrola. Prosječna dob bolesnica bila je 58 godina (19-91). Najčešće zastupljene dijagnoze u Ambulanti za urogenitalne infekcije prikazane su u tablici 2.

Tablica 1. Sažetak dokaza i preporuka za dijagnostičku evaluaciju i terapiju rIMS (preuzeto iz smjernica European Association of Urology<sup>4,5</sup>)

*Table 1 Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of rUTIs (Guidelines for Urological Infections, European Association of Urology<sup>4,5</sup>)*

Sažetak dokaza / <i>Summary of evidence</i>	LE*
Ekstenzivna rutinska obrada, uključujući cistoskopiju, slikovne pretrage itd. ne doprinosi značajno dijagnostici rIMS. <i>Extensive routine workup including cystoscopy, imaging, etc., does not significantly contribute to the diagnosis of rUTI.</i>	3
Povećani unos vode učinkovita je strategija bez antimikrobnih sredstava za prevenciju rIMS u premenopausalnih žena s visokim rizikom od recidiva koje u danu piju male količine tekućina (< 1.5 L). <i>Increased water intake is an effective antimicrobial-sparing strategy to prevent rUTI in premenopausal women at high risk for recurrence who drink low volumes (&lt; 1.5 L) of fluid daily.</i>	3
Vaginalna primjena estrogena smanjuje učestalost rIMS u postmenopausalnih žena. <i>Vaginal oestrogen replacement has shown a trend towards preventing rUTI in postmenopausal women.</i>	1b
Imunoaktivna se profilaksa u nekoliko dobro dizajniranih randomiziranih kliničkih studija pokazala efikasnijom od placeba u žena s rIMS. <i>Immunoactive prophylaxis has been shown to be more effective than placebo in female patients with rUTIs in several RCTs with a good safety profile.</i>	1a
Probiotici koji sadrže <i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>L. reuteri</i> B-54 i RC-14, <i>L. casei shirota</i> ili <i>L. crispatus</i> CTV-05 učinkoviti su u obnovi vaginalne flore i prevenciji rIMS. <i>Probiotics containing L. rhamnosus GR-1, L. reuteri B-54 and RC-14, L. casei shirota, or L. crispatus CTV-05 are effective for vaginal flora restoration and prevention of rUTIs.</i>	1b
Trenutačni su znanstveni dokazi o učinkovitosti proizvoda od brusnice u prevenciji rIMS podijeljeni. <i>Current scientific evidence regarding the efficacy of cranberry products in the prevention of UTIs is divided.</i>	1a
Na temelju ograničenih dokaza, D-manoza može značajno smanjiti broj epizoda IMS i može biti učinkovito sredstvo za prevenciju IMS u odabranih bolesnika. <i>Based on limited evidence, D-mannose can significantly reduce the number of UTI episodes and can be an effective agent for UTI prevention in selected patients.</i>	2
Na temelju ograničenih dokaza, terapija intravezikalnim glukozamin glikanom (GAG) može umanjiti broj IMS po bolesniku po godini, te produljiti interval između epizoda rIMS. <i>Based on limited evidence, intravesical GAG therapy can reduce the number of UTIs per patient per year, and prolong the time interval between rUTI episodes.</i>	2
Pokazalo se da su niske doze antibiotika u kontinuiranoj antimikrobnoj profilaksi i postkoitalna antimikrobna profilaksa učinkovite u smanjenju stopa rIMS. <i>Both continuous low-dose antimicrobial prophylaxis and post-coital antimicrobial prophylaxis, have been shown to reduce the rate of rUTI.</i>	1b
Prospektivna kohortna studija pokazala je kako je intermitentno samoliječenje učinkovita, sigurna i ekonomična u žena s rIMS. <i>A prospective cohort study showed that intermittent self-start therapy is effective, safe and economical in women with rUTIs.</i>	2b

Preporuke / Recommendations	Strength rating
Dijagnosticirati rekurentne IMS urinokulturama. <i>Diagnose recurrent UTI by urine culture.</i>	Strong
Nije potrebna ekstenzivna obrada (npr. cistoskopija, ultrazvuk abdomena) u žena mlađih od 40 godina bez rizičnih čimbenika. <i>Do not perform an extensive routine processing (e.g cystoscopy, full abdominal ultrasound) in women younger than 40 years of age with recurrent UTI and no risk factors.</i>	Weak
Savjetovanje žena u pre-menopauzi o potrebi povećanog unosa tekućine može smanjiti rizik od rekurentnih IMS. <i>Advise pre-menopausal women regarding increased fluid intake as it might reduce the risk of recurrent UTI.</i>	Weak
Upotrebljavati vaginalnu estrogensku terapiju u žena u post-menopauzi u svrhu prevencije rekurentnih IMS. <i>Use vaginal oestrogen replacement in post-menopausal women to prevent recurrent UTI.</i>	Strong
Koristiti imunoaktivnu profilaksu za smanjenje incidencije rekurentnih IMS u svim dobnim skupinama. <i>Use immunoactive prophylaxis to reduce recurrent UTI in all age groups.</i>	Strong
Savjetovati bolesnice o lokalnoj ili oralnoj upotrebi probiotika koji sadrže sojeve dokazane učinkovitosti za regeneraciju vaginalne flore u svrhu prevencije IMS. <i>Advise patients on the use of local or oral probiotics containing strains of proven efficacy for vaginal flora regeneration to prevent UTIs.</i>	Weak
Savjetovati bolesnice o upotrebi proizvoda od brusnice za smanjenje rIMS; međutim, bolesnice bi trebalo informirati o niskoj kvaliteti i kontradiktornosti dokaza koji podupiru ovu terapiju. <i>Advise patients on the use of cranberry products to reduce recurrent UTI episodes; however, patients should be informed that the quality of evidence underpinning this is low with contradictory findings.</i>	Weak
Koristiti D-manozu za smanjenje rIMS, informirati bolesnike kako su potrebna daljnja istraživanja za potvrdu rezultata incijalnih studija. <i>Use D-mannose to reduce recurrent UTI episodes, but patients should be informed that further studies are needed to confirm the results of initial trials.</i>	Weak
Koristiti endovezikalnu instilaciju hijaluronske kiseline ili kombinaciju hijaluronske kiseline i hondroitin-sulfata u svrhu prevencije rIMS u bolesnika gdje su manje invazivni pristupi bili neuspješni. Bolesnici bi trebali biti informirani kako su potrebna daljnja istraživanja za potvrdu rezultata incijalnih studija. <i>Use endovesical instillations of hyaluronic acid or a combination of hyaluronic acid and chondroitin sulphate to prevent recurrent UTIs in patients where less invasive preventive approaches have been unsuccessful. Patients should be informed that further studies are needed to confirm the results of initial trials.</i>	Weak
U slučaju neuspjeha neantimikrobne profilakse koristiti kontinuiranu ili postkoitalnu antimikrobnu profilaksu za preveniranje rIMS. Savjetovati bolesnice o mogućim nuspojavama. <i>Use continuous or post-coital antimicrobial prophylaxis to prevent recurrent UTI when nonantimicrobial interventions have failed. Counsel patients regarding possible side effects.</i>	Strong
Za bolesnice s dobrom suradnjom potrebno je razmotriti mogućnost samoliječenja antibioticima. <i>For patients with good compliance self-administered short-term antimicrobial therapy should be considered.</i>	Strong

\*Levels of Evidence (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence, Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>)

Tablica 2. Najčešće dijagnoze u bolesnika pregledanih u Ambulanti za urogenitalne infekcije  
 Table 2 The most common diagnoses among patients examined in the Urogenital infection outpatient clinic

Dijagnoza <i>Diagnosis</i>	Broj pregleda <i>Number of patient visits</i>
Neki oblik cistitisa <i>Any type of cystitis</i>	730
Upalne bolesti prostate <i>Inflammation of the prostate</i>	52
Abnormalan nalaz pri mikrobiološkim pretragama mokraće <i>Abnormal findings in microbiological urine tests</i>	34
Tubulointersticijski nefritis <i>Tubulointerstitial nephritis</i>	28
Bolesti koje se prenose poglavito spolnim putem, nespecificirane <i>Diseases transmitted mainly through sexual contact, unspecified</i>	24
Upale rodnice i maternice <i>Inflammation of the vagina and uterus</i>	20
Bol u zdjelici i međici <i>Pain in the pelvis and perineum</i>	17
Vrućica, nespecificirana <i>Fever, unspecified</i>	13
Dizurija <i>Dysuria</i>	12
Uretritis i uretralni sindrom <i>Urethritis and urethral syndrome</i>	6
Ostalo <i>Other</i>	60

Od 275 pregledanih žena, njih 87,3% (240) imalo je barem jedan predispozicijski čimbenik. Jedan predispozicijski čimbenik imalo je 38,9% (107) žena, dva- 34,5 (95), tri- 9,8% (27) žena, a četiri i pet predispozicijska čimbenika imalo je njih 4% (11). Najčešći predispozicijski čimbenici u naših bolesnica bili su: perimenopauza i postmenopauza, te inkontinencija mokraće, a u mlađoj dobnoj skupini spolni odnos.

Najčešći uzročnik rIMS je bila *E. coli*, a potom *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), kao što se vidi u tablici 4.

Liječenje je u rIMS uzrokovanoj *E. coli* bilo najčešće provedeno nitrofurantoinom (60,2%), potom fosfomicinom (15,4%), amoksicilinom s klavulonskom kiselinom (7%) i cefiksimumom (11%), a kada je uzročnik bio *E. faecalis*, nitrofurantoinom (56,5%), amoksicilinom s klavulonskom kiselinom (17,4%) i levofloksacinom (13%).

Antimikrobnu je profilaksu uzimalo 93,1% (256) bolesnica i to u prosječnom trajanju od 5,3 mjeseca. Najčešće je profilaksa trajala šest mjeseci (u 31,3% bolesnica), najkraće dva tjedna (u 1,6% bolesnica), a najdulja tri godine (u 0,4% bolesnica). Za

antimikrobnu profilaksu korišteni su sljedeći antibiotici: nitrofurantoin (72,3%), fosfomicin (11,7%), te sulfametoksazol s trimetoprimom (9%). Prikaz korištenih antibiotika u antimikrobnoj profilaksi za pojedine izolate nalazi se u tablici 5.

Nuspojave profilakse javile su se u 5,5% (14) bolesnica. Njih 85,7% (12) dobilo je nuspojave tijekom uzimanja nitrofurantoina, a 14,3% (2) tijekom uzimanja fosfomicina. Najučestalije nuspojave profilakse bile su proljev, te trnci u nogama i rukama, oba prisutna u 0,8% (2) bolesnica. Ostale nuspojave uključuju mučninu, povraćanje, otok lica, jetrenu leziju, žgaravicu, vrtoglavicu, neutropeniju, eozinofiliju, povišenu tjelesnu temperaturu, osip, klostridijski proljev, simptome IMS i pogoršanje postojećih simptoma, pojavile su se svaka u 0,4% (1) slučaja.

Ukupno 6,9% (19) bolesnica nije dobilo antimikrobnu profilaksu, a razlozi su bili sljedeći: pojava recidiva, vrsta izolata, pojava višestrukih izolata u uzastopnim urinokulturama, dobro opće stanje, trudnoća, visoka dob, uzimanje adekvatne neantimikrobne profilakse, alergija na planiranu profilaksu i recentni klostridijski proljev.

Tablica 3. Predispozicijski čimbenici u bolesnica s rIMS

Table 3 Predisposing factors in patients with rUTIs

Predispozicijski čimbenik <i>Predisposing factor</i>	Broj bolesnica (%) <i>Number of patients (%)</i>	Prosječna dob (od-do) <i>Average age (min-max)</i>
Post- i perimenopauza <i>Post- and perimenopause</i>	200 (72,7%)	68 (45-91)
Inkontinencija urina <i>Urine incontinence</i>	77 (28%)	69 (38-87)
Spolni odnos <i>Sexual intercourse</i>	30 (10,9%)	32 (19-57)
Diabetes mellitus <i>Diabetes mellitus</i>	23 (8,4%)	74 (50-91)
Bubrežni kamenac <i>Kidney stone</i>	19 (6,9%)	64 (36-91)
Spušten mjehur <i>Fallen bladder</i>	15 (5,5%)	71 (38-86)
Retencija urina <i>Urine retention</i>	12 (4,4%)	62 (39-83)
Cistokela <i>Cystocele</i>	12 (4,4%)	66 (37-74)
Prolaps maternice <i>Prolapsed uterus</i>	9 (3,3%)	71 (37-86)
Operativni zahvat urotrakta <i>Urinary tract surgery</i>	7 (2,5%)	55 (40-86)
Hidronefroza <i>Hydronephrosis</i>	5 (1,8%)	67 (40-91)
Kronična renalna insuficijencija <i>Chronic renal insufficiency</i>	5 (1,8%)	76 (56-91)
Trudnoća <i>Pregnancy</i>	4 (1,5%)	37 (35-40)
Rektokela <i>Rectocele</i>	4 (1,5%)	69 (62-73)
Samokateterizacija <i>Self-catheterisation</i>	3 (1,1%)	60 (42-72)
Divertikul mjehura <i>Bladder diverticulum</i>	2 (0,7%)	69 (67-70)

Tablica 4. Prikaz uropatogena u naših bolesnica s rIMS, te dobna struktura

Table 4 Presentation of uropathogens in our patients with rUTIs with age distribution

Uzročnik <i>Pathogen</i>	Broj bolesnica (%) <i>Number of patients (%)</i>	Prosječna dob (od-do) <i>Average age (min-max)</i>
<i>Escherichia coli</i>	202 (73,5%)	59 (19-87)
<i>Enterococcus faecalis</i>	23 (8,4%)	54 (20-81)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19 (6,9%)	58 (29-84)
<i>Escherichia coli</i> ESBL*	7 (2,5%)	58 (24-85)
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (2,2%)	60 (37-81)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL*	4 (1,5%)	63 (40-77)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (1,1%)	42 (37-51)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (1,1%)	80 (69-91)
<i>Citrobacter koseri</i>	3 (1,1%)	67 (63-70)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (0,7%)	49 (46-52)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0,4%)	44 (/)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1 (0,4%)	86 (/)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,4%)	74 (/)

\*ESBL- *extended spectrum beta-lactamase* / beta-laktamaza proširenog spektra

Tablica 5. Prikaz antimikrobnih lijekova koji su korišteni u profilaksi rIMS za pojedine izolate, te duljina trajanja antimikrobne profilakse

Table 5 Illustration of antimicrobial drugs used in rUTI prophylaxis for certain isolates and prophylaxis duration

Izolat <i>Isolate</i>	Profilaksa <i>Prophylaxis</i>	Broj slučajeva (%) <i>Number of cases (%)</i>	Trajanje profilakse u mjesecima (od-do) <i>Prophylaxis duration in months (min-max)</i>
<i>Escherichia coli</i>	Nitrofurantoin <i>Nitrofurantoin</i>	158 (81,4%)	6 (<1-36)
	SMS/TMP <i>SMZ/TMP</i>	6 (3,1%)	6 (3-10)
	Norfloksacin <i>Norfloxacin</i>	3 (1,6%)	4 (3-4)
	Fosfomicin svaka 3 dana <i>Fosfomycin every 3 days</i>	13 (6,7%)	5 (3-12)
	Fosfomicin svakih 5 dana <i>Fosfomycin every 5 days</i>	4 (2,1%)	5 (3-6)
	Fosfomicin svakih 7 dana <i>Fosfomycin every 7 days</i>	5 (2,6%)	3 (1-3)
	Fosfomicin svakih 10 dana <i>Fosfomycin every 10 days</i>	5 (2,6%)	3 (2-5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Nitrofurantoin <i>Nitrofurantoin</i>	18 (81,8%)	4 (<1-12)
	Norfloksacin <i>Norfloxacin</i>	3 (13,6%)	3 (2-4)
	Fosfomicin svakih 5 dana <i>Fosfomycin every 5 days</i>	1 (4,6%)	3 (/)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Nitrofurantoin <i>Nitrofurantoin</i>	2 (19,5%)	2 (<1-3)
	SMS/TMP <i>SMZ/TMP</i>	10 (52,6%)	4 (1-6)
	Norfloksacin <i>Norfloxacin</i>	6 (31,6%)	3 (1-6)
	Fosfomicin svaka 3 dana <i>Fosfomycin every 3 days</i>	1 (5,3%)	3 (/)
<i>Escherichia coli</i> ESBL	Nitrofurantoin <i>Nitrofurantoin</i>	4 (80%)	4 (1-6)
	Fosfomicin svaka 3 dana <i>Fosfomycin every 3 days</i>	1 (20%)	<1 (/)
<i>Proteus mirabilis</i>	SMS/TMP <i>SMZ/TMP</i>	2 (33,3%)	2 (1-3)
	Norfloksacin <i>Norfloxacin</i>	3 (50%)	3 (1-4)
	Cefaleksin <i>Cephalexin</i>	1 (16,7%)	7 (/)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Nitrofurantoin <i>Nitrofurantoin</i>	3 (100%)	6 (3-8)
<i>Citrobacterkoseri</i>	SMS/TMP <i>SMZ/TMP</i>	1 (33,3%)	3 (/)
	Norfloksacin <i>Norfloxacin</i>	2 (66,7%)	2 (1-2)

Izolot <i>Isolate</i>	Profilaksa <i>Prophylaxis</i>	Broj slučajeva (%) <i>Number of cases (%)</i>	Trajanje profilakse u mjesecima (od-do) <i>Prophylaxis duration in months (min-max)</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	SMS/TMP SMZ/TMP	2 (100%)	4 (1-6)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	SMS/TMP SMZ/TMP	1 (100%)	3 (/)
<i>Morganella morganii</i>	SMS/TMP SMZ/TMP	1 (100%)	<1 (/)

Postkoitalna profilaksa ordinirana je u 9,8% (27) žena koje su kao predispozicijski čimbenik navele spolni odnos, a radilo se o mlađim ženama prosječne dobi 32 (19-57) godine. U 92,6% tih bolesnica uzročnik rIMS je bila *E. coli*, a u preostalim *E. faecalis*. U gotovo svih žena (92,6%) za postkoitalnu je profilaksu korišten nitrofurantoin.

Neantimikrobnu je profilaksu uzimalo oko četvrtinu žena (26,5%) prosječne dobi 53 (19-87) godine. Najčešće su korišteni pripravci s D-manozom (91,8%) i Urovaxom® (4,1%).

Dokazani recidiv za vrijeme ili nakon profilakse imalo je 16,7% (46) žena. U njih 32,6% recidiv je bio uzrokovan istim uzročnikom kao i primarna infekcija, a u njih 67,3% radilo se o drugom uzročniku. Recidiv je ujedno bio i razlog prekida antimikrobne profilakse u 5,1% žena. Antimikrobna profilaksa nakon recidiva provedena je u skoro polovine žena (45,7%) primjenom ovih antibiotika: fosfomicin (33,3%), norfloksacin (28,6%), nitrofurantoin (19%), cefiksime (9,5%), cefaleksin (4,8%) i SMS/TMP (4,8%).

## Rasprava

U našoj Ambulanti za urogenitalne infekcije najčešći razlog dolaska je neki oblik cistitisa (730), a od toga je 503 pregleda bilo zbog dokazanih rIMS. Kako se zbog neuzimanja urinokulture često ne učini ispravna obrada bolesnica s rIMS, za očekivati je kako je broj rIMS i veći. Davanje antibiotika bez prethodno uzetog urina i urinokulture moguće je samo u jednoj skupini žena, a to su premenopauzalne žene koje nisu trudne, te koje nemaju strukturalnih ni funkcionalnih abnormalnosti mokraćnoga sustava. Međutim, ako se IMS ponovi i u toj je skupini bolesnica indicirana urinokultura.

Također je važno napomenuti da IMS nije jedini uzrok simptoma poput pečenja kod mokrenja, učestalog mokrenja, pritiska i bolnosti u donjem dijelu trbuha. Stoga je osobito važno ne postavljati dijagnozu IMS ako uz prisutnost simptoma nisu pozitivne i urinokulture. Takve bolesnice zahtijevaju daljnju obradu, a diferencijalno-dijagnostički treba

razmišljati o atrofičnom vaginitisu u menopauzi, descenzusu mokraćnog mjehura ili maternice, pretjerano aktivnom mokraćnom mjehuru itd.

Kada se postavi dijagnoza rIMS, treba razmotriti i potrebu primjene antimikrobne profilakse, na što jasno ukazuju i smjernice.<sup>4,5</sup> Ono što nije jasno definirano, a podrazumijeva se da bi liječnici koji se bave rIMS-om trebali znati, su činjenice na koje treba obratiti pažnju prilikom odabira bolesnica koje će uzimati antimikrobnu profilaksu, pa je tako potrebno razmotriti sljedeće:

### 1. Izolat u urinokulturi

a) Osjetljivost izolirane bakterije na antibiotike koji se mogu primjenjivati u profilaksi - ako je uzročnik IMS osjetljiv samo na antibiotike širokoga spektra, ponovno revidirati nužnost antimikrobne profilakse, a ako je mogućnost nuspojava veća od koristi za bolesnicu odlučiti se ipak za liječenje svake pojedinačne epizode.

b) Pojava različitih izolata u urinokulturama (ne)mogućnost primjene jednog antimikrobnog lijeka u profilaksi- ako antimikrobna profilaksa nije djelotvorna na sve izolate koji se pojavljuju u uzastopno ponavljanim urinokulturama u rIMS, velika je vjerojatnost da će se pojaviti recidiv uzrokovan upravo onim uropatogenom na kojeg antibiotik koji se koristi u profilaksi ne djeluje.

### 2. Izbor antibiotika

Izabrati antibiotik što užeg spektra koji najmanje utječe na crijevnu i vaginalnu floru (npr. nitrofurantoin, nitroksolin), te ima potencijalno najmanje nuspojava.

### 3. Karakteristike bolesnica

a) Dob- provjeriti je li antibiotik koji se planira uvesti u antimikrobnoj profilaksi povezan s češćim nuspojava u starijoj životnoj dobi („Beers criteria for inappropriate medication use in older patients“<sup>56</sup>), u generativnoj dobi kada postoji mogućnost trudnoće birati antibiotike koji se mogu uzimati tijekom trudnoće.

b) Kronične bolesti i terapija kroničnih bolesti- razmotriti interakcije između lijekova koje bolesnica

uzima, te antibiotika koji se planira uvesti u antimikrobnu profilaksu.

c) Bubrežna i jetrena funkcija- prije započinjanja profilakse, prvenstveno u bolesnica starije životne dobi, treba provjeriti vrijednosti kreatinina i klirensa kreatinina, te jetrene enzime s obzirom da za neke antibiotike postoje ograničenja u primjeni kod bubrežne i jetrene insuficijencije, a i sami antibiotici mogu pogoršati već postojeću bubrežnu i jetrenu leziju.

d) Alergija na antibiotike

#### 4. Moguće komplikacije/nuspojave antibiotika

Tu pripadaju izravna toksičnost, selekcija rezistentnih mikroorganizama, klostridijski proljev, vulvovaginalna kandidijaza itd.

#### 5. Očekivanja

Treba očekivati nestanak/ublažavanje simptoma IMS, uz sterilnu urinokulturu, jer u protivnom profilaksa nije učinkovita; upozoriti bolesnice da po ukidanju trajne antimikrobne profilakse može ponovno doći do pojave IMS.

#### 6. Predispozicijski čimbenici

Potrebno je registrirati postojanje predispozicijskih čimbenika radi eventualne mogućnosti njihovog uklanjanja; rIMS uz prisutnost funkcionalnih (inkontinencija mokraće, prekomjerno aktivni mokraćni mjehur, retencija mokraće) i strukturalnih (spuštena maternica, spušten mokraćni mjehur, divertikul mokraćnog mjehura, prisutnost urinarnog katetera) abnormalnosti mokraćnog sustava, često zahtijevaju dugotrajnu antimikrobnu profilaksu ako se navedeni predispozicijski čimbenici ne mogu ukloniti.

Stoga je svakako u bolesnica starije životne dobi indicirano učiniti barem UZV abdomena i mokraćnog sustava s procjenom rezidualnog urina nakon mokrenja. Ponekad je potrebno konzultirati druge specijaliste (urolog, ginekolog), ovisno o nađenoj strukturalnoj ili funkcionalnoj abnormalnosti.

Ono što također nije navedeno u smjernicama je praćenje bolesnica koje uzimaju antimikrobnu profilaksu. S obzirom na višedesetljetnu tradiciju naše Ambulante za urogenitalne infekcije, te po savjetu starijih kolega koji su se bavili liječenjem rIMS, obično prakticiramo redovne kontrole svaka tri do četiri mjeseca, te one obuhvaćaju:

1. Evaluacija kliničkog stanja- podnošenje antimikrobne profilakse, prisutnosti ili odsutnosti simptoma IMS, bilježenje nuspojava
2. Kontrola laboratorijskih nalaza
  - a) pregledni urin i urinokultura uzeti bez prekidanja profilakse- učinjen nalaz urina

ne bi trebao upućivati na upalu, a urinokultura bi trebala biti sterilna

b) kompletna krvna slika- pratiti pojavu anemije i neutropenije (nitrofurantoin), te eozinofilije (svi antibiotici)

c) vrijednost kreatinina u serumu- treba biti u granicama referentnih vrijednosti za uzimanje nekih antibiotika (nitrofurantoin)

d) hepatogram- poremećen hepatogram može biti posljedica uzimanja antibiotika

3. Revidirati potrebu za nastavkom kontinuirane antimikrobne profilakse ili prelazak na neki drugi oblik profilakse (postkoitalna profilaksa, samoliječenje, neantimikrobna profilaksa), ovisno o kliničkom stanju, te željama bolesnice

Takav način praćenja pokazao se učinkovit jer omogućava praćenje nuspojava antibiotika, recidiva IMS i stanja bolesnice.

Ono što, prema našim rezultatima, odstupa od smjernica je korištenje fosfomicina u antimikrobnoj profilaksi rIMS. Vidljivo je da se fosfomicin u našoj Ambulanti koristi često u toj indikaciji, odmah iza nitrofurantoina, iako za tu indikaciju nije registriran u Hrvatskoj. Od kada se fosfomicin pojavio na našem tržištu 2013. mijenjali smo sheme primjene. Inicijalno smo ga propisivali za profilaksu rIMS svaki sedmi do deseti dan<sup>5,57</sup>, no recidivi su tada, prema našem iskustvu, bili česti. Prateći preporuke<sup>58</sup> postepeno smo skraćivali razmak između dvije doze, te ga sada najčešće propisujemo svaki treći dan.

### **Zaključak**

Rekurentne infekcije mokraćnog sustava (rIMS) česte su u žena svih dobnih skupina. Stoga je važno ispravno postavljanje dijagnoze, te određivanje indikacija za antimikrobnu i neantimikrobnu profilaksu, kako bi se poboljšala kvaliteta života bolesnica. S tim ciljem danas se provodi značajan broj istraživanja na području IMS, od etiologije, patogeneze, pa sve do terapije i prevencije. Vjerujemo da će se u budućnosti doprinos tih istraživanja odraziti i na klinički rad. U svrhu pružanja optimalne skrbi, u svakodnevnom je radu potrebno pratiti najnovije smjernice stručnih društava.

### *Literatura*

1. Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr* 2016;4
2. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013; 346:f3 140

3. Foxman B. Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence, Morbidity, and Economic Costs. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 1A):5S-13S 5-13.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, the Netherlands 2022. ISBN 978-94-92671-16-5
5. Anger J, Lee U, Ackerman AL et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2019;202:282-289.
6. Foxman B, Somsel P, Tallman P et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:710-8.
7. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-68.
8. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335:468-474.
9. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; 182:1177.
10. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH et al. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol* 1996; 144:512-520.
11. Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL, Normand EH, Yarbro P, Scholes D. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Arch Intern Med* 1998; 158:281-287.
12. Raz R, Gennesin Y, Wasser J et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000; 30:152-156.
13. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J*. 2015;26:795–804.
14. Pfau A, Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1981;126:630–4.
15. Ejrnæs K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull*. 2011;58:B4187.
16. Luo Y, Ma Y, Zhao Q et al. Similarity and divergence of phylogenies, antimicrobial susceptibilities, and virulence factor profiles of *Escherichia coli* isolates causing recurrent urinary tract infections that persist or result from reinfection. *J Clin Microbiol*. 2012;50:4002–7.
17. Foxman B, Gillespie B, Koopman J et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1194-1205.
18. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996; 22:91-99.
19. Scott VCS, Haake DA, Churchill BM, Justice SS, Kim JH. Intracellular Bacterial Communities: A Potential Etiology for Chronic Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology*. 2015;86:425-31.
20. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun*. 2001; 69:4572-9.
21. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:655-63.
22. Hawn TR, Scholes D, Li SS et al. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS One* 2009;4:e5990.
23. Wu XR, Kong XP, Pellicer A, Kreibich G, Sun TT. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int*. 2009;75:1153-1165.
24. Schlager TA, LeGallo R, Innes D, Hendley JO, Peters CA. B cell infiltration and lymphonodular hyperplasia in bladder submucosa of patients with persistent bacteriuria and recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 2011;186:2359-64.
25. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol* 1999; 17:415-420
26. Meštrović T, Matijašić M, Perić M, Čipčić Paljetak H, Barešić A, Verbanac D. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 22;11:7.
27. Morand A, Cornu F, Dufour JC, Tsimaratos M, Lagier JC, Raoult D. Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. *J Clin Microbiol*. 2019;57:e00675-18.
28. Škerk V, Tambić Andrašević A, Sušić E. Dopune i promjene ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava odraslih. *Infektološki glasnik* 2014;34:177-181.
29. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A et al.. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178:1509-1515.
30. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190:1981-1989.
31. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD005131.
32. Azimonia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, Pandian SS, Malde S, Hammadeh MY. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int*. 2019 ;123:753-768.
33. Prattley S, Geraghty R, Moore M, Somani BK. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2020;;6:593-604.

34. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol*. 1984;131:1013-6.
35. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios*. 1988;55:173-81.
36. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989; 33:92-8.
37. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med*. 1998; 339:1085-6.
38. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223:265.e1-265.e13.
39. Kranz J, Schmidt S, Schneidewind L. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections. *Eur Urol Focus*. 2019; 5:17-19.
40. Damiano R, Quarto G, Bava I et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol*. 2011; 59:645-51.
41. De Vita D, Giordano S. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: a randomized study. *Int Urogynecol J*. 2012; 23:1707-13.
42. Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2018; 29:933-942.
43. Lo TS, Hammer KDP, Zegarra M, Cho WCS. Methenamine: a forgotten drug for preventing recurrent urinary tract infection in a multidrug resistance era. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12:549-54.
44. Chwa A, Kavanagh K, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluation of methenamine for urinary tract infection prevention in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2019; 23:10:2042098619876749.
45. Bakhit M, Krzyzaniak N, Hilder J, Clark J, Scott AM, Mar CD. Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2021;71:e528-e537.
46. Dueñas-García OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O'Dell K. Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. A Systematic Review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016;22:63-9.
47. Nalliah S, Fong JSH, Yi Thor AY, Lim OH. The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: A network meta-analysis. *Indian J Urol* 2019;;35:147-155.
48. Ahmed H, Davies F, Francis N, Farewell D, Butler C, Paranjothy S. Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*. 2017; 29;7:e015233.
49. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004:CD001209.
50. Eells SJ, Bharadwa K, McKinnell JA, Miller LG. Recurrent urinary tract infections among women: comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a Markov chain Monte Carlo model. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):147-60.
51. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38 Suppl:36-41.
52. Sen A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *BMJ Clin Evid*. 2008;2008:0801.
53. Fisher H, Oluboyede Y, Chadwick T et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18:957-968
54. Smith AL, Brown J, Wyman JF, Berry A, Newman DK, Stapleton AE. Treatment and Prevention of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Women: A Rapid Review with Practice Recommendations. *J Urol*. 2018; 200:1174-1191.
55. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1999; 161:207-11.
56. Croke L. Beers Criteria for Inappropriate Medication Use in Older Patients: An Update from the AGS. *Am Fam Physician*. 2020;101:56-57.
57. Costantini E, Zucchi A, Salvini E et al. Prulifloxacin vs fosfomicin for prophylaxis in female patients with recurrent UTIs: a non-inferiority trial. *Int Urogynecol J*. 2014; 25:1173-8.
58. Up to Date. Fosfomicin: Drug information 2022 Dostupno na adresi: [https://www.uptodate.com/contents/fosfomicin-drug-information?search=fosfomicin&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~25&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/fosfomicin-drug-information?search=fosfomicin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~25&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1) Datum pristupa: 10.11.2022.

## High-volume post-obstructive cholerisis (biliary hyperproduction) with acute kidney injury after choledochotomy, gallstones extraction, and T-tube drainage, successfully treated with octreotide –Report of a case

*Poslijeopstrukcijska žučna hiperprodukcija (kolereza) s akutnom ozljedom bubrega nakon koledokotomije, odstranjenja kamenaca i T-drenaže, uspješno liječena oktreotidom - Prikaz slučaja*

Luka Blagus, Jakov Mihanović, Emilio Dijan, Petra Grbić Pavlović, Iva Pavić, Ivo Čoza, Ivan Bačić\*

---

### Summary

Only several cases of postprocedural cholerisis (biliary hyperproduction) were reported, and guidance on management is scarce, although an application of octreotide was anecdotally described.

We herein present a rare post-obstructive cholerisis complicated with acute kidney injury due to dehydration, successfully treated with an off-label application of octreotide. A 58-year-old female, following cholecystectomy and choledochotomy with numerous stones extraction, developed excessive bile loss via a T-tube complicated with acute kidney injury. Despite aggressive fluid replacement, the patient continued to deteriorate, prompting a trial of subcutaneous octreotide 0.1 mg three times per day over five days. Therapy yielded a rapid decline in bile production with improved diuresis and normalizing kidney function. The patient was discharged with a ligated T-tube, which we removed a month later. The follow-up was unremarkable, with normalized laboratory findings and symptom-free.

Early use of octreotide could help resolve complicated biliary hyperproduction; however, further research is required to determine the risks and benefits of such an approach.

**Key words:** biliary excretion; choledocholithiasis; acute kidney injury; octreotide; off-label use

---

### Sažetak

U literaturi je opisano samo nekoliko slučajeva poslijeopstrukcijske kolereze (hiperprodukcije žuči), smjernice o liječenju ne postoje, a primjena oktreotida se spominje anegdotalno.

Ovdje predstavljamo rijetku poslijeoperacijsku kolerezu kompliciranu akutnom ozljedom bubrega zbog dehidracije, što je uspješno liječeno primjenom oktreotida izvan odobrene indikacije.

U 58-godišnje bolesnice nakon kolecistektomije, koledokotomije i vađenja brojnih kamenaca, došlo je do prekomjernog gubitka žuči preko T-drena, što se kompliciralo akutnom ozljedom bubrega. Unatoč agresivnoj nadoknadi tekućine, stanje bolesnice se nastavilo pogoršavati, stoga smo se odlučili na supkutanu primjenu oktreotida 0,1 mg, tri puta dnevno tijekom pet dana. Liječenje je dovelo do brzog smanjenja produkcije žuči, poboljšanja diureze i normalizacije bubrežne funkcije. Bolesnica je otpuštena s podvezanim T-drenom koji smo odstranili mjesec dana kasnije. Kontrolni pregled je bio uredan, laboratorijski nalazi normalizirani, a bolesnica bez simptoma.

---

\*General hospital Zadar, Department of surgery, Zadar, Croatia (Luka Blagus, MD; Assist.prof. Jakov Mihanović PhD, MD; Emilio Dijan, MD; Ivo Čoza, MD; Associat. Prof. Ivan Bačić, PhD, MD); University of Zadar, Department of health studies, Zadar, Croatia (Assist.prof. Jakov Mihanović PhD, MD, Associat. Prof. Ivan Bačić, PhD, MD); General hospital Zadar, Department of nephrology, Zadar, Croatia (Petra Grbić Pavlović, MD); General hospital Zadar, Department of radiology, Zadar, Croatia (Iva Pavić, MD);

Corresponding address /Adresa za dopisivanje: Jakov Mihanović PhD, General hospital Zadar, Department of surgery, B. Peričića 5, 23 000 Zadar, Croatia +385 23 505 310 E-mail: [jmihanovi@unizd.hr](mailto:jmihanovi@unizd.hr)

Received/Primljeno 2022-11-17; Revised/Ispravljeno 2022-12-27; Accepted/Prihvaćeno 2023-01-22

Rana primjena oktreotida mogla bi pomoći u rješavanju komplicirane žučne hiperprodukcije, međutim potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdili rizici i dobiti takvog pristupa.

**Ključne riječi:** bilijarna sekrecija; koledokolitijaza; akutna ozljeda bubrega; oktreotid; primjena izvan odobrene indikacije

Med Jad 2023;53(1):41-46

## Introduction

Cholelithiasis with biliary obstruction is usually managed with endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). In the case when ERCP is unsuccessful or unavailable, surgical intervention is indicated. Laparoscopic or open approaches are legitimate options, depending on local expertise. After common bile duct (CBD) exploration, stone extraction, and intraoperative cholangiography, the choledochotomy incision should be closed by direct suturing (primary closure) or suturing over T-tube, which is considered to be a safer option. The latter scenario using a T-tube has the disadvantage of significant external bile output in cases when natural drainage of bile into the duodenum is impaired by retained CBD stones or edema caused by surgical manipulation of Vater's papilla.

The mean volume of bile secretion is around 600 mL per day. Opposite to cholestasis, the convenient but seldomly used term *cholerisis* depicts the above-average increase of flow of bile from the liver. Excessive biliary output after external drainage of an obstructed biliary system is a rare entity with scarce literature coverage. External biliary drainage can be permanent as in palliative procedures, such as after percutaneous biliary drainage for inoperable periampullary cancers, or temporarily, to bridge the acute phase of obstructive jaundice, resectable malignancy, and most commonly after CBD exploration and T-tube drainage.

Since there are few reports on complications of cholerisis and its treatment, in the following section, we present a patient who became dehydrated with acute kidney injury (AKI) and metabolic derangement due to excessive bile loss. The patient was successfully treated with aggressive fluid replacement and off-label application of octreotide.

## Case report

The patient was a 58-year-old female with a history of arterial hypertension and smoking. She was on regular beta-blocker bisoprolol 2.5 mg daily and reported an allergy to penicillin. She was employed, and her physical and abdominal examinations were unremarkable. On a routine annual check-up, her liver

enzymes were found elevated: alanine transaminase (ALT) was 178 IU/L (range 10-33); aspartate transaminase (AST) was 119 IU/L (range 10-32); gamma-glutamyltransferase (GGT) was 736 IU/L (range 10-40); with normal bilirubin level (0.88 mg/dL, range 0.18-1.17) and undisturbed synthetic liver function tests: albumin 5.9 g/dL (range 5.4-6.5); total protein level 7.4 g/dL (range 6.6-8.3.), international normalized ratio (INR) 0.87, and activated partial thromboplastin time (aPTT) 32 seconds. The abdominal ultrasound (US) exam revealed multiple gallbladder and common bile duct (CBD) stones with significant dilatation of extrahepatic and intrahepatic biliary duct dilation. Surprisingly, the patient never had any symptoms related to gallstones. Since CBD stones were large in diameter (>20 mm) and numerous, gastroenterologists ruled out endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) extraction, so we decided on open surgical intervention. In general intubation anesthesia through the right subcostal incision, we approached the gallbladder appearing chronically inflamed (thickened wall with localized adhesions) and dilated saccular CBD with numerous palpable stones in both gallbladder and CBD. The infundibular part of the gallbladder was firmly attached to the duodenum requiring sharp dissection with deserosation repaired with seromuscular sutures. After performing choledochotomy, most of the CBD stones were extracted through the incision. The larger stones were clamp-crushed and removed in pieces, with detritus being washed down to the duodenum. We confirmed CBD clearance with intraoperative cholangiography (Figure 1). Due to intraoperative manipulation of the Vater's papilla, we anticipated edema, which could impair normal bile flow, so we decided to place a T-tube inside the CBD through a choledochotomy incision. After achieving hemostasis, we placed a silicone drain in the gallbladder fossa and closed the abdominal wall in layers. The patient was allowed to drink early after the surgery, and the usual daily volume of intravenous fluids was administered (2500 mL/24 h). The postoperative course was complicated with copious biliary secretion via T-tube: 7300 mL of bile over the first 24 h. On the second postoperative day, biliary production was reduced to 4600 mL/24 h; alas, the patient started vomiting, aggravating dehydration,

and leading to hypotension (95/60 mmHg) and prerenal AKI. Her blood urea nitrogen (BUN) peaked at 97.17 mg/dL, serum creatinine at 6.3 mg/dL, and potassium at 4.9 mmol/L, despite aggressive intravenous volume replacement. At that moment, we consulted a nephrologist and gastroenterologist who agreed on a trial of subcutaneous octreotide (Sandostatin® Novartis, Basel, Switzerland) 0.1 mg three times per day over the next five days. Initiation of the therapy yielded a rapid decline in bile production, dropping from 4600 to 1100 ml per day. From the third to the fifth postoperative day, the daily average of 1100 mL was further reduced to 600 mL on the sixth postoperative day, with improved diuresis and normalizing kidney function tests, plateauing at 1100 mL of bile per day till the end of the treatment (Figure 2). Although we found a report on the beneficial effect of ketorolac, we decided to avoid nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) to avoid potential nephrotoxicity.<sup>1,2</sup> The patient's laparotomy wound healed well, and we removed the stitches. On the ninth postoperative day, we performed secondary cholangiography through a T-tube, demonstrating the passage of bile into the duodenum without signs of residual stones or contrast leakage (Figure 3). The patient was dismissed with a ligated T-tube, and we removed it a month later through overnight admittance. The follow-up visit was unremarkable, with normalized laboratory findings and symptoms free. We obtained written informed consent from the patient for this study.



Figure 1 Intraoperative cholangiography showing dilated intrahepatic biliary tree and cleared common bile duct

Slika 1. Intraoperativna kolangiografija koja prikazuje prošireno intrahepatično bilijarno stablo i pročišćeni zajednički žučni kanal

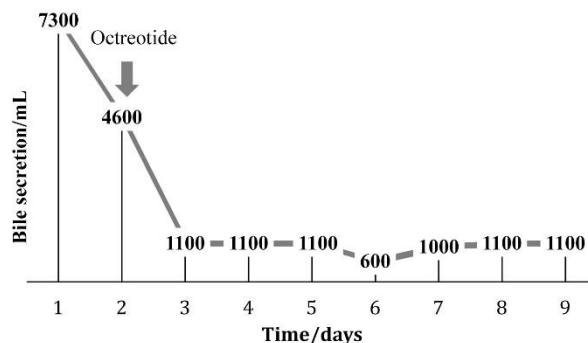


Figure 2 Graph showing daily biliary drainage. The arrow indicates when the octreotide treatment was started

Slika 2. Grafikon koji prikazuje dnevnu bilijarnu drenažu. Strelica pokazuje kada je započeto liječenje oktrotidom



Figure 3 Secondary cholangiography showing a toned biliary tree with passage of contrast into the duodenum

Slika 3. Sekundarna kolangiografija koja prikazuje tonirano bilijarno stablo s prolazom kontrasta u duodenum

## Discussion

The bile secretion depends on the production of canalicular (primary) bile by hepatocytes and the modification of bile by secretory and absorptive processes in the bile duct by cholangiocytes. Whereas

hepatocytes have mainly constant production, hormones and nerves significantly affect the cholangiocytes, mainly altering the concentration of bile acids. Also, the anatomical integrity of bile ducts is necessary for bile secretion to function appropriately. Bile mainly consists of water with dissolved electrolytes in higher ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ) or lower ( $\text{Cl}^-$ ) concentrations than respective plasmatic concentrations. Bile is rich in bile acids and lipids such as cholesterol and phospholipids. It also contains peptides, proteins, fat-soluble vitamins, and thyroid and steroid hormones.

As mentioned, the biliary output is regulated by several hormones, some increasing (secretin, VIP - vasoactive intestinal peptide, and bombesin) or decreasing secretion (gastrin and somatostatin).<sup>3</sup> Octreotide, the analog of natural somatostatin, suppresses other hormones and neuropeptides, reducing gastrointestinal secretions (including bile secretion). Therefore, it is commonly used as a drug to treat diarrhea associated with metastatic carcinoid tumors and VIP-secreting tumors but shows potential for other indications.

The presented case illustrates the successful treatment of high-volume post-obstructive cholerisis and AKI with octreotide in the patient after choledochotomy, biliary stones extraction, and T-tube drainage. Several papers underline overlooked bile cast nephropathy as a potential cause of renal injury in patients with hyperbilirubinemia, which we excluded in our patient.<sup>4,5</sup>

Literature on managing the persistent cholerisis from the biliary drain is scarce, although octreotide is reportedly helpful (2). PubMed search for “high-volume biliary excretion” or “percutaneous biliary drainage” combined with “octreotide” or “acute kidney injury” retrieves 21 results, where only three of them are related to our case. Taber and colleagues published a retrospective analysis of 120 patients with external biliary drainage, where seven patients had cholerisis.<sup>6</sup> The other two relevant studies are single case reports - both presented patients with dehydration and AKI due to high external biliary drainage, and one showed the beneficial effects of octreotide application.<sup>2,7</sup> The other 18 articles were excluded because they were not describing excessive bile secretion or octreotide use.

Back in 1982, Taber reported outcomes in seven patients with malignant obstructive jaundice managed by external biliary drainage, with an above-average biliary output exceeding 2 liters per day. Two patients developed severe hypotension and required aggressive fluid administration. This report focused on describing rare complications of cholerisis.<sup>6</sup>

Jayarajah et al. described high output biliary drainage (3-4 liters per day) complicated by pre-renal AKI in a patient with malignant biliary obstruction. Her palliative metal stent for hilar cholangiocarcinoma was obstructed, and an attempt to pass the blocked stent failed. Therefore, external biliary drainage remained, but it showed excessive biliary output leading to oliguric AKI and metabolic acidosis. The authors emphasize the importance of early recognition of the high output biliary loss and prompt fluid replacement, although they were not focused on the specific treatment of cholerisis. Their patient showed spontaneous resolution of cholerisis with supportive measures, although the moment when the amount of bile secretion began to decrease is unclear.<sup>7</sup>

Tiruneh et al. described the favorable effect of octreotide on cholerisis, and its use was reasonable based on its physiological potential to inhibit bile secretion mediated by secretin.<sup>2</sup> The patient presented with high output biliary loss (3-4 liters a day) after the percutaneous biliary drainage for malignant obstruction of the distal common bile duct. Due to continuous high biliary drain output, the patient suffered dehydration, hypotension, and AKI, remaining dependent on intravenous fluids despite various treatment attempts over the next seven days. Soon after the unconventional subcutaneous octreotide trial was initiated (0.1 mg three times a day), a notable decline in daily biliary drainage occurred. The patient had been discharged on intramuscular long-acting depot octreotide but presented again with dehydration and AKI. At that point, a trial of ketorolac was attempted but resulted in less significant improvement in bile drain output than octreotide. Unfortunately, the report does not say how long the long-acting depot octreotide was administered, and the adherence to such protocol needs to be revised.

The reports mentioned above described the palliative management of patients with inoperable malignancies. Our case study shows unusual complications of a common benign pathology (gallstones) after a common surgical procedure, having far more significance to general surgeons and gastroenterologists dealing with it daily.

After the sudden deterioration of our patient's condition, we decided to administer octreotide much earlier (second vs. seventh postoperative day). Similarly, a noticeable decline in bile secretion was observed and soon normalized (on the third vs. the tenth postoperative day) with gradually improving kidney function. The effect of the octreotide on biliary secretion was well documented in both cases, and we showed much faster resolution of the

cholerisis and consequential complications. It is reasonable to assume that in both patients, the bile secretion would spontaneously resolve with supportive care after some time. However, the question is whether supportive measures may be sufficient and timely. According to the available literature, no deaths due to cholerisis have been described, only severe complications, but the condition might be underreported. As the previous cases show, high output biliary drain can be challenging and have various consequences, from only above-average biliary secretion to hypotension, severe dehydration, and prerenal AKI. We could not prove a causal effect between octreotide administration and decreased bile secretion with the insufficient number of patients treated. However, the observed trend of reduction in biliary production linked to the timing of octreotide application is hard to disregard. The mere fluid management was insufficient in our case. The search for more efficient medical treatment yielded an off-label octreotide trial which helped our patient without adverse effects. Despite encouraging reports, optimal treatment, identifying risk factors, and exact mechanisms for cholerisis remain uncertain. Therefore, we propose further studies on octreotide use in patients with high-output biliary drainage, even before the onset of dehydration, oliguria, and AKI.

### Conclusion

The presented case illustrates successful octreotide treatment of cholerisis (biliary hyperproduction) complicated with AKI due to dehydration. Persistent and refractory high output from external biliary drainage is rare; however, the risk of dehydration and AKI should not be overlooked. Intravenous fluid replacement is standard therapy, but more specific treatment should be considered in selected cases. Early use of octreotide could shorten hospital stays and prevent further complications of increased biliary secretion and consequent dehydration. Further research is required to determine treatment benefits and potential risks.

### References

1. Lee A, Cooper MG, Craig JC, Knight JF, Keneally JP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2007(2): CD002765.
2. Tiruneh F, Awan A, Musa A, Chen D. Successful Trial of Octreotide and Ketorolac for the Management of Increased Biliary Drain Output: A Case Report. *Cureus* 2017; 9: e1421.

3. Nyberg B. Bile secretion in man. The effects of somatostatin, vasoactive intestinal peptide and secretin. *Acta Chir Scand Suppl* 1990; 557:1-40.
4. El Chediak A, Janom K, Koubar SH. Bile cast nephropathy: when the kidneys turn yellow. *Ren Replace Ther* 2020; 6:15.
5. Somagutta MR, Jain MS, Pormento MKL et al. Bile Cast Nephropathy: A Comprehensive Review. *Cureus* 2022 ;14:e23606.
6. Taber DS, Stroehlein JR, Zornoza J. Work in progress: hypotension and high-volume biliary excretion following external percutaneous transhepatic biliary drainage. *Radiology* 1982; 145:639-40.
7. Jayarajah U, Basnayake O, Wijerathne PK, Sivaganesh S. Acute kidney injury due to high-output external biliary drainage in a patient with malignant obstructive jaundice: a case report. *J Med Case Rep* 2019; 13:251.



## Kirurško liječenje bolesti štitnjače u pedijatrijskoj populaciji

### *Surgical treatment of thyroid diseases in pediatric population*

Denis Dujmenović, Gordana Stipančić, Lavinia La Grasta Sabolić, Hrvoje Čupić, Tomislav Baudoin\*

---

#### Sažetak

Bolesti štitnjače jedne su od najčešćih endokrinih poremećaja u djece, ali pojavljuju se rjeđe u toj dobi nego u odraslih osoba. Poremećaji hormona štitnjače poput hipotireoze i hipertireoze u dječjoj dobi mogu uzrokovati zastoj u rastu i razvoju. S druge strane, tumori štitnjače u djece su, u usporedbi s odraslim osobama, u većem postotku maligni i imaju veću sklonost lokoregionalnom širenju i recidiviranju. Pristup djeci s bolestima štitnjače je multidisciplinarni, pedijatri endokrinolozi skrbe o bolesnicima dijagnostički i konzervativno ih liječe, a otorinolaringolozi provode kirurško liječenje. Kirurško liječenje primjenjuje se kod medikamentozno nekontrolirane hipertireoze, uvećane štitnjače koja uzrokuje kompresiju okolnih organa, te tumora štitnjače. Prikazana su tri oboljela djeteta kod kojih je primijenjena totalna tireoidektomija u svrhu liječenja bolesti štitnjače. Prva, osmogodišnja djevojčica koja je prije operativnog zahvata dvije godine medikamentozno liječena zbog hipertireoze uslijed Gravesove bolesti, druga, šesnaestogodišnjakinja kojoj je tijekom ultrazvučne obrade vratne limfadenopatije potvrđen papilarni karcinom štitnjače i treći, osmogodišnji dječak, nositelj mutacije na protoonkogenu RET, koja se klinički manifestira sindromom multiple endokrine neoplazije (MEN 2A). U redovitom praćenju pedijatra kod djeteta je primijećen porast kalcitonina u krvi, te je učinjena totalna tireoidektomija.

**Ključne riječi:** štitnjača, hipertireoza, papilarni karcinom, tireoidektomija, djeca

---

#### Summary

Thyroid disease is one of the most common endocrine disorders among children, although they are less common than among adults. Hormonal disorders such as hypothyroid and hyperthyroidism can lead to growth and developmental delays. In addition, thyroid tumors in children are more often malignant and have a greater tendency for locoregional spread and recurrence compared to adults. The approach to a child with thyroid disease is multidisciplinary in which pediatric endocrinologists provide conservative care and otolaryngologists perform surgical treatment. Surgical treatment is indicated in cases of drug resistant hyperthyroidism, enlarged thyroid gland that causes compression of surrounding organs and thyroid tumors. We present the cases of three pediatric patients who had undergone a total thyroidectomy. The first patient is an 8-year-old girl who received medical treatment for hyperthyroidism due to Graves' disease for two years prior to surgery. The second patient is a 16-year-old girl who was diagnosed with papillary carcinoma in the right thyroid lobe during an ultrasound scan. The third patient is an 8-year-old boy who is a carrier of the RET proto-oncogene mutation that manifests clinically as multiple endocrine neoplasia syndrome

---

\*Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić“ Sisak, Odjel za otorinolaringologiju i oralnu kirurgiju (Denis Dujmenović, dr.med.); KBC „Sestre milordnice“, Klinika za pedijatriju (izv.prof.dr.sc. Gordana Stipančić, dr.med., prim. Lavinia La Grasta Sabolić, dr.med.); Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, (izv.prof.dr.sc. Gordana Stipančić, dr.med., prof.dr.sc. Hrvoje Čupić, dr.med.); KBC „Sestre milosrdnice“, Klinički zavod za patologiju i citologiju Ljudevit Jarak (prof.dr.sc. Hrvoje Čupić, dr.med.); KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (izv.prof.dr.sc. Tomislav Baudoin, dr.med.); Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (izv.prof.dr.sc. Tomislav Baudoin, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / Corresponding address: Denis Dujmenović, dr.med., Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić“ Sisak, Odjel za otorinolaringologiju i oralnu kirurgiju E-mail: [dujmenovic.denis@gmail.com](mailto:dujmenovic.denis@gmail.com)

Primljeno/Received 2022-08-31; Ispravljeno/Revised 2023-02-02; Prihvaćeno/Accepted 2023-02-03

type 2A (MEN2A). During the regular pediatric follow-up, his laboratory results showed an increase in serum calcitonin levels. Despite normal ultrasound findings, we performed an elective total thyroidectomy on the patient due to the risk of developing medullary thyroid cancer later in life.

**Key words:** thyroid gland, hyperthyroidism, papillary carcinoma, thyroidectomy, children

Med Jad 2023;53(1)47-54

## Uvod

Bolesti štitnjače jedne su od najčešćih poremećaja endokrinih žlijezda u djece. U usporedbi s odraslim osobama, bolesti štitnjače rjeđe se pojavljuju u djece i imaju drugačiji tijek i odgovor na liječenje. Poremećaji hormona štitnjače u djece također uzrokuju zastoj u rastu i razvoju djece. Na evaluaciju i liječenje bolesti štitnjače u djece uvelike utječu smjernice za liječenje istih u odraslih, dok jasne smjernice za liječenje djece ne postoje. Stoga, liječenje pedijatrijskih bolesnika zahtijeva uvažavanje posebnih karakteristika tiroidne funkcije i disfunkcije u dječjoj i adolescentskoj dobi.<sup>1,2</sup> Zbog rijetke pojave u dječjoj dobi u liječenje je uključen multidisciplinarni tim. Najčešće indikacije za kirurško liječenje bolesti štitnjače, kao i u odraslih, uključuju medikamentozno nekontroliranu hipertireozu, uvećanu štitnjaču koja uzrokuje kompresiju okolnih organa, te tumore štitnjače. U neke djece postoji i potreba za elektivnom totalnom tireoidektomijom. Elektivno kirurško liječenje provodi se u nositelja mutacija gena, koje se klinički manifestiraju sindromima gdje se pojavljuju maligni tumori štitnjače. Elektivnim ili profilaktičkim liječenjem smanjuje se morbiditet djece koja su nositelji mutacije.<sup>3</sup>

Hipertireoza se pojavljuje u otprilike 1 na 5000 djece. Daleko najčešći uzrok hipertireoze u djece je Gravesova bolest - u gotovo 95% slučajeva. Gravesova bolest je uzrokovana autoantitijelima koja se vežu za tireotropinske receptore i stimuliraju rast štitnjače i pretjeranu produkciju hormona štitnjače. Kliničke manifestacije bolesti su difuzna struma i simptomi i znakovi uzrokovani hipertireozom. Distiroidna orbitopatija čest je znak ove bolesti u odraslih, dok se u djece pojavljuje rjeđe i u blažem obliku. Rjeđi su uzroci hipertireoze u djece autoimuni tireoiditis, de Quervainov tireoiditis, toksični čvor ili adenom, trauma te iradijacija.<sup>4-6</sup>

Prema nekim istraživanjima oko 1-2 % djece ima čvorove u štitnjači.<sup>8</sup> Učestalost se razlikuje ovisno o geografskom području. Prevalencija je jednaka u muške i ženske djece do dobi od 10 godina, a nakon te dobi u ženske djece je dvostruko veća učestalost.<sup>7,8</sup> Većina čvorova u djece su benigni, ali postotak malignih čvorova je oko 10-50%, ovisno o istraživanjima, te incidencija iznosi 1,14/100000.<sup>9</sup>

Štitnjača je u djece posebno osjetljiva na iradijaciju i sklona karcinogenezi. U usporedbi s odraslima, djeca oboljela od karcinoma štitnjače imaju češće limfne i udaljene metastaze u vrijeme postavljanja dijagnoze, te veći postotak recidiva nakon liječenja. Kao i kod odraslih, razlikujemo papilarni, folikularni, medularni karcinom štitnjače, te druge rjeđe maligne tumore.<sup>10</sup>

Većina karcinoma štitnjače u djece nastaje sporadično, no međutim, manji dio bolesnika imaju specifični rizik za razvoj karcinoma štitnjače poput izloženosti ionizirajućem zračenju ili genetske predispozicije. Genetska predispozicija razlikuje nekoliko sindroma u kojima se obiteljski javljaju karcinomi, te s druge strane nesindromsku povezanost.<sup>10</sup> Kod sindroma u kojima se redovito javljaju karcinomi štitnjače u obitelji, djeca bi trebala proći evaluaciju i praćenje. Neki od sindroma su adenomatozna polipoza kolona kod koje se javlja papilarni karcinom, sindromi PTEN hamartoma, DICER1 sindrom, Wernerov sindrom, sindrom multiple endokrine neoplazije tip 2 (MEN2) i familijarni medularni karcinom štitnjače (FMTC).<sup>10,11</sup>

## Prikazi bolesnika

### Prikaz prve bolesnice

Djevojčica stara 8 godina liječi se zbog hipertireoze uslijed Gravesove bolesti, od svoje šeste godine. Dijagnoza je tada potvrđena kliničkim statusom, nalazima hormona štitnjače, ultrazvučnim (UZV) nalazom i laboratorijskim nalazima autoantitijela. Od sedme godine života bolesnica se liječi u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice i praćena je od strane pedijatrijskog endokrinologa. U kliničkoj slici kod bolesnice je prisutna tahikardija, tremor ruku, egzoftalmus, uvećana štitnjača i auskultacijski prisutan šum nad štitnjačom. Iz heteroanamnestičkih podataka od majke saznaje se da je bolesnica često nemirna, ima poremećano spavanje, te loše spava. Na oftalmološkom pregledu utvrđen je uredan vid na oba oka, obostrano donji *scleral show* znak, uz uredan UZV orbite. Iz laboratorijskih nalaza izdvaja se povišena razina hormona štitnjače (fT4=36.2 pmol/L, T3 7.85 nmol/L), snižena razina tireotropnog hormona (TSH < 0.008 mIU/L), povišena razina

antitijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO>600 kIU/L), antitijela na tireoglobulin (anti-TG>4000 IU/L) i antitijela na TSH receptore (anti-TSHR>30 IU/L). Iz ultrazvučnog nalaza štitnjače izdvaja se simetrična štitnjača, nepravilnih kontura, uvećana za dob, ukupnog volumena oko 32.8 ccm, težine oko 36 g, u cijelosti inhomogeno prikazanog parenhima, lobulirana, pojačano vaskularizirana, bez fokalnih lezija. Bolesnica je liječena tireostatikom tiamazolom i kratkotrajno beta-blokatorom atenololom. U daljnjem praćenju kod bolesnice dolazi do poboljšanja u kliničkoj slici, te smanjenja volumena štitnjače na UZV pregledu, uz pojavu hipotireoze, pri čemu je u terapiju uvedena i hormonska nadomjesna terapija levotiroksinom. U laboratorijskim nalazima se prati daljnje povećanje autoantitijela u serumu, te se s obzirom na izrazito visoku razinu antitijela ne očekuje remisija bolesti uz tireostatsku terapiju. Bolesnica je upućena na Kliniku za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC Sestre milosrdnice. U ovom slučaju odlučili smo se za kirurško liječenje u vidu totalne tireoidektomije. U općoj anesteziji bolesnici je učinjena totalna tireoidektomija uz poštivanje pravila tireoidne kirurgije – prikaza i očuvanja doštitnih žlijezda i povratnih laringealnih živaca, te egzaktne hemostaze (Slika 1).



Slika 1. Uvećana štitnjača nakon tireoidektomije (29.12.2021.)

Figure 1 Enlarged thyroid gland after thyroidectomy (29.12.2021)

Patohistološki nalaz govorio je u prilog limfomatozne strume, a iz nalaza se izdvaja da je parenhim štitnjače građen od malih, atrofičnih,

razorenih folikula ispunjenih oskudnim koloidom, a intersticijsko vezivno tkivo prožeto obilnim limfoidnim filtratom limfocita i plazma stanica unutar kojeg se nalaze sekundarni folikuli s izrazitim germinativnim centrima. Zbog asimptomatske paratireoprivne hipokalcemije bolesnica je liječena supstitucijskom terapijom kalcijevim karbonatom i kalcitriolom, te hormonskom nadomjesnom terapijom levotiroksinom. Četiri mjeseca nakon operativnog liječenja bolesnica je u praćenju pedijatrijskog endokrinologa, te je bez simptoma i znakova hipertireoze, u laboratorijskim nalazima prate se hormoni štitnjače unutar referentnih vrijednosti, a zbog hipokalcemije trenutno je na supstitucijskoj terapiji.

#### *Prikaz druge bolesnice*

Djevojka stara 15 godina upućena je na pregled endokrinologa s nalazom ultrazvuka vrata na kojem je opisan čvor u desnom režnju štitnjače. Bolesnica je ranije preboljela limfadenitis vrata, te je liječena antibiotikom, a prilikom dijagnostičke obrade u vidu ultrazvučnog pregleda vrata uočen je čvor unutar desnog režnja štitnjače. Iz obiteljske anamneze kod bolesnice valja istaknuti da je baka s majčine strane liječena zbog karcinoma štitnjače. Ponovljeni UZV štitnjače opisao je u desnom režnju štitnjače prema istmusu, hiperehogeni čvor ograničen hipoehogenim rubom dimenzija 0.8x0.6x0.9 cm i inhomogenu strukturu parenhima štitnjače. Učinjeni laboratorijski nalazi hormona štitnjače ukazivali su na hipotireozu (TSH=20.352 mIU/L, T3=1.77 nmol/L, fT4=8.8 pmol/L), a nalazi antitijela (anti-TPO=305.4 kIU/L, anti-TG=23.8 IU/L) na kronični limfocitni tireoiditis. U terapiju je bolesnici uveden levotiroksin i učinjena punkcija čvora u desnom režnju štitnjače, uz citološku analizu punktata. U citološkom nalazu opisane su brojne pločaste, sincicijalne i acinarne nakupine atipičnih epitelnih stanica koje upućuju na papilarni karcinom. Kod bolesnice smo se odlučili za kirurško liječenje. U općoj anesteziji najprije je učinjena desnostrana lobektomija štitnjače, a uzorak desnog režnja poslan je na intraoperativnu patohistološku analizu (Slika 2). Nalaz analize potvrdio je dijagnozu papilarnog karcinoma unutar desnog režnja štitnjače, te je zahvat nastavljen i učinjena je totalna tireoidektomija. Patohistološki nalaz govorio je u prilog papilarnog karcinoma štitnjače u desnom režnju, promjera 0.6 cm, a histološki je građen od pretežno folikularnih formacija obloženih atipičnim tireocitima čije jezgre pokazuju fenomen brušenog stakla, uz nalaz preklapanja nuklearnih brazdi, te pseudoinkluzija. Opisani tumor se ne širi izvan parenhima štitne

žlijezde, i odgovara papilarnom karcinomu štitnjače, folikularnom podtipu, prema osmom izdanju UICC TNM klasifikacije, stadija pT1. Preostali parenhim pokazuje promjene u sklopu limfocitne strume. Postoperativno se kod bolesnice pratila prolazna pareza lijeve glasnice, te je na kontrolnom pregledu tri mjeseca nakon operativnog zahvata uočen oporavak pareze glasnice, te uredna pomičnost obiju glasnica. U kontrolnom postoperativnom praćenju bolesnica je pregledana od strane specijalista nuklearne medicine. Na postoperativnom UZV-u vrata ne uočava se znakova recidiva bolesti, vrijednost tumorskog biljega tireoglobulina je vrlo niska, uz negativna antitireoglobulinska protutijela.



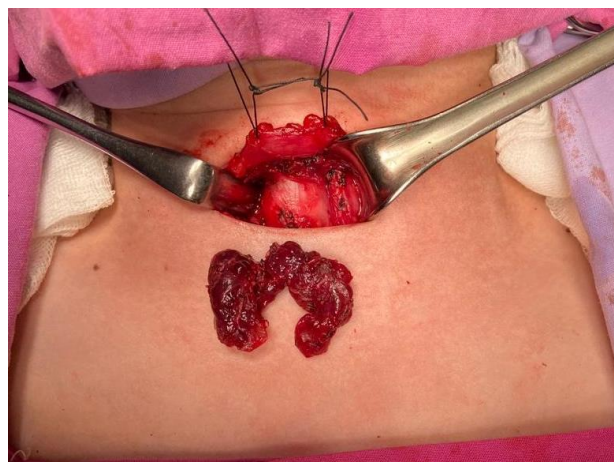
Slika 2. Intraoperativni pogled nakon desnostrane lobektomije. Istmus štitnjače je pridržan hvataljkom (13.02.2022.)

*Figure 2 Intraoperative view after right sided lobectomy, the thyroid isthmus is held with a clamp (13.02.2022)*

#### *Prikaz trećeg bolesnika*

Dječak star 8 godina upućen je na pregled otorinolaringologa radi mišljenja o elektivnoj totalnoj tireoidektomiji. Radi se o zdravom dječaku čiji otac ima potvrđenu gensku mutaciju na kodonu 790 protoonkogeneta RET, koja se klinički manifestira kao MEN 2A sindrom. Prvotno je bolest potvrđena u očeve sestre oboljele od medularnog karcinoma štitnjače. Bolesnikov otac je tireoidektomiran, ali nije

utvrđen karcinom štitnjače. U dječaka je učinjena genetska analiza protoonkogeneta RET, te je potvrđena točkasta mutacija na eksonu 13, kodonu 790 u kojoj je aminokiselina leucin zamijenjena fenilalaninom (TTG-TTT). Ultrazvučnim pregledom štitnjače prikaže se mala štitnjača ukupnog volumena oko 2.9 ccm, težine oko 3,2 g, blago difuzno izmijenjenog parenhima s nekoliko koloidnih cista, bez suspektih čvorova. U laboratorijskim nalazima hormoni štitnjače bili su unutar referentnog raspona, uz negativna autoantitijela. Redovito je kontrolirana razina tumorskih markera kalcitonina i karcinoembrijskog antigena (CEA), te je tijekom praćenja došlo do porasta razine kalcitonina u serumu (15.11 ng/L) iznad referentnih vrijednosti (8.31 – 14.3 ng/L), uz urednu razinu CEA. S obzirom na tendenciju porasta kalcitonina, unatoč tome što se radiološki nisu uočili suspekti čvorovi u štitnjači, kod dječaka smo se odlučili za profilaktičku elektivnu totalnu tireoidektomiju zbog rizika za razvoj medularnog karcinoma štitnjače. U preoperativnoj obradi učinjen je i probir na feokromocitom koji se u navedenom sindromu također pojavljuje. Nalaz metanefrina i normetanefrina u urinu bio je negativan. Bolesniku je u općoj anesteziji učinjena totalna tireoidektomija i uzorak štitnjače poslan na redovnu patohistološku analizu (Slika 3). Histološki nalaz pokazao je smeđi parenhim štitnjače i tkivo štitnjače građeno do različito širokih folikula koji su ispunjeni koloidom i obloženi kubičnim tireocitima, bez prisutnosti medularnog karcinoma. Četiri mjeseca nakon zahvata bolesnik je na hormonskoj nadomjesnoj terapiji levotiroksinom i bez tegoba.



Slika 3. Intraoperativni pogled nakon totalne tireoidektomije (29.03.2022.)

*Figure 3 Intraoperative view after total thyroidectomy (29.03.2022)*

## Rasprava

U liječenju Gravesove bolesti u djece i adolescenata primjenjuju se tireostatski lijekovi, radioaktivni jod, te kirurško liječenje u vidu totalne tireoidektomije. Većina pedijatrijskih endokrinologa preporučuje terapiju tireostatikom kao prvi modalitet liječenja. U liječenju se najčešće upotrebljava tiamazol (metimazol). Kod neke djece upotrebljava se i propiltiouracil koji uzrokuje češće i teže nuspojave, pa se zbog toga nalazi u drugoj liniji terapije. Cilj je ove terapije je postići remisiju bolesti i eutiroidno stanje, kako bi se navedena terapija mogla prekinuti.<sup>5,12</sup> Remisija Gravesove bolesti definira se kao eutiroidno stanje u trajanju od jedne godine nakon prekida uzimanja tireostatske terapije.<sup>13</sup> Postotak remisije varira između 25-65% u različitim istraživanjima. U djece je razdoblje uzimanja tireostatske terapije obično produljeno i do 10 godina. Jednom kada dođe do remisije bolesti u 3-47% bolesnika dolazi do relapsa. Ablacija radioaktivnim jodom (I-131) efikasan je modalitet liječenja i dovodi do izlječenja bolesti i stanja hipotireoze, te potrebe za hormonskom nadomjesnom terapijom. Primjenjuje se kao drugi modalitet liječenja u djece koja imaju recidivirajuću hipertireozu nakon dugotrajne medikamentozne terapije i potrebno je definitivno izlječenje te u djece s teškim nuspojavama na medikamentoznu terapiju.<sup>5</sup> Terapija radioaktivnim jodom rezervirana je za djecu stariju od 10 godina, a može se upotrebljavati i u djece između 5 i 10 godina u smanjenoj dozi. U djece mlađe od 5 godina postoji rizik od razvoja karcinoma štitnjače nakon zračenja zbog osjetljivosti štitnjače na isto, te se stoga u toj dobi ne preporučuje taj modalitet liječenja.<sup>5,14</sup> Kirurško liječenje također je često rezervirano za djecu kao drugi modalitet liječenja, te se preporučuje i u djece mlađe od 5 godina. Osobito je korisna vrsta terapije u djece s uvećanom štitnjačom. Metoda izbora je totalna ili gotovo totalna (*near-total*) tireoidektomija.<sup>5</sup> Komplikacije kirurškog liječenja u djece slične su onima u odraslih. Prolazna hipokalcemija javlja se u 10 – 30 % djece, a trajna u 1 – 2 %. Ozljeda povratnog laringealnog živca događa se u otprilike 1% slučajeva, a postoperativno krvarenje u njih oko 4%.<sup>3</sup> Bez obzira na modalitet liječenja, svi bolesnici zahtijevaju doživotno praćenje.<sup>5</sup>

Karcinomi su u djece rijetka bolest, iako ukupna incidencija karcinoma sporo raste unazad nekoliko desetljeća. Većina čvorova u štitnjači u djece su benigni. Postoji značajan napredak u liječenju karcinoma u djece, pa tako i karcinoma štitnjače.<sup>15</sup> Shodno tome, godine 2015. Američko

društvo za štitnjaču (*American Thyroid Association, ATA*) objavilo je smjernice za liječenje čvorova u štitnjači i diferenciranih karcinoma štitnjače u djece i adolescenata. U preoperativnoj obradi potrebno je učiniti kompletan ultrazvučni pregled vrata. U neke djece potrebno je učiniti kompjuteriziranu tomografiju (CT) ili magnetsku rezonanciju (MR) radi procjene invazije aerodigestivnog trakta, te scintigrafiju štitnjače ukoliko je kod bolesnika prisutna supresija TSH. Preporučuje se da kirurško liječenje provodi kirurg s iskustvom u zahvatima na endokrinim žlijezdama i u pedijatrijskoj populaciji u većim centrima koji pružaju potpunu pedijatrijsku skrb. Za bolesnike oboljele od papilarnog ili folikularnog karcinoma štitnjače preporučeni zahvat je totalna tireoidektomija zbog povećane incidencije bilateralne i multifokalne bolesti.<sup>16</sup> U bolesnika s malim unilateralnim tumorom ograničenim na štitnjaču moguće je učiniti i gotovo totalnu tireoidektomiju s ciljem minimalizacije mogućnosti komplikacija kirurškog zahvata.<sup>17</sup> Disekciju centralne regije vrata potrebno je učiniti u slučaju klinički dokazanih metastatskih limfnih čvorova. Ponekad je potrebno učiniti i elektivnu disekciju centralne regije u slučaju ekstratireoidne invazije ili suspektne lokoregionalne metastaze. Disekciju lateralnih regija vrata potrebno je učiniti u slučaju klinički i citološki dokazanih metastaza, tj. nije preporučena elektivna disekcija.<sup>18,19</sup> Ablacija radioaktivnim jodom provodi se postoperativno u djece kod koje postoje veće metastaze u limfne čvorove centralne regije vrata i metastaze u limfne čvorove lateralnih regija vrata.<sup>10</sup> Unatoč tome što se djeca inicijalno prezentiraju češće od odraslih s proširenom tumorskom bolešću, imaju bolju prognozu i više stope preživljenja od odraslih, čak i u slučajevima udaljenih metastaza i recidiva bolesti. Stope recidiva variraju između 10 i 35%, no tek 2.5% bolesnika umire od bolesti.<sup>20</sup> Opisani 30-godišnji specifični mortalitet bolesnika liječenih od papilarnog karcinoma u dječjoj dobi je 1.1%.<sup>21</sup>

Medularni karcinom štitnjače pojavljuje se u 1 – 2% svih karcinoma štitnjače u odraslih i u oko 4% svih karcinoma štitnjače u djece, te ima lošiju prognozu i niže stope preživljenja u odnosu na diferencirane karcinome štitnjače.<sup>10</sup> Češće metastazira u limfne čvorove i daje udaljene metastaze u mozak, pluća, kosti, jetru i druge organe. Sindrom multiple endokrine neoplazije pojavljuje se u tri tipa, MEN 1, MEN 2A i MEN2B. MEN 2A i MEN 2B karakterizirani su pojavom medularnog karcinoma štitnjače. MEN 2A sindrom pojavljuje se s incidencijom od 1/1973500 osoba. Uzrokovan je mutacijom RET protoonkogen, a u kliničkoj slici

kod oboljelih razvijaju se medularni karcinom štitnjače, feokromocitom i hiperplazija paratireoidne žlijezde. Prema sadašnjim smjernicama svako dijete čiji roditelj nosi mutaciju trebalo bi biti podvrgnuto genskoj analizi kako bi se utvrdilo je li nositelj RET mutacije i o kojem tipu mutacije se radi. S obzirom na to da se u gotovo svih bolesnika koji su nositelji mutacije pojavljuje medularni karcinom štitnjače, postoji preporuka da se provede profilaktička tireoidektomija prije pojave karcinoma. Stanice medularnog karcinoma secerniraju u krv i određene proteine koji nam služe kao markeri tumorske bolesti, od kojih su najpouzdaniji kalcitonin i CEA. U slučaju porasta tumorskih markera ponekad se odlučujemo na raniji zahvat i u odsustvu klinički verificiranog tumora. Utvrđeno je da pojedine vrste mutacije RET protoonkogenima imaju lošiju prognozu, te da se kod bolesnika s tim mutacijama ranije pojavljuje karcinom. Stoga, postoje tri razine rizika za razvoj medularnog karcinoma. U prvu skupinu najvećeg rizika spadaju bolesnici s mutacijom na kodonu 918 kromosoma 10q11.2, kod kojih bi se profilaktička totalna tireoidektomija trebala učiniti u prvoj godini života, po mogućnosti u prvim mjesecima života, zbog utvrđene pojave metastatskog medularnog karcinomu već u toj ranoj dobi. U drugu skupinu visokog rizika spadaju bolesnici s mutacijom gena na kodonu 883 ili 634, te bi se kod njih tireoidektomija trebala učiniti u dobi od 5 godina ili ranije, uzimajući u obzir razinu kalcitonina u serumu. U treću skupinu spadaju djeca s mutacijama na kodonu 533, 609, 611, 618, 620, 630, 631, 666, 768, 790, 804, 891 ili 912. U toj skupini djece profilaktička tireoidektomija preporučuje se izvesti u slučaju kada razina kalcitonina kao tumorskog markera u serumu raste ili u slučaju kada se roditelji djeteta odluče na zahvat radi izbjegavanja čestih i dugotrajnih kontrolnih pregleda i reevaluacija. Profilaktička totalna tireoidektomija značajno smanjuje morbiditet i mortalitet djece nositelja mutacije, a u pojedine djece podvrgnute profilaktičkoj tireoidektomiji histološki nalaz je pokazao prisutnost tumorske bolesti koja klinički nije bila vidljiva.<sup>10,22</sup>

Kirurški zahvati na štitnjači u djece su rijetki, ali se njihova važnost povećava s evidentnim porastom bolesti štitnjače u djece. Preporučljivo je da zahvate izvode kirurzi iskusni u polju tireoidne i dječje kirurgije u centrima koji pružaju sveobuhvatnu skrb za oboljelu djecu. Uspješnim kirurškim liječenjem, uz dodatno onkološko, endokrinološko i drugo liječenje, smanjuje se morbiditet i mortalitet oboljele djece i doprinosi boljoj prognozi bolesti štitnjače u djece u usporedbi s odraslima.

## Literatura

1. Ledbetter DJ. Thyroid surgery in children. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23:60–5.
2. Dimachkieh AL, Kazahaya K, Chelius DC. Assessment and Management of Thyroid Disease in Children. *Otolaryngol Clin North Am.* 2019;52:957–67.
3. Baumgarten HD, Bauer AJ, Isaza A, Mostoufi-Moab S, Kazahaya K, Adzick NS. Surgical management of pediatric thyroid disease: Complication rates after thyroidectomy at the Children's Hospital of Philadelphia high-volume Pediatric Thyroid Center. *J Pediatr Surg.* 2019;54:1969–75.
4. LaFranchi S. Clinical manifestations and diagnosis of Graves disease in children and adolescents. 2022 Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-graves-disease-in-children-and-adolescents> Datum pristupa: 17.08.2022.
5. LaFranchi S. Treatment and prognosis of Graves disease in children and adolescents. 2022 Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-graves-disease-in-children-and-adolescents> Datum pristupa: 17.08.2022.
6. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:358–63.
7. Shimura H, Sobue T, Takahashi H. et al. Findings of Thyroid Ultrasound Examination Within 3 Years After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:861–9.
8. Baez JC, Zurakowski D, Vargas SO, Lee EY. Incidental Thyroid Nodules Detected on Thoracic Contrast-Enhanced CT in the Pediatric Population: Prevalence and Outcomes. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(3):W360–5.
9. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr.* 2014;164:1481–5.
10. Wassner AJ. Thyroid nodules and cancer in children. 2022 Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/thyroid-nodules-and-cancer-in-children> Datum pristupa 17.08.2022.
11. Graves CE, Gosnell JE. Medullary Thyroid Carcinoma in Children. *Semin Pediatr Surg* 2020;29:150921
12. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The Management of Graves' Disease in Children, with Special Emphasis on Radioiodine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3767–76.
13. Barrio R, López-Capapé M, Martínez-Badás I, Carrillo A, Moreno JC, Alonso M. Graves' disease in children and adolescents: Response to long-term treatment. *Acta Paediatr.* 2005;94:1583–9.
14. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of

- Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343–421.
15. Smith MA, Seibel NL, Altekrose SF et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol.* 2010;28:2625–34.
  16. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015;25:716–59.
  17. Spinelli C, Strambi S, Rossi L et al. Surgical management of papillary thyroid carcinoma in childhood and adolescence: an Italian multicenter study on 250 patients. *J Endocrinol Invest* 2016;39:1055–9.
  18. Machens A, Elwerr M, Thanh PN, Lorenz K, Schneider R, Dralle H. Impact of central node dissection on postoperative morbidity in pediatric patients with suspected or proven thyroid cancer. *Surgery.* 2016;160:484–92.
  19. Kim J, Sun Z, Adam MA et al. Predictors of nodal metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer. *J Pediatr Surg* 2017;52:120–3.
  20. Dermody S, Walls A, Harley EH. Pediatric thyroid cancer: An update from the SEER database 2007-2012. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;89:121–6.
  21. Hay ID, Johnson TR, Kaggal S et al. Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) in Children and Adults: Comparison of Initial Presentation and Long-Term Postoperative Outcome in 4432 Patients Consecutively Treated at the Mayo Clinic During Eight Decades (1936–2015). *World J Surg* 2018;42:329–42.
  22. Wells SA, Asa SL, Dralle H et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25:567–610.



## Infrequent case of cavum septi pellucidi empyema and principles of neurosurgical management: case report and literature review

*Rijetki slučaj empijema cavum septi pellucidi i principi neurokirurškog zbrinjavanja: prikaz slučaja s pregledom literature*

Alma Efendić, Hakija Bečulić, Rasim Skomorac, Aldin Jusić, Edin Selimović, Emir Begagić, Fatima Juković - Bihorac\*

---

### Summary

**Aim:** To present a very rare case of empyema cavuma septi pellucidi.

**Case report:** A 5-year-old male child was admitted to the Department of Infectious Diseases Cantonal Hospital Zenica because of fever (38.30°C), headache and vomiting. The patient developed intracranial hypertension as a result of a compressive purulent collection formed due to meningitis between the laminae of the septum pellucidum with consequent intracranial hypertension.

**Conclusion:** The decision regarding the modality of treatment was not easy. We considered that empyema evacuation using the transcalsalinterhemispheric approach allows the complete removal of purulent collection and the placement of drainage, which allows additional emptying of the empyema cavity and prevents empyema recurrence. Empyema evacuation with drainage and antibiotic therapy have shown beneficial results.

**Key words:** purulent content, septum pellucidum, neurosurgery

---

### Sažetak

Septum pelucidum je tanka, dvoslojna pregrada situirana između korpuska lozuma i forniksa. Najčešća anatomska varijacija je perzistentan kavum septi pelucidi. Nakupljanje gnojnog sadržaja između lamina septum peluciduma je vrlo rijetko. Opisano je samo nekoliko slučajeva u literaturi. Prezentirali smo zanimljiv slučaj djeteta koje je razvilo intrakranijalnu hipertenziju kao rezultat kompresije gnojne kolekcije između lamina septum peluciduma, a koja je nastala kao komplikacija meningitisa. Evakuacija empijema i antibiotska terapija dali su dobre rezultate.

**Ključne riječi:** gnojni sadržaj, septum pelucidum, operacija

*Med Jad 2023;53(1):55-60*

### Introduction

The septum pellucidum is a thin two-layered septum situated between the corpus callosum and the

fornix. It consists of glial cells, scattered neurons and fibers.<sup>1</sup> The ventricular surface of the septum is covered with ependyma. The septum pellucidum is connected with the hippocampus and hypothalamus,

---

\*Canton hospital Zenica, Department of radiology, Zenica, Bosnia and Herzegovina (Prof. Alma Efendić, MD, PhD); Canton hospital Zenica, Department of neurosurgery, Zenica, Bosnia and Herzegovina (Assist. Prof. Hakija Bečulić, MD, PhD; Prof. Rasim Skomorac, MD, PhD; Aldin Jusić, MD); Faculty of medicine Zenica, University of Zenica, Bosnia and Herzegovina ( Prof. Edin Selimović, MD, PhD); Canton hospital Zenica, Department of pathology, Zenica, Bosnia and Herzegovina ( Fatima Juković – Bihorac, MD)

Corresponding author/Autor za dopisivanje: Emir Begagić, Faculty of medicine Zenica, University of Zenica, Travnička 1, 72 000 Zenica, Bosnia and Herzegovina E-mail: [begagicem@gmail.com](mailto:begagicem@gmail.com)

Received/Primitljeno 2023-03-01; Revised/Ispravljeno 2023-03-29; Accepted/Prihvaćeno 2023-04-04

but its function is not completely clear. It is subject to anatomical variations.<sup>1,2</sup> According to various studies, the incidence of cavum septipellucidi ranges from 0.7% to 37%.<sup>3</sup> Inflammatory process and accumulation of purulent content between the lamina septum pellucidum is very rare. Only a few cases have been described in the literature.<sup>4</sup>

The following is an interesting case of a child who developed intracranial hypertension as a result of a compressive purulent collection between the laminae of the septum pellucidum formed due to meningitis.

### Case report

A 5-year-old male child was admitted to the Department of Infectious Diseases Cantonal Hospital Zenica because of fever (38.3°C), headache and vomiting. The symptoms had started three days prior to admission. His neck was stiff, Kernig's sign was positive, but there was no neurological deficit. Laboratory tests showed inflammation: WBC  $17.35 \times 10^9/L$ ; RBC  $3.70 \times 10^{12}/L$ ; Hgb 93.6 g/dL; Hct 0.30 L/L; MCV 80.3 fL; MCH 25.3 pg; MCHC 31.5 g/dL; RDW 11.2%CV; PLT  $320 \times 10^9/L$ ; MPV 5.9 fL; Glucose 4.7 mmol/L; Urea 2.8 mmol/L; Creatinine 22  $\mu\text{mol}/L$ ; AST 31 U/L; ALT 18 U/L; fibrinogen 6.79 g/L; CRP 0.090 g/L. The analysis of the sampled cloudy cerebrospinal fluid (CSF) showed 850 white cells (63% neutrophils), protein concentration 0.5 g/L, and the level of glucose 3.1 mmol/L. The bacteriological analyses of CSF, haemoculture and urinculture were negative. Other diagnostic tests were normal. Due to clinical considerations of acute meningitis, the patient was treated with broad spectrum antibiotics and antiedematous therapy. The patient had history of previously diagnosed CSP (Figure 1).

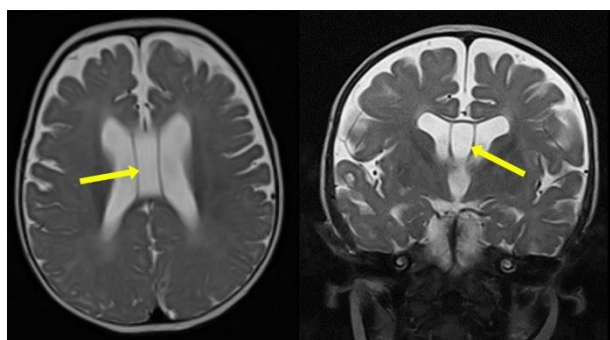


Figure 1 MRI (T2 axial and coronal scans): persistent cavum septipellucidi (yellow arrow); four years before the onset of empyema (Department of Radiology Cantonal Hospital Zenica)

Slika 1. MRI (T2 aksijalni i koronalni presjeci): perzistentni kavu septipellucidi (žuta strelica);

četiri godine prije pojave empijema (Odjel za radiologiju Kantonalne bolnice Zenica)

During hospitalization the patient showed subjective improvement with an occasional increase in body temperature. Control laboratory findings have shown improvement: WBC  $12.94 \times 10^9/L$  (Ne 0.59; Ly 0.31); RBC  $4.14 \times 10^{12}/L$ ; Hgb 106.2 g/dL; Hct 0.34 L/L; MCV 81.6 fL; MCH 25.7 pg; MCHC 31.5 g/dL; RDW 12.2%CV; PLT  $547 \times 10^9/L$ ; MPV 4.6 fL; Glucose 6.9 mmol/L; AST 19 U/L; ALT 7 U/L; CRP 54.70 g/L; Na 129 mmol/L, K 5.5 mmol/L, Cl 93 mmol/L. The CSF was clear and contained 41 white cells/ $\text{mm}^3$  with protein concentration 0.8 g/L.

On the twenty-first day of hospitalization, the condition worsened due to the development of severe headache, vomiting and gradual loss of consciousness. An emergency magnetic resonance imaging scan (Siemens Magnetom Avanto 1.5 T, Erlangen, Germany) was performed which showed a massive interhemispheric cystic collection in the area of the septum pellucidum with consequent obstruction of CSF flow (Figure 2).

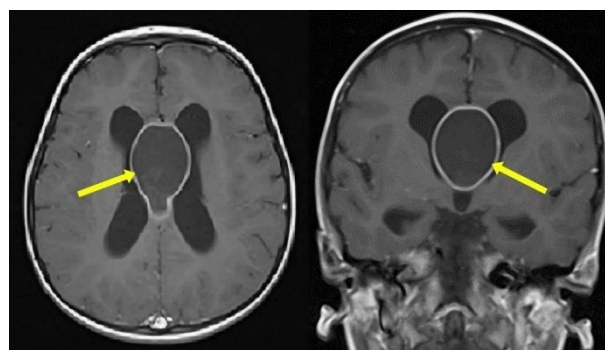


Figure 2 MRI (T2 axial and coronal scans): massive interhemispheric cystic collection (yellow arrow) in the area of the septum pellucidum with consequent obstruction of CSF flow (Department of Radiology Cantonal Hospital Zenica)

Slika 2. MRI (T2 aksijalni i koronalni presjeci): masivna interhemisferična cistična nakupina (žuta strelica) u području septum peluciduma s posljedičnom opstrukcijom cerebrospinalnog protoka (Odjel radiologije Kantonalne bolnice Zenica)

The neurosurgeon indicated emergency microsurgery to remove the pus collection and place drainage. An anterior interhemispheric approach with craniotomy (4×4cm) above the superior sagittal sinus was performed, predominantly right. The dura incision provided an interhemispheric approach, between the falx and the right hemisphere to the corpus callosum. Pericalous arteries were slightly

dissected and a callosotomy was performed to show the empyema capsule. After incision of the capsule and removal of the yellowish - thick collection, the cyst cavity was washed with antibiotic solution, and then a silicone drain was placed (Figure 3).

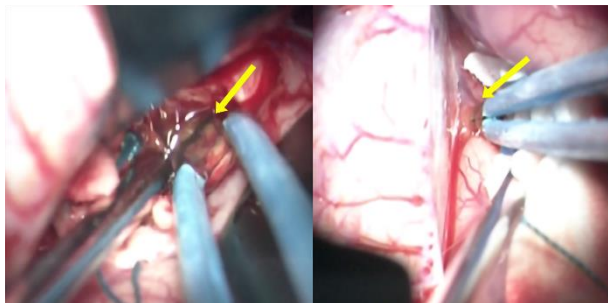


Figure 3 Microsurgically evacuation of CSP empyema using anterior interhemispheric transcalsal approach (yellow arrow) (Department of Neurosurgery Cantonal Hospital Zenica)

*Slika 3. Mikrokirurška evakuacija CSP empijema prednjim interhemisferičnim transkaloznim putem žuta (strelica) (Odjel neurokirurgije Kantonalne bolnice Zenica)*

Hemostasis is revised, and the dura was sutured directly. The bone flap was fixed with sutures and wound was sutured by layers. The patient was transferred to the Intensive Care Unit (ICU) for postoperative treatment. The patient has shown improvement. The following day, we performed a control Computed Tomography of the brain which showed a correct postoperative finding (Figure 4).



Figure 4 CT (axial non contrast scan) shows a correct postoperative finding with adequate catheter position (yellow arrow). There is an air collection due to the craniotomy on the right frontal area (Department of Radiology Cantonal Hospital Zenica)

*Slika 4. CT (aksijalni nekontrastni presjek) pokazuje uredan postoperativni nalaz s adekvatnom pozicijom katetera (žuta strelica). Prisutna je kolekcija zraka zbog kraniotomije u desnom frontalnom području (Odjel za radiologiju Kantonalne bolnice Zenica)*

The patient was transferred to the Department of Pediatrics Cantonal Hospital Zenica, and supervised by a neurosurgeon, pediatrician and infectologist. He was treated intravenous with monotherapy of meropenem (3 grams per day) for five weeks. The drain was removed on the 5th day of surgery. The control laboratory findings were correct, and patient was discharged 11 days after surgery. At the control neurosurgical examination the patient had completely normal neurological findings, as well as MRI (Figure 5).

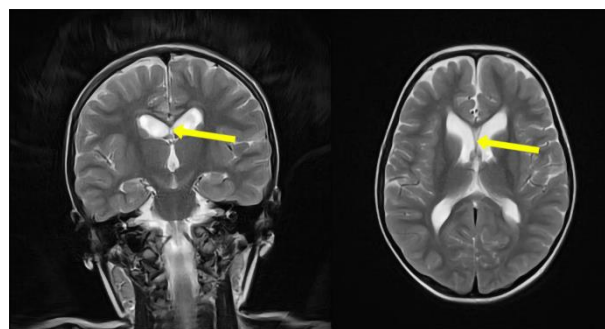


Figure 5 MRI (T2 axial and coronal scans): correct MRI without presence of CSP or empyema (yellow arrow). (Department of Radiology Cantonal Hospital Zenica)

*Slika 5. MRI (T2 aksijalni i koronalni presjeci): uredan MRI nalaz bez prisustva CSP i empijema (žuta strelica) (Odjel radiologije Kantonalne bolnice Zenica).*

## Discussion

The septum pellucidum is a thin two-layered membrane which separates the two lateral ventricles.<sup>1</sup> During the embryonic development three cavities had development between the lateral ventricles. They gradually involuted by the end of the second year of postnatal life.<sup>2</sup> In some cases cavities remain persistent and cavum septipellucidum (CSP), cavum vergae (CV) and cavum veliinterpositi (CVI) are formed. CSP is part of a normal development. It can be found in all fetuses at 36 weeks gestation and persists in 36% of full-term infants, only 6% of them persist after the six month of life.<sup>2,3</sup> CSP usually does not cause symptoms and it is an accidental finding. CSP communicates with the lateral and third ventricles. It is filled with CSF.<sup>1,3</sup>

Empyema of CSP is a very rare clinical condition. Only few cases have been described in the literature.<sup>4,5</sup> In the described cases, empyema CSP is a complication of meningitis and ventriculitis.<sup>4-7</sup>

The medication therapy of cerebral empyema includes antibiotic therapy.<sup>6,7</sup> In cases of intracranial hypertension and worsening of neurological status, surgical evacuation of empyema is indicated.<sup>5-7</sup>

Looking at the case reports so far (table 1), it can be seen that empyema occurred more often in the male population. The cause, according to López-Pérez et al.,<sup>8</sup> Mokgokong<sup>9</sup> and Abe et al.,<sup>10</sup> was head trauma. Li et al.<sup>6</sup> describes the development of empyema in preterm infants, while Saryyeva et al.<sup>11</sup> and Rotman et al.<sup>12</sup> mention previous sinusitis as a possible cause. In this case, empyema of CSP was formed due to meningitis or ventriculitis. The persistent CSP which was diagnosed earlier contributed to the development of empyema. The infection

spread through the CSF to the persistent CSP and led to the formation of a purulent collection. Antibiotic therapy enabled the treatment of meningitis and slowed down the clinical course of the disease causing the manifestation of empyema 21 days after hospitalization.

Previous experience showed the diversity of bacterial agents: *Streptococcus pneumoniae*,<sup>9,10,12</sup> *Staphylococcus epidermidis*,<sup>11</sup> *Acinetobacter baumannii*,<sup>8</sup> *Proteus mirabilis*<sup>6</sup> and *Klebsiella pneumoniae*.<sup>12</sup>

Tabele 1 Summary of literature review / Tablica 1. Sažetak pregleda literature

References Reference	Patient information Informacije o bolesniku			Cause Uzrok	Bacterial cause Bakterijski uzročnik	Hydrocephalus Hidrocefalus	Treatment Liječenje		Outcome Ishod
	Age Dob	Sex Spol	Anamnestic data Anamnestički podaci				Antibiotics Antibiotici	Surgical Kirurgija	
López-Pérez et al. (8)	37y	M	Head injury with multiple fractures, subarachnoid hemorrhage and pneumocephalus <i>Povreda glave s višestrukim prijelomima, subarahnoidalnim krvarenjem i pneumocefalusom.</i>	Posttraumatic meningitis <i>Posttraumatski meningitis</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	No <i>Ne</i>	imipenem and colimycin <i>imipenem i kolimicin</i>	Stereotaxic puncture and drainage <i>Stereotaksijska punkcija i drenaža</i>	Lumbar puncture showed normalisation of inflammatory markers, full recovery <i>Lumbalna punkcija pokazala normalizaciju upalnih markera, potpuni oporavak.</i>
Mokgokong S. (9)	20y	M	Head injury (3 years earlier) <i>Povreda glave (3 godine ranije)</i>	Bacterial meningitis <i>Bakterijski meningitis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Yes <i>Da</i>	penicillin G, chloramphenicol & metronidazole <i>penicillin G, kloramfenikol i metronidazol</i>	Interhemispheric transcallosal approach, aspiration and drainage. <i>Interhemisferični transkalozni pristup, aspiracija i drenaža</i>	CT conformed CSP reduction, without neurological deficiency <i>CT potvrda redukcije CSP, bez neuroloških ispada</i>
Abe et al. (10)	60y	M	Head injury (4 days earlier) <i>Povreda glave (4 dana ranije)</i>	Posttraumatic meningitis <i>Posttraumatski meningitis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Yes <i>Da</i>	unknown <i>nepoznato</i>	Stereotactic puncture and aspiration of pus. <i>Stereotaksijska punkcija aspiracija gnoja</i>	CT conformed CSP reduction <i>CT potvrda redukcije CSP</i>

References <i>Reference</i>	Patient information <i>Informacije o bolesniku</i>			Cause <i>Uzrok</i>	Bacterial cause <i>Bakterijski uzročnik</i>	Hydrocephalus <i>Hidrocefalus</i>	Treatment <i>Liječenje</i>		Outcome <i>Ishod</i>
	Age <i>Dob</i>	Sex <i>Spol</i>	Anamnestic data <i>Anamnestički podaci</i>				Antibiotics <i>Antibiotici</i>	Surgical <i>Kirurgija</i>	
Li et al. (6)	1m	M	Premature birth and respiratory distress <i>Prijevremeni porod i respiratorni distres</i>	Bacterial meningitis <i>Bakterijski meningitis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	Yes <i>Da</i>	ampicillin and cefotaxime <i>ampicilin i cefotaksim</i>	No <i>Ne</i>	Ultrasonography showed CSP reduction <i>Ultrazvuk pokazao CSP redukciju</i>
Saryyeva et al. (11)	38y	F	Sinusitis (sphenoid sinus) <i>Sinusitis (sfenoidalni sinus)</i>	Suspected meningitis <i>Sumnjana meningitis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis &amp; Streptococcus pneumoniae</i>	Yes <i>Da</i>	lindamycin and ceftriaxone <i>lindamicin i ceftriakson</i>	Stereotaxic puncture and drainage. <i>Stereotaksijska punkcija i drenaža</i>	3 days after puncture MRI showed resolution of empyema <i>Tri dana nakon punkcije MRI pokazao rezoluciju empijema</i>
Rotman et al. (12)	51y	M	Chronic sinusitis and sinus surgical procedure <i>Kronični sinusitis i kirurška procedura sinusa</i>	Pansinusitis, otomastoiditis and bacterial meningitis <i>Pansinusitis, otomastoiditis i bakterijski meningitis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	No <i>Ne</i>	ceftriaxone and ciprofloxacinotic drops <i>ceftriakson i ciprofloksacinske kapi za uši</i>	No <i>Ne</i>	Near complete resolution of empyema (MRI). <i>Gotovo kompletna rezolucija empijema (MRI).</i>
Efendić et al. (This study) <i>Ova studija</i>	5y	M	Bacterial meningitis <i>Bakterijski meningitis</i>	Bacterial meningitis <i>Bakterijski meningitis</i>	None isolated <i>Nije izoliran</i>	No <i>Ne</i>	meropenem <i>meropenem</i>	Interhemispheric transcallosal approach, aspiration and drainage. <i>Interhemisferični transkalozni pristup, aspiracija i drenaža.</i>	Control MRI showed resolution of empyema, without neurological deficiency <i>Kontrolni MRI prikazao rezoluciju empijema, bez neuroloških ispada</i>

Legend: y – years; d – days; m - months

Legenda: y – godine; d – dani; m – mjeseci

There is a noticeable difference in the approach to antibiotic therapy. The method of administration in all cases was intravenous, and López-Pérez et al.<sup>8</sup> opted for imipenem and colimycin. Mokgokong<sup>9</sup> mentioned penicillin G, chloramphenicol & metronidazole as antibiotic therapy. Li et al.<sup>6</sup> state that antibiotic therapy included ampicillin and cefotaxime, while Saryyeva et al.<sup>11</sup> prefer lindamycin and ceftriaxone. Ceftriaxone in combination with ciprofloxacin ear drops, due to accompanying otitis, was the therapy of choice in Rotman et al.<sup>12</sup> In our case, the therapy of choice was meropenem with intravenous administration for five weeks, which in earlier studies proved to be a good form of monotherapy management of brain abscess.<sup>13, 14</sup>

Increase of intracranial pressure value and deterioration of the neurological status indicate surgical intervention. Surgical treatment of empyema, along with antibiotic therapy, is the treatment of choice, and it has been proven to lead to a rapid improvement in the patient's neurological status.<sup>11</sup> There are different modalities of surgical treatment, as can be seen in table 1. Today, stereotaxic puncture and drainage of CSP empyema is a common treatment modality due to less possibility of developing complications. Mokgokong<sup>9</sup> chose the interhemispheric transcallosal approach, aspiration and drainage, which was the choice in our case report. Although there are risks of complications such as subarachnoid bleeding of pericallosal blood vessels, and the possible secondary development of ventriculitis due to the spread of pus, this surgical approach gives excellent results. The reason for this is better visualization of the cavity and detailed aspiration of the contents. Hydrocephalus as a possible complication appeared in four case reports.<sup>9-11</sup> In our case, hydrocephalus did not develop.

Empyema evacuation using the transcallosal interhemispheric approach allows the complete removal of purulent collection and the placement of drainage, which allows additional emptying of the empyema cavity and prevents empyema recurrence. Antibiotic therapy involves intravenous administration for four to six weeks<sup>12</sup> with inflammatory parameter monitoring (Leukocytes, CRP, PCT, IL-6).

### References

1. Sarwar M. The Septum Pelucidum: normal and abnormal. *AJNR* 1989;10:989-1005.
2. Sartori P, Anaya Y, Cayo M, Barba G. Anatomical variations of septum pelucidum. *Rev Argent Radiol* 2015; 79:80-5.

3. Faried A, Soeprajogo SA, Melia R, Arifin ZM. Incidence of Cavum Septum Pellucidum and Cavum Vergae in Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung, Indonesia. *IJIHS* 2017; 5:43-6.
4. Vasudev MK, Chavan RG, Nagarajan K, Shukla D, Devi BI. Multi-slice Computed Tomography Appearance of Abscess of Cavum Septum Pellucidum: A Case Report and Review of the Literature. *Acta Radiol* 2006; 47:301-2.
5. Ansari A, Gandhi A, Mittal RS, Sharma A. Pseudo primary abscess of the cavum septum pellucidum due to pus entrapment: A rare case report. *Asian J Neurosurg* 2018; 13:394-5.
6. Li ST, Chiu NC, Chyong-Hsin Hsu, Chiang MF. Empyema of the cavum septum pellucidum. *PediatrNeurol* 2002; 26:391-3.
7. Akansel G, Dalbayrak S, Yilmaz M et al. Abscess of the cavum septum pellucidum. *PediatrRadiol* 2003; 33:503-5.
8. López-Pérez MA, Marta J, Oliván-Usieto JA. Empiema del septo pelúcido, causa de meningitis de repetición [Empyema of the transparent septum, as the cause of recurrent meningitis]. *Rev Neurol* 2003;37:99.
9. Mokgokong S. Empyema of the septum pellucidum et vergae. A case report. *S Afr J Surg* 1994;32:109-111.
10. Abe H, Tsuchida T, Mori S. Empyema of cavum septi pellucidi and cavum vergae--case report. *No Shinkei Geka* 1986;14:1271-1274.
11. Saryyeva A, Nakamura M, Capelle HH, Krauss JK. Stereotactic drainage of empyema of the cavum septi pellucidi et vergae. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012;90:59-62.
12. Rotman LE, Tabibian BE, Salehani AA, Mooney J, Erickson N, Riley KO. Medical management of a cavum septi pellucidi et vergae abscess in an adult: Case report and review of the literature. *Inter Neurosurg* 2022;27:101375.
13. Martin-Canal G, Saavedra A, Asensi JM et al. Meropenem monotherapy is as effective as and safer than imipenem to treat brain abscesses. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:301-304.
14. Paffetti A, D'Aviera L, Le Foche F et al. Successful meropenem therapy of a brain abscess and meningitis arising from acute purulent otomastoiditis: case report. *J Chemother* 1998;10:132-135.

## Suprahoidna lokalizacija upaljene tireoglosalne ciste

### *Suprahyoid localization of inflamed thyroglossal cyst*

Josip Novaković, Marko Perković, Ana Penezić\*

---

#### Sažetak

Uvod: Tireoglosalne ciste pripadaju najčešćim kongenitalnim malformacijama vrata. Nastaju zbog nepotpuna srašavanja tireoglosalnog kanala. Predočavaju se kao otekline u središnjem dijelu vrata od korijena jezika do prsne kosti. Najčešće se dijagnosticiraju u mlađoj životnoj dobi. Lokalizirane su najčešće oko jezične kosti, a većina ih je smještena infraoidno (65-80 %).

Prikaz bolesnice: Žena, u dobi od pedeset šest godina javila se u hitnu otorinolaringološku ambulantu radi bolnosti desne strane vrata posljednjih dvanaest dana. Liječnik obiteljske medicine ordinirao je antibiotik kroz sedam dana, bol je regresirala, da bi se ponovno javila nakon nekoliko dana, te je ordiniran drugi antibiotik uz koji su tegobe perzistirale. Žalila se na oteklinu submentalno i bolno gutanje. U kliničkom statusu uočena je suprahoidna bolna oteklina, veličine 3 cm, uz bolno otvaranje usta. Učinjena je višeslojna kompjuterizirana tomografija vrata kojom je prikazana cistična tvorba iznad milohioidnog mišića. Upalni parametri su bili povišeni. Bili su prisutni i znaci okolnog celulitisa subkutanog tkiva submandibularne regije. Bolesnica je hospitalizirana, te je ordinirana parenteralna antibiotska terapija, na što je došlo do pada upalnih parametara i poboljšanja općeg stanja, te je peti dan hospitalizacije operirana. U općoj anesteziji učinjena je ekstirpacija medijske suprahoidne ciste postupkom po Sistrunku. Bolesnica je nakon dva dana otpuštena na kućno liječenje uz peroralnu terapiju klindamicinom. Patohistološki nalaz upućivao je na upalno promijenjenu tireoglosalnu cistu. Na redovnim kontrolama otorinolaringologa, tri mjeseca nakon operacijskog zahvata, nije bilo znakova recidiva bolesti.

Zaključak: Tireoglosalna cista dna usne šupljine je rijetka, osobito kod odrasle osobe u dobi od pedeset godina. Potrebno je učiniti temeljiti klinički pregled, te diferencijalno dijagnostički razmišljati o tireoglosalnoj cisti kod bolesnika s oteklinom u području dna usne šupljine, a dijagnozu je potrebno potkrijepiti odgovarajućim dijagnostičkim metodama. Liječenje je kirurško uz empirijsku antimikrobnu terapiju. Pojava recidiva je rijetkost ukoliko je operacijski postupak proveden prema pravilima struke.

**Cljučne riječi:** tireoglosalna cista, suprahoidna lokalizacija, dno usne šupljine

---

#### Summary

Introduction: Thyroglossal cysts (TC) are most common congenital neck malformations. They are resulting after incomplete thyroglossal duct obliteration. A TC presents as a neck swelling in medial line which connects the base of the tongue to the thyroid gland. They are most often diagnosed at childhood and are usually located around hyoid bone, mostly in the infrahyoid region (65-80 %).

Case report: A fifty-six-years-old woman comes to the emergency ear nose and throat clinic because of pain on the right side of the neck for the past twelve days. According to the family physician, an antibiotic was prescribed for seven days, the pain regressed and reappeared after a few days, azythromycin was prescribed, with which the complaints persisted. She had submental swelling and painful swallowing. Clinical examination found painful suprahyoid swelling, about 3 cm in size, with painful opening of the

---

\*Služba za kirurgiju Opće bolnice Zabok i bolnice hrvatskih veterana (dr.sc. Josip Novaković, dr.med.); Odjel za otorinolaringologiju Opće bolnice Karlovac (Marko Perković, dr.med.); KBC Sestre milosrdnice, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (dr.sc. Ana Penezić, dr.med.)

Autor za dopisivanje /Author for corresponding za dopisivanje: Josip Novaković, Ulica Jože Malekovića 38, 49210 Zabok E-mail: [novakovicjosip@gmail.com](mailto:novakovicjosip@gmail.com)

Primljeno/Received 2022-12-23; Ispravljeno/Revised 2023-03-16; Prihvaćeno/Accepted 2023-03-17

mouth. An MSCT of the neck was performed which showed a cystic formation located above the mylohyoid muscle, in the medial line, with intense peripheral imbibition, measuring  $3.3 \times 1.5$  cm. The formation occupies the area of the middle and posterior third of the floor of the oral cavity and reached the hyoid bone at the back. Inflammatory parameters were elevated. There are also signs of surrounding cellulitis of the subcutaneous tissue of the submandibular region. The patient was hospitalized with parenteral antibiotic therapy, after the decrease in inflammatory parameters and improvement of the general condition, she was operated on the fifth day of hospitalization. Extirpation of the medial suprahyoid cyst according to Sistrunk's procedure was performed under general anesthesia. After two days, the patient was discharged to home treatment with oral climecin therapy. The received pathohistological finding indicate an inflammatory TC. There have been no signs of recurrence at postoperatively follow-up.

Conclusion: The TC of the floor of the mouth is a rare condition. It is necessary to take a thorough clinical examination and think about a TC as a differential diagnosis in patients with swelling in the area of the floor of the oral cavity, which need to be proven by appropriate diagnostic methods. Treatment is surgical with empiric antimicrobial therapy. Recurrence is rare if the surgical procedure was performed according to surgical rules.

**Keywords:** thyroglossal cyst, suprahyoid localization, floor of the oral cavity.

Med Jad 2023;53(1):61-64

## Uvod

Štitna žlijezda se razvija iz hipobranhijalne eminencije u području baze jezika, te se tijekom razvoja embrija spušta do svog konačnog odredišta, u pretrahealnoj regiji vrata. Nakon spuštanja štitne žlijezde zaostaje tireoglosalni kanal koji u daljnjem razvoju obliterira (do kraja 11. tjedna gestacijskog života). Ukoliko se to ne dogodi dolazi do razvoja tireoglosalne ciste u postnatalnom životu. Tireoglosalne ciste pripadaju najčešćim kongenitalnim malformacijama vrata.<sup>1</sup> Predočavaju se kao otekline u središnjem dijelu vrata, od korijena jezika do prsne kosti, osobito izražene pri protruziji jezika ili prilikom gutanja.<sup>2</sup> Najčešće se dijagnosticiraju u mlađoj životnoj dobi kliničkim pregledom potkrijepljenim ultrazvučnim pregledom vrata, eventualnom citopunkcijom i višeslojnom kompjuteriziranom tomografijom (MSCT) vrata.<sup>3</sup> Tijekom infekcije, upale ili nakupljanja seroznog sadržaja se povećavaju, te postaju uočljivije.<sup>4</sup> Lokalizirane su najčešće oko jezične kosti, a većina ih je smještena infrahoidno (65-80 %), mada se mogu pojavljivati i suprahoidno, unutar dna usne šupljine, u jeziku ili intralaringealno. Svjesnost o postojanju suprahoidne lokalizacije je nužna kako bi se valjano dijagnosticirala i izliječila tireoglosalna cista. Prilikom postavljanja diferencijalne dijagnoze potrebno ih je razlučiti od ranule, dermoidne ili epidermoidne ciste, branhijalne ciste, limfangioma, te isključiti limfadenitis i regionalne metastaze tumora u području glave i vrata.<sup>4,5,6</sup> Kirurški zahvat po Sistrunku je još uvijek metoda izbora prilikom liječenja tireoglosalnih cisti.<sup>7</sup> Mogućnost recidiviranja je oko 50%, ukoliko je ekstirpirana samo cista, dok pri resekciji središnjeg dijela jezične

kosti stopa recidiva pada na 20%, a još više se umanjuje ekscizijom cističnoga tkiva prema bazi jezika.<sup>1,8</sup>

## Prikaz bolesnice

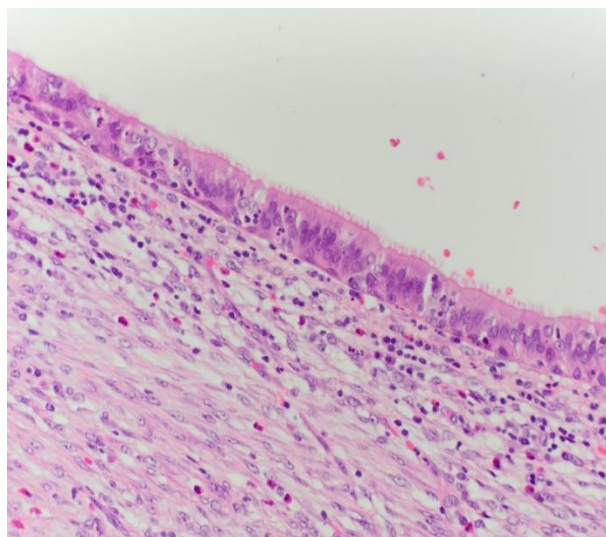
Žena u dobi od pedeset šest godina javila se u hitnu otorinolaringološku ambulantu radi bolnosti desne strane vrata posljednjih dvanaest dana. Prema nadležnom liječniku obiteljske medicine ordiniran je amoksicilin s klavulanskom kiselinom kroz sedam dana. Bol je regredirala, da bi se ponovno javila nakon nekoliko dana, te je ordiniran azitromicin uz koji su tegobe perzistirale. Žalila se na oteklinu submentalno i bolno gutanje, dok drugih tegoba iz područja glave i vrata nije imala. U kliničkom statusu uočena je suprahoidna bolna oteklina veličine 3 cm, ograničena, te bolna pri otvaranju usta. Učinjen je MSCT vrata (Slika 1.) kojim je prikazana cistična tvorba iznad milohoidnog mišića, u medijalnoj liniji, intenzivne periferne imbibicije, veličine  $3,3 \times 1,5$  cm. Tvorba je zauzimala područje srednje i posteriorne trećine dna usne šupljine, a straga je dopirala do jezične kosti. Bili su prisutni i znaci okolnog celulitisa subkutanog tkiva submandibularne regije. Ultrazvučni pregled vrata je pokazao kako se radi o cističnoj promjeni dna usne šupljine. Upalni parametri su bili povišeni. Bolesnica je hospitalizirana, te je ordinirana parenteralna antibiotska terapija klindamicinom i ceftriaksonom, na što je došlo do pada upalnih parametara i poboljšanja općeg stanja, te je peti dan hospitalizacije operirana. U općoj anesteziji učinjena je ekstirpacija medijalne suprahoidne ciste postupkom po Sistrunku. Bolesnica je nakon dva dana otpuštena na kućno liječenje uz peroralnu terapiju klindamicinom.

Materijal je poslan na redovitu patohistološku analizu. Patohistološki nalaz upućivao je na upalno promijenjenu tireoglosalnu cistu (Slika 2). Na redovnim kontrolama otorinolaringologa, tri mjeseca nakon operacijskoga zahvata, nije bilo znakova recidiva bolesti.



Slika 1. Višeslojna kompjuterizirana tomografija (MSCT) vrata prikazuje tireoglosalnu cistu u dnu usne šupljine a) aksijalni presjek, b) sagitalni presjek i c) koronarni presjek

Figure 1 Multislice computed tomography (MSCT) of the neck shows a thyroglossal cyst in the floor of the oral cavity a) axial view b) sagittal view c) coronal view



Slika 2. Histološko bojenja preparata, obojan hematoksilin-eozinom: histološki lumen tireoglosalne ciste ispunjavaju granulociti i gnojna tjelešca, stijenka je prožeta akutnim upalnim infiltratom i granulacijama, mjestimice je održan luminalni respiratorni epitel. Histološki upalno promijenjena tireoglosalna cista.

Figure 2 Histological staining of preparations, stained with hematoxylin-eosin: the lumen of the thyroglossal cyst is filled with granulocytes and purulent bodies, the wall is permeated with acute inflammatory infiltrate and granulations, the luminal respiratory epithelium is preserved in places. Histologically – inflammatory thyroglossal cyst.

### Rasprava

Štitna žlijezda se spušta od foramen caecuma, u području baze jezika, do svog konačnog odredišta iznad jugularne udubine na prednjoj strani vrata, u razdoblju od 4. do 8. gestacijskog tjedna. Obliteracija tireoglosalnog kanala odvija se od 7. do 11. tjedna gestacije.<sup>4,9</sup> Izostanak obliteracije tireoglosalnog kanala može rezultirati razvojem tireoglosalne ciste na bilo kojem području od baze jezika do prsne kosti. Lokalizirane su najčešće infrahoidno (65-80 %), iako se mogu pojavljivati i suprahoidno, u dnu usne šupljine, intrahoidno, u korijenu jezika ili intralaringealno.<sup>9,10</sup> Iako se najčešće javljaju kod djece, mogu se dijagnosticirati i kod odraslih.<sup>9,10</sup> Liječenje je operacijsko, postupkom po Sistrunku, što uključuje eksciziju tireoglosalne ciste, njenog kanala i središnjeg dijela jezične kosti, kako bi se mogućnost recidiviranja svela na najmanju moguću mjeru.<sup>7</sup> Tireoglosalna cista lokalizirana u dnu usne šupljine je rijetkost, te je vjerojatnija dijagnoza drugih oboljenja zbog udaljenosti od uobičajenog puta

migriracije kroz tireoglosalni kanal.<sup>4</sup> Obzirom na to da suprahoidna pojavnost tireoglosalne ciste nije učestala, lako se može dogoditi da bude zaboravljena prilikom razmišljanja o difencijalnoj dijagnozi. Podaci o suprahoidnim cistama u dostupnoj literaturi su oskudni.<sup>10</sup> U ovom radu je prikazana odrasla žena s cistom smještenom u dnu usne šupljine. Operirana je tehnikom po Sistrunku, te je bila bez znakova recidiva u poslijeoperacijskom praćenju.

Klinički pregled ima važnu ulogu u dijagnosticiranju tireoglosalnih cisti vrata, uz korištenje radioloških slikovnih metoda (MSCT vrata) i ultrazvučnog pregleda vrata s citopunkcijom, kako bismo imali potpunu sliku o prirodi bolesti, proširenosti i odnosu sa susjednim strukturama, te u konačnici valjani kirurški plan i operaciju.<sup>9,11</sup> Ukoliko navedeni dijagnostički postupci nisu dovoljni, moguće je učiniti i magnetsku rezonanciju vrata, kako bi se sa sigurnošću dijagnosticirala cistična promjena, te razlučila od ostalih promjena koje se javljaju u području dna usne šupljine (dermoidna ili epidermoidna cista, branhijalna cista, limfangiom, submandibularni odontogeni apsces, Lemierrov angina).<sup>12</sup> Kod djece je diferencijalno dijagnostički potrebno isključiti limfadenitis, a kod odraslih regionalne metastaze tumora u području glave i vrata.<sup>1,11</sup>

U našem slučaju kliničkim pregledom smo posumnjali na tireoglosalnu cistu koju smo dijagnostičkim pretragama i dokazali, te adekvatno kirurški zbrinuli. Kirurški zahvat kod tireoglosalne ciste u području dna usne šupljine moguće je izvesti i kroz usta, no ukoliko nije izvediva resekcija jezične kosti transoralno, zahvat treba proširiti i na vrat, kako bi postupak ekstirpacije ciste i resekcije medijalnog dijela jezične kosti bio primjereno obavljen.

#### Literatura

1. Pupiće-Bakrač J, Pupiće-Bakrač A, Novaković J, Skitarelić N. Congenital neck masses. *J Craniofac Surg* 2021;32:1417-1420.
2. Kerr J, Niermeyer WL, Baker PB, Chiang T. Floor of mouth thyroglossal duct cyst: a rare embryologic course. *J Surg Case Rep* 2019;2019:rjz303.
3. Chou J, Walters A, Hage R, et al. Thyroglossal duct cyst: anatomy, embryology and treatment. *Surg Radiol Anat* 2013;35:875-81.
4. Nakayama S, Kimachi KI, Nakayama K, Ikebe T, Ozeki S. Thyroglossal duct cyst occurring in the floor of the mouth: Report of 2 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2690-3.
5. Shengwei H, Zhiyong W, Wei H, Qingang H. The management of pediatric neck masses. *J Craniofac Surg* 2015;26:399-401.

6. Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L et al. Clinical practice guideline: evaluation of the neck mass in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157:S1-S30.
7. Sistrunk WE: The surgical treatment of cysts of the thyroglossal tract. *Ann Surg* 1920;71:121-122.
8. Pupiće-Bakrač J, Lasić V, Matoc L, Knežević P, Skitarelić N, Novaković J. Two-centre experience in the treatment of thyroglossal duct remnants using the modified muscle-sparing Sistrunk technique. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2023;S0901-5027: 00019-X.
9. Thompson LD, Herrera HB, Lau SK. A clinicopathologic series of 685 thyroglossal duct remnant cysts. *Head Neck Pathol* 2016;10:465-474.
10. Bist SS, Bisht M, Varshney S, Gupta N, Bhatia R. Thyroglossal duct cyst in hyoid bone: Unusual location. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;59:366-8.
11. Patel S, Bhatt AA. Thyroglossal duct pathology and mimics. *Insights Imaging* 2019;10:12.
12. Taha A, Enodien B, Frey DM, Taha-Mehlitz S. Thyroglossal Duct Cyst, a Case Report and Literature Review. *Diseases* 2022;10:7.

## Simulacija suicidalnosti kao manipulativno ponašanje uslijed iscrpljenja prilagodbenih sposobnosti

*Simulation of suicidality as a manipulative behavior due to exhaustion of adaptive capacities*

Vanja Đuričić, Valentin Kordić, Melita Jukić, Ivan Požgain\*

---

### Sažetak

Nesklad između anamnestičkih podataka, kliničke slike i dijagnostičkih rezultata uvijek upućuje na mogućnost simulacije. Simulacija poremećaja i bolesti može dovesti do značajnih teškoća u dijagnosticiranju i liječenju, te nepotrebnog trošenja društvenih resursa. Simulacija je otežavajuća pojava u psihijatriji i drugim granama medicine, ali posebno je ozbiljna kada se radi o suicidalnosti. Sama suicidalnost predstavlja ozbiljan, složen i terapijski zahtjevan klinički fenomen s opasnošću smrtnog ishoda. Simulacija suicidalnosti posebno je dijagnostički i terapijski zahtjevana zbog brojnih nedoumica u dijagnosticiranju, pravnom postupanju, te opasnosti od mogućeg lošeg ishoda.

U ovome radu prikazan je slučaj izuzetno ustrajne simulacije suicidalnosti s ciljem manipulacije sustavom zdravstva i socijalne skrbi. Nakon dulje opservacije, izuzetno opširne dijagnostičke obrade i tek drugog psihijatrijskog pregleda, posumnjalo se na mogućnost simulacije s čime je bolesnik i konfrontiran. Nakon konfrontacije bolesnik je reagirao nezrelim ponašanjem, a potom i priznanjem simulacije. Otklonjena je suicidalna opasnost, a ponašanje bolesnika je shvaćeno kao iscrpljenje prilagodbenih sposobnosti kod osobe s naglašenim histrionskim crtama ličnosti. Bolesnik je potaknut na razumijevanje i kritičnost prema vlastitim postupcima.

Cilj rada je naglasiti da u slučajevima moguće suicidalnosti i očitu simulaciju moramo shvatiti kao iscrpljenje prilagodbenih sposobnosti, te teatralni poziv u pomoć. Važan je razumijevajući i suportivan pristup bolesniku, kako bismo mu pomogli u stjecanju uvida u štetnost vlastitog ponašanja, te potrebu prihvaćanje zrelih obrazaca ponašanja.

**Ključne riječi:** konfrontacija; nezrelo ponašanje; simulacija; suicidalnost

---

### Summary

The discrepancy between anamnestic data, clinical presentation, and diagnostic results always points to the possibility of simulation. Simulation of disorders and diseases can lead to significant difficulties in diagnosis, treatment, and unnecessary consumption of social resources. Simulation is an aggravating phenomenon in psychiatry and other branches of medicine, but it is especially serious when it comes to suicidality. Suicidality itself represents a serious, complex, and therapeutically demanding clinical phenomenon with the risk of death. Simulation of suicidality is particularly diagnostically and therapeutically demanding due to numerous doubts in diagnosis, legal treatment, and the risk of a possible bad outcome.

This paper presents a case of extremely persistent simulation of suicidality to manipulate the health and social care system. After longer observation, extremely extensive diagnostic work-up, and only the second psychiatric examination, the possibility of the simulation was suspected, and the patient was confronted

---

\* Nacionalna memorijalna bolnica „Dr. Juraj Njavro“, Vukovar, Hrvatska (Vanja Đuričić, dr.med., doc.dr.sc. Melita Jukić, dr.med.); Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za psihijatriju, Osijek, Hrvatska (Valentin Kordić, dr.med., prof.prim.dr.sc. Ivan Požgain, dr.med.)

Adresa za dopisivanje/Corresponding address: Vanja Đuričić, dr.med., Nacionalna memorijalna bolnica „Dr. Juraj Njavro“ Vukovar, Županijska 35, 32000 Vukovar E-mail: vanja-djuricic@hotmail.com

Primljeno/Received 2023-01-06; Ispravljeno/Revised 2023-03-01; Prihvaćeno/Accepted 2023-03-22

with this. After the confrontation, the patient reacted with immature behavior and then by admitting the simulation. The suicidal danger was removed, and the patient's behavior was understood as the exhaustion of adaptive abilities in a person with accentuated histrionic personality traits. The patient is encouraged to understand and be critical of his actions.

The paper aims to emphasize that in cases of possible suicidality, we must understand the obvious simulation as exhaustion of adaptive abilities and a theatrical call for help. An understanding and supportive approach to the patient is important to help him gain insight into the harmfulness of his behavior and the need to accept mature patterns of behavior.

**Key words:** confrontation; immature behavior; simulation; suicidality

*Med Jad 2023;53(1):65-70*

## Uvod

Simulacija smetnji, poremećaja i bolesti stanje je u kojem bolesnik svjesno i namjerno izmišlja simptome. Nije specifična samo za psihičke bolesti, a može dovesti do kliničkih i dijagnostičkih nejasnoća, pravnih dvojbi, te nepotrebnog trošenja značajnih financijskih sredstava. Zbog ograničenosti dijagnostičkih alata, te važnosti subjektivnog opisa vlastitih tegoba u postavljanju dijagnoze, nerijetko je simulaciju psihičkih smetnji teško utvrditi.<sup>1</sup> Sama naznaka suicidalnosti uvijek izaziva posebnu pozornost jer se radi o opasnom fenomenu koji obuhvaća niz ponašanja s ciljem okončanja vlastitog života. Simulacija je i oblik teatralnosti kako bi se poslala poruka da se radi o pozivu u pomoć. I pri očitijoj simulaciji suicidalnosti trebamo biti svjesni mogućih suicidalnih promišljanja kao dijela neuspješnog razrješenja agresivnih poriva prema drugima i njihovog okretanje prema sebi.<sup>2</sup>

Važno je naglasiti razliku između nesuicidalnog samoozljeđivanja, te suicidalnog ponašanja, iako je i nesuicidalno samoozljeđivanje potencijalni suicidalni događaj. Postojanje namjere za okončanjem života osnovna je razlika između suicidalnog ponašanja i nesuicidalnog samoozljeđivanja. U suicidalnom ponašanju, odnosno u pokušaju suicida, pojedinac želi okončati svoju emocionalnu patnju počinjenjem samoubojstva, dok nesuicidalnim samoozljeđivanjem osoba pokušava ublažiti svoju emocionalnu patnju i spriječiti naviranje još težih emocija i situacija. Ponekad osobe koje se samoozljeđuju kažu da su to učinile kako bi izbjegle pokušaj suicida. Samoozljeđivanje se ponekad može javiti istovremeno sa suicidalnim idejama i porivima, a ako se ne shvati ozbiljno i ne započne liječenje, ono može dovesti do pokušaja suicida. Osobe sklone samoozljeđivanju često imaju nisko samopoštovanje, negativnu sliku o sebi, neadekvatne vještine za suočavanje sa stresnim situacijama i ograničene vještine verbalne komunikacije. Traumatska iskustva dodatno povećavaju vjerojatnost upuštanja u takvo ponašanje koje pruža samo trenutačno i privremeno olakšanje, dok uzroci problema ostaju neriješeni.

Nesuicidalna samoozljeđivanja, ako se dulje vremena nastave, mogu rezultirati težim oštećenjima, te značajno povećati rizik od suicida.<sup>3</sup> Teatralni pokušaji suicida imaju osnovnu svrhu slanja poruke okolini u smislu poziva u pomoć kojem se pribjegava u krajnjoj nuždi, iako i takvi pokušaji mogu završiti tragično.<sup>4</sup>

Svaku naznaku suicidalnosti trebamo ozbiljno shvatiti, zbrinuti prijetnju mogućega narušavanja tjelesnog i psihičkog zdravlja, te otkloniti ugrozu života. U ovakvim stanjima potrebno je ponuditi adekvatno psihijatrijsko liječenje, a često i poduzeti prisilno hospitalno liječenje, ukoliko bolesnik nema adekvatan uvid i kritičnost prema vlastitom stanju. I pravno je određeno, prema *Zakonu o zaštiti osoba s duševnim smetnjama*, da osoba koja ugrožava vlastiti život, zdravlje ili sigurnost, mora biti smještena u psihijatrijsku ustanovu putem prisilnog zadržavanja ili prisilnog smještaja.<sup>5,6</sup>

Postoji niz nejasnoća u dijagnostici, liječenju i daljnjim terapijskim postupcima kod bolesnika sa simulacijom suicidalnosti. Upitna je i svijest medicinskog osoblja o mogućnosti simulacija pri uzimanju anamnestičkih podataka, a značajan problem može predstavljati i smanjeni uvid bolesnika prema mogućim štetnim posljedicama za zdravlje u slučaju dijagnosticiranja i liječenja na temelju lažnih podataka. Kršenje zakonskih i moralnih odgovornosti prilikom zlouporabe javnih službi i neodgovornog trošenja financijskih sredstava, također ostavlja mogućnost pravnog sankcioniranja ovakvog ponašanja.<sup>7</sup>

## Prikaz slučaja

Bolesnik je doveden vozilom hitne medicinske pomoći na Objedinjeni hitni bolnički prijam (OHBP), nakon što je pozvao hitnu medicinsku pomoć i rekao da je popio veću količinu dviju vrsta tableta iz vlastite, ranije propisane terapije, te da je učinio rezu ranu lijeve podlaktice u svrhu suicida. Bio je urednih vitalnih parametara; saturacija kisikom 99%, broj respiracija u minuti 12, puls 92/min, krvni tlak 130/80 mmHg, stanje svijesti je procijenjeno pomoću Glasgowske skale kome (eng. *Glasgow Coma Scale*,

GCS) i određeno kao GCS 15. Bolesnik je bio bez bolova. Upućen je u hitnu internističku ambulantu gdje je primljen pod radnim dijagnozama prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10): Z03-Medicinsko promatranje i praćenje (opservacija i evaluacija) zbog sumnje na bolest i bolesna stanja, X61.0 - Namjerno samootrovanje i izlaganje antiepilepticima, sedativima, hipnoticima, antiparkinsonicima i psihotropnim lijekovima, nesvrstanim drugamo. Pri prijemu bolesnik je rekao da je prije sat vremena popio veću količinu lijekova (13 tableta sertralina od 50 mg, dvadesetak tableta lorazepama od 2,5 mg), a potom nožem učinio rez na podlaktici lijeve ruke. Zbog navedenih anamnestičkih podataka odmah se pristupilo postavljanju nazogastrične sonde i ispiranju želuca tijekom kojeg je bolesnik kolabirao u trajanju nekoliko sekundi, a potom je odmah došao punoj svijesti. Prema podacima iz osobne anamneze do tada se liječio zbog anksioznih smetnji i poremećaja prilagodbe. U terapiji je imao lijekove za koje je pred dolazak naveo da ih je popio u svrhu suicida. Cijelo vrijeme bio je urednog somatskog statusa, od ozljeda je na ventralnoj strani lijeve podlaktice imao svježe ekzorijacije koje nisu krvarile. Konzultiran je Centar za kontrolu otrovanja iz kojeg je preporučeno „indicirati flumazenil ako dođe do poremećaja stanja svijesti ili depresije disanja“. Dobivena je i informacija da su toksične doze oba lijeka (sertralin, lorazepam) veće od 2 grama, te da je u ovome slučaju količina oba lijeka manja od toga. Preporučena je opservacija 12 sati zbog dugog poluvremena izlučivanja sertralina (26-60 sati), uz nadomjestak glukoze zbog rizika od moguće hipoglikemije. Bolesnik je monitoriran i bio je urednih vitalnih parametara. Napravljeni EKG bio je uredan, u sinus ritmu, frekvencije oko 85/min, urednog ST-T segmenta. U učinjenim laboratorijskim nalazima crvene i diferencijalne krvne slike, jetrenih i bubrežnih parametara, elektrolita, te fizikalno-biokemijskom nalazu urina, nije bilo odstupanja izvan okvira referentnih vrijednosti. Napravljen je i acidobazni status iz arterijske krvi, koji je također bio unutar urednih referentnih vrijednosti. U toksikološkim pretragama tražene su koncentracije alkohola, barbiturata, benzodiazepina, tricikličkih antidepresiva, amfetamina, metadona i opijata. Od traženih tvari registrirani su samo benzodiazepini i to u koncentracijama unutar terapijskog intervala. Radi praćenja diureze postavljen je urinarni kateter, a bolesnik je rehidriran infuzijskim otopinama 0.9% otopinom natrijeva klorida 1500 mL i 5% otopinom glukoze 1000 mL.

Tražen je konzilijarni pregled psihijatra koji je zaključio da se radi osobi srednje dobi, opterećene

nezaposlenošću i disfunkcionalnim obiteljskim odnosima s anamnezom anksioznih smetnji i poremećaja prilagodbe. Tijekom razgovora s psihijatrom bolesnik je bio miran, suradljiv, primjeren u kontaktu, s izrazitom željom za što ranijim otpustom, no i dalje je pristajao da mu se ordinira terapija u svrhu detoksikacije. Naveo je kako se već dulje vrijeme osjeća iscrpljenim zbog skrbi o bolesnom sinu, koji je po njegovim navodima dijete s posebnim potrebama. Na upit zašto si je htio nauditi, rekao je kako više nije vidio izlaza iz svoje situacije, te je i dalje uporno navodio suicidalne misli, ali daljnje porive je jasno negirao. U psihičkom statusu dominiralo je iscrpljenje prilagodbenih sposobnosti, te karakteristike ličnosti sklonije regresivnijim obrascima ponašanja. Psihijatar je preporučio opservaciju stanja svijesti, te detoksikaciju bolesnika po naputku iz Centra za kontrolu otrovanja, a po stabilizaciji somatskog stanja ponovni pregled u hitnoj psihijatrijskoj ambulanti.

Bolesnik je opserviran na OHPB-u tijekom 12 sati od prijama. Cijelo vrijeme opservacije hemodinamski i ritmološki bio je stabilan, respiratorno suficijentan, pri punoj svijesti, a sljedeći dan ponovno je upućen na pregled psihijatru. Pri dolasku u hitnu psihijatrijsku ambulantu naveo je da je popio veću količinu lijekova jer se osjećao napeto i uznemireno nakon što se sjetio djeteta koje je izdvojeno iz obitelji putem Centra za socijalnu skrb (CZSS). Nazvao je CZSS i rekao socijalnoj radnici da je popio tablete zbog osjećaja razočaranosti i nepravde. Iako je neko vrijeme odbijao priznati kako doista nije popio tablete, iz razgovora i opservacije moglo se zaključiti da se radi o manipulaciji prema CZSS, čijim djelatnicima je do sada više puta najavljivao samoozljeđivanje i suicid, ako se sporovi ne riješe u njegovu korist. Kada ga se konfrontiralo s mogućnošću simulacije, cijela situacija postala mu je smiješna, te se rugao i vrijeđao zdravstveno osoblje. Na kraju je ipak priznao da nije imao suicidalnih namjera, te da nije popio navedene lijekove. Kako je tijekom pregleda bio izrazito napet, iritabilan, naglašenog psihomotornog nemira i nedistanciranosti, bolesniku je intramuskularno ordiniran haloperidol 5 mg, nakon čega je bio mirniji i primjereniji u kontaktu. Preporučeno mu je hospitalno liječenje, na što nije pristao, a kako nije bilo indikacija za prisilnim liječenjem, udovoljeno mu je u zahtjevu za otpustom.

## **Rasprava**

Odlučili smo prikazati slučaj simulacije suicidalnog ponašanja, te izuzetno opširnu dijagnostičku obradu, kako bismo ukazali na značajne

poteškoće prilikom simulacije ozbiljnih kliničkih fenomena poput suicidalnosti. Hitna medicinska pomoć intervenirala je na temelju anamnestičkih podataka o samootrovanju, ne dovodeći u pitanje istinitost anamnestičkih podataka, što je u skladu s radom hitne medicinske pomoći pri pružanju neodgodivog medicinskog postupanja. Zbog brzine postupanja tijekom hitnih intervencija, teško je očekivati od djelatnika hitne medicinske pomoći rješavanje nedoumica oko moguće simulacije. Pri dolasku na OHBP, unatoč urednim vitalnim parametrima, zbog mogućnosti odgođenog djelovanja lijekova, nije se uzela u obzir mogućnost simulacije, već se u skladu s uobičajenim postupanjem krenulo u ispiranje želuca i parenteralnu hidraciju u skladu s principima rada u hitnoj medicini (A,B,C,D,E pristup).<sup>8</sup>

U prikazanom slučaju očit je nedostatak uvida bolesnika u ozbiljnost ovih postupaka, te moguće štetne posljedice, kao što je eventualna aspiracija želučanog sadržaja pri postavljanju nazogastrične sonde i volumno opterećenje cirkulacije velikom nadoknadom tekućine.<sup>9</sup> Mogućnost aspiracije je veća upravo zbog kratkotrajnog gubitka svijesti koji se dogodio pri postavljanju nazogastrične sonde. Kratkotrajni gubitak svijesti mogao je dovesti u zabludu liječnike koji se bave hitnim somatskim stanjima, kao mogući gubitak svijesti izazvan lijekovima. Također je moguće da se radilo o konverzivnoj reakciji kod bolesnika s histrijskim obilježjima ličnosti, jednako kao što i blage ekskorijacije na podlaktici, za koje je bolesnik rekao da su porezotine u svrhu suicida, mogu također biti dio ponašanja osoba ovakve strukture ličnosti. Tome u prilog ide i uvjerljivo simuliranje sediranosti, uz toksikološki nalaz u kojem su benzodiazepini unutar terapijskih vrijednosti.<sup>10</sup>

Unatoč urednim vrijednostima saturacije kisikom i frekvencije disanje, tražene su vrijednosti acidobaznog statusa iz arterijske krvi, pretpostavljamo, radi otkrivanja mogućeg metaboličkog poremećaja pri intoksikaciji lijekovima. Pri ovome postupku također primjećujemo bolesnikovu dosljednost u simulaciji, spremnost na podnošenje neugodnog uboda u radijalnu arteriju, ali i nedostatak uvida o mogućim oštećenjima i trombozi arterije pri izvođenju ovoga postupka.<sup>11</sup> Začuđujuća je dosljednost u simulaciji i prilikom dopuštenja postavljanja urinarnog katetera, što iz iskustava možemo reći da bolesnicima predstavlja izrazitu neugodu. Kako je bolesnik bio dosljedan u vlastitom ponašanju, prema medicinskoj dokumentaciji, čini se da medicinsko osoblje OHBP-a uopće nije posumnjalo u mogućnost simulacije. Ono se čvrsto držalo profesionalnog postupanja,

smatrajući da se radi o potpunoj istinitosti anamnestičkih podataka, što se uočava i u konzultaciji Centra za kontrolu otrovanja radi što preciznijih uputa o liječenju.

Prilikom prvog konzilijarnog pregleda psihijatra također nije uočena simulacija suicidalnosti, ali je uočeno iscrpljenje prilagodbenih sposobnosti, te sklonost regresivnim obrascima ponašanja. Tek nakon opservacije u trajanju od 12 sati na OHBP-u i ponovnog psihijatrijskog pregleda, uočeno je da se radi o simulaciji, s čime se bolesnika i konfrontiralo i time prekinulo njegov nezreli oblik komunikacije s okolinom. Bolesnik je nakon konfrontacije agresiju prema sebi okrenuo prema okolini u vidu prkosljivosti, ruganja i ismijavanja sustava zdravstva i socijalne skrbi. Iako potpuno nekritičan prema vlastitim postupcima, ipak je priznao da nije bilo stvarnih suicidalnih poriva, niti samootrovanja lijekovima.

Bolesniku je ordiniran haloperidol 5mg intramuskularno, kako bi bio primjereniji u iznošenju vlastitih tegoba i odlučivanja u vezi mogućeg daljnjeg liječenja. S obzirom na nezrelu strukturu ličnosti, opterećenost frustrirajućim okolnostima, sklonost ekscesivnim ponašanjima i ozbiljnost svake naznake suicidalnosti, iako u ovom slučaju očite simulacije, bolesniku je ponuđeno stacionarno liječenje. Unatoč razumijevanju medicinskog osoblja, te podržavajućem pristupu, bolesnik je odbio preporučeno bolničko liječenje.<sup>5</sup>

Iako se radilo o neistinitom iskazu prilikom poziva hitne medicinske službe, te mogućoj lažnoj uzbuni koja snosi i zakonsku odgovornost, ponašanje bolesnika nismo shvatili kao kršenja pravnih normi, razumijevajući njegovo psihičko stanje vezano za iscrpljenje prilagodbenih kapaciteta i nedostatak uvida prema ozbiljnosti i mogućim štetnim posljedicama ovakvog ponašanja.<sup>5,12</sup> Zaključili smo da se radi o osobi koja po svojoj strukturi ne posjeduje adekvatne obrasce za suočavanje sa stresogenim situacijama, te da je njegovo ponašanje poziv za pomoć, bez namjere okončanja života. Pristup bolesniku bio je prvenstveno suportivan, kako bismo mu pomogli u stjecanju uvida u vlastito ponašanje i nužnost prihvaćanja zrelih obrazaca ponašanja.<sup>13</sup> Zdravstveno osoblje treba imati na umu mogućnost različitih načina izražavanja prilikom stresogenih situacija, kao što je bio ovaj teatralni poziv u pomoć koji je mogao imati i neželjene posljedice prilikom postupanja na OHBP-u, a svaki oblik samoozljeđivanja, bez obzira radi li se o neusuicidalnom ili suicidalnom ponašanju, oblik je agresije i mora se ozbiljno shvatiti.<sup>14</sup>

## Zaključci

Simulacija predstavlja ozbiljan problem u postupanju s bolesnicima, kako s psihičkim, tako i sa somatskim bolestima. Iako se o simulaciji malo govori, kod nesklada dijagnostičkih rezultata s anamnestičkim podacima, važno je posumnjati i na tu mogućnost. Simulacija psihičke bolesti predstavlja poseban izazov zbog često ograničenih dijagnostičkih alata.

Svaku naznaku suicidalnosti potrebno je ozbiljno shvatiti, te otkloniti neposrednu autoagresivnu opasnost, a i sama simulacija takvog stanja mora se razumjeti kao iscrpljenje prilagodbenih kapaciteta i teatralni poziv u pomoć. Smatramo da pristup bolesniku u ovakvim situacijama mora imati za cilj razjasniti nesklad između anamnestičkih podataka i dijagnostičkih rezultata, a nakon konfrontacije potrebno je pojasniti štetnost simulacije kao nezrelog ponašanja i predložiti potrebu usvajanja zrelih obrazaca ponašanja.

## Literatura

1. Belsher BE, Smolenski DJ, Pruitt LD, et al. Prediction Models for Suicide Attempts and Deaths: A Systematic Review and Simulation. *JAMA Psychiatry* 2019;76:642–51.
2. Paris J. Suicidality in Borderline Personality Disorder. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:223.
3. Ercegović N, Paradžik L, Boričević Maršanić V, Marčinko D. Nonsuicidal Self-Injury and Identity Development in Adolescents. *Soc Psihijatr* 2019;46:457–70.
4. Begić D. Psihopatologija, drugo, dopunjeno i obnovljeno izdanje. 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
5. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama. *Narodne novine*. 76/14.
6. Ekeberg Ø, Hem E. Chronically suicidal? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2017;137.
7. Matera E, Margari M, Serra M, et al. Non-Suicidal Self-Injury: An Observational Study in a Sample of Adolescents and Young Adults. *Brain Sci* 2021;11:974.
8. Olgers TJ, Dijkstra RS, Drost-de Klerck AM, Ter Maaten JC. The ABCDE primary assessment in the emergency department in medically ill patients: an observational pilot study. *Neth J Med* 2017;75:106–11.
9. Claire-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol* 2016;17:109.
10. French JH, Shrestha S. Histrionic Personality Disorder. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2023
11. Alberti M, Bucca G, Somenzi A, et al. Radial artery occlusion after a radial access procedure: pilot study comparing eco Doppler and Inverse Barbeau Test assessments. *Assist Inferm Ric* 2021;40:213–20.
12. Kazneni zakon. *Narodne novine*. 125/11, 144/12, 56/15, 61/15, 101/17.
13. Plakun EM. Psychodynamic Psychiatry, the Biopsychosocial Model, and the Difficult Patient. *Psychiatr Clin North Am* 2018;41:237–48.
14. Makaric P, Vidovic D, Celic I, Jendricko T, Brecic P. Suicide in Older Adults. *Soc Psihijatr* 2019;47:417–8.



## Metastaze u nosnoj šupljini, paranazalnim sinusima i nazofarinksu – prikazi slučajeva

*Metastases in the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx – case reports*

Anamarija Šestak, Aleksandra Bonevski, Jasminka Stepan Giljević, Tomislav Baudoin\*

---

### Sažetak

Uvod: Metastaze u nosnu šupljinu, paranazalne sinuse i nazofarinks su rijetke, ali ako su prisutne tada je najčešće sijelo maksilarni sinus. Prateći simptomi metastaze u navedenim sijelima mogu imitirati druga benigna i češća stanja, a prava etiologija se može predvidjeti i propustiti tijekom duljeg razdoblja.

Prikaz slučaja: Prikazujemo dva slučaja s prisutnim tumorskim tvorbama u nosnoj šupljini, paranazalnim sinusima i nazofarinksu s različitom kliničkom slikom i konačnim ishodom. Prvi je slučaj šesnaestogodišnjeg bolesnika sa suspektom metastazom ekstraosealnog Ewingovog sarkoma lijeve potkoljenice u nazofarinks i desni maksilarni sinus. Sumnja je postavljena nakon snimanja PET/CT-a, a bolesnik nije imao tegobe od strane nosa i paranazalnih šupljina. Patohistološka analiza bioptata ukazala je na upalne promjene bez tumorskih stanica. Drugi je slučaj pedesetsedmogodišnje bolesnice koja se žalila na otežano disanje i učestale epistakse iz lijeve nosnice. Kliničkim pregledom i radiološkom obradom bila je vidljiva tumorska tvorba u lijevom nosnom kavumu, a patohistološka analiza bioptata ukazala je na metastazu karcinoma bubrega.

Zaključak: Metastaze u nosnu šupljinu, paranazalne sinuse i nazofarinks vrlo su rijetke. Mogući je širok spektar pratećih simptoma, a njihova odsutnost ne isključuje mogućnost prisutnosti metastaze. Svaki patološki nalaz utvrđen kliničkim pregledom ili radiološkom obradom, te prisutnost tegoba od strane nosa i paranazalnih sinusa kod bolesnika s malignom bolešću zahtjeva pregled i obradu otorinolaringologa.

**Ključne riječi:** nosna šupljina, paranazalni sinusi, nazofarinks, tumor, metastaza

---

### Summary

Introduction: Metastases to the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx are rare, but if they are present, then the maxillary sinus is the most common site. Accompanying symptoms of metastasis in the mentioned scans can imitate other benign and more common conditions, and the true etiology can be predicted and missed for a long period of time.

Case report: We present two cases with tumor formations in the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx with different clinical presentation and final outcome. The first case is a sixteen-year-old patient with suspected metastasis of extra osseous Ewing's sarcoma of the left lower leg to the nasopharynx and right maxillary sinus. The suspicion was raised after a PET/CT scan, and the patient did not have nasal symptoms. Pathohistological analysis of biopsies indicated inflammatory changes without tumor cells. The second case is a fifty-seven-year-old patient who complained of difficulty in breathing and frequent epistaxis from the left nasal cavity. Clinical examination and radiological processing showed a tumor formation in the left nasal cavity, and the pathohistological analysis of the biopsys howed metastasis of kidney cancer.

---

\* **KBC Osijek, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata** (dr.sc. Anamarija Šestak, dr.med.); **Medicinski fakultet Osijek, Katedra za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu kirurgiju** (dr.sc. Anamarija Šestak, dr.med.); **Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za hematologiju i onkologiju** (mr.sc. Aleksandra Bonevski, dr.med.); prof.dr.sc. Jasminka Stepan Giljević, dr.med.); **KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata** (Prof.dr.sc. Tomislav Baudoin, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / *Corresponding address:* dr.sc. Anamarija Šestak, dr.med., KBC Osijek, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek E-mail: [annamarijasestak@gmail.com](mailto:annamarijasestak@gmail.com)  
Primljeno/Received 2022-08-31; Ispravljeno/Revised 2022-11-03; Prihvaćeno/Accepted 2023-02-06

Conclusion: Metastases to the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx are very rare. A wide spectrum of accompanying symptoms is possible, and their absence does not exclude the possibility of the presence of metastasis. Any pathological finding determined by clinical examination or radiological treatment and the presence of complaints from the nose and paranasal sinuses in patients with malignant disease requires an examination and treatment by an otolaryngologist.

**Key words:** nasal cavity, paranasal sinuses, nasopharynx, tumor, metastasis

Med Jad 2023;53(1):71-76

## Uvod

Metastaze u nosnu šupljinu, paranazalne sinuse i nazofarinks vrlo su rijetke. Ako su prisutne obično su locirane u maksilarnom sinusu, te su solitarne. Klinička prezentacija je nespecifična, te može oponašati i neka benigna stanja. Najčešće su prisutni simptomi nosne opstrukcije i epistaksa<sup>1</sup>, a najčešće primarno sijelo su bubrezi, dojka, štitnjača i prostata. Prognoza se smatra lošom budući da se ipak radi o diseminiranoj bolesti. Liječenje može obuhvatiti kiruršku redukciju tumora u kombinaciji sa zračenjem ili samo palijativno liječenje.<sup>1</sup> Jedno od mogućih, ali iznimno rijetkih primarnih sijela, ali i metastaza u sinonazalno područje, je ekstraosealni Ewingov sarkom koji, s vrlo nespecifičnim simptomima i nepažljivom obradom također može promaknuti.<sup>2</sup>

U dijagnostičkoj obradi potrebno je učiniti radiološku obradu u smislu kompjuterizirane tomografije (CT), magnetne rezonance (MR) i pozitronske emisijske tomografije (PET), zbog adekvatnog određivanja stadija bolesti.<sup>3</sup>

Nakon pretraživanja literature u bazama PubMed i GoogleScholar, koristeći ključne riječi "*sinonasal*", "*nasopharyngeal*" i "*metastasis*", nađeno je ukupno 59 prikaza slučaja metastaza u nosnu šupljinu, paranazalne sinuse i nazofarinks.

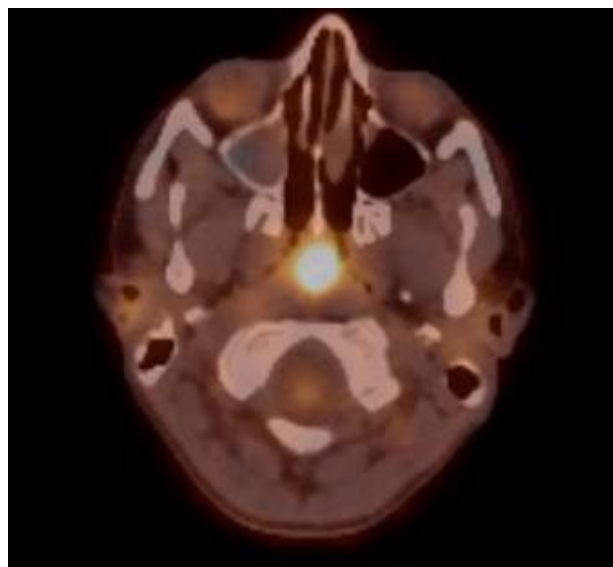
U radu prikazujemo dva bolesnika sa suspektom metastazom u područje sinusa i nosa.

Ono što je značajno u našem prikazu slučaja je i opis važnosti dijagnostičkog postupka, te i to da patološki nalaz radioloških obrada ne mora nužno značiti i prisutnost bolesti, kao i nespecifičnost simptomatologije metastaza u sinonazalno područje.

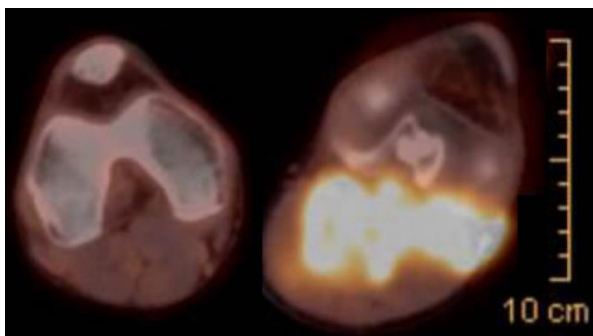
## Prikaz bolesnika

Šesnaestogodišnji bolesnik obrađivan je po pedijatru zbog otekline lijeve potkoljenice, koja je prema nalazu ultrazvuka upućivala na mogući ekstraosealni Ewingov sarkom. Nadalje, učinjen je PET/CT, prema kojemu se opisivao u potpunosti ispunjen desni maksilarni sinus inhomogenim sadržajem, te zadebljanje sluznice u području nazofarinksa s patološkom metaboličkom aktivnošću (fokalno nakupljanje fluorodeoksiglukoze [FDG],

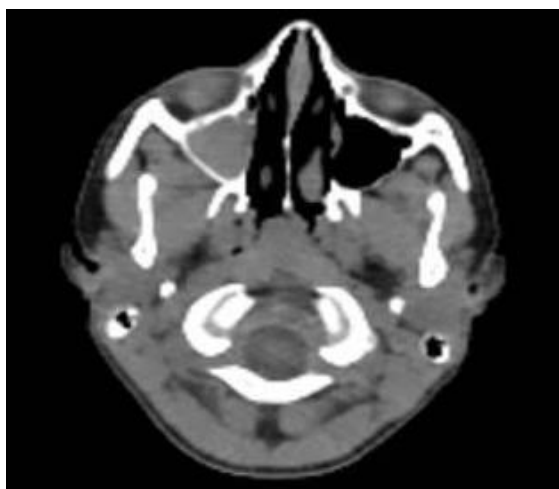
*maximum standardize duptakevalue* [SUVmax] 11,7). Bolesnik se pri tome nije žalio na tegobe od strane nosa i paranazalnih šupljina. Također je učinjen i MR glave na kojemu je opisana solidnotkivna promjena u nazofarinksu morfološkog aspekta adenoida, bez znakova opstrukcije Eustahijevih tuba. S desne strane je u razini nazofarinksa prikazan retrofaringealni limfonod uzdužnog promjera oko 18 mm. Desni maksilarni sinus bio je u potpunosti ispunjen heterogenim sadržajem, uz vidljivu hiperplastičnu sluznicu. Učinjena je endoskopija nosa, te je uočena tvorba u nazofarinksu koja se doimala kao adenoidno tkivo. Zbog patološkog nalaza, prvenstveno PET/CT-a, uz biopsiju tumorske tvorbe lijeve natkoljenice, učinjena je i biopsija promjene u nazofarinksu, kao i sadržaja iz desnog maksilarnog sinusa. Patohistološkom analizom utvrđen je sinovijalni karcinom lijeve potkoljenice, dok je biopat tvorbe iz nazofarinksa upućivao na adenoidno tkivo, a sadržaj iz desnog maksilarnog sinusa na kroničnu upalu. Bolesnik je dalje upućen dječjem kirurgu na daljnje liječenje.



Slika 1. Prikaz patološkog nakupljanja FDG-a u području nazofarinksa na snimci PET/CT-a  
*Figure 1 Pathological accumulation of FDG in the nasopharynx on the PET/CT scan*



Slika 2. Prikaz patološkog nakupljanja FDG-a u području lijeve potkoljenice na snimci PET/CT-a  
*Figure 2 Pathological accumulation of FDG in the area of the left lower leg on a PET/CT scan*



Slika 3. Prikaz solidnotkive promjene u nazofarinksu i zasjenjenja desnog maksilarnog sinusa na snimci MR-a

*Figure 3 Solid tissue in the nasopharynx and shadowing of the right maxillary sinus on the MR image*



Slika 4. Endoskopski prikaz tvorbe u nazofarinksu  
*Figure 4 Endoscopic view of tissue in the nasopharynx*

## Prikaz bolesnice

Pedesetsedmogodišnja bolesnica javila se u hitnu otorinolaringološku ambulantu zbog epistakse iz lijeve nosnice. Također je navela da dulje vrijeme otežano diše na lijevu nosnicu. Kliničkim pregledom uočena je tumorska tvorba u lijevom nosnom kavumu, koja je bioptirana. Učinjen je CT paranazalnih šupljina koji je pokazivao tumorsku tvorbu koja ispunjava cijeli lijevi nosni kavum. Patohistološki nalaz upućivao je na metastazu karcinoma bubrega. Naknadno je učinjen CT abdomena na kojemu je opisana solidna, hipervaskularna lezija donjeg pola desnog bubrega dimenzija 45×52 mm. Endoskopski se odstranio ostatak tumorske tvorbe u nosnom kavumu, učinjena je desnostrana nefrektomija, te je bolesnica dalje nastavila onkološko liječenje pazopanibom. Na redovnim kontrolama kod otorinolaringologa ne uočava se recidiva u lijevom nosnom kavumu godinu dana nakon operativnog zahvata.



Slika 5. Prikaz tumorske tvorbe u lijevom nosnom kavumu na snimci CT-a

*Figure 5 Tumor in the left nasal cavity on a CT scan*

## Rasprava

Kod prvog bolesnika, iako se u konačnici nije radilo o malignom procesu nazofarinksa i maksilarnog sinusa, važno je naglasiti značaj i nedostatke radiološke obrade. Prilikom obrade utvrđeno je fokalno nakupljanje na PET/CT snimkama u nazofarinksu SUVmax 11,7, dok se klinički izraslina u nazofarinksu doimala benignom i bolesnik nije imao nazalnih tegoba. Problem s

radiološkom obradom, kao što je PET/CT, je nespecifično nakupljanje FDG-a i uobičajeno nakupljanje u području nazofarinksa kod pedijatrijske populacije, bilo fiziološki ili zbog upale. Zbog navedenoga teško je izdiferencirati radi li se ili ne o zloćudnom tumoru. Prema literaturi difuzno nakupljanje FDG-a u nazofarinksu u pedijatrijske populacije smatra se fiziološkim ako je SUVmax manji od 7,6, a ako je veći od 11 smatra se patološkim i preporučuje se biopsija.<sup>4</sup>

Kod odrasle populacije uzima se i manja vrijednost SUVmax (SUVmax  $\geq$  6) kao patološkom i to pogotovo ako je prisutno i nakupljanje FDG-a u retrofaringealnim limfnim čvorovima.<sup>3</sup> Spomenuta vrijednost SUVmax  $\geq$  6 predložena je kao *cutoff* vrijednost u radu autora Lee i sur. u kojemu su analizirani obrasci nakupljanja FDG-a u nazofarinksu na 177 bolesnika u usporedbi sa snimkama PET/CT-a od 48 bolesnika s nazofaringealnim karcinomom. Kod svih 177 bolesnika s incidentalnim nakupljanjem FDG-a u nazofarinksu, srednja vrijednost SUVmax iznosila je  $3,9 \pm 1,4$ , dok je za grupu bolesnika s nazofaringealnim karcinomom iznosila  $10,4 \pm 4,6$ .<sup>3</sup> Također, asimetrično nakupljanje FDG-a smatra se patološkim.<sup>4</sup> Odsutnost simptoma i naizgled benigni klinički nalaz nije kontraindikacija za biopsiju ako je nalaz radiološke obrade patološki, pogotovo unutar cjelokupne obrade bolesnika s malignom bolešću.

Trebalo bi spomenuti da je kod bolesnika bio suspektan ekstraosealni Ewingov sarkom temeljem radiološke obrade, te se, s obzirom na patološki radiološki nalaz u nazofarinksu i desnom maksilarnom sinusu, moglo se raditi i o primarnom Ewingovu sarkomu paranazalnih sinusa i nosa s metastazom u lijevu potkoljenu. Sinonazalni Ewingov sarkom izrazito je rijedak, a klinički se obično manifestira nazalnom opstrukcijom, rinorejom i epistaksom. Ewingov sarkom je u 1-4% slučajeva prisutan u području glave i vrata, te se u 80% slučajeva pojavljuje prije 20. godine života.<sup>5</sup> U 18% slučajeva bolesnici sa sinonazalnim Ewingovim sarkomom imaju prisutne metastaze i to obično u plućima i kostima.<sup>6,7</sup> Radiološki nema specifičnih karakteristika kojima bi se mogao razlikovati od benignih tvorbi, te svakako zahtijeva biopsiju i patohistološku analizu za postavljanje konačne dijagnoze. Pregledom literature ustanovljeno je da je Ewingov sarkom sinonazalnog područja uvijek bio prezentiran nespecifičnim simptomima kao što su nosna opstrukcija, rinoreja, epistaksa, oticanje obraza i glavobolja.<sup>5-7</sup>

Kod druge bolesnice, možemo vidjeti da je prisutnost nazalne simptomatologije, iako nespecifične, bila u skladu s patološkim nalazom radiološke obrade i konačne patohistološke

dijagnoze. Ujedno je otežano disanje na nos i epistaksa bila prvotna prezentacija metastaze karcinoma bubrega. Pregledom literature ustanovljeno je da su najčešće metastaze karcinoma bubrega u paranazalne sinuse i nosnu šupljinu, iako potencijalno bilo koje primarno sjelo može metastazirati u navedeno područje. Najčešća prvotna prezentacija je epistaksa, iako većina bolesnika u anamnezi ima prethodno liječenje od maligne bolesti i to prvenstveno karcinoma bubrega.<sup>8-11</sup> Autori Dalakoti i sur., te Lee i sur. također su u svojim radovima prikazali bolesnike kojima je primarna prezentacija metastaze karcinoma bubrega bila epistaksa bez prethodnoga liječenja od maligne bolesti u anamnezi.<sup>9,11</sup> S obzirom na nespecifičnu simptomatologiju, prvotno liječenje je uglavnom kirurško - odstranjenje metastaze sinonazalnog područja s daljnjom sistemskom terapijom.<sup>11-15</sup> Za manje tumore preporučuje se resekcija tumora endoskopskim pristupom, dok je za veće potreban otvoreni pristup i veći opseg resekcije. Važno je napomenuti da je kod metastaze karcinoma bubrega kirurško liječenje opcija samo ako se radi o metastazi u jedno područje.

U zaključku, metastaze u nosnu šupljinu, paranazalne sinuse i nazofarinks vrlo su rijetke. Mogući je širok spektar pratećih simptoma, a njihova odsutnost ne isključuje mogućnost prisutnosti metastaze. Svaki patološki nalaz utvrđen kliničkim pregledom ili radiološkom obradom, te prisutnost tegoba od strane nosa i paranazalnih sinusa kod bolesnika s malignom bolešću zahtijeva pregled i obradu otorinolaringologa.

#### Literatura

1. López F, Devaney KO, Hanna EY, Rinaldo A, Ferlito A. Metastases to nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 2016;38:1847-1854.
2. Lin JK, Liang J. Sinonasal Ewing Sarcoma: A Case Report and Literature Review. *Perm J* 2018;22:17-086.
3. Lee N, Yoo IR, Park SY, Yoon H, Lee Y, Oh JK. Significance of Incidental Nasopharyngeal Uptake on (18)F-FDG PET/CT: Patterns of Benign/Physiologic Uptake and Differentiation from Malignancy. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49:11-8.
4. Ma C, Zou R, Huo Y, et al. (18) F-FDG Uptake Characteristics in Differentiating Benign from Malignant Nasopharyngeal Lesions in Children. *Biomed Res Int* 2015;2015:354970.
5. Amri MF, Abdullah A, Azmi MI, Zaki FM, Md Pauzi SH. Primary sinonasal Ewing sarcoma: A case report. *Malays J Pathol* 2021;43:319-325.
6. Aldandan A, Almomen A, Alkhatib A, Alazeh G. Pediatrics Ewing's Sarcoma of the Sinonasal Tract: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Pathol* 2019;2019:8201674.

7. Coskun BU, Cinar U, Savk H, Basak T, Dadas B. Isolated maxillary sinus Ewing's sarcoma. *Rhinology* 2005;43:225-8.
8. Zhang N, Zhou B, Huang Q, et al. Multiple metastases of clear-cell renal cell carcinoma to different region of the nasal cavity and paranasal sinus 3 times successively: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0286.
9. Lee HM, Kang HJ, Lee SH. Metastatic renal cell carcinoma presenting as epistaxis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:69-71.
10. Atar Y, Topaloglu I, Ozcan D. Metastatic renal cell carcinoma in the nasopharynx. *Indian J Pathol Microbiol* 2013;56:40-2.
11. Dalakoti P, Pujary K, Ramaswamy B. Sinonasal Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Report of Two Cases with Varied Presentation and a Review of Literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;71(Suppl 3):2072-2077.
12. Zhu L, Wang SY, Li SM, Tao L. [Metastatic tumors in nasal cavity and pharynx: a clinicopathological analysis of 11 cases]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2011;46:1030-3. Chinese.
13. Chen Z, Wang Z, Shi H, Liu Q. Renal cell –like carcinoma of the nasal cavity: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2017;12:75.
14. Peng XL, Sun PY, Yue ZZ, Wang GP, Lin P. [Nephrogenic clear cell carcinoma of nasal cavity : a case report]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2019;33:773-774. Chinese.
15. Terada T. Renal cell carcinoma metastatic to the nasal cavity. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:588-91.



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.

#### *Ključne riječi*

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

#### *Rad*

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

#### *Tablice i slike*

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

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

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

#### Literatura

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

#### Literatura se citira:

##### a) Periodične publikacije

#### Članak u časopisu

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

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

Čupić V, Čupić N, Dražančić A i sur. Neuropsihološki 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**

