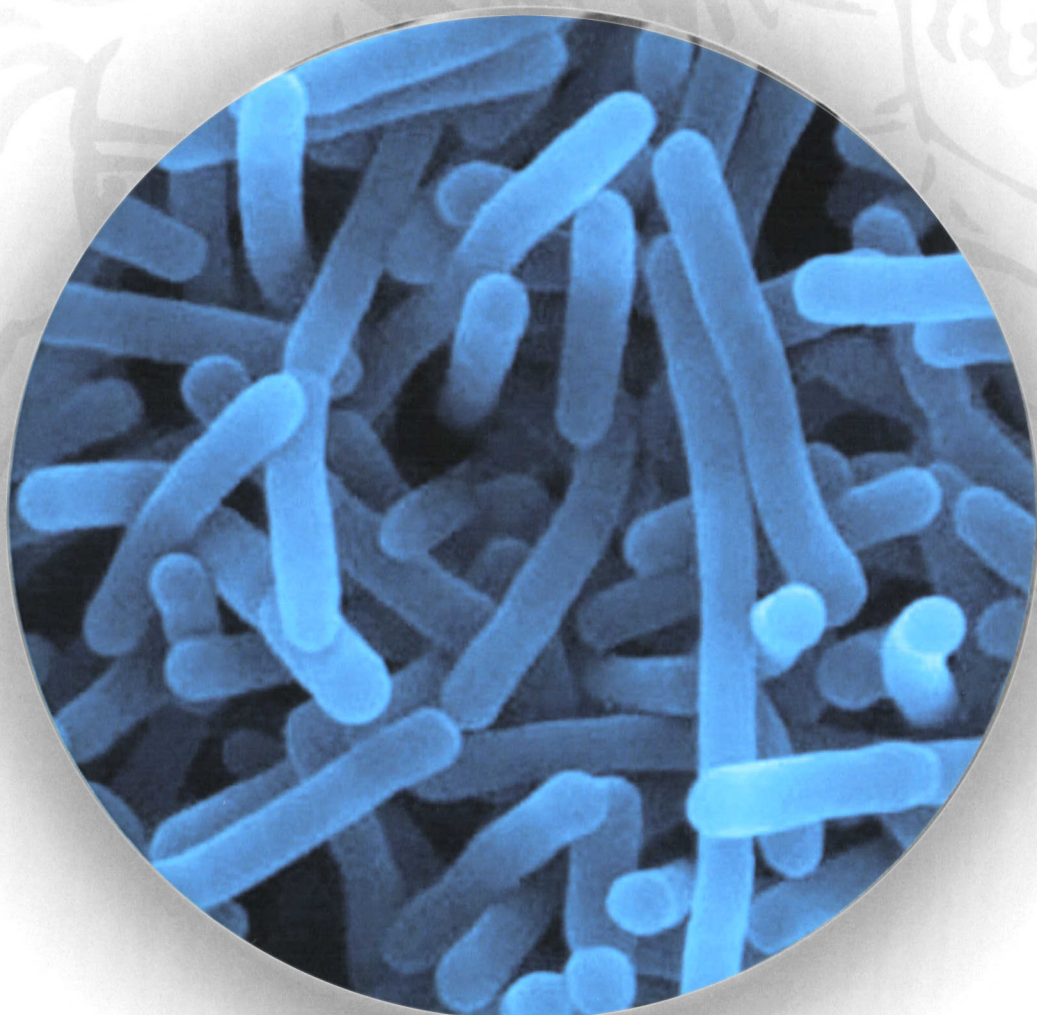


UDK 61(05)=862=20
GOD. 55/2025, 1

ISSN 0351-0093
Coden: MEJAD6

medica jadertina



Med Jadert God 55. Br. 1 Str. 1-88 Zadar 2025.

Nakladnik
Opća bolnica Zadar

Publisher
Zadar General Hospital

UDK 61(05)=862=20

ISSN 0351-0093

GOD. 55/2025, 1

Coden: MEJAD6

Med. Jadert.

God 55.

Br. 1

Str. 1-88

Zadar 2025.

Nakladnik

Publisher

Opća bolnica Zadar

Zadar General Hospital

Nakladnik
Opća bolnica Zadar

Publisher
Zadar General Hospital

Urednički odbor – *Editorial Board*

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

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

Urednici – *Editors*
JAKOV MIHANOVIĆ
NATAŠA SKITARELIĆ

Tajnik – *Secretary*
ROBERT NEZIROVIĆ

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

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

Grafički urednik – *Graphic editor*
PREDRAG JELIČIĆ

Savjet časopisa – *Council of the Journal*

Klaudio Grdović, Mile Gverić, Albino Jović, Mate Kozić, Boris Labar, Petar Lozo, Neven Ljubičić, Želimir Maštrović, Antun Mazzi, Maja Maržić-Mazzi, Šime Mihатов, Miro Morović, Marko Mustać, Boris Petričić, Mladen Srzentić, Tatjana Vukelić-Baturić

Adresa uredništva – *Address of the Editorial Office*

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

Časopis MEDICA JADERTINA objavljuje uvodnike, izvorne znanstvene i stručne članke, prethodna priopćenja, pregledne članke, prikaze bolesnika, izlaganja sa znanstvenih skupova i druge priloge iz temeljnih i kliničkih medicinskih znanosti.

The journal MEDICA JADERTINA publishes editorials, original scientific and professional articles, earlier announcements, reviewed articles, case reports, presentations from scientific conferences and other enclosures basic and applied medical sciences.

Medica Jadertina izlazi četiri puta godišnje. Godišnja pretplata iznosi 14 €. Broj žiro računa: HR5924020061100879223 kod Erste&Steiermärkische Bank d.d., s naznakom: Za Medica Jadertina i adresom 23000 Zadar, B. Peričića 5, p.p. 291.

Medica Jadertina is published four times a year. The annual subscription is 14 € payable to Erste&Steiermärkische Bank, account number HR5924020061100879223, SWIFT: ESBCHR22 for Medica Jadertina and the address Croatia, 23000 Zadar, B. Peričića 5, p.p. 291.

Medica Jadertina je indeksirana u EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, Hrčak – portal hrvatskih znanstvenih i stručnih časopisa. Medica Jadertina član je registracijske agencije Crossref putem sustava za DOI.

Medica Jadertina is indexed in EMBASE/Excerpta Medica, Scopus. Hrčak - portal of Croatian scientific and professional journals. Medica Jadertina is a member of the Crossref registration agency through the DOI system.

Digitalna verzija časopisa ISSN 1848-817X (Online) dostupna je na portalu znanstvenih časopisa Republike Hrvatske: <https://hrcak.srce.hr/medica-jadertina>

The digital version of the magazine ISSN 1848-817X (Online) is available at the portal of the scientific papers of Croatia: <https://hrcak.srce.hr/medica-jadertina>

Rješenje i priprema korica: NILO KARUC

Priprema: PREDRAG JELIČIĆ

Tisak: FG GRAFIKA, Zadar

Naklada 85 primjeraka

Printed in Croatia

SADRŽAJ

Contents

IZVORNI ZNANSTVENI ČLANCI

Original scientific papers

- Dean Girotto, Aldin Huremović, Eva Labinac, Alen Šarić
KLINIČKE KARAKTERISTIKE I UTJECAJ ANTIKOAGULANTNIH LIJEKOVA NA
INTRAKRANIJALNA KRVARENJA5
Clinical characteristics and influence of anticoagulant drugs on intracranial bleeding
- Zvonimir Užarević, Anamarija Soldo Koruga, Filip Petković, Ivana Kampić, Željka Popijač,
Silva Butković Soldo
PSYCHOMETRIC PROPERTIES OF THE CROATIAN VERSION OF THE KING'S HEALTH
QUESTIONNAIRE IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS15
Psihometrijska svojstva hrvatske verzije King's Health Questionnaire-a kod bolesnika s multiplom sklerozom
- Ivan Bačić, Ivana Mužanović, Vesna Telesmanić Dobrić, Robert Karlo, Ivana Vučetić, Jakov Mihanović
PROCJENA MALNUTRICIJSKOG RIZIKA I SARKOPENIJE KOD ONKOLOŠKIH BOLESNIKA
TIJEKOM KEMOTERAPIJE23
Assessment of malnutrition risk and sarcopenia in oncology patients during chemotherapy

PREGLEDNI ČLANCI

Reviews

- Lucija Prtenjača, Simeon Grazio
UTJECAJ PRETILOSTI NA ETIOPATOGENEZU, TIJEK BOLESTI I LIJEČENJE
SPONDILOARTRITISA31
The influence of obesity on etiopathogenesis, course of the disease and treatment of spondyloarthritis

STRUČNI ČLANCI

Professional papers

- Selma Vidas, Zrinka Puharić, Tatjana Čulina
KAKO ŠKOLSKI USPJEH, UHRANJENOST I IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI OBLIKUJU
MENTALNO ZDRAVLJE MLADIH: ISTRAŽIVANJE MEĐU UČENICIMA NA KRAJU
OSNOVNOŠKOLSKOG OBRAZOVANJA U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJI43
How school success, nutrition and extracurricular activities affect mental health of young people: Research among students at the end of primary school education in Primorsko-Goranska County
- Mirna Matišić, Andrijana Včeva, Tihana Mendeš, Željko Zubčić, Hrvoje Mihalj, Anamarija Šestak,
Zlatko Kljajić, Antoneta Gudelj, Matej Rezo
OSTEOPOROSIS AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF BENIGN PAROXYSMAL
POSITIONAL VERTIGO51
Osteoporoza kao čimbenik rizika za razvoj benigne paroksizmalne položajne vrtoglavice

Maja Pavlovsky, Andrea Šimić Klarić POJAVNOST I TEŽINA NUSPOJAVA ANTIEPILEPTIČKE TERAPIJE U DJECE59 <i>The frequency and severity of side effects of antiepileptic drugs in children</i>	59
Ivan Omrčen, Damjan Dimnjaković, Ivan Bojanić AKCESORNI SOLEUS KOJI SE OČITOVAO KAO SINDROM TARZALNOG TUNELA U MLADOG SPORTAŠA67 <i>Accessory soleus presenting as tarsal tunnel syndrome in a young athlete</i>	67
Filip Miletić, Vedran Blažina ANGIOLEJOMIOM VESTIBULUMA NOSA – PRIKAZ BOLESNIKA75 <i>Angioleiomyoma of the nasal vestibule – case report</i>	75
IN MEMORIAM79	79
UPUTE AUTORIMA81 <i>Instructions for authors</i>	81

Kliničke karakteristike i utjecaj antikoagulantnih lijekova na intrakranijalna krvarenja

Clinical characteristics and influence of anticoagulant drugs on intracranial bleeding

Dean Giroto¹, Aldin Huremović², Eva Labinac², Alen Šarić³

¹Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za neurokirurgiju, Rijeka, Hrvatska.

²Opća bolnica Pula, Odjel za neurologiju, Pula, Hrvatska.

³Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka, Hrvatska.

Sažetak

Cilj: Istražiti klinička, radiološka i laboratorijska obilježja, te razlike u njima kod bolesnika s intrakranijalnim krvarenjima koji su prethodno uzimali antikoagulantne i antitrombocitne lijekove, u odnosu na one koji nisu. **Ispitanici i metode:** Prikupili smo podatke bolesnika s intrakranijalnim krvarenjima (IKK) hospitaliziranih u OB Pula, u razdoblju od 01. siječnja 2020. do 01. siječnja 2023. godine. Proveli smo analizu podataka koji su uključivali dob, spol, komorbiditete, vrstu IKK, simptome kod prijma, Glasgow Coma Score pri prijmu i otpustu, laboratorijske nalaze, metode i ishod liječenja. **Rezultati:** Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako su u retrogradnom, trogodišnjem praćenju bolesnika sa spontanim intrakranijalnim krvarenjima hospitalizirani odrasli bolesnici i jedno dijete. Jedna trećina bolesnika je prethodno uzimala antikoagulantne i antitrombocitne lijekove. Odnos između broja muškaraca i žena u skupinama nije se značajno razlikovao. Prosječna dob iznosi 70 godina, dok su bolesnici koji nisu uzimali antikoagulantne i antitrombocitne lijekove bili mlađi. Jedna polovina uzorka imala je barem jedan komorbiditet, a tri četvrtine bolesnika (77,2%) bolovalo je od arterijske hipertenzije koja je najvažniji čimbenik rizika za nastanak IKK. Obje skupine bolesnika razvile su umjeren poremećaj svijesti, a intracerebralno krvarenje je bilo najčešći tip IKK. Samo jedna petina bolesnika podvrgnuta je kirurškom tretmanu. Čimbenici koji su bili povezani s antikoagulantnom terapijom su arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, aneurizmatički SAH i subduralni hematoma. Prosječan broj dana hospitalizacije iznosio je 13,72 dana, a smrtnost tijekom hospitalizacije 41,4%. **Zaključak:** Utvrđeno je da ne postoje klinički značajne razlike između bolesnika. Također, utvrđeno je kako su bolesnici koji su prethodno koristili antikoagulantne i antitrombocitne lijekove imali veću incidenciju subduralnih hematoma i izoliranog intraventrikularnog krvarenja u odnosu na kontrolnu skupinu bez terapije. Smrtnost kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji iznosila je 48,9%, dok je smrtnost kod nekoaguliranih bolesnika iznosila 37,1%, čime se naglašava važnost ranog prepoznavanja bolesnika na antikoagulantnoj terapiji.

Glavne riječi: antikoagulantni lijekovi, Glasgow Coma Scale, intrakranijalno krvarenje, subduralni hematoma

Summary

Objective: To investigate the clinical, radiological and laboratory characteristics and their differences in patients with intracranial bleeding who previously took anticoagulant and antiplatelet drugs compared to

Autor za dopisivanje / Author for Correspondence: doc.prim.dr.sc. Dean Giroto, dr.med., Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Ulica Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka, Hrvatska E-mail: gdeanrow@gmail.com

Primljeno/Received 2023-07-17; Ispravljeno/Revised 2024-05-13; Prihvaćeno/Accepted 2024-06-12

those who did not. **Methods and materials:** We collected data on patients with intracranial haemorrhage (ICH) hospitalized in the Pula GH, in the period from January 1, 2020 to January 1, 2023. We performed an analysis of data that included age, sex, comorbidities, type of ICH, symptoms at admission, Glasgow Coma Score at admission and discharge, laboratory findings, treatment methods and outcome. **Results:** The results of our research show that in the retrograde, three-year follow-up of patients with spontaneous intracranial bleeding, adult patients and one child were hospitalized. One third of the patients had previously taken anticoagulant and antithrombotic drugs. The average age was 70 years, while the patients who had not taken anticoagulant and antiplatelet drugs were younger. One half of the sample had at least one comorbidity, and three quarters of patients (77.2%) suffered from arterial hypertension, which is the most important risk factor for the occurrence of ICH. Both groups of patients developed a moderate disturbance of consciousness, and intracerebral haemorrhage was the most common type of ICH. Only one fifth of patients underwent surgical treatment. The factors associated with anticoagulant therapy were arterial hypertension, atrial fibrillation, aneurysmal SAH, and subdural hematoma. The average number of days of hospitalization was 13.72 days. Mortality during hospitalization was 41.4%. **Conclusion:** It was found that there were no clinically significant differences between groups. Also, it was determined that patients who had previously used anticoagulant and antiplatelet drugs had a higher incidence of subdural hematoma and isolated intraventricular bleeding compared to the control group without therapy. The mortality in patients on anticoagulant therapy was 48.9%, while the mortality in non-coagulated patients was 37.1%.

Key words: anticoagulant drugs, Glasgow Coma Scale, intracranial hemorrhage, subdural hematoma

Uvod

Intrakranijalno krvarenje (IKK) definira se kao krvarenje unutar lubanje, te se dijeli na četiri podtipa, ovisno o anatomskom položaju krvarenja: intracerebralno krvarenje (ICH), subarahnoidalno krvarenje (SAH), subduralno krvarenje (SDH) i epiduralno krvarenje (EDH).¹ IKK čine 10-15% svih moždanih udara (MU) s učestalošću od 10 do 30 pogođenih na 100000 stanovnika i visokom smrtnošću, te stopom invaliditeta, zbog čega predstavlja veliki javnozdravstveni problem.² Najčešći uzrok netraumatskih IKK je neregulirana hipertenzija. Iako ne postoji specifično liječenje IKK, nedavno je utvrđena povezanost ekspanzije hematoma (HE) kao neovisni prediktor kliničkog pogoršanja kod ovih bolesnika.^{3,4} Upravo njegovo sprječavanje predstavlja jedan od najboljih načina liječenja IKK. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) odobrila je korištenje tri nova, oralna antikoagulantna lijeka. Izravni inhibitor trombina (dabigatran eteksilat), te oralne izravne inhibitore faktora Xa (apiksaban i rivaroxaban), uz varfarin, koji je gotovo pola stoljeća bio jedini antikoagulantni lijek na raspolaganju. Dok s jedne strane, antikoagulansi štite od, po život opasnih, tromboembolijskih stanja, s druge strane dovode do rizika od fatalnih komplikacija.^{5,6} Stoga je važno kvantificirati omjer rizika od krvarenja kod svakog pojedinca. U Hrvatskoj je, prema dostupnoj literaturi, objavljen vrlo mali broj radova koji proučavaju klinička obilježja i razlike kod bolesnika, ovisno o modalitetu uzimanja antikoagulantnih i antitrombotskih lijekova. Radi toga smo odlučili provesti retrogradnu analizu i odgovoriti na tu

potrebu.

Cilj ovoga istraživanja je istražiti klinička, radiološka i laboratorijska obilježja, te razlike u njima kod bolesnika s intrakranijalnim krvarenjima koji su prethodno uzimali antikoagulantne/antitrombotične lijekove i kod onih koji nisu.

Ispitanici i metode

Izvor podataka i tip istraživanja

Proveli smo jednocentričnu, opservacijsku, deskriptivnu studiju s retrospektivnom analizom, koristeći podatke prikupljene iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS – Win Bis®). Odobrenje za provođenje ovoga istraživanja izdalo je Etičko povjerenstvo OB Pula, te je provedeno u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije.

Sudionici istraživanja

U istraživanje su uključeni bolesnici s dijagnozom IKK (MKB-10 klasifikacija; I60, I61 i I62), hospitalizirani na Odjelu za anesteziju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i Odjelu neurologije OB Pula u razdoblju od 01. siječnja 2020. do 01. siječnja 2023. godine.

Kriteriji isključenja bili su: nepotpuni ili nedostupni podaci o bolesniku, traumatsko IKK i bolesnici s hemoragijskom transformacijom ishemijskog moždanog udara.

Prikupljeni podaci uključivali su: dob, spol, vitalne znakove kod prijma na Objedinjeni hitni bolnički prijam (OHBP), dijagnozu, radiološke i laboratorijske nalaze, prethodno liječenje

antikoagulantnim i antitrombocitnim lijekovima, komorbiditete za razvoj kardiovaskularnih bolesti koji uključuju arterijsku hipertenziju, fibrilaciju atrija (Afib) i dijabetes mellitus (DM), GCS (od engl. *Glasgow Coma Score*) po prijmu i otpustu, potrebu za mehaničkom ventilacijom (MV), vrijeme hospitalizacije, te ishod.

Metode

Dijagnoza IKK-a kod svih bolesnika potvrđena je pomoću kompjuterizirane tomografije (CT). Vitalne funkcije mjerene odmah po prijmu na Objedinjeni hitni bolnički prijam. Tlak je mjereno sfingmomanometrom na pero ili monitorom, a puls i periferna saturacija kisikom mjereni su elektrodama monitora.

Statistička obrada

Statistička analiza provedena je u programu SPSS (IBM Corp., Chicago, IL) verzija 23. S ciljem provjere odstupaju li rezultati ovisnih varijabli značajno od normalne distribucije, proveden je Kolmogorov-Smirnov test. Rezultati ukazuju na značajno odstupanje svih zavisnih varijabli od normalne distribucije, te su se stoga koristile metode neparametrijske statistike (Mann-Whitneyev U test), te Hi-kvadrat.

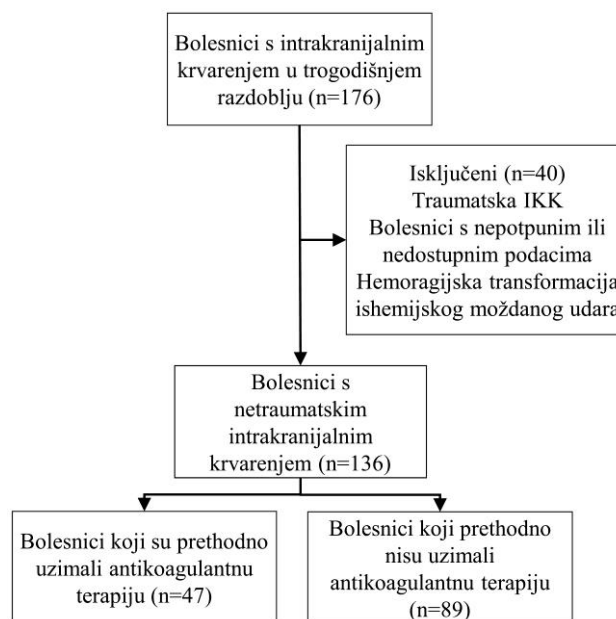
Rezultati

Demografski podaci

Pretragom BIS-a utvrđeno je ukupno 176 bolesnika hospitaliziranih u Općoj bolnici Pula u razdoblju od 01. siječnja 2020. do 01. siječnja 2023. godine. Od ukupnog broja, njih 40 nije ispunjavalo kriterije za provođenje ovoga istraživanja, te nisu uključeni u daljnju analizu. Konačni uzorak čini ukupno 136 bolesnika (n=136), od čega je 47,8% muškoga, a 52,2% ženskoga spola. Dob bolesnika bila je u rasponu od 16 do 92 godine, pri čemu prosječna dob bolesnika iznosi 70,11 godina (SD=14,016). Uzorak smo podijelili u dvije skupine, ovisno o modalitetu uzimanja AK. terapije. AK+ skupinu činilo je 47 (34,5%) bolesnika koji su prethodno liječeni antikoagulantnom (AK) ili antitrombotskom (AT) terapijom, a AK- skupinu činilo je 89 (65,4%) bolesnika koji prethodno nisu uzimali AK ili AT lijekove. (Slika 1.)

Tablica 1. prikazuje osnovne demografske podatke uz klinička i laboratorijska obilježja, te

razlike između koaguliranih i nekoaguliranih bolesnika.



Slika 1. Prikaz podjele bolesnika tijekom retrogradnog trogodišnjeg istraživanja
Figure 1 Patient distribution during the three-year retrospective study

Čimbenici koji dovode do IKK

Gotovo svi bolesnici imali su barem jedan ili više komorbiditeta za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Srednji krvni tlak iznosio je $175,11 \pm 95,03$ mmHg. Od ukupnoga broja, 77,2% bolesnika imalo je povijest arterijske hipertenzije. Srednja vrijednost pulsa iznosila je 89,23/min. Mann-Whitney U test nije pokazao značajnu razliku u vitalnim funkcijama među skupinama. (Tablica 2.)

Atrijska fibrilacija (A-fib) bila je najrjeđi komorbiditet prisutan u cjelokupnom uzorku. Najviše bolesnika s A-fib uočeno je u AK+ skupini. Statistička analiza pokazala je povezanost između uzimanja AK lijekova i A-fib. 28 bolesnika (20,6%) imalo je povijest dijabetesa mellitusa (DM). Omjer zastupljenosti DM kod obje skupine bio je jednak.

Gotovo jedna polovina bolesnika prethodno je bila liječena antikoagulantnim i antitrombocitnim lijekovima (34,6%), što je uključivalo 20 bolesnika na varfarinu, 17 na acetilsalicilnoj kiselini (ASK) i 10 na NOAK-u. Postotak smrtnosti najveći je kod bolesnika liječenih varfarinom, a najmanji kod NOAK-a. (tablica 3.)

Tablica 1. Klinička obilježja i laboratorijski nalazi bolesnika s razlikama između AK+ i AK- bolesnika
 Table 1 Clinical characteristics and laboratory findings of patients with differences between AK+ and AK- patients

	Ukupno/Total Medijan/Median (raspon/range)	Koagulirani bolesnici/Coagulated Medijan/Median (raspon/range)	Ne-koagulirani bolesnici/Non- coagulated Medijan/Median (raspon/range)	p-value
	N=136	N=47	N=89	p≥0.05
Dob/Age (godine/years)	70 (16-92)	78 (50-92)	67 (16-90)	0.296
Spol/Sex	N (%)	N (%)	N (%)	
Žene/Women	71 (52,2)	25 (53,2)	46 (51,7)	0.101
Muškarci/Men	65 (47,8)	22 (46,8)	43 (48,3)	
Komorbiditeti/Comorbidities (broj/number)	N (%)	N (%)	N (%)	
0	25 (18,4)	2 (4,3)	23 (25,8)	0.002*
1	69 (50,7)	18 (38,3)	51 (57,3)	0.035*
≥2	42 (30,9)	27 (57,4)	15 (16,9)	<0.001*
Komorbiditeti/Comorbidities	N (%)	N (%)	N (%)	
Hipertenzija/Hypertension	105 (77,2)	42 (89,4)	63 (70,8)	0.014*
Diabetes mellitus	28 (20,6)	11 (23,4)	17 (19,1)	0.555
A-fib	22 (16,2)	21 (44,7)	1 (1,1)	<0.001*
Vrsta IKK/Type of ICH	N (%)	N (%)	N (%)	
ICH	62 (45,6)	21 (44,7)	41 (46,0)	0.877
SAH	22 (16,2)	5 (10,6)	17 (19,1)	0.202
AneurizmatSKI/Aneurysmal	17 (77,2)	1 (20,0)	16 (94,1)	0.008*
NeaneurizmatSKI/Non- aneurysmal	5 (22,7)	4 (80,0)	1 (5,8)	0.091
SDH	5 (3,7)	4 (8,5)	1 (1,1)	0.029*
ICH/IVH	34 (25,0)	11 (23,4)	23 (25,8)	0,755
MH	12 (8,8)	5 (10,6)	7 (7,9)	0.588
IVH	1 (0,7)	1 (2,1)	0 (0,0)	0.167
Simptomi kod prijma/ Admission symptoms	N (%)	N (%)	N (%)	
Motorički gubitak/Motor dysfunction	82 (60,3)	31 (66,0)	51 (57,3)	0.220
Komatozno stanje/Coma	50 (36,8)	19 (40,4)	31 (34,8)	0.520
Povraćanje/Vomiting	33 (24,3)	10 (21,3)	23 (25,8)	0.555
Glavobolja/Headache	35 (25,7)	12 (25,5)	23 (25,8)	0.969
Sinkopa/Syncope	18 (13,2)	6 (12,8)	12 (13,5)	0.907
Vrtoglavica/Dizziness	10 (7,4)	4 (8,5)	6 (6,7)	0.707
Liječenje/Treatment	N (%)	N (%)	N (%)	
Konzervativno/Conservative	107 (77,2)	41 (87,2)	66 (74,2)	0.077
Kirurško/Surgical	29 (21,3)	6 (12,8)	23 (25,8)	0.077
EVD*	17 (58,6)	5 (83,3)	12 (52,2)	0.633
DKK*	8 (27,6)	2 (33,3)	6 (26,1)	0.558
Coiling	11 (37,9)	2(33,3)	9 (39,1)	0.234
Mehanička ventilacija/ Mechanical ventilation	N (%)	N (%)	N (%)	
Da/Yes	37 (27,2)	12 (25,5)	25 (28,1)	
Ne/No	99 (72,8)	35 (74,5)	64 (71,9)	0.750

	Ukupno/ <i>Total</i> <i>Medijan/Median</i> (raspon/ <i>range</i>)	Koagulirani bolesnici/ <i>Coagulated</i> <i>Medijan/Median</i> (raspon/ <i>range</i>)	Ne-koagulirani bolesnici/ <i>Non-</i> <i>coagulated</i> <i>Medijan/Median</i> (raspon/ <i>range</i>)	p-value
Laboratorijski nalazi/<i>Laboratory</i>	Medijan	Medijan	Medijan	
Leukociti/ <i>Leukocytes</i> , ×10 ⁹ /L	(raspon/<i>range</i>)	(raspon/<i>range</i>)	(raspon/<i>range</i>)	
Trombociti/ <i>Thrombocytes</i> , ×10 ⁹ /L	9.84 (0.09-283.91)↑	10.27 (0.09-21.49) ↑	9.64 (3.75-283.91)	0.518
Hemoglobin/ <i>Haemoglobin</i> , g/L	201.5 (54-454)	188 (123-454)	208 (54-383)	0.658
CRP, mg/L	136 (63-181) ↓	138 (87-181)	133 (63-172) ↓	0.107
PV/PT (INR)	2.5 (0.3-314.7)	3.06 (0.6-314.7)	2.4 (0.3-310.0)	0.736
APT _V /aPTT (s)	1.04 (0.88-4.79)	1.13 (0.91-3.89)	1.01 (0.88-4.79)	0.051
	23.7 (16.7-49.2)	26.1 (18.9-47.6)	22.7 (16.7-49.1)	0.159

*EVD= od eng. External ventricular drainage, *DKK= dekompresivna kraniotomija/decompressive craniotomy

Tablica 2. Razlike u vitalnim znakovima bolesnika s obzirom na uzimanje terapije, Mann-Whitneyev U test (N=136)

Table 2 Differences in patients vital signs based on therapy, Mann-Whitney U test (N=136)

Vitalni/ <i>vital</i> znakovi/ <i>signs</i>	TH. AK.	M	SD	MR	MW U	p
Sistolički tlak/ <i>sistolic</i> pressure (mmhg)	DA/ <i>YES</i>	172.79	30.565	66.91	2017.000 (Z=-.341)	.733
	NE/ <i>NO</i>	174.73	43.153	69.34		
Dijastolički tlak/ <i>diastolic pressure</i> (mmhg)	DA/ <i>YES</i>	94.34	21.292	67.71	2054.500 (Z=-.170)	.865
	NE/ <i>NO</i>	95.40	24.574	68.92		
Saturacija/<i>saturation</i> (spo2)	DA/ <i>YES</i>	95.66	7.100	67.63	1751.000 (Z=-1.559)	.119
	NE/ <i>NO</i>	96.28	3.030	68.96		
Puls (/min.)	DA/ <i>YES</i>	89.23	24.296	75.74	2050.500 (Z=-.190)	.849
	NE/ <i>NO</i>	81.98	21.601	64.67		

Legenda: M – aritmetička sredina/prosječna vrijednost; SD – standardna devijacija; Mean Rank – prosječni rangovi; MW U – Mann-Whitney U test; p – statistička značajnost; * - p<.05; ** - p<.01; *** - p<.001; th.ak. = korištenje antikoagulantnih lijekova/ use of anticoagulant drugs

Legend: M-average value; SD-standard deviation; MR (Mean Rank)-average range, MW U- Mann-Whitney U test; p-statistical significance; TH.AK.=anticoagulant therapy

Tablica 3. Razlike u korištenju i smrtnosti antikoagulantnih lijekova, (n=47)

Table 3 Differences in anticoagulant therapy choice and mortality rate, (n=47)

Antikoagulantni lijek/ <i>Anticoagulant drug</i>	Broj/ <i>Number</i>	%	Smrtnost AK+/ <i>Mortality rate AK+</i>	p-value
Uk./<i>Total</i>	47	100 %	23 (48,9%)	p≥0.05
Varfarin	20	42.6	12 (52.2)	0.192
NOAK/NOAC*	10	21.3	5 (21.7)	0.192
ASK/ASA*	17	36.2	6 (26.1)	0.050*

*NOAK/NOAC=novi oralni antikoagulansi/ new oral anticoagulant, *ASK/ASA=acetilsalicilna kiselina/acetylsalicylate acid

Tip krvarenja

Kod 136 bolesnika najčešći tip IKK bilo je intracerebralno krvarenje (ICH) (45,6%), a 25%

bolesnika razvilo je ICH s prodorom u ventrikularni sustav (ICH/IVH) (Slika 2). Aneurizmatičko subarahnoidalno krvarenje (aSAH) češće se javljalo kod nekoaguliranih bolesnika. Subduralni hematomi (SDH) imao je najveću incidenciju kod AK+

bolesnika kod kojih je pronađena statistički značajna povezanost ($p=0.029$). Jedan slučaj izoliranog intraventrikularnog krvarenja (IVH) također je zabilježen u našoj analizi.



Slika 2. intracerebralni hematom s prodorom u ventrikularni sustav (ICH/IVH)

Figure 2 Intracerebral hematoma with expansion in ventricles

Stanje svijesti

Rezultati Glasgow Coma Score-a (GCS), mjereni pri prijmu, ukazuju na umjereni poremećaj svijesti (mean=10.60;SD=3.77), a također i po otpustu (mean=9.9;SD=5.13). Razlike GCS-a u skupinama nisu pronađene. (Tablica 4.)

Simptomi

Najučestaliji simptom kod prijma bio je motoričko oštećenje, potom komatozno stanje, glavobolja,

Tablica 4. Razlike u ukupnom rezultatu na Glasgow koma skali (GCS) prilikom prijma i otpusta bolesnika s obzirom na uzimanje terapije, Mann-Whitneyev U test (N=136)

Table . Differences of total Glasgow coma scale (GCS) score at admission and discharge based on therapy, Mann-Whitney U test (N=136)

Ukupni/Total rezultat/Score gcs	Raspon/Range	TH. AK.	M	SD	MR	MW U	p
Prijam/Admission	3-15	AK+	10.79	4.293	70.85	1981.000 (Z=-.511)	.609
		AK-	10.51	4.442	67.26		
Otpust/Discharge	3-15	AK+	9.51	5.132	67.84	2060.500 (Z=-.146)	.884
		AK-	10.11	5.147	68.85		

povraćanje, sinkopa i vrtoglavica. Analiza simptoma nije pokazala statistički značajnu povezanost s uzimanjem AK lijekova, te oni nisu značajno odstupali među grupama.

Laboratorijski nalazi

Kod ukupnog broja bolesnika uočen je blagi porast leukocita, više kod AK+ bolesnika, te blago snižene vrijednosti hemoglobina.

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) i ostali laboratorijski parametri bili su u referentnim vrijednostima.

Smještaj bolesnika i liječenje

Obzirom na smještaj, bolesnici s IKK češće su bili hospitalizirani na odjelu nego u JIL-u. U JIL su se smještali uglavnom stariji bolesnici, češće žene, koji su zahtijevali strojnu ventilaciju i kirurško liječenje.

21.3% bolesnika podvrgnuto je kirurškom zahvatu, najčešće radi postavljanja EVD-a.

Najčešći tip liječenja AK+ bolesnika, neovisno o smještaju, bilo je konzervativno liječenje, dok se kod istih bolesnika u JIL-u češće indiciralo kirurško liječenje. AK- bolesnici na odjelu su liječeni konzervativno, a u JIL-u su se najčešće liječili postavljanjem EVD-a. (Tablica 5.)

Vrijeme hospitalizacije

Broj dana provedenih na bolničkom liječenju kretao se u rasponu od 1 do 65, a prosječno su bolesnici bili hospitalizirani 13.72 dana (SD=10.460). Tijekom boravka u bolnici preminulo je 56 bolesnika (41,1%), a 80-ero njih (58,8%) otpušteno je iz bolnice ili premješteno u drugu ustanovu na daljnje liječenje. Razlike u ishodu u obje skupine opisane su u Tablici 6.

Legenda: M – aritmetička sredina/prosječna vrijednost; SD – standardna devijacija; Mean Rank (MR) – prosječni rangovi; MW U – Mann-Whitney U test; p – statistička značajnost * - $p < .05$; ** - $p < .01$; *** - $p < .001$; TH. AK. = korištenje antikoagulantnih lijekova

Legend: M-average value; SD-standard deviation; MR (Mean Rank)-average range, MW U- Mann-Whitney U test; p-statistical significance * - $p < .05$; ** - $p < .01$; *** - $p < .001$; TH.AK.=anticoagulant therapy

Tablica 5. Deskriptivne razlike u skupinama prema smještaju (n=136)

Table 5 Descriptive analysis based on treatment department

	Cerebrovaskularni odjel/ Cerebrovascular unit		Jedinica intenzivnog liječenja/ Intensive care unit	
	N=96		N=40	
Dob/Age (godine/years)	63.5 (mean=63.5, SD=14.10)		74.5 (mean=72.86, SD=13.01)	
	AK + Median (raspon/range)	AK – Median (raspon/range)	AK + Median (raspon/range)	AK – Median (raspon/range)
Spol/Sex	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Muškarci/Men	13 (38.2)	31 (50.0)	9 (69.2)	12 (44.4)
Žene/Women	21 (61.7)	31 (50.0)	4 (30.8)	15 (55.5)
Liječenje/Treatment	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Konzervativno/ <i>Conservative</i>	33 (97.0)	57 (91.9)	8 (61.5)	9 (33.3)
EVD*	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (38.5)	12 (44.4)
DKK*	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	6 (22.2)
Coiling	1 (2.9)	4 (6.5)	1 (7.7)	5 (18.5)
Smrtnost/Mortality	25 (26.0)		31 (77.5)	

Rasprava

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su u retrogradnom trogodišnjem praćenju bolesnika sa spontanim intrakranijalnim krvarenjima hospitalizirani odrasli bolesnici i jedno dijete. Jedna trećina bolesnika prethodno je uzimala antikoagulantne i antitrombocitne lijekove. Češće su hospitalizirane žene, a odnos između broja muškaraca i žena u skupinama nije se značajno razlikovao. Prosječna dob iznosi 70 godina, a AK- bolesnici bili su mlađi u odnosu na AK+. Jedna polovina uzorka imala je barem jedan komorbiditet, a tri četvrtine njih (77,2%) imalo je hipertenziju. Obje skupine bolesnika razvile su umjeren poremećaj svijesti. Intracerebralno krvarenje bilo je najčešći tip IKK. Samo jedna petina bolesnika podvrgnuta je kirurškom tretmanu. Čimbenici koji su bili povezani s uzimanjem antikoagulantne/antitrombocitne terapije su arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, aneurizmatički SAH i subduralni hematoma. Prosječan broj dana hospitalizacije iznosio je 13.72 dana. Smrtnost tijekom hospitalizacije iznosila je 41.4%.

Većinska prevlast žena u našem istraživanju je suprotna s drugim analizama koje navode veći broj muškaraca oboljelih od ICH-a. Razlog povećane

incidencije ICH-a kod muškaraca i dalje ostaje nerazjašnjen. Međutim, Kai Yu i sur. u svojoj analizi nude objašnjenje koje se tiče životnih navika koje kod muškaraca uključuju povećanu konzumaciju cigareta, alkoholnih pića i pretilost.⁷ Mi ovakve nalaze objašnjavamo starosnom dobi koja je u našoj analizi veća kod žena (74 g Ž : 66 g. M), i to obzirom na to da je starija dob jedan od čimbenika za nastanak IKK.

Prosječna dob bolesnika iznosi 70 godina, što je u skladu s drugim objavljenim radovima.⁸

Postojeći dokazi upućuju na to da sama oralna antikoagulantna terapija (OAT) nije pokretač krvarenja, već potiče razvoj, povećava količinu i produljuje vrijeme nakon što već dođe do rupture krvne žile. Smatra se da važnu ulogu imaju sitna krvarenja, koja u zdravih osoba vrlo brzo bivaju zaustavljena, dok zbog AK lijekova može doći do klinički značajnih krvarenja. Karakteristično za IKK povezan s OAT je produljeno vrijeme krvarenja koje traje i do 24 sata nakon javljanja simptoma, te traje tijekom liječenja, za razliku od spontanih IKK, gdje krvarenje traje vrlo kratko, pa je potreban poseban oprez u nadzoru kliničkog stanja takvih bolesnika.^{9,10} Hipertenzija je identificirana kao najvažniji čimbenik za nastanak spontanih intrakranijalnih krvarenja.¹¹ Pretpostavlja se da visoki krvni tlak potiče ekspanziju

hematoma, što rezultira povećanjem hidrostatskih sila, dovodeći tako do povećanja ukupnog volumena hematoma, većeg edema i povišenog intrakranijalnog tlaka (IKT).¹² Nekoliko istraživanja utvrdilo je pozitivnu korelaciju s povećanim sistoličkim krvnim tlakom (SKT) i razvojem ekspanzije hematoma (HE).^{4,13} Kod naših bolesnika hipertenzija je bila najučestaliji komorbiditet. U trenutku prijma, prosječan tlak iznosio je 175.11 ± 95.03 mmHg, a razlike u skupinama nisu pronađene. Vrlo slični rezultati opisani su i u drugim istraživanjima.⁷ Ovakvi podaci govore o važnosti hitnog snižavanja tlaka kod bolesnika s IKK, neovisno o AK i AT lijekovima.

Jedan od najčešćih razloga za korištenje antikoagulantnih lijekova kojima se nastoje spriječiti mogući tromboembolijski događaji je atrijska fibrilacija. Naši rezultati pokazuju kako je jedna trećina uzorka prethodno koristila antikoagulantne lijekove, a gotovo 50% ih je imalo atrijsku fibrilaciju. Još u prošlom stoljeću proučavala se povezanost varfarina s intrakranijalnim krvarenjima. Prethodni radovi utvrdili su da je varfarin neovisni čimbenik rizika za HE, te posljedično lošiji ishod i povećanu smrtnost.¹⁴ Međutim, postoji sve više radova koji ukazuju na to kako se ekspanzija HE događa tek nakon prijma u bolnicu,¹⁵ u razdoblju liječenja, odnosno samo pri INR višem od 3.0.¹⁶ Zbog već spomenutog produljenog vremena krvarenja, važan korak u liječenju i boljem ishodu bolesnika s antikoagulantnom terapijom i IKK jest inverzija djelovanja antikoagulatnog lijeka u slučaju vrijednosti INR-a iznad 1.4, kako bi se smanjio rizik od HE.^{10,17}

U ovoj studiji INR je prosječno unutar normalnog raspona kod AK+ bolesnika (1.13), što je u skladu s drugim istraživanjima, iako bi bilo za pretpostaviti da će INR biti iznad referentnih granica. Većina studija ipak je pokazala kako je INR najčešće u referentnim vrijednostima (2.0-3.0), no i takve su se vrijednosti pokazale kao čimbenik rizika za razvoj krvarenja.^{18,19}

ICH je najčešći tip intrakranijalnih krvarenja. Čimbenici rizika su brojni i najčešće međusobno povezani, a uključuju hipertenziju, diabetes melitus, dislipidemiju, pušenje i stariju dob.⁹ Najopasnija nuspojava antikoagulantnih lijekova je intracerebralno krvarenje povezano s AK lijekovima (AK-ICH). Novija istraživanja pokazuju kako korištenje NOAK-a uzrokuje manje volumene hematoma i manju smrtnost kod AK-ICH u odnosu na varfarin,^{20,21} a sve više je istraživanja koja ukazuju na to da primjena antitrombotičkih lijekova na početku ICH-a nije povezana s većim volumenom, širenjem krvarenja ili kliničkim ishodom u 90-dnevnom razdoblju.²² Omjer AK lijekova u postotku kod naših bolesnika je varfarin 42.6%: NOAK 21.3%: ASK

36,2%. S Horsstman i sur. navode da je početno proširenje ICH u komore, ili izolirani IVH, češće kod AK+ bolesnika, a također su utvrdili i jednaku stopu HE kod AK-ICH bolesnika, kao i kod nekoaguliranih bolesnika.²³ U našoj analizi zabilježeno je i jedno izolirano ventrikularno krvarenje (IVH) kod bolesnika koji je prethodno liječen NOAK-om. Istraživanja na većim uzrocima pokazala su da je OAT povezana s većim rizikom razvoja takvog krvarenja, volumenom pri prezentaciji IVH i većom ekspanzijom IVH.²⁴

Opservacijska studija provedena u Rijeci otkrila je kako je incidencija nastanka SDH povećana kod AK+ bolesnika.²⁵ Američka udruga za bolesti srca navodi SDH kao drugi najčešći tip IKK povezan s AK lijekovima.⁹ Mi smo također utvrdili statističku povezanost subduralnog hematoma kod AK+ bolesnika, što se slaže s drugim provedenim meta-analizama koje su pokazale da subduralno krvarenje čini jednu trećinu svih intrakranijalnih krvarenja povezanih s OAT.^{26,27}

Meta-analize i istraživanja pokazala su da niske doze aspirina ne pokazuju značajno veći rizik od razvoja IKK, već sklonost većem riziku. Meta-analize pokazale su da će biti 1-2 IKK više na 1000 bolesnika u odnosu na kontrolnu populaciju.^{24,28} Također, meta-analize pokazuju da korištenje varfarina ima značajno veći rizik za razvoj krvarenja u odnosu na aspirin i NOAK-e.²⁷ GCS i NIHSS skale korištene su za procjenu korelacije kod ekspanzije hematoma, te je utvrđena povezanost između nižih vrijednosti GCS-a i ishoda. Druga deskriptivna analiza utvrdila je kako su lošiji rezultati GCS-a snažan prediktor lošijeg ishoda i smrtnosti kod ICH bolesnika.²³ Obje skupine bolesnika zaprimljene su s umjerenim poremećajem svijesti, bez značajnih razlika u skupinama, što govori kako niži bodovi GCS-a i ishod nisu ovisili o uzimanju AK lijekova.

Najčešći simptomi bili su motorički gubitak funkcije (60,3%), komatozno stanje svijesti (36,8%), glavobolja (25,7%), povraćanje (24,3%), sinkopa (13,2%) i vrtoglavica 10 (7,4%). Simptomi i omjer istih kod naših bolesnika ne odstupaju značajno od simptoma opisanih u literaturi i kliničkoj praksi.

Kod naših bolesnika uočen je blagi pad hemoglobina. Snižene vrijednosti hemoglobina u prijašnjim su studijama bile povezane s povećanim izgledima za HE i lošijim tromjesečnim ishodom.²⁹

U ovoj analizi, 21,3% bolesnika liječeno je kirurški, što je manje nego stopa kirurškog liječenja ICH u Engleskoj (51,08%)³⁰ ili Kini (61,55%).³¹

Prosječno vrijeme hospitalizacije iznosilo je 13.72 dana, što je gotovo jednako kao i u istraživanju provedenom u Chengdu (Kina) (13.0).⁷

U Hrvatskoj je proveden mali broj sličnih

istraživanja. Pretraživanjem literature pronađena su 3 rada u Hrvatskoj koja su proučavala slične parametre, te bi ovo bilo najveće takvo istraživanje provedeno do sada. Dva istraživanja provedena u Rijeci pokazala su slične rezultate s dokazanom povezanosti antikoagulantne terapije i razvoja subduralnog hematoma na uzroku od 49 bolesnika³² i 82 bolesnika.²⁵ Smrtnost kod osoba na antikoagulatnoj terapiji u jednoj studiji bila je slična ovom istraživanju, te je iznosila 45%,³² dok je u drugom iznosila 33%.²⁵ Istraživanje provedeno u Zagrebu na 37 bolesnika pokazalo je slične rezultate i sličnu smrtnost od 42% kod osoba s OAT.³³

Smrtnost je iznosila 41,4%, a ovakav rezultat govori o ozbiljnosti IKK. Ovako velika smrtnost kod naših bolesnika najvjerojatnije je posljedica više povezanih čimbenika kao što su povišeni krvni tlak, lošiji GCS pri prijmu, korištenje AK lijekova i opsežnost krvarenja. Smrtnost za AK- je 37,1%, a za AK+ 48,9%. Smrtnost u drugim velikim studijama varira između 30 i 60%, no ipak studija sa 152 tisuće bolesnika pokazala je da smrtnost bolesnika koji koriste varfarin iznosi 32,6%, dok je kod NOAK-a 26,5%.³⁴ Meta-analiza iz 2018. godine pronašla je veći rizik od fatalnog ishoda kod varfarinske terapije, dok je sama smrtnost bila slična kod varfarina (43%) i NOAK-a (41%).³⁵

Zaključak

U retrogradnoj analizi ispitivanja kliničkih, laboratorijskih i radioloških nalaza bolesnika s IKK koji su prethodno koristili antikoagulantne lijekove i onih koji nisu, utvrđeno je da ne postoje klinički značajne razlike između bolesnika. Također, utvrđeno je kako su bolesnici koji su prethodno koristili antikoagulantne i antitrombotične lijekove imali veću incidenciju subduralnih hematoma i intraventrikularnog krvarenja u odnosu na nekoagulirane bolesnike. Smrtnost kod bolesnika na antikoagulatnoj terapiji iznosila je 48,9%, dok je smrtnost kod nekoaguliranih bolesnika iznosila 37,1%, čime se naglašava važnost prepoznavanja bolesnika koji su na antikoagulantnoj terapiji, kako bi se za takve bolesnike omogućila što bolja skrb i ishod.

Ograničenja

Ova analiza ima nekoliko ograničenja. Prvo, ograničeni smo na podatke dostupne u BIS-u, jer baza podataka iz koje smo crpili podatke nije specijalizirana baza podataka s podacima koji bi mogli biti od posebne važnosti za bolesnike s IKK. Prikupljanje podataka iz više različitih izvora

povećava rizik od nesklada u podacima. Drugo, radi se o jednocentričnom istraživanju. Kako bismo imali jače dokaze i pronašli korelaciju, potrebno je više ovakvih istraživanja. Treće, nismo imali dostupne podatke o indeksu tjelesne težine, konzumaciji duhanskih proizvoda, te droga i alkohola koji nam mogu dati perspektivu o etiologiji i čimbenicima rizika za nastanak IKK-a.

Literatura

1. Freeman WD, Aguilar MI. Intracranial hemorrhage: diagnosis and management. *Neurol Clin* 2012;30:211-40.
2. Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology* 2005;65:518-22.
3. Miyahara M, Noda R, Yamaguchi S et al. New Prediction Score for Hematoma Expansion and Neurological Deterioration after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018 ;27: 2543-2550.
4. Li Z, You M, Long C et al. Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage: An Update on Prediction and Treatment. *Front Neurol* 2020;11:702.
5. Maura G, Blotière PO, Bouillon K et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation* 2015 ;132:1252-60.
6. González-Pérez A, Gaist D, Wallander MA, McFeat G, García-Rodríguez LA. Mortality after hemorrhagic stroke: data from general practice (The Health Improvement Network). *Neurology* 2013 ;81:559-65.
7. Yu K, Zhu S, He M et al. Epidemiological characteristics of 561 cases of intracerebral hemorrhage in Chengdu, China. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e24952.
8. Al-Khaled M, Awwad S, Brüning T. Nontraumatic spontaneous intracerebral hemorrhage: Baseline characteristics and early outcomes. *Brain Behav* 2020 ;10:e01512.
9. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995;26:1471-7.
10. Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2012 ;259:212-24.
11. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke* 2017;19:3-10.
12. Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995;26:21-4.

13. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004 ;35:1364-7.
14. Adachi T, Hoshino H, Takagi M, Fujioka S; Saiseikai Stroke Research Group. Volume and Characteristics of Intracerebral Hemorrhage with Direct Oral Anticoagulants in Comparison with Warfarin. *Cerebrovasc Dis Extra* 2017;7:62-71.
15. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004 ;63:1059-1064.
16. Flaherty ML, Kissela B, Woo D et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68:116-21.
17. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2016;44:2251-2257.
18. Gulati D, Dua D, Torbey MT. Hemostasis in Intracranial Hemorrhage. *Front Neurol* 2017;8:80.
19. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The Effect of Warfarin and Intensity of Anticoagulation on Outcome of Intracerebral Hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004;164:880–884.
20. Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M et al. Characteristics of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Patient Receiving Direct Oral Anticoagulants: Comparison with Warfarin. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:1338-1342.
21. Lioutas VA, Goyal N, Katsanos AH et al. Clinical Outcomes and Neuroimaging Profiles in Nondisabled Patients With Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2018;49:2309-2316.
22. Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE; CHANT Investigators. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology* 2009 ;72:1397-402.
23. Horstmann S, Rizos T, Lauseker M et al. Intracerebral hemorrhage during anticoagulation with vitamin K antagonists: a consecutive observational study. *J Neurol* 2013 ;260:2046-51.
24. Biffi A, Battey TW, Ayres AM et al. Warfarin-related intraventricular hemorrhage: imaging and outcome. *Neurology* 2011;77:1840-6.
25. Ledić D, Girotto D, Pal S, Kolbah B. Risk Factors for Subdural Bleeding in Elderly Population. *Coll Antropol* 2014; 38:1195-1198.
26. Hart RG, Pearce LA, Gorelick PB, Connolly BJ, Catanese L. Aspirin Use and Risk of Subdural Hematoma: Updated Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021 ;30:105911.
27. Connolly BJ, Pearce LA, Hart RG. Vitamin K antagonists and risk of subdural hematoma: meta-analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2014;45:1672-8.
28. Huang WY, Singer DE, Wu YL et al. Association of Intracranial Hemorrhage Risk With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use vs Aspirin Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2018;75:1511-1518.
29. Roh DJ, Albers DJ, Magid-Bernstein J, Doyle K, Hod E, Eisenberger A et al. Low hemoglobin and hematoma expansion after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2019 ;93:e372-e380.
30. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013 ;382:397-408.
31. Sandeep YS, Guru MR, Jena RK, Kiran Kumar VAR, Agrawal A. Clinical study to assess the outcome in surgically managed patients of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2017 ;7:218-223.
32. Novak P, "Subduralna krvarenja kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji liječenih u KBC-u Rijeka", Diplomski rad , Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, 2015. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:299922>
33. Đurić K, Paladino J, Barl P, Samardžić J, Miličić D, Intracranial bleeding in patients on anticoagulant therapy – a retrospective cohort study // *Cardiologia Croatica, Zagreb, Croatia, 2014* (poster, domestic review, abstract, scientific) Intrakranijalno krvarenje u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji – retrospektivna kohortna studija - CROSBİ (irb.hr)
34. Inohara T, Xian Y, Liang L et al. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality. *JAMA* 2018;319:463-473.
35. Katsanos AH, Schellinger PD, Köhrmann M et al. Fatal oral anticoagulant-related intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2018;25:1299-1302.

Psychometric properties of the Croatian version of the King's Health Questionnaire in multiple sclerosis patients

Psihometrijska svojstva hrvatske verzije King's Health Questionnaire-a kod bolesnika s multiplom sklerozom

Zvonimir Užarević¹, Anamarija Soldo Koruga^{2,3}, Filip Petković^{1,4}, Ivana Kampić^{2,5},
Željka Popijač^{2,5}, Silva Butković Soldo^{1,6,7}

¹Department of Natural Sciences, Faculty of Education, University of Osijek, Osijek, Croatia; ²Department of Neurology, Clinical Hospital Centre Osijek, Osijek, Croatia; ³Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Osijek, Osijek, Croatia; ⁴Center for the Provision of Services in the Community Osijek "ME as well as YOU", Croatia; ⁵Department of Nursing and Palliative Medicine, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek, University of Osijek, Osijek, Croatia; ⁶Department of Psychiatry and Neurology, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek, University of Osijek, Osijek, Croatia; ⁷Academy of Medical Sciences of Croatia, Zagreb, Croatia

Summary

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic progressive disease of the central nervous system that results in a wide range of clinical manifestations. Further, 90% of MS patients report some type of lower urinary tract symptoms (LUTS), including sexual disorders, which impact their health-related quality of life (HRQoL). The aim of this study was to determine the psychometric properties of the Croatian version of the King's Health Questionnaire (KHQ) in MS patients.

Methods: Our research problem was examined using the KHQ, which includes eight domains: general health perception (GHP), lower urinary tract symptoms impact (LUTSI), role limitations (RL), physical limitations (PL), social limitations (SL), personal relationships (PR), emotional problems (EP) and sleep/energy disturbances (SED). The data was descriptively analyzed, and internal consistency was assessed by Cronbach's alpha. Pearson correlations were performed on the eight domains of the KHQ. The level of significance was set to $p < 0.05$.

Results: Eighty-two MS patients were assessed (mean age 44 ± 11 years, 67% females). The more common LUTS in MS patients were related to the following domains: GHP (54.27 ± 23.51), LUTSI (44.31 ± 36.31), PR (40.45 ± 31.43) and PL (39.43 ± 37.36). The less common LUTS were related to the following domains: RL (37.40 ± 36.44), SL (35.23 ± 33.12), SED (27.85 ± 26.46) and EP (27.51 ± 32.81). Cronbach's alpha for the KHQ total score was 0.97 (range for domains: 0.78-0.97), indicating high internal consistency. All of the KHQ domains were highly correlated (Pearson correlation range: 0.32-0.89).

Conclusion: The Croatian version of KHQ can be a valid and reliable instrument for the helpful measure for LUTS in Croatian-speaking MS patients.

Keywords: Croatia, King's Health Questionnaire, lower urinary tract symptoms, multiple sclerosis

Sažetak

Uvod: Multipla skleroza je kronična progresivna bolest centralnoga živčanog sustava koja rezultira širokim rasponom kliničkih manifestacija. Nadalje, 90% bolesnika koji boluju od multiple skleroze prijavljuje neke oblike simptoma donjeg mokraćnog sustava, uključujući seksualnu disfunkciju koja utječe na njihovu kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Cilj ovoga rada je odrediti psihometrijska svojstva hrvatske verzije King's Health Questionnaire (KHQ) upitnika među bolesnicima koji boluju od multiple skleroze.

Autor za dopisivanje/Author for Correspondence: Filip Petković, Osječka 120, 31 300 Beli Manastir, Hrvatska E-mail: filip.petkovic4444@gmail.com

Primljeno/Received 2024-10-27; Ispravljeno/Revised 2024-11-30; Prihvaćeno/Accepted 2024-12-31

Metode: Cilj istraživanja ostvarili smo koristeći KHQ upitnik koji je sastavljen od osam domena: generalna percepcija zdravlja, utjecaj simptoma donjeg mokraćnog sustava, radna ograničenja, fizička ograničenja, društvena ograničenja, osobne veze, emocije, san/energija. Podaci su opisno analizirani, a unutarnja pouzdanost je procijenjena pomoću Cronbach alpha koeficijenta. Pearsonove korelacije primijenjene su na svih osam domena, a razina značajnosti postavila se na $p < 0.05$.

Rezultati: U istraživanje su uključena 82 bolesnika s multiplom sklerozom (prosječna starost 44 ± 11 godina, 67% žene). Češći simptomi donjeg mokraćnog sustava bili su povezani sa sljedećim domenama: generalna percepcija zdravlja (54.27 ± 23.51), utjecaj simptoma donjeg mokraćnog sustava (44.31 ± 36.31), osobne veze (40.45 ± 31.43) i fizička ograničenja (39.43 ± 37.36). Rjeđi simptomi donjeg mokraćnog sustava bili su povezani sa sljedećim domenama: radna ograničenja (37.40 ± 36.44), društvena ograničenja (35.23 ± 33.12), san/energija (27.85 ± 26.46) i emocije (27.51 ± 32.81). Cronbach alpha koeficijent za ukupni KHQ rezultat iznosio je 0.97 (raspon za domene od 0.78 do 0.97), što upućuje na visoku unutarnju pouzdanost. Sve KHQ domene bile su visoko povezane (Pearsonove korelacije bila je u rasponu od 0.32 do 0.89).

Zaključak: Hrvatska verzija KHQ upitnika može biti validan i pouzdan instrument koji pomaže mjerenju simptoma donjeg mokraćnog sustava kod bolesnika koji boluju od multiple skleroze na hrvatskom govornom području.

Ključne riječi: Hrvatska, King's Health Questionnaire, simptomi donjeg mokraćnog sustava, multipla skleroza

Introduction

Lower urinary tract symptoms (LUTS) represent a group of symptoms that are caused by diseases and medical conditions of the bladder and urethra. The International Continence Society (ICS) separates LUTS into three groups: storage, voiding, and postmicturition symptoms.¹ The prevalence of LUTS in the general population is high, measuring 64.3% - 76.3% in previous studies conducted in that domain.^{2,3} Severe cases of LUTS, especially when reported among patients suffering from another primary chronic disease, are associated with a decrease in the quality of life (QoL),⁴ and that is the reason why proper management of LUTS is a must for maintaining the patient's QoL and wellbeing.

A chronic medical condition that, among all other disease manifestations, also includes LUTS in its clinical picture is multiple sclerosis (MS). MS represents a progressive inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS).⁵ MS is also one of the most common diseases that affects CNS; it has a lifetime risk of 1 in 400 cases.⁶ As the disease progresses, about 75% of MS patients will face a performance decrease in activities of daily living in the later stages of the disease. In around 15 % of patients, disabilities often become severe in a short period of time.⁷ Therefore, MS, which results in a wide range of clinical manifestations, greatly impacts patients' health-related quality of life (HRQoL).⁸

MS is usually diagnosed in people aged from 20 to 40 years, and it is more often diagnosed in females. Furthermore, 90% of MS patients suffer from some types of LUTS.⁹ Moreover, the North American Research Committee on MS (NARCOMS) estimated that 65% of MS patients report one or more LUTS, including sexual disorders, which also impact their

HRQoL.¹⁰ LUTS in MS patients range from urgency to urge urinary incontinence, incomplete bladder emptying, or hesitancy. Because of the multifocal and diffuse involvement of the CNS, LUTS in MS patients differ in intensity among different patients. In addition, LUTS are a serious risk to upper urinary tract safety.¹¹ The most common LUTS in MS patients are urgency, frequency, and neurogenic detrusor overactivity (NDO).¹²

Speaking about the impact of LUTS on patients' QoL and HRQoL, it is necessary to estimate and choose among available questionnaires that have wide clinical use for the measurement of QoL and HRQoL of those patients. Early versions of HRQoL questionnaires for LUTS patients focused mainly on the patient's physical ability to move, perform daily activities, eat, drink, and take care of personal hygiene.¹³ However, they did not assess other aspects of patients' lives, such as social interactions, interpersonal and sexual relationships, career, and psychological well-being.¹⁴ In the domain of LUTS patients' QoL associated with sexual function, several questionnaires are widely clinically used: Urogenital Distress Inventory (UDI),¹⁵ Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms Questionnaire (B-FLUTS),¹⁶ Urinary Incontinence Quality of Life Instrument (I-QoL),¹⁷ Incontinence Impact Questionnaire (IIQ)¹⁸, King's Health Questionnaire (KHQ),¹⁹ Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Function Questionnaire (PISQ),²⁰ International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF).²¹

Among them, KHQ is widely used as it is simple to administer, easily understandable by participants, and covers several life domains. Today, KHQ is translated into more than 45 languages, including French, Dutch, Italian, German, Portuguese, Spanish, Japanese, Korean, Chinese etc.²² Other advantages

include the short time required to complete the questionnaire, age and gender appropriateness and coverage of various bladder conditions including stress incontinence, urge incontinence, mixed incontinence and overactive bladder. KHQ is also a recommended tool by the European Clinical Practice Guidelines (ECPG).²³ KHQ was formulated by Kelleher et al. in 1997, and the final version of the questionnaire was the result of six different pilot studies after validity and reliability were assessed using standard psychometric techniques. The original validation process was conducted on 293 respondents, and it was concluded that KHQ is a valid and reliable instrument for the assessment of QoL in women with urinary incontinence.¹⁹

Due to the earlier stated benefits of the KHQ questionnaire over other already available questionnaires in Croatia, we decided to validate the Croatian version of the KHQ using a sample of patients that underwent neurological care at Clinical Hospital Centre Osijek in Croatia and in this paper, we present the main results of our study. The aim of this study was to determine the psychometric properties of the Croatian version of the KHQ in MS patients.

Participants and methods

Participants

This research data was analyzed on 82 MS patients (67% females, 33% males) with an average age of 44±11 years and who underwent neurological care at Osijek Clinical Hospital Centre, Croatia. All the patients were required to sign a statement of informed consent before we started the research.

Questionnaire procedures

Our research problem was examined using the KHQ, which includes eight domains: general health perception (GHP), lower urinary tract symptoms impact (LUTSI), role limitations (RL), physical limitations (PL), social limitations (SL), personal relationships (PR), emotional problems (EP) and sleep/energy disturbances (SED). The responses in

KHQ have a four-point rating system. The eight domains are scored between 0 (best result) and 100 (worst result).^{19,24} We received approval from the original author to translate the KHQ questionnaire into Croatian. In the translation stage, two bilingual researchers with experience in clinical practice independently translated the original tool. In the back-translation stage, another translator who had not previously encountered the original tool translated the Croatian version back into English. Back-translation worked well in avoiding translation errors because a large part of the original language structure is retained. The translated tool was finalized in the final stage. This process requires comparing the two versions as a whole, and it confirmed that there were no meaningful differences between the original and translated versions. All differences were reviewed and corrected through discussions. The consensus process was repeated to complete the translation if corrections were needed due to the accuracy of translation or cultural differences.

Statistical analysis

The data was descriptively analyzed, and internal consistency was assessed by Cronbach's alpha. Pearson correlations were performed on the eight domains of the KHQ. The level of significance was set to $p < 0.05$.

Results

When descriptive statistics of KHQ domains were measured, it was found that the more common lower urinary tract symptoms (LUTS) in MS patients were related to the following domains: GHP (54.27±23.51), LUTSI (44.31±36.31), PR (40.45±31.43) and PL (39.43±37.36). The less common LUTS were related to the following domains: RL (37.40±36.44), SL (35.23±33.12), SED (27.85±26.46) and EP (27.51±32.81). In terms of internal consistency of the KHQ total score and KHQ domains, Cronbach's alpha for the KHQ total score was 0.97 (range for domains: 0.78-0.97), indicating high internal consistency (Table 1).

Table 1 Descriptive statistics and internal consistency of KHQ domains
 Tablica 1. Opisna statistika i unutarnja pouzdanost KHQ domena

KHQ domain (n of items) <i>KHQ domena (broj stavki)</i>	Mean (SD) <i>Srednja vrijednost (SD)</i>	Minimum score <i>Minimalni rezultat</i>	Maximum score <i>Maksimalni rezultat</i>	Median (IQR) <i>Medijan (IQR)</i>	Cronbach's alpha
GHP (1)	54.27 (23.51)	0	100	50.00 (25.00)	-
LUTSI (1)	44.31 (36.31)	0	100	33.33 (66.67)	-
RL (2)	37.40 (36.44)	0	100	33.33 (66.67)	0.91
PL (2)	39.43 (37.36)	0	100	33.33 (66.67)	0.78
SL (3)	35.23 (33.12)	0	100	22.22 (44.45)	0.86

KHQ domain (n of items) <i>KHQ domena (broj stavki)</i>	Mean (SD) <i>Srednja vrijednost (SD)</i>	Minimum score <i>Minimalni rezultat</i>	Maximum score <i>Maksimalni rezultat</i>	Median (IQR) <i>Medijan (IQR)</i>	Cronbach's alpha
PR (2)	40.45 (31.43)	0	100	33.33 (33.34)	0.97
EP (3)	27.51 (32.81)	0	100	11.11 (44.44)	0.88
SED (2)	27.85 (26.46)	0	100	25.00 (50.00)	0.93

KHQ: King's Health Questionnaire; GHP: general health perception; LUTSI: lower urinary tract symptoms impact; RL: role limitations; PL: physical limitations; SL: social limitations; PR: personal relationships; EP: emotional problems; SED: sleep/energy disturbances; SD: standard deviation; IQR: interquartile range

KHQ: King's Health Questionnaire; GHP: opća zdravstvena percepcija; LUTSI: utjecaj simptoma donjeg sustava urinarnog trakta; RL: ograničenja uloga; PL: fizička ograničenja; SL: društvena ograničenja; PR: osobni odnosi; EP: emocionalni problemi; SED: poremećaji spavanja/energije; SD: standardna devijacija; IQR: interkvartilni raspon

When testing intercorrelations between KHQ domains, it was found that all KHQ domains were highly correlated (Pearson correlation range: 0.32-0.89) (Table 2).

Table 2 Intercorrelations between KHQ domains
Tablica 2. Interkorelacije između KHQ domena

	GHP	LUTSI	RL	PL	SL	PR	EP	SED
GHP	1							
LUTSI	0.49*	1						
RL	0.51*	0.89*	1					
PL	0.40*	0.86*	0.89*	1				
SL	0.49*	0.79*	0.85*	0.86*	1			
PR	0.32*	0.38*	0.46*	0.44*	0.51*	1		
EP	0.41*	0.73*	0.79*	0.79*	0.86*	0.46*	1	
SED	0.50*	0.72*	0.78*	0.80*	0.81*	0.41*	0.71*	1

KHQ: King's Health Questionnaire; GHP: general health perception; LUTSI: lower urinary tract symptoms impact; RL: role limitations; PL: physical limitations; SL: social limitations; PR: personal relationships; EP: emotional problems; SED: sleep/energy disturbances; *: statistically significant correlation at $p < 0.05$

KHQ: King's Health Questionnaire; GHP: opća zdravstvena percepcija; LUTSI: utjecaj simptoma donjeg sustava urinarnog trakta; RL: ograničenja uloga; PL: fizička ograničenja; SL: društvena ograničenja; PR: osobni odnosi; EP: emocionalni problemi; SED: poremećaji spavanja/energije; statistički značajna korelacija pri $p < 0,05$*

Discussion

The aim of this study was to determine the psychometric properties of the Croatian version of the King's Health Questionnaire (KHQ) in MS patients. Even though there are some papers in Croatia written in QoL of patients with MS domain, to the best of our knowledge, and since this was a process of validation, this is the first study in Croatia that investigates HRQoL for patients with MS suffering from LUTS and uses Croatian version of the KHQ questionnaire.

We found it necessary and important to investigate HRQoL of MS patients suffering from LUTS because of the mentioned and proven statement that 90% of MS patients suffer from some type of LUTS.⁹ Moreover, the North American Research Committee on MS (NARCOMS) estimated that 65% of MS patients report one or more LUTS, including sexual disorders, which also impact their HRQoL.¹⁰ To improve the mentioned HRQoL of MS patients

suffering from LUTS, it is first necessary to make as complete and high-quality assessment of their HRQoL as possible.

The reason why we chose to validate the Croatian version of the KHQ questionnaire for the purpose of assessing HRQoL of MS patients suffering from LUTS rather than use already translated and clinically used questionnaires in Croatia, is mainly because of KHQ questionnaire's specific design, which is easy to administer, easily understandable by participants and it covers several domains of life. Other advantages include the short time required to complete the questionnaire, age and gender appropriateness, and coverage of various bladder conditions, including stress incontinence, urge incontinence, mixed incontinence, and overactive bladder.²³ The results of this paper were discussed in connection with published literature in HRQoL of patients with MS suffering from LUTS domain from around 35 years ago until today.

As mentioned earlier, KHQ is a widely used questionnaire in assessing QoL among patients suffering from LUTS. A large number of research include KHQ questionnaire in its methodology, and the most significant part of the research is mainly focused on the process of KHQ validation and QoL assessment among patients suffering from lower urinary tract symptoms, overactive bladder, and urinary incontinence.²⁵⁻³⁵ Other, a minor part of the research was focused on the process of KHQ validation and QoL assessment among LUTS patients diagnosed with MS,^{32,36} just like in our case.

In 2004, Uemura and Homma assessed the reliability and validity of King's Health Questionnaire in patients with symptoms of overactive bladder with urge incontinence in Japan on the total of 293 patients with LUTS, including 98 males and 195 females. While in our sample, the highest and worst result was measured for GHP domain - 54.27 (23.51), in both female and male parts of their sample, the highest and worst result was measured for LUTSI domain (64.6 for males and 63.2 for females). In our research, all KHQ domains reached high internal consistency reliability, with Cronbach's alpha being higher than 0.70. On the other hand, in the research of Uemura and Homma, high internal consistency was not reached RL (0.67) and PR (0.47) domains in the male part of the sample and for RL (0.66) and PL (0.68) domains in the male part of the sample.²⁵

Another study was conducted in the same year; Tamanini et al. investigated concurrent validity, internal consistency, and responsiveness of the Portuguese version of the King's Health Questionnaire (KHQ) in women after stress urinary incontinence surgery on the total of 68 female patients. The test was done before and after surgery. In terms of internal consistency reliability before surgery, the RL, PL, and SED domains measured Cronbach's alpha below 0.70, while after the surgery, all domains achieved high internal consistency reliability, the same as in our sample. The highest and, therefore the worst result after the surgery was measured for GHP domain (23.5 ± 16.2), same as in our research. The lowest and there the best result after operation was measure for SL domain (2.6 ± 8.7).²⁶

Bjelic-Radisic et al. conducted research on psychometric properties and validation of the German-language King's Health Questionnaire in women with stress urinary incontinence on 145 female participants. In their validation process, the highest mean value was measured for LUTSI domain (72.0 ± 29.8) and the lowest for SL domain (17.88 ± 28.5), and the same as in our research, all domains reached high internal consistency reliability.²⁷

Chieh-Lung Chou et al. researched the validity of the Traditional Chinese version (from 2009) of the King's Health Questionnaire for Taiwanese patients with an overactive bladder on the total of 47 patients. They made the first testing and then the test-retest procedure in 2 circles. In both processes, the same domain came out as one with the highest result - LUTSI domain (68.09 ± 34.72 for first testing and test-retest procedure in test one and 57.45 ± 30.06 for first testing and test-retest procedure in test two), and also same domain came out as one with the lowest result - PR domain (20.71 ± 31.74 for first testing and test-retest procedure in test one and 16.67 ± 24.27 first testing and test-retest procedure in test two). In both testing circles and both first testing and test-retest procedures, all KHQ domains measured Cronbach's alpha above 0.70.²⁸

Margolis et al. researched 24 US patients to establish the content validity of the King's Health Questionnaire in men and women with overactive bladder. Without measuring the internal consistency reliability of KHQ domains, they reported the highest mean score for the LUTSI domain - 55.6 (25.4), and the lowest score for the PR domain - 18.5 (19.7), while this domain was the only one that was answered by 18 instead of all 24 participants.²⁹

While most of the research included only women or women in the majority, Huang et al. the reliability and validity of the King's Health Questionnaire for male lower urinary tract symptoms in Taiwan was on 393 male participants. The results of their study are probably the most similar to ours in terms of the highest measured mean value and in terms of internal consistency reliability, where all domains measured Cronbach's alpha higher than 0.70. The highest mean value was calculated for the GHP domain (37.1 ± 20.9) and the lowest for the PR domain (4.1 ± 11.6).³⁰ the PR domain is related to the items about the relationships with one's partner and sexual life. Some previous studies conducted in this domain reported that erectile dysfunction could be caused by LUTS,^{37,38} and the possible reasons might be the conservatism of Eastern culture, such as in Taiwan, which might lead to lower reporting about sexual behaviors.

Kaya et al. researched the reliability and validity of the Turkish King's Health Questionnaire in women with urinary incontinence on a sample of 264 female patients. Like in many previous researches, the highest mean score was reported for the LUTSI domain (72.1 ± 27.7) and the lowest for the PR domain (24.1 ± 32.7). In terms of internal consistency reliability, it was measured as high for all KHQ domains. Including our research, this is a rare example of research where intercorrelations between

KHQ domains were tested. In our research, it was found that all KHQ domains were highly correlated (Pearson correlation range: 0.32-0.89), while in the research of Kaya et al., interdomain correlation coefficients between GHP domain and other KHQ domains were low, ranging from 0.13 to 0.28. That indicates that GHP items are not closely related to incontinence-specific domains.

On the other hand, there were moderate to high correlations (from 0.34 to 0.63) between the LUTSI domain and other KHQ domains, except for GHP. There was also good convergent validity with high correlation coefficients (0.72 and 0.75) among conceptually related RL, PL SL domains. Correlations of the PR domain with other domains were relatively lower than other inter-domain correlation coefficients, ranging from 0.36 to 0.58.³¹

Another study from a similar domain was conducted in Turkey by Karapolat et al. They investigated the bladder-related quality of life in people with neurological disorders, as well as the reliability and validity of the Turkish version of the King's Health Questionnaire in a total of 35 patients with spinal cord injury (SCI). Another part of the study was conducted on MS patients, which will be discussed later in this paper. In part of the research among patients with SCI, all domains reached high internal consistency reliability. The highest mean value was again found for the LUTSI domain (78.1 ± 26.8) and the lowest for the SED domain (39.5 ± 27.4). According to the authors, the limitation of the study was that the SCI people were not analyzed according to the urodynamic findings. Information on urodynamic findings would have provided an objective measure of bladder dysfunction severity.³²

The most recent research in the KHQ validation domain was conducted by Joshi and Rathi in late 2023 and published in early 2024. Two authors conducted research about translation, cross-cultural adaptation, reliability, and validation of King's Health Questionnaire in the Marathi language. The research was conducted on 123 patients in India. Just like in the majority of previously discussed research from this domain, the highest mean value was again measured for the LUTSI domain (74.0 ± 14.8), while the lowest and, therefore, the best result was calculated for the PR domain (28.5 ± 10.2). Internal consistency reliability was above 0.70 except for SL (0.68) and SED domain (0.48). Regarding testing intercorrelations between KHQ domains, the correlation indices found in each specific category ranged from 0.53 (GHP domain) to 0.81 (gravity measurements), which were regarded as moderate to strong. The only domain with a moderate correlation coefficient (0.53) was the GHP domain.³³ Since the

patients were not being treated, this outcome was already anticipated because it was the only one that could experience some spontaneous change.³⁹

Okamura et al. the reliability and validity of the KHQ for lower urinary tract symptoms in both genders on 1002 participants in total. Participants were divided in sample A which consisted of 75 women and 179 men consulted by urologists, and sample B which consisted of 419 women and 330 men consulted by general practitioners. Mean values and Cronbach's alpha of sample A were measured separately for women and men. Both women and men of sample A had the highest mean value for GHP domain (women - 52.7, men - 45.3) and the lowest mean value for PR domain (women - 7.4, men - 16.2). Cronbach alpha for both women and men of sample A was measured high for all KHQ domains. In terms of correlation analysis, it showed convergent validity among PL, RL, and SL domains in whole sample A, and discriminant validity among PR, EO, and SED domains also in whole sample A. As expected, KHQ scores of domains in sample B were lower than those in sample A for all domains except GHP domain.³⁴

The reliability and validity of KHQ were also tested by Ferreira da Mata et al. in 152 men undergoing radical prostatectomy.³⁵ In this research, and the one previously discussed, which was conducted by Huang et al., 30 represented only two studies from this domain that do not include female patients. In the research of Ferreira da Mata et al. Cronbach's alpha ranged from 0.64 to 0.84. The only domain that did not reach high internal consistency reliability was the SED domain.³⁵

Regarding the process of KHQ validation and QoL assessment among LUTS patients diagnosed with MS, just like in our case, fewer studies were found.^{32,36} In terms of measuring QoL of MS patients in general, independently of LUTS, Baumstarck et al. concluded that QoL measures might provide clinicians with information regarding the general health status of their MS patients who might have otherwise gone unrecognized. They also stated that neurologists should consider QoL measures in the same way as routine objective measures such as symptomatic evaluation scales, laboratory tests, and radiographs to manage the care of MS patients.⁴⁰

Research from Karapolat et al. was already partially discussed earlier because it did not include only MS patients. However, regarding MS patients included in their research, all KHQ domains reached high internal consistency reliability, the same as their participants with SCI and our participants with MS. In terms of mean values, the highest was measured for PL domain (49.2 ± 38.4) and the lowest for PR domain (24.3 ± 24.5), same as for their participants

with SCI. Except for slightly higher results in GHP domain, their MS group of participants measured lower results in all KHQ domains than their participants with ICS, indicating better results for all domains except for GHP domain.³²

Finally, Ersin et al. also conducted a research about the correlation between disability status and QoL in a total of 32 MS female patients with urinary incontinence. They found a statistically significant negative correlation between urinary incontinence-related QoL and disability status (EDSS score), meaning that MS patients with high EDSS scores have low KHQ scores.³⁶

Conclusions

According to our results, our participants' general health perception (GHP) was self-estimated as average. Except for the GHP domain, the highest value was measured for the lower urinary tract symptoms impact (LUTSI) domain. On the other hand, the lowest values were measured for emotional problems (EP) and sleep/energy disturbances (SED) domains. Cronbach's alpha ranged from 0.78 to 0.97, and a statistically significant correlation was found between all KHQ domains when Pearson correlations were performed. Therefore, when looking at the results of internal consistency reliability and intercorrelation between separate dimensions of KHQ, and when comparing them with relevant research and relevant literature from this domain, it can be concluded that the Croatian version of KHQ can be a valid and reliable instrument for a helpful measure for LUTS in Croatian-speaking MS patients.

References

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:116-126.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50:1306-1315.
- Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int* 2009;104:352-360.
- Robertson C, Link CL, Onel E, et al. The impact of lower urinary tract symptoms and comorbidities on quality of life: the BACH and UREPIK studies. *BJU Int* 2007; 99:347-354.
- Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MÁ. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open* 2020;10:e041249.
- Tollár J, Nagy F, Tóth BE, et al. Exercise Effects on Multiple Sclerosis Quality of Life and Clinical-Motor Symptoms. *Med Sci Sports Exerc* 2020;52:1007-1014.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221-1231.
- Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: An update of current therapeutic concepts. *Paraplegia* 1990;28:217-229.
- De Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B. International Francophone Neuro-Urological expert study group (GENULF). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: Review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler J* 2007;13:915-928.
- Phé V, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol* 2016;13:275-288.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts, J.; Hemmer, B.; Ciccarelli, O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018;391:1622-1636.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2014;83:278-286.
- Stewart AL, Hays RD, Ware JE. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988;26:724-735.
- Hebbar S, Pandey H, Chawla A. Understanding King's Health Questionnaire (KHQ) in assessment of female urinary incontinence. *Int J Res Med Sci* 2015;3:531-538.
- Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax JS, McClish D, Fantl JA. Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. Continence Program in Women (CPW) Research Group. *Qual Life Res* 1994;3:291-306.
- Jackson S, Donovan J, Brookes S, Eckford S, Swithinbank L, Abrams P. The Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms questionnaire: development and psychometric testing. *Br J Urol* 1996;77:805-812.
- Wagner TH, Patrick DL, Bavendam TG, Martin ML, Buesching DP. Quality of life of persons with urinary incontinence: development of a new measure. *Urology* 1996;47:67-72.
- Wyman JF, Harkins SW, Choi SC, Taylor JR, Fantl JA. Psychosocial impact of urinary incontinence in women. *Obstet Gynecol* 1987;70:378-381.
- Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1374-1379.
- Rogers RG, Kammerer-Doak D, Villarreal A, Coates K, Qualls C. A new instrument to measure sexual function in women with urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:552-558.

21. Hirakawa T, Suzuki S, Kato K, Gotoh M, Yoshikawa Y. Randomized controlled trial of pelvic floor muscle training with or without biofeedback for urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2013;24:1347-1354.
22. Reese PR, Pleil AM, Okano GJ, Kelleher CJ. Multinational study of reliability and validity of the King's Health Questionnaire in patients with overactive bladder. *Qual Life Res* 2003;12:427-442.
23. Viktrup L, Summers KH, Dennett SL. Clinical practice guidelines for the initial management of urinary incontinence in women: a European-focused review. *BJU Int* 2004;94(Suppl.1):S14-22.
24. Kelleher CJ, Pleil AM, Reese PR, Burgess SM, Brodish PH. How much is enough and who says so? *BJOG* 2004;111:605-612.
25. Uemura S, Homma Y. Reliability and validity of King's Health Questionnaire in patients with symptoms of overactive bladder with urge incontinence in Japan. *Neurourol Urodyn* 2004;23:94-100.
26. Tamanini JT, Dambros M, D'Ancona CA, et al. Concurrent validity, internal consistency and responsiveness of the Portuguese version of the King's Health Questionnaire (KHQ) in women after stress urinary incontinence surgery. *Int Braz J Urol* 2004;30:479-486.
27. Bjelic-Radisic V, Dorfer M, Tamussino K, Greimel E. Psychometric properties and validation of the German-language King's Health Questionnaire in women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2005;24:63-68.
28. Chieh-Lung Chou E, Chuang YC, Chung-Cheng Wang E, Kuo HC. Validity of the Traditional Chinese Version of the King's Health Questionnaire for Taiwanese Patients With an Overactive Bladder. *Urol Sci* 2010;21:180-184.
29. Margolis MK, Vats V, Coyne KS, Kelleher C. Establishing the content validity of the King's Health Questionnaire in men and women with overactive bladder in the US. *Patient* 2011;4:177-187.
30. Huang MH, Chiu AF, Kuo HC. Reliability and Validity of the King's Health Questionnaire for Male Lower Urinary Tract Symptoms in Taiwan. *Low Urin Tract Symptoms* 2014;6:11-14.
31. Kaya S, Akbayrak T, Toprak Çelenay Ş, Dolgun A, Ekici G, Beksaç S. Reliability and validity of the Turkish King's Health Questionnaire in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2015;26:1853-1859.
32. Karapolat H, Akkoç Y, Eyigör S, Tanığör G. Bladder-related quality of life in people with neurological disorders: reliability and validity of the Turkish version of the King's Health Questionnaire in people with spinal cord injury. *Turk J Urol* 2018;44:411-417.
33. Joshi R, Rathi M. Translation, cross-cultural adaptation, reliability, validation of King's Health Questionnaire in the Marathi language. *Indian J Urol* 2024;40:96-100.
34. Okamura K, Nojiri Y, Osuga Y. Reliability and validity of the King's Health Questionnaire for lower urinary tract symptoms in both genders. *BJU Int* 2009;103:1673-1678.
35. Ferreira da Mata LR, Azevedo C, Moura CC, et al. Validity and reliability of the King's Health Questionnaire in men undergoing radical prostatectomy. *Revista de Enfermagem Referência* 2022; (Suppl. 6):e21042.
36. Ersin A, Alokten M, Mutluay F, Tutuncu M. Correlation Between Disability Status and Quality of Life in Multiple Sclerosis Female Patients with Urinary Incontinence. *South Clin Ist Euras* 2021;32:141-145.
37. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44: 637-649.
38. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006; 97 (Suppl. 2): 23-28.
39. Badia Llach X, Castro Díaz D, Conejero Sugañes J. Validity of the King's Health questionnaire in the assessment of quality of life of patients with urinary incontinence. *The King's Group. Med Clin (Barc)* 2000;114:647-652.
40. Baumstarck K, Boyer L, Boucekine M, Michel P, Pelletier J, Auquier P. Measuring the quality of life in patients with multiple sclerosis in clinical practice: a necessary challenge. *Mult Scler Int* 2013;2013:524894.

Procjena malnutricijskog rizika i sarkopenije kod onkoloških bolesnika tijekom kemoterapije

Assessment of malnutrition risk and sarcopenia in oncology patients during chemotherapy

Ivan Bačić^{1,2}, Ivana Mužanović³, Vesna Telesmanić Dobrić³, Robert Karlo^{1,2},
Ivana Vučetić¹, Jakov Mihanović^{1,2}

¹Služba za kirurgiju, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

²Odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Zadru, Zadar, Hrvatska

³Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

Sažetak

Održavanje kvalitete života onkoloških bolesnika, između ostaloga, očituje se brigom za njihov nutritivni status. Provođenje pravodobne i cjelovite nutritivne procjene kod onkoloških bolesnika prije početka liječenja ključno je za osiguravanje adekvatne nutritivne potpore tijekom liječenja. Rana intervencija može očuvati mišićnu masu, prevenirati sarkopeniju, te smanjiti nutritivni rizik, čime se značajno poboljšava ishod liječenja.

Cilj istraživanja bio je procijeniti i pratiti nutritivni status, te identificirati bolesnike kod kojih je indicirano liječenje sarkopenije kao zasebnog kliničkog entiteta, prije i nakon četiri ciklusa kemoterapije. Ovo prospektivno opservacijsko istraživanje provedeno na Odjelu za onkologiju i nuklearnu medicinu Opće bolnice Zadar uključilo je 30 bolesnika s novootkrivenim karcinomom pluća ili probavnog sustava. Nutritivni status procijenjen je korištenjem probirnog upitnika NRS 2002 i mjerenjem tjelesnog sastava bioelektričnom vagom (Tanita® Pro MC-780).

U našem istraživanju značajan udio bolesnika ima visoki nutritivni rizik, naročito bolesnici s probavnim karcinomima. Unatoč stabilnom indeksu tjelesne mase, očuvanje masnoga tkiva, uz istovremeni gubitak mišićne mase, ukazuje na rizik od razvoja sarkopenijske pretilosti. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju važnost rane nutritivne intervencije, čak i kod bolesnika s niskim nutritivnim rizikom.

Ključne riječi: malnutricija, nutritivna procjena, sastav tijela, sarkopenija, sarkopenijska pretilost

Summary

Maintaining the quality of life of oncology patients, among other things, is manifested by caring for their nutritional status. Conducting a timely and comprehensive nutritional assessment in oncology patients before the start of treatment is crucial for ensuring adequate nutritional support during treatment. Early intervention can preserve muscle mass, prevent sarcopenia, and reduce nutritional risk, significantly improving treatment outcomes.

This study aimed to assess and monitor nutritional status and identify patients in whom treatment of sarcopenia as a separate clinical entity is indicated before and after four cycles of chemotherapy. This prospective, observational study conducted at the Department of Oncology and Nuclear Medicine of Zadar General Hospital included 30 patients with newly diagnosed lung or digestive system cancer. The nutritional status was assessed using the NRS 2002 survey, and the body composition was measured using a bioelectrical scale (Tanita® Pro MC-780).

In our study, a significant proportion of patients have a high nutritional risk, especially patients with digestive cancers. Despite a stable body mass index, preserving adipose tissue with simultaneous loss of

muscle mass indicates a risk of developing sarcopenic obesity. The results of our study confirm the importance of early nutritional intervention, even in patients with low nutritional risk.

Keywords: malnutrition, nutrition assessment, body composition, sarcopenia, sarcopenic obesity

Uvod

Onkološke bolesti ostaju jedan od najsloženijih i najznačajnijih zdravstvenih izazova suvremene medicine. Produljenjem preživljenja onkoloških bolesnika, poboljšanje kvalitete života postaje sastavni dio cjelovite onkološke skrbi, što uključuje brigu o nutritivnom zdravlju.¹ Ishod liječenja onkoloških bolesnika uvelike ovisi o nutritivnom statusu. Najčešći problem kod onkoloških bolesnika je pothranjenost i smanjenje mišićne mase, iako i pretilost može predstavljati čimbenik rizika.² Neadekvatan nutritivni status onkološkog bolesnika često je posljedica zloćudne bolesti i primijenjenog onkološkog liječenja.³ Malnutricija i sarkopenija najizraženiji su kod bolesnika koji imaju karcinom gušterače, jednjaka, probavne cijevi, glave i vrata, te pluća.⁴

Američko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu ASPEN (engl. *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) malnutriciju definira kao akutno, subakutno ili kronično stanje prehranbenog statusa u kojem zajedničko djelovanje stupnja uhranjenosti (npr. pretilost ili pothranjenost) i intenzitet upalnog procesa u organizmu mogu uzrokovati promjene u tjelesnom sastavu i narušiti njegovu funkciju.⁵ Kaheksija je kompleksan metabolički sindrom koji se klinički očituje nenamjernim gubitkom mišićne mase skeleta (s ili bez gubitka masne mase) i koji se ne može u cijelosti nadoknaditi uobičajenom nutritivnom potporom, što dovodi do progresivnog funkcionalnog oštećenja.⁶ Sarkopenija je stanje sporog, progresivnog gubitka mišićne mase koje ne prati gubitak apetita, niti je povezano s kroničnim povišenjem proupalnih citokina kao kod kaheksije.³ Sarkopenija može biti primarna (vezana uz starenje), te sekundarna koja je uzrokovana različitim uzrocima, npr. Malignomima.⁷ Velik klinički problem moderne onkologije predstavlja sarkopenijska pretilost (eng. *sarcopenic obesity*), a odnosi se na istovremenu prisutnost povećanog udjela masnoga tkiva odnosno pretilosti i niskog udjela mišićne mase.⁸ Iako kemoterapija sama po sebi ne uzrokuje malapsorpciju, njezine nuspojave mogu dodatno pogoršati malapsorpcijski sindrom uzrokovan tumorom. Pojedini citostatici izazivaju snažne nuspojave koje mogu dovesti do nenamjernog gubitka tjelesne težine poput disgeuzije (poremećaj okusa), mučnine, povraćanja, anoreksije, mukozitisa i disfagije. S druge strane, neadekvatan nutritivni

status povećava rizik bolesnika za razvoj toksičnosti kemoterapeutika, što je jedan od glavnih uzroka lošeg podnošenja terapije.⁴

Unatoč visokom riziku procjenjuje se da je samo 30-70% onkoloških bolesnika adekvatno procijenjeno u smislu nutritivnog rizika, a tek oko polovina njih primi odgovarajuću intervenciju.⁹ Glavni ciljevi nutritivnih intervencija kod oboljelih od zloćudne bolesti uključuju očuvanje ili povećanje prehranbenog unosa, održanje mišićne mase, smanjenje prisutnih metaboličkih poremećaja, smanjenje rizika od prekida onkološke terapije, te podizanje kvalitete života bolesnika.¹⁰ Kod osoba koje boluju od zloćudne bolesti ključan je individualni pristup koji uzima u obzir specifično stanje bolesnika, razinu uhranjenosti i simptome liječenja. Preporučuje se konzumacija manjih, ali čestih obroka visoke energetske i nutritivne gustoće.¹¹ Dodatak oralnih nutritivnih suplemenata je koristan kako bi se poboljšao nutritivni unos.²

Kako bi identificirali i adekvatno liječili bolesnike koji su pothranjeni ili imaju visok nutritivni rizik, nutritivni status može se procijeniti korištenjem kratkih probirnih upitnika ili kroz detaljne i sveobuhvatne metode procjenjivanja metaboličkog rizika.³ Primjeri su probirni upitnik NRS 2002 (engl. *Nutritional Risk Screening*), antropometrijska mjerenja i mjerenje bioelektrične impedancije.

Glavni cilj našeg istraživanja je procjenom nutritivnog statusa identificirati skupinu bolesnika kod kojih je indicirano liječenje sarkopenije kao zasebnog kliničkog entiteta.

Ostali ciljevi istraživanja su procijeniti nutritivni rizik bolesnika s novodijagnosticiranim karcinomom pluća i probavnog sustava prije početka kemoterapije pomoću NRS 2002 upitnika, analizirati promjene u sastavu tijela korištenjem bioelektrične impedancije, s posebnim naglaskom na mišićnu masu, masno tkivo i tjelesnu vodu, te usporediti promjene u nutritivnom statusu i sastavu tijela između bolesnika s karcinomom pluća i bolesnika s probavnim karcinomom tijekom kemoterapije.

Ispitanici i metode

Ustroj istraživanja i ispitanici

Ispitanici su bolesnici s novootkrivenom zloćudnom bolesti pluća ili probavnog sustava kojima je indicirana kemoterapija. Ovo opservacijsko

prospektivno istraživanje provedeno je na Odjelu za onkologiju i nuklearnu medicinu Opće bolnice Zadar u razdoblju od 01.04. do 31.08.2024. godine.

U istraživanje su uključeni bolesnici koji započinju liječenje kemoterapijom i koji su sposobni sudjelovati u dva kruga mjerenja - prije i nakon četiri ciklusa kemoterapije. Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji su odlukom multidisciplinarnog tima upućeni na radioterapiju u drugu ustanovu, te nepokretni ili polupokretni bolesnici kod kojih nije bilo moguće provesti mjerenje bioelektrične impedancije.

Mjerenja i statistička analiza

Na početku istraživanja, prije početka kemoterapije, ispitanicima je procijenjen nutritivni rizik korištenjem probirnog upitnika NRS 2002, a sastav tijela je mjereno certificiranom vagom za bioelektrična mjerenja (Tanita® Pro MC-780). Isti postupak proveden je nakon četiri ciklusa kemoterapije, približno dva mjeseca od početka onkološkog liječenja.

Upitnik NRS 2002 služi za procjenu nutritivnog rizika i razvijen je kako bi pomogao u prepoznavanju bolesnika kojima prijeto pothranjenost ili kojima je potrebna nutritivna intervencija.³ Upitnik se temelji na dva ključna elementa: stupnju pothranjenosti (gubitak tjelesne težine, unos hrane, indeks tjelesne mase) i stupnju bolesti (utjecaj bolesti na metaboličke potrebe). Bioelektrična impedancija je metoda kojom se procjenjuje tjelesni sastav na temelju propuštanja slabih električnih impulsa kroz tijelo, pri čemu se mjeri otpor (impedancija) različitih tkiva. Mišići koji sadrže puno vode lakše provode struju, dok masno tkivo pruža veći otpor. Postotak tjelesne masti (TM) izražava se u postocima, a referentne vrijednosti su individualne, ovisno o tjelesnoj težini i visini bolesnika, pa se konačni rezultat klasificira u

kategorije: smanjen postotak TM, normalan postotak TM, povišen postotak TM i pretilost. Indeks tjelesne mase (ITM) izražava se u kg/m², pa razlikujemo sljedeće kategorije: pothranjenost <18.5, normalna TM 18.5 - 24.9, prekomjerna TM 25 - 29.9, pretilost ≥30. Mišićna masa se izražava u kilogramima, a referentne vrijednosti ovise o ITM-u, pa se konačni rezultat klasificira kao: smanjen, normalan ili povećan. Sarkopenijski indeks izražava se u kg/m². Referentne vrijednosti razlikuju se po spolu, s prosječnim vrijednostima od 7.25 kg/m² za muškarce i 5.5 kg/m² za žene. Rezultati se klasificiraju kao smanjeni ili povećani u odnosu na navedene referentne vrijednosti. Tjelesna voda izražava se u postocima (%), a referentne vrijednosti ovise o ITM-u, pa konačni rezultat klasificiramo kao smanjen, normalan ili povišen.

Za statističku analizu prikupljenih podataka korištene su metode deskriptivne statistike u programu Microsoft Excel.

Etička načela

Svi sudionici istraživanja potpisali su informirani pristanak. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobreno od strane Etičkog povjerenstva Opće bolnice Zadar (ur. br. 01-2658/24-7/24).

Rezultati

Demografske karakteristike ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo 30 bolesnika, od čega 17 muškaraca (56,7%) i 13 žena (43,3%). Jedanaest bolesnika (36,6%) imalo je karcinom pluća, dok je njih 19 (63,3%) imalo karcinom probavnog sustava. Medijan starosti ispitanika iznosio je 70 godina (raspon 51-88) (Tablica 1).

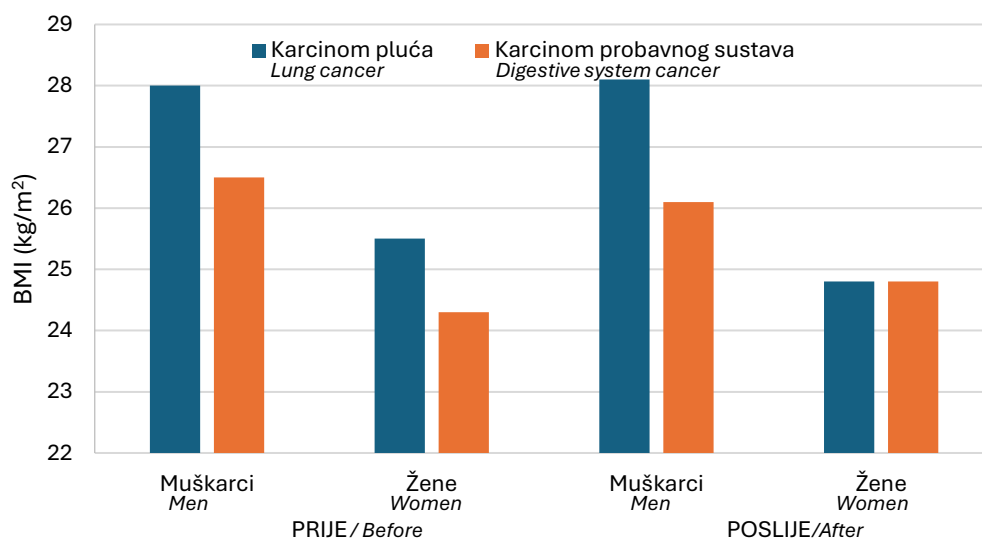
Tablica 1. Demografski podaci i tjelesna težina bolesnika po spolu i vrsti karcinoma.
Table 1 Demographic data, body mass distribution for gender and cancer type.

Spol Gender	Vrsta karcinoma Type of cancer	Broj bolesnika (N) Number of patients	Medijan dobi (raspon) Median age (range)	Tjelesna težina u kg (raspon) Body mass in kg (range)
Muškarci 17 Men	Ca pluća Lung Ca	7	70 (51-82)	85,9 (81,6-109,2)
	Probavni Ca Digestive Ca	10	71 (59-81)	83,5 (64,1-114,7)
Žene 13 Women	Ca pluća Lung Ca	4	75 (69-82)	73,7 (60,8-87,6)
	Probavni Ca Digestive Ca	9	67 (56-88)	64,2 (45,7-86,7)
Ukupno Total		30	70 (51-88)	76,7 (45,7-114,7)

Nutritivni status bolesnika

Prije početka kemoterapije za sve bolesnike medijan tjelesne mase iznosio je 76,7 kg (raspon

45,7-114,7. Nakon kemoterapije za svih 30 ispitanika, medijan tjelesne mase iznosio je 76,3 kg (raspon 45,1-110,8) (Slika 1.).

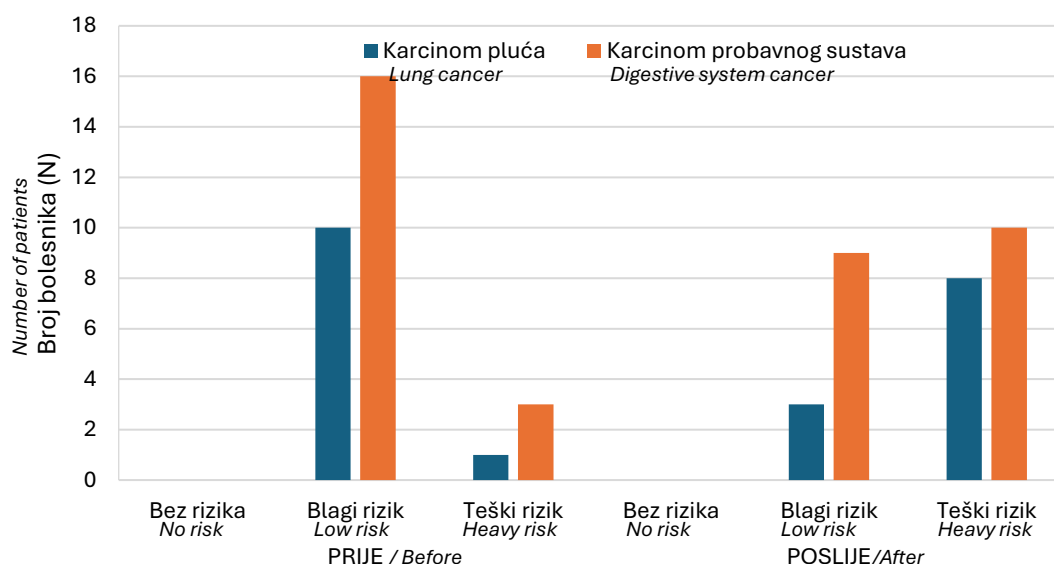


Slika 1. Usporedba vrijednosti indeksa tjelesne mase prije i nakon kemoterapije (kg/m²) - medijan.

Figure 1 Comparison of body mass index before and after chemotherapy (kg/m²) – median.

Procjenom nutritivnog rizika prema NRS 2002 prije početka kemoterapije, od 11 ispitanika s karcinomom pluća, njih 10 (91%) bilo je u blagom nutritivnom riziku, dok je jedan bolesnik bio u teškom riziku. Kod bolesnika s karcinomom probavnog sustava, njih 16 (84%) bilo je u blagom riziku, dok su tri bolesnika bila u teškom nutritivnom riziku (Slika 2.).

Procjenom nutritivnog rizika nakon primjene četiri ciklusa kemoterapije, od 11 ispitanika s rakom pluća, njih troje (27%) bilo je u blagom nutritivnom riziku, dok ih je osam (72%) bilo u teškom riziku. Kod ispitanika s karcinomom probavnog sustava, njih devet (47%) bilo je u blagom nutritivnom riziku, dok ih je deset (53%) bilo u teškom nutritivnom riziku.



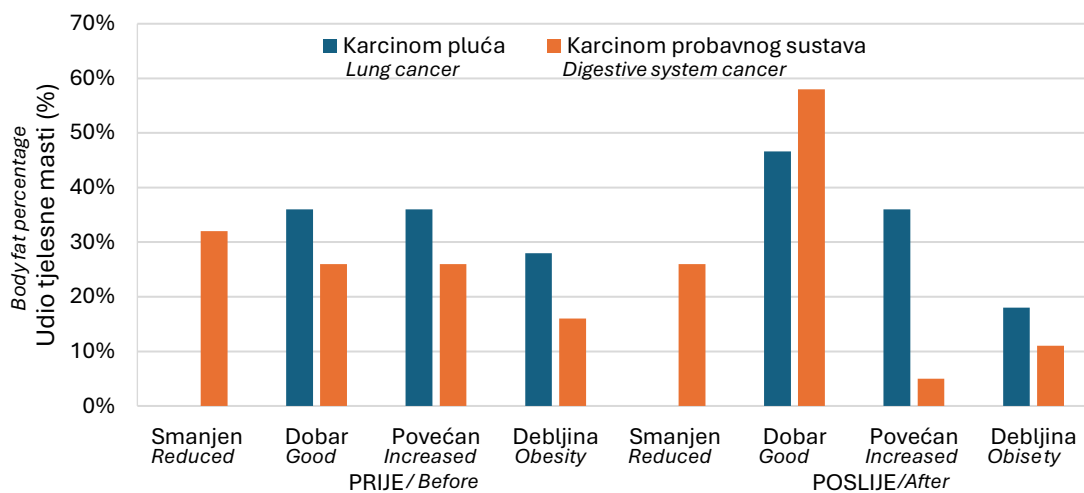
Slika 2. Broj bolesnika po procijenjenom nutritivnom riziku prema NRS 2002 upitniku prije i poslije kemoterapije (N).

Figure 2 Number of patients with approximated nutritive risk score according to NRS 2002 tool before and after chemotherapy (N).

Sastav tijela bolesnika

Prije kemoterapije vrijednosti tjelesne masti kod ispitanika s karcinomom pluća: četiri bolesnika (36%) imala su dobar postotak tjelesne masti, dok je kod istog broja zabilježen povećan postotak (Slika 3.). Tri bolesnika bila su pretila (28%). Kod ispitanika s karcinomom probavnog sustava rezultati su pokazali različite distribucije: šest bolesnika (32%) imalo je smanjen postotak tjelesne masti, njih pet (26%) bilo je u kategoriji dobrog postotka, pet (26%) ih je imalo povećani postotak, dok su tri bolesnika bila pretila (16%).

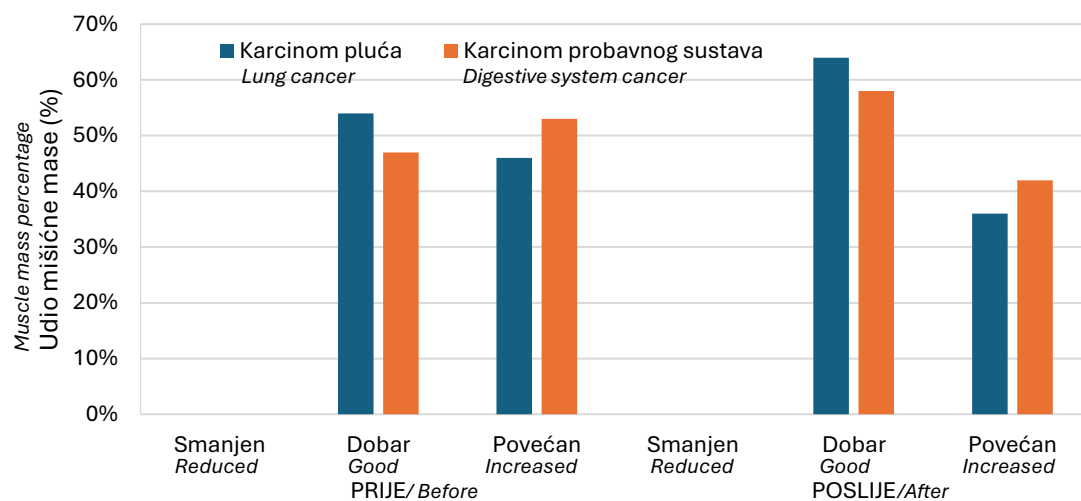
Nakon kemoterapije kod ispitanika s karcinomom pluća, pet bolesnika (46%) imalo je dobar postotak tjelesne masti, dok je kod četiri bolesnika (36%) zabilježen povećan postotak. U dva slučaja (18%) zabilježena je pretilost. Kod ispitanika s karcinomom probavnog sustava rezultati su pokazali različite distribucije: pet bolesnika (26%) imalo je smanjen postotak tjelesne masti, 11 bolesnika (58%) bilo je u kategoriji dobrog postotka, jedan bolesnik (5%) imao je povećani postotak, dok ih je dvoje (11%) bilo pretilo.



Slika 3. Udio tjelesne masti prije i poslije kemoterapije (%).
Figure 3. Body fat percentage before and after chemotherapy (%).

Prije kemoterapije vrijednosti mišićne mase kod bolesnika s rakom pluća: šest bolesnika (54%) imalo je dobar rezultat, a pet bolesnika (46%) imalo je povišenu vrijednost (Slika 4.). Kod bolesnika s probavnim karcinomom, devet bolesnika (47%) imalo je dobar rezultat, a njih deset (53%) imalo je povišenu vrijednost.

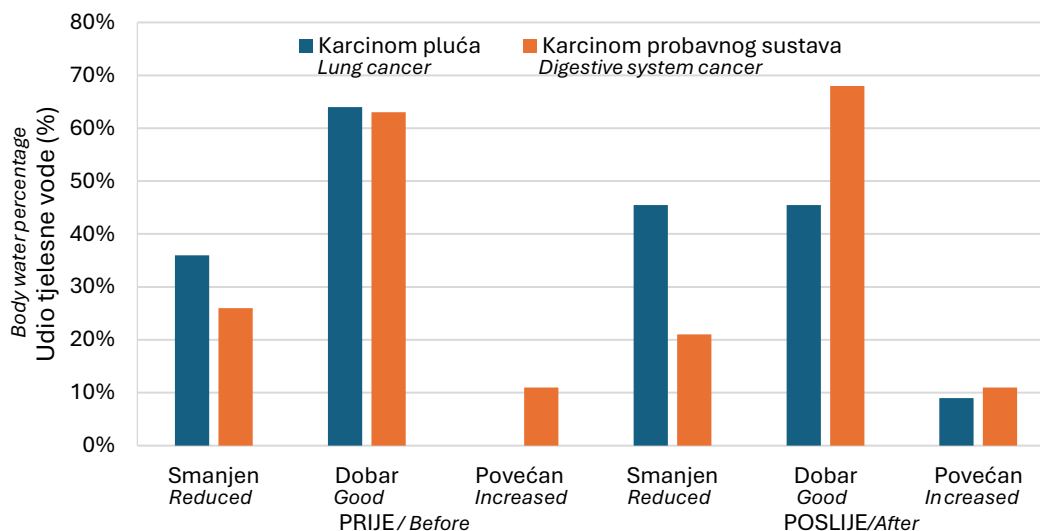
Nakon kemoterapije kod bolesnika s rakom pluća, sedam bolesnika (64%) imalo je dobar rezultat, dok su četiri bolesnika (36%) imala povišenu vrijednost. Kod bolesnika s probavnim karcinomom, jedanaest bolesnika (58%) imalo je dobar rezultat, a osam bolesnika (42%) imalo je povišenu vrijednost.



Slika 4. Udio mišićne mase prije i poslije kemoterapije (%).
Figure 4 Muscle mass percentage before and after chemotherapy (%).

Prije kemoterapije kod bolesnika s rakom pluća, četiri bolesnika (36%) imala su smanjen udio tjelesne vode, dok je sedam bolesnika (64%) imalo dobar rezultat (Slika 5). Kod ispitanika s karcinomom probavnog sustava, pet bolesnika (26%) imalo je smanjen udio tjelesne vode, dvanaest bolesnika (63%) imalo je dobar rezultat, a dva bolesnika (11%) imala su povišen udio tjelesne vode.

Nakon kemoterapije kod bolesnika s rakom pluća, pet bolesnika (45,5%) imalo je smanjen udio, isti broj bolesnika imao je dobar rezultat, dok je jedan bolesnik (9%) imao povišen udio tjelesne vode. Kod ispitanika s karcinomom probavnog sustava, četiri (21%) su imala smanjen udio, trinaest (68%) ih je imalo dobar rezultat, a dva (11%) su imala povišen udio tjelesne vode.



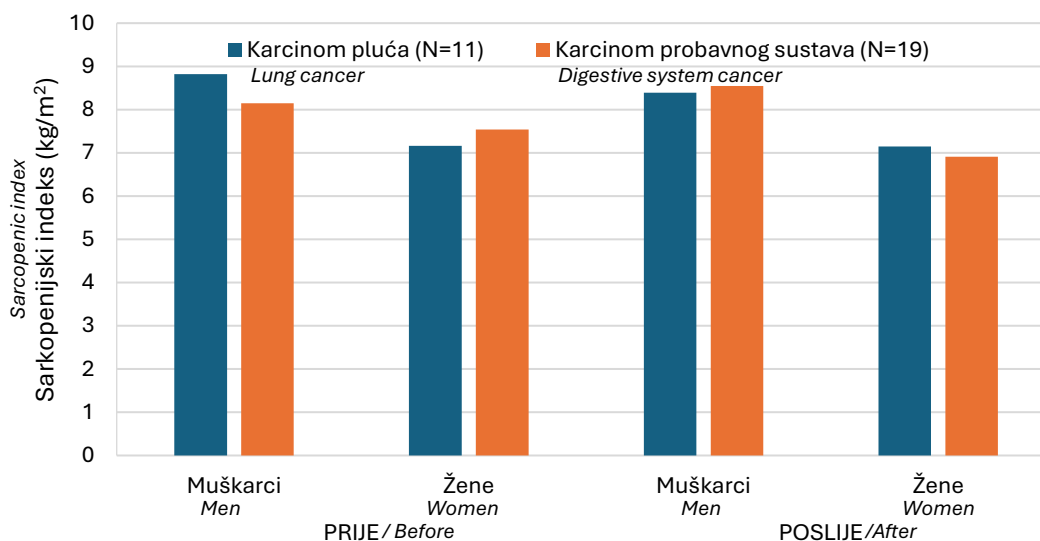
Slika 5. Udio tjelesne vode prije i poslije kemoterapije (%).

Figure 5 Body water percentage before and after chemotherapy (%).

Sarkopenijski indeks

Prije kemoterapije kod bolesnika s rakom pluća, medijan sarkopenijskog indeksa iznosio je 8,82 kg/m² za muškarce (raspon 7,17-9,95) i 7,16 kg/m² za žene (raspon 6,94-7,83) (Slika 6.). Kod ispitanika s karcinomom probavnog sustava, medijan je bio 8,15 kg/m² za muškarce (7,07-9,98) i 7,54 kg/m² za žene (raspon 5,99-8,52).

Nakon kemoterapije kod ispitanika s rakom pluća, medijan sarkopenijskog indeksa iznosio je 8,39 kg/m² za muškarce (raspon 7,52-9,99) i 7,15 kg/m² za žene (raspon 6,33-7,58). Kod ispitanika s karcinomom probavnog sustava, medijan je 8,55 kg/m² za muškarce (6,66-9,99) i 6,91 kg/m² za žene (raspon 6,25-8,45).



Slika 6. Vrijednosti sarkopenijskog indeksa prije i poslije kemoterapije (kg/m²) - medijan.

Figure 6 Sarcopenic index values before and after chemotherapy (kg/m²) - median.

Rasprava

U našem istraživanju prevladavaju bolesnici s karcinomom probavnog sustava (63%), što je u skladu s globalnim trendovima incidencije ovih karcinoma koji su među najčešćim malignim bolestima.¹² Analiza tjelesne težine i ITM-a pokazala je minimalne promjene između prvog i drugog mjerenja, bez značajnih razlika između bolesnika s karcinomom pluća i probavnog sustava. Medijan ITM prije kemoterapije kod ispitanika s karcinomom pluća iznosio je 28 kg/m² za muškarce i 25,5 kg/m² za žene, dok je kod ispitanika s probavnim karcinomom bio nešto niži s 26,5 kg/m² kod muškaraca i 24,3 kg/m² kod žena. Nakon kemoterapije, medijan ITM ostao je stabilan s blagim promjenama, što sugerira da su bolesnici zadržali relativno konstantnu tjelesnu masu, unatoč toksičnosti kemoterapije. Ovi rezultati sugeriraju da, iako tjelesna masa nije značajno pala, promjene u tjelesnom sastavu (gubitak mišićne mase i redistribucija masnog tkiva) mogu biti prikrivene relativno stabilnom težinom. Slične obrasce promjena indeksa tjelesne mase kod onkoloških bolesnika opisuje i multicentrična studija iz Južne Koreje koja sugerira da stabilnost ITM-a tijekom liječenja može prikriti suptilne promjene u sastavu tijela, što dodatno povećava rizik od sarkopenijske pretilosti.¹³

Procjena nutritivnog rizika prema upitniku NRS 2002 otkrila je važan trend. Prije početka kemoterapije svi ispitanici pokazivali su određeni stupanj nutritivnog rizika, pri čemu je većina bila u blagom riziku. Nakon četiri ciklusa kemoterapije, zabilježen je značajan porast broja bolesnika u teškom nutritivnom riziku, posebno kod ispitanika s karcinomom probavnog sustava. Ispitanicima kod kojih je u prvom mjerenju identificiran teški nutritivni rizik, inicijalno je uključena nutritivna potpora s dva komercijalna pripravka dnevno, obogaćena eikozapentaenskom kiselinom (EPA). Iako su bolesnici s teškim nutritivnim rizikom dobili nutritivnu potporu, rezultati drugog mjerenja pokazali su da je progresija u teški rizik bila značajna, što otvara pitanje o tome je li nutritivnu intervenciju trebalo započeti i kod bolesnika u blagom nutritivnom riziku već nakon prve procjene. Istraživanja sugeriraju da rana nutritivna intervencija može spriječiti pogoršanje nutritivnog statusa i poboljšati ishod liječenja, posebno kod onkoloških bolesnika.¹³⁻¹⁴ Na temelju rezultata trebalo bi razmotriti ranije uključivanje nutritivne potpore kod bolesnika s blagim rizikom, kako bi se spriječilo pogoršanje stanja. Rezultati analize tjelesne masti pokazali su različite obrasce kod bolesnika s karcinomom pluća i probavnog sustava. Kod ispitanika s karcinomom pluća, nakon kemoterapije primijećen je manji udio

bolesnika sa smanjenim postotkom tjelesne masti i povećan broj bolesnika s dobrim ili povećanim postotkom masti. S druge strane, kod ispitanika s karcinomom probavnog sustava, nakon kemoterapije došlo je do pomaka prema zdravijim razinama tjelesne masti, što ukazuje na redistribuciju tjelesne mase s potencijalnim gubitkom mišićne mase, ali očuvanjem ili čak povećanjem masnoga tkiva. Ovi nalazi su u skladu s prethodno navedenom studijom koja je pokazala da onkološki bolesnici često zadržavaju tjelesnu mast, unatoč gubitku mišićne mase, što može povećati rizik od sarkopenijske pretilosti, osobito kod bolesnika s većim indeksom tjelesne mase.¹³⁻¹⁴ Analiza mišićne mase i sarkopenijskog indeksa pokazala je blagi pad mišićne mase, osobito kod bolesnika s karcinomom probavnog sustava. Kod ispitanika s karcinomom pluća zabilježen je stabilniji profil mišićne mase, dok je sarkopenijski indeks pao kod većine ispitanika sugerirajući gubitak funkcionalne mišićne mase.¹⁵ Ovi rezultati potvrđuju da su ispitanici s karcinomom probavnog sustava podložniji većem riziku od sarkopenije nakon kemoterapije, što je posljedica metaboličkih promjena karakterističnih za ovu vrstu karcinoma.¹⁶

Analiza tjelesne vode ukazala je na smanjenje udjela ispitanika s dobrom hidracijom nakon kemoterapije, posebno kod ispitanika s karcinomom pluća. Održavanje adekvatne hidracije ključan je čimbenik za održavanje mišićne mase, jer dehidracija može ubrzati kataboličke procese i povećati gubitak mišićne mase.¹⁷ Ovi rezultati sugeriraju da bi hidracijske intervencije mogle biti važne za očuvanje mišićnoga tkiva tijekom kemoterapije. Rezultati istraživanja također sugeriraju mogućnost prisutnosti sarkopenijske pretilosti kod nekih ispitanika, što predstavlja značajan klinički problem. Unatoč relativno stabilnoj tjelesnoj težini i ITM-u, analiza sastava tijela otkrila je gubitak mišićne mase, osobito kod bolesnika s karcinomom probavnog sustava, dok je istovremeno došlo do očuvanja ili povećanja masnoga tkiva.¹⁵⁻¹⁶

Rezultati ovoga istraživanja potvrđuju da onkološki bolesnici s većim nutritivnim rizikom prije kemoterapije imaju veći rizik od razvoja sarkopenije nakon liječenja. Ova je povezanost posebno izražena kod bolesnika s karcinomom probavnog sustava koji su pokazali veći pad u mišićnoj masi i veći porast u nutritivnom riziku. Bolesnici s probavnim karcinomima pokazali su veći gubitak mišićne mase i sniženi sarkopenijski indeks, što je u skladu s njihovim složenijim metaboličkim profilom. Podaci potvrđuju da takvi bolesnici imaju veći rizik od razvoja sarkopenije u usporedbi s bolesnicima s karcinomom pluća.¹⁵⁻¹⁶

Zaključak

Unatoč minimalnim promjenama u tjelesnoj težini i ITM-u nakon četiri ciklusa kemoterapije, došlo je do značajnih promjena u sastavu tijela, osobito u pogledu mišićne mase i tjelesne masti. Očuvani ili neznatno smanjeni ITM prikriva gubitak mišićne mase, što upućuje na mogućnost razvoja sarkopenijske pretilosti. Ovo stanje predstavlja novi klinički problem u kontekstu onkološke terapije, osobito jer gubitak mišićne mase može utjecati na fizičku funkciju i ishode liječenja, čak i kod bolesnika s očuvanom tjelesnom težinom. Nakon četiri ciklusa kemoterapije zabilježen je značajan porast broja bolesnika u teškom nutritivnom riziku prema upitniku NRS 2002, osobito kod bolesnika s karcinomom probavnog sustava. To ukazuje na potrebu za ranijom nutritivnom intervencijom, čak i kod bolesnika u blagom nutritivnom riziku. Nutritivna potpora s EPA pripravcima, koja je uvedena kod bolesnika s teškim nutritivnim rizikom, bila je korisna, no rana intervencija mogla bi spriječiti progresiju ka težem nutritivnom riziku i sarkopeniji. Bolesnici s karcinomom probavnog sustava pokazali su veći pad mišićne mase, niži sarkopenijski indeks i višu stopu teškog nutritivnog rizika nakon kemoterapije, u usporedbi s bolesnicima s karcinomom pluća. Ovi rezultati upućuju na to da su ispitanici s probavnim karcinomima podložniji metaboličkim i nutritivnim komplikacijama zbog specifičnih karakteristika njihove bolesti. Rezultati istraživanja potvrdili su da bolesnici koji ulaze u kemoterapiju s visokim nutritivnim rizikom imaju veće šanse za razvoj sarkopenije. Gubitak mišićne mase koji je posebno izražen kod bolesnika s karcinomom probavnog sustava, predstavlja ključan problem koji može utjecati na ishod liječenja i kvalitetu života bolesnika.

Važno je razmotriti uvođenje ranije nutritivne intervencije kod onkoloških bolesnika koji pokazuju blagi nutritivni rizik, kako bi se spriječilo pogoršanje nutritivnog statusa i razvoj sarkopenije. Također, potrebno je dodatno istražiti sarkopenijsku pretilost kao sve veći problem kod onkoloških bolesnika koji prolaze kemoterapiju.

Literatura

- Tečić Vuger A, Nikles I, Lonjak N i sur. Trenutačna prevalencija važnoga nutritivnog rizika među onkološkim bolesnicima u Republici Hrvatskoj – istraživanje Sekcije mladih onkologa Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora. *Liječ vjesn* 2019;141:262-270.
- Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P i sur. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40:2898-2913.
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22:321-36.
- Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, Zanetti M. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients* 2021;13:1980.
- Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, et al. International Consensus Guideline Committee. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:156-9.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489-95.
- Ackermans LLGC, Rabou J, Basrai M, et al. Screening, diagnosis and monitoring of sarcopenia: When to use which tool? *Clin Nutr ESPEN* 2022;48:36-44.
- Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:568.
- Matos AN, Silvestre SCM, Fernandes SL, et al. Nutritional therapy in oncology: from prevention to nutritional support during treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2024;70(suppl 1):e2024S123.
- Li Z, Chen W, Li H, Zhao B; Chinese Oncology Nutrition Survey Group. Nutrition support in hospitalized cancer patients with malnutrition in China. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;27:1216-1224.
- Štimac D, Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Obrovac Glišić M. *Dijetoterapija i klinička prehrana*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 55-57.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249.
- Lee S, Kang DH, Ahn TS et al. The Impact of Pre-Chemotherapy Body Composition and Immunonutritional Markers on Chemotherapy Adherence in Stage III Colorectal Cancer Patients. *J Clin Med* 2023;12:1423.
- Patel HJ, Patel BM. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci* 2017;170:56-63.
- Wang F, Zhen HN, Wang HP, Yu K. Measurement of sarcopenia in lung cancer inpatients and its association with frailty, nutritional risk, and malnutrition. *Front Nutr* 2023;10:1143213.
- Schooren L, Oberhoff GH, Koch A, et al. Quality of Life, Sarcopenia and Nutritional Status in Patients with Esophagogastric Tumors before and after Neoadjuvant Therapy. *Cancers (Basel)* 2024;16:1232.
- Yamaoka K, Kodama K, Hiramatsu A, et al. Extracellular water to total body water ratio obtained by bioelectrical impedance analysis determines the dose intensity of lenvatinib for the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1685-1693.

Utjecaj pretilosti na etiopatogenezu, tijek bolesti i liječenje spondiloartritisa

The influence of obesity on etiopathogenesis, course of the disease and treatment of spondyloarthritis

Lucija Prtenjača¹, Simeon Grazio^{1,2,3}

¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

³Referentni centar za spondiloartritis Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Zagreb

Sažetak

Spondiloartritis predstavlja heterogenu grupu upalnih reumatskih bolesti koje zahvaćaju aksijalni skelet i/ili periferne zglobove i okolne strukture s mogućim izvanzglobnim manifestacijama. Cilj ovoga preglednog rada je evaluirati utjecaj pretilosti na etiopatogenezu, aktivnost bolesti i liječenje spondiloartritisa temeljeno na sistematskom pregledu literature. Pretilost negativno utječe na simptome, funkcionalnu sposobnost, ukupni teret bolesti, te mijenja farmakokinetiku određenih lijekova. TNF α -inhibitori pokazuju smanjenu učinkovitost kod pretilih bolesnika, te mogu dovesti do povećanja tjelesne mase i stvaranja abdominalnog tkiva. IL-12/23 inhibitori, poput ustekinumaba pokazuju manji učinak na povećanje tjelesne mase. Istraživanja o IL-17 i IL-23 inhibitorima, uključujući guselkumab, sugeriraju da pretilost nema značajan učinak na njihovu učinkovitost, dok su rezultati za IL-23 inhibitor, risankizumab proturječni. Primjena PDE4 inhibitora apremilasta povezuje se s gubitkom tjelesne mase i smanjenjem HbA1c vrijednosti, što ga čini pogodnim za bolesnike s metaboličkim sindromom. Za JAK-inhibitore, učinkovitost je uglavnom neovisna o tjelesnoj masi, iako je za tofacitinib primijećena smanjena učinkovitost kod bolesnika s indeksom tjelesne mase ≥ 35 kg/m², dok za upadacitinib ne postoje dostupne kliničke studije koje evaluiraju utjecaj pretilosti na terapijski učinak. Zaključno, u bolesnika sa spondiloartritisima pretilost je ključan čimbenik u etiopatogenezi i teretu bolesti, a za neke lijekove/grupe lijekova važna je pri odabiru terapijskih opcija.

Ključne riječi: aksijalni spondiloartritis, liječenje, pretilost, psorijatični artritis

Summary

Spondyloarthritis is a heterogeneous group of inflammatory rheumatic diseases affecting the axial skeleton and/or peripheral joints and surrounding structures, with potential extra-articular manifestations. The aim of this review is to evaluate the impact of obesity on the etiopathogenesis, disease activity, and treatment of spondyloarthritis, based on a systematic review of the literature. Obesity negatively affects symptoms, functional ability, and overall disease burden, while also altering the pharmacokinetics of certain medications. Tumor necrosis factor-alpha (TNF α) inhibitors show reduced efficacy in obese patients and may contribute to weight gain and abdominal tissue development. Interleukin (IL)-12/IL-23 inhibitors, such as ustekinumab, demonstrate a lesser impact on weight gain. Research on IL-17 and IL-23 inhibitors, including guselkumab, suggests that obesity does not significantly affect their efficacy, although findings

for the IL-23 inhibitor risankizumab remain contradictory. The use of the phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor, apremilast, is associated with weight loss and reductions in HbA1c levels, making it suitable for patients with metabolic syndrome. For Janus kinase (JAK) inhibitors, efficacy is generally independent of body weight, although reduced effectiveness has been observed for tofacitinib in patients with a body mass index (BMI) ≥ 35 kg/m². However, there are no clinical studies evaluating the impact of obesity on the therapeutic effects of upadacitinib. In conclusion, obesity is a critical factor in the etiopathogenesis and disease burden of spondyloarthritis and plays a significant role in the selection of therapeutic options for certain drugs or drug classes.

Keywords: axial spondyloarthritis, treatment, obesity, psoriatic arthritis.

Uvod

Spondiloartritis (SpA) su skupina upalnih reumatskih bolesti koja zahvaća aksijalne (kralježnica i sakroilijakalni zglobovi) i/ili periferne zglobove, te okolozglobne strukture (artritis, entezitis, daktilitis), uz moguće izvanzglobne manifestacije na koži, očima, crijevima ili ostalim organima i organskim sustavima. U SpA ubrajamo različite entitete, a prema klasifikaciji ASAS-a (*od engl. Assessment for SpondyloArthritis international Society*), čelne međunarodne organizacije za SpA, prema dominantnim obilježjima bolesti, SpA dijelimo na aksijalne (skr. axSpA) i periferne (skr. pSpA). S obzirom na to jesu li upalne ili postupalne promjene jasno vidljive na sakroilijakalnim zglobovima ili samo na magnetskoj rezonanciji (MR), axSpA dijelimo na radiografski (skr. r-axSpA), što je noviji naziv za ankilozantni spondilitis i na neradiografski SpA (skr. nr-axSpA).¹ Prema modificiranim Njujorškim kriterijima, za definitivnu dijagnozu aksijalnog SpA potrebno je, uz radiološki kriterij (potvrđen sakroilitisom II. stupnja obostrano ili III. i IV. stupnja jednostrano), barem jedan klinički kriterij (upalna križobolja dulja od tri mjeseca koja se poboljšava vježbanjem, ograničena pokretljivost slabinske kralježnice ili ograničenje normalnog širenja prsnog koša u odnosu na dob i spol).²

U grupu pSpA spadaju reaktivni artritis (skr. ReA), enteropatski artritis (skr. EA), nediferencirani spondiloartritis (skr. uSpA) i najzastupljeniji psorijatični spondiloartritis (skr. PsA). Uz periferni artritis, patognomonično i najvjerojatnije inicijalno zbivanje je upala u području enteza (na hvatištu tetive ili ligamenta za kost), najčešće Ahilove tetive, plantarne fascije, patele, velikog trohantera, ali i drugih tetiva, kao i enteza u proksimalnim i distalnim interfalangealnim zglobovima.³ Za dijagnozu najčešćeg entiteta iz skupine pSpA, PsA danas su široko prihvaćeni klasifikacijski CASPAR (*od engl. Classification criteria for Psoriatic Arthritis*) koji su doneseni 2006. godine, s visokom specifičnošću (98,7%) i osjetljivošću (91,4%). Bolesnik je zadovoljio kriterije za PsA ako uz upalnu bolest zglobova, kralježnice ili enteza ima barem tri boda iz

navedenih pet kategorija: prisustvo psorijaze (dva boda), psorijatične promjene noktiju, negativan nalaz reumatoidnog faktora, prisutan daktilitis ili potvrđen od reumatologa i radiografski evidentirano jukstaartikularno stvaranje nove kosti.⁴ Zbog zajedničkih etiopatogenetskih i kliničkih poveznica PsA i psorijaze (PsO) u novije se vrijeme sve češće koristi naziv psorijatična bolest.

Kada govorimo o epidemiologiji SpA najčešći je r-axSpA/AS čija prevalencija značajno ovisi o prevalenciji HLA-B27, iznosi od 0,1 do 1,4% opće populacije⁵, a slijedi ga PsA s prevalencijom između 0,06 - 0,21% opće populacije.⁶

U liječenju SpA koristimo različite nefarmakološke (npr. rehabilitacijsko liječenje) i farmakološke modalitete, a među potonjima temelj čine nesteroidni antireumatici (skr. NSAR) koji su prva linija liječenja. Za neke entitete u sklopu SpA u terapiji primjenjujemo lijekove koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti (skr. DMARDs, *od engl. disease-modifying anti-rheumatic drugs*). Tradicionalni DMARD-i koji se nazivaju sintetski konvencionalni (engl. skr. csDMARDs), kao što su metotreksat (skr. MTX), leflunomid (skr. LEF) ili sulfasalazin (skr. SSZ) indicirani su u liječenju perifernih oblika bolesti. Zadnjih gotovo dvadeset godina u liječenju bolesnika sa SpA-om koristimo biološke i bioslične lijekove, te ciljane sintetske molekule (*engl. Biologic DMARDs*, skr. bDMARDs; *biosimilar DMARDs*, skr. bsDMARDs; *target synthetic DMARDs*, skr. tsDMARDs). Ti lijekovi imaju značajno bolju učinkovitost u smislu smanjenja upale, usporavanja strukturnih oštećenja i poboljšanja funkcionalne sposobnosti, a u konačnici i kvalitete života tih bolesnika.⁷ U bDMARD-e koji su indicirani u SpA spadaju inhibitori čimbenika nekroze tumora-alfa (*engl. Tumor necrosis factor- α* , skr. TNF α inhibitori) (infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab-pegol i etanercept), inhibitori interleukina-17 (skr. IL-17) (npr. sekukinumab i iksekizumab), inhibitor interleukina-12/23 (skr. IL-12/23) (ustekinumab) i inhibitori interleukina-23 (npr. guselkumab i risankizumab). Grupa tsDMARD-a su male molekule, proizvedene kemijskim putem koje djeluju na intracelularnoj razini, a glavna im je

prednost u odnosu na ranije navedene lijekove oralna primjena. U toj skupini lijekova u liječenju bolesnika sa SpA primjenjujemo inhibitore Janus kinaze (skr. JAK inhibitori), tofacitinib i upadacitinib, te inhibitor fosfodiesteraze 4 (skr. PDE-4), apremilast.

Hrvatsko reumatološko društvo zadnju verziju preporuka liječenja bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom dalo je 2017. godine (uz dopune za JAK inhibitore 2021. i 2022. godine) na način da se prije biološkog lijeka u dominantno aksijalnom obliku SpA moraju primijeniti minimalno dva NSAR-a u protuupalnoj dozi u trajanju od najmanje jedan mjesec, dok je za pSpA preduvjet za liječenje bDMARDs-om ili tsDMARDs-om nedostatna učinkovitost najmanje dva csDMARDs-a (MTX, LEF i/ili SSZ) u trajanju od najmanje dva mjeseca po lijeku.⁸ Prema ASAS/EULAR-ovim (od engl. *Assessment in Spondyloarthritis International Society/European Alliance of Associations for Rheumatology*) preporukama farmakološkog liječenja axSpA iz 2022. godine naglašava se potreba ciljanog liječenja s tim da su NSAID prva linija terapije, ako nisu učinkoviti nakon 4-6 tjedana liječenja ili ako postoji kontraindikacija za liječenje, preporučuje se započeti biološku terapiju.⁹ EULAR-ove smjernice za PsA iz 2023. god. kao kriterije za primjenu bDMARD-a ili tsDMARD-a navode prethodnu primjenu csDMARDs-a, dok se JAK inhibitori preporučuju tek nakon neuspjeha drugih lijekova, uz posebnu procjenu kardiovaskularnih i malignih rizika bolesnika. Naglašava se važnost odabira terapije na temelju ekstraartikularnih manifestacija (uveitis, psorijaza, simptomi upalne bolesti crijeva). Inhibitori IL-17 i IL-23 imaju važnu ulogu u liječenju bolesnika s PsA, posebno u onih koji ne reagiraju na TNF α inhibitore i onih s teškim kožnim i zglobnim manifestacijama.¹⁰

Što se tiče praćenja aktivnosti bolesti, za aksijalni oblik se najčešće koristi upitnik BASDAI (od engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) i noviji ASDAS (od engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), a potonji uključuje i objektivni parametar upale sedimentacija eritrocita (SE) ili C-reaktivni protein (CRP).¹¹ Za PsA nema opće prihvaćenog instrumenta, već se najčešće primjenjuju DAPSA (od engl. *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*), te DAS66/68 (od engl. *Disease activity score*, temeljen na 66 otečenih i 68 bolnih zglobova) upitnik, koji u svom izračunu u složenoj formuli uključuje broj bolnih i otečenih zglobova, bolesnikovu opću procjenu aktivnosti bolesti, ocjenu intenziteta boli i SE ili CRP.^{12,13}

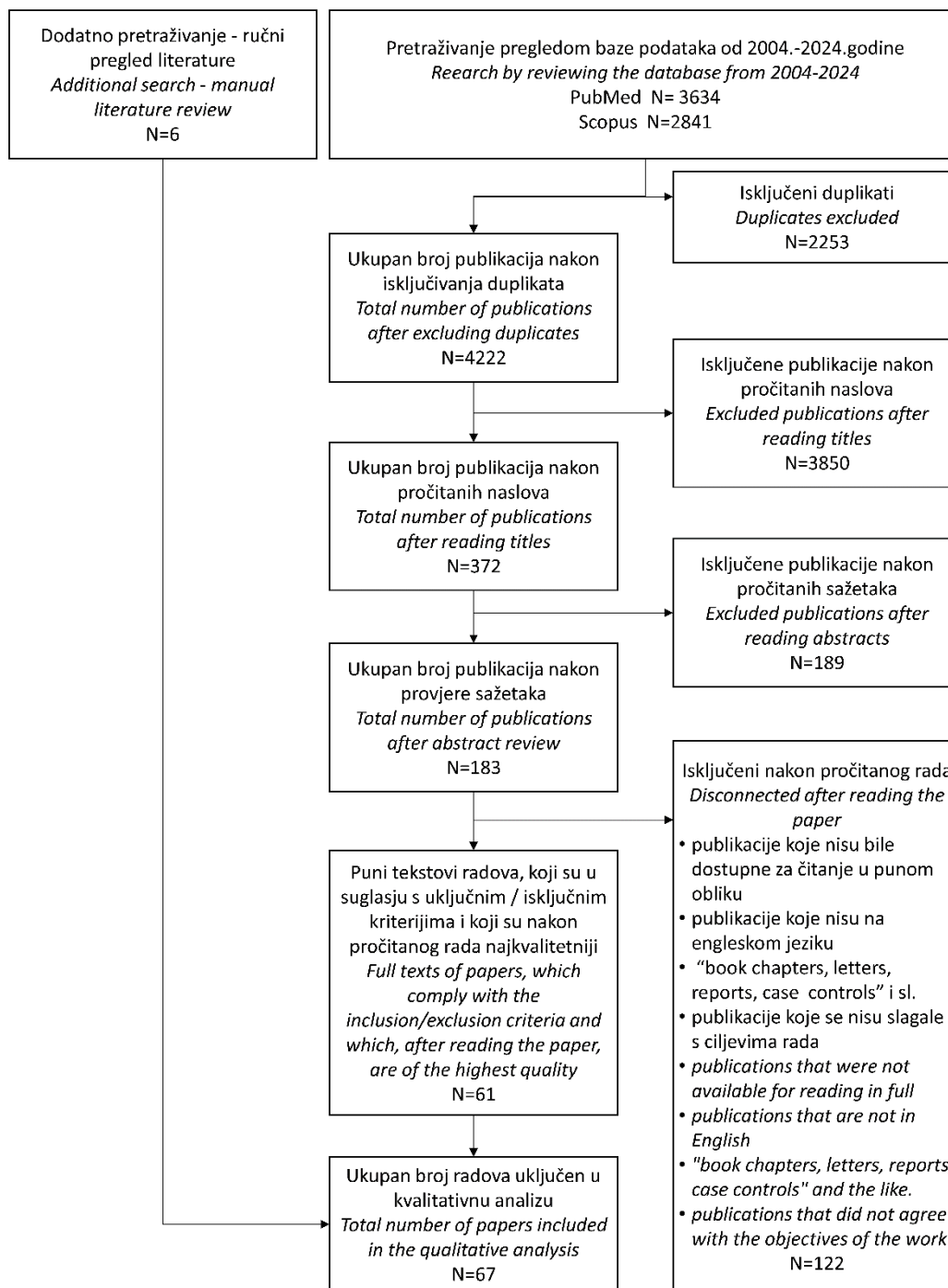
Pretilost i prekomjerna tjelesna masa veliki su javnozdravstveni problem diljem svijeta. Prema

kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), najčešće korištena antropometrijska mjera za definiranje stupnja uhranjenosti je indeks tjelesne mase (skr. ITM, engl. *Body mass index*, skr. BMI). Normalna vrijednost ITM-a je između 18,5-25 kg/m², prekomjerna tjelesna masa je između 25-30 kg/m², dok je za pretilost ITM \geq 30 kg/m² (13). Obzirom na to da ITM procjenjuje ukupnu masu, a ne razlikuje masnu i nemasnu tjelesnu masu, postoje validirane mjere koje nam mogu dodatno pomoći u procjeni posebnih oblika debljine. Za abdominalnu debljinu to su odnos opsega struka i bokova (engl. *waist-hip ratio*, skr. WHR), dok su primjeri preciznijih metoda za mjerenje sastava tijela bioelektrična impedancija i denzitometrija.^{14,15} Visceralna debljina smatra se ključnim čimbenikom u razvoju dislipidemije, inzulinske rezistencije, hipertenzije, ateroskleroze i kardiovaskularnih (KV) događaja.¹⁶ Prema SZO 2022. godine 43% odraslih osoba u dobi od 18 godina i više (43% muškaraca i 44% žena) imali su prekomjernu tjelesnu masu, što predstavlja javnozdravstveni problem epidemijskih razmjera.¹⁷ SZO procjenjuje da će do 2025. godine oko 167 milijuna ljudi, uključujući odrasle i djecu, ugroziti svoje zdravlje zbog prekomjerne tjelesne mase i/ili pretilosti.¹⁷ Cilj ovoga pregleda je evaluirati utjecaj pretilosti na etiopatogenezu, aktivnost bolesti i liječenje SpA, uz sistematski pregled literature.

Pregled literature

Sistematski pregled literature proveden je kroz pregled baza Medline i Scopus po sljedećim ključnim riječima: „*spondyloarthritis*“ and/or „*axial spondyloarthritis*“ and/or „*psoriatic arthritis*“ and „*body mass index*“ and/or „*obesity*“, za razdoblje od 01.02.2004. do 01.02.2024. U obzir su uzeti sljedeći tipovi radova na engleskom ili na hrvatskom jeziku sukladno hijerarhiji medicine utemeljene na dokazima: sistematski pregledi literature, pregledi literature, meta-analize, kontrolirane studije, te opservacijske studije. Hodogram pretraživanja literature prikazana je na slici 1.

Prvotno pretraživanje literature napravio je jedan koautor, te je prema ključnim riječima nađeno ukupno 6475 radova. Potom su oba autora analizirali sažetke svih radova, te uz izostavljanje duplih radova i naslova radova koji se nisu uklapali u kriterije našeg istraživanja ili nisu bila dostupna za otvoren pristup čitanja, učinili dodatni odabir na 183 rada, koje su pročitali in extenso, te izdvojili 61 rad koje su prema njihovom mišljenju o sadržaju i kvaliteti (bez formalne evaluacije) uzeti u obzir za ovaj pregled. Dodatno su uzeta u obzir istraživanja pronađena ručnim pregledom relevante literature (6 radova).



Slika 1. Hodogram pretraživanja literature
Figure 1 Literature search flow chart

Etiopatogeneza i utjecaj pretilosti u psorijatičnom artritisu i aksijalnom spondiloartritisu

Pretilost utječe na patogenezu i klinički tijek upalnih reumatskih bolesti poput psorijatičnog artritisa (PsA) i aksijalnog spondiloartritisa (axSpA) kroz višestruke mehanizme povezane s kroničnom

upalom i biomehaničkim opterećenjem. Bijelo masno tkivo djeluje kao endokrini organ koji izlučuje proupalne citokine i adipokine, uključujući TNF- α , IL-17, IL-23, leptin, rezistin i adiponektin.^{18,19} Osim sistemskih učinaka, lokalizirane nakupine masnoga tkiva unutar zglobova pridonose razvoju entezitisa, artritisa i gubitka koštane mase.¹⁸ Povećanje tjelesne mase povezano je s porastom razina leptina i

rezistina, te smanjenjem adiponektina, što dodatno pogoršava upalni milje. Pretilost povećava rizik od upale na entezana, što se smatra ključnim inicijalnim događajem u etiopatogenezi spondiloartritisa.^{20,21} Povećano mehaničko opterećenje može pogoršati entezitis dovodeći do kronične upale i stvaranja nove kosti.²² S druge strane, istraživanja su pokazala da gubitak tjelesne mase značajno smanjuje razinu proupalnih citokina i poboljšava kliničke pokazatelje bolesti. Primjerice, studija provedena na bolesnicima s PsA s ITM-om ≥ 35 kg/m² koji su bili na vrlo niskoj energetske dijeti (VLED, od eng. skr. *Very Low Energy Diet*) pokazala je 18,6% smanjenje tjelesne mase nakon šest mjeseci, uz smanjenje serumskih razina IL-23 i leptina, te povećanje visoko molekularnog adiponektina, što je dovelo do poboljšanja simptoma bolesti, uključujući smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova, te smanjenje CRP-a.^{23,24} Prevalencija pretilosti u PsA iznosi 27%, što je više u usporedbi s psorijazom (skr. PsO) i reumatoidnim artritisom (skr. RA), a raste s težinom kliničke slike.²⁵ Populacijska studija iz Ujedinjenog Kraljevstva s više od 75000 bolesnika pokazala je veći rizik od razvoja PsA kod osoba s PsO i prekomjernom tjelesnom masom (ITM ≥ 25 kg/m²) ili ekstremnom pretilošću (ITM ≥ 35 kg/m²) u usporedbi sa PsO i ITM < 25 kg/m². (15). Pretili bolesnici s PsA češće koriste nesteroidne protuupalne lijekove (NSAR), bez obzira na broj bolnih i otečenih zglobova.²⁶

U bolesnika s axSpA pretilost je također češći komorbiditet nego u općoj populaciji. I u ovoj skupini bolesnika istraživanja su pokazala da pretili bolesnici u usporedbi s onima normalne tjelesne mase imaju povećanu aktivnost bolesti, više stope artritisa (62,5% prema 56,1%), entezitisa pete (75,7% prema 68,2%) i povišene razine CRP-a (75,7% prema 59,8%). Nadalje, stopa definitivnih radiografskih promjena na sakroilijakalnim zglobovima također je u odnosu na one s normalnom tjelesnom masom bila viša u pretilih bolesnika (83,5%, prema 74%).²⁷ Osim toga, prisutnost centralne pretilosti, osobito kod žena, povezana je s lošijom funkcijom i kvalitetom života, mjereno BASFI i HAQ upitnicima prema studiji iz Irskog registra.²⁸ Biomehanički stres uzrokovan pretilošću dodatno pridonosi stvaranju sindezmofta i prijeloma kralježaka. Kim i sur. pokazali su da je ITM neovisni čimbenik povezan s višim vrijednostima mSASSS skora (od engl. skr. *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score*), koji mjeri stupanj radiografskih promjena kralježnice.²⁹ Gubitak tjelesne mase smanjuje upalne parametre, poboljšava funkcionalnost i može ublažiti progresiju bolesti, čime postaje ključan cilj u liječenju bolesnika s axSpA i pretilošću.

Kada govorimo o fizičkom opterećenju kao početnoj etiopatogenetskoj promjeni u SpA, kod odluke o strategijama liječenja i rehabilitacije temeljenima na fizičkim vježbama, kao ključnima za bolesnike sa axSpA, teško je odrediti granicu gdje prestaje fiziološko opterećenje, a gdje započinje patološki biomehanički stress.³⁰ Da je ITM neovisni čimbenik rizika i za radiografske prijelome kralježnice u bolesnika s axSpA dokazali su Mass Fiona i sur.³¹ Više blažih prijeloma kralješaka primijećeno je u bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom (ITM ≥ 25 kg/m²). Njihovi rezultati podupiru hipotezu da viši ITM može dovesti do kompresivnih prijeloma zbog mikropukotina tijela kralješka, kao rezultata dugotrajnog opterećenja. ITM je povezan s aksijalnim i perifernim stvaranjem nove kosti i upalom enteza, što je podržano ograničenim brojem studija u literaturi, no međutim, još uvijek nedostaju studije magnetske rezonancije (MR), koje bi bolje razjasnile učinak ITM-a na sakroilijakalne zglobove i upalu na kralježnici. Ovi nalazi naglašavaju važnost kontrole tjelesne mase u bolesnika s PsA i axSpA kako bi se smanjila aktivnost bolesti, poboljšali ishodi liječenja, te prevenirao razvoj komorbiditeta.

Pretilost kao čimbenik učinka farmakološkog liječenja u psorijatičnom artritisu i aksijalnom spondiloartritisu

Odnosi između pretilosti i masnoga tkiva, te liječenja upalnih reumatskih bolesti su dvosmjerni. Lijekovi mogu utjecati na tjelesnu masu i sastav tijela liječenih bolesnika, dok pretilost zauzvrat može utjecati na klinički odgovor, odnosno učinkovitost lijekova pa je važno uzeti ju u obzir kao sastavnicu strategije liječenja.²⁷ Dobar primjer utjecaja pretilosti na ishode u SpA, neovisno o farmakološkim opcijama, je rad Eder i sur. u kojem je na kohorti od 557 bolesnika s PsA, praćenih kroz 6-12 mjeseci, te podijeljenih u odgovarajuće kategorije prema ITM, utvrđeno da bolesnici u višim kategorijama (prekomjerna tjelesna masa i pretili) imaju nižu vjerojatnost postizanja MDA u odnosu na najnižu kategoriju ITM.²⁶

Međuodnos pretilosti i konvencionalnih sintetskih lijekova koji mijenjaju tijekom upalnih reumatskih bolesti

Od csDMARD-ova u liječenju bolesnika s PsA, MTX je standardno prva opcija liječenja, a povezan je s trendom najčešće umjerenog povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza. MTX ne utječe na tjelesnu masu ili ITM, ali kako je pretilost rizični čimbenik za toksičnost jetre povezanu s uzimanjem

toga lijeka, važno je razmotriti učinke pretilosti na jetru prije početka liječenja.³² U aktualnim GRAPPA (od engl. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) preporukama za liječenje psorijatične bolesti iz 2021. godine MTX i leflunomid se izdvajaju kao lijekovi koje bi trebali uvoditi s oprezom budući da bolesnici s pretilošću imaju veću učestalost masne bolesti jetre, pa se i očekuje viša vjerojatnost povišenih jetrenih enzima.³³ S druge strane postoje brojni podaci koji podupiru ulogu MTX-a u snižavanju KV rizika. Zaštitni učinak MTX-a povezan je sa smanjenjem upalnog odgovora, pa iako je većina studija izvedena iz populacije s RA, ima podataka i o utjecaju na bolesnike s PsA.³² U kliničkoj studiji koja je proučavala sigurnost MTX na metabolizam glukoze u bolesnika s PsA i metaboličkim sindromom (skr. MetS), nađeno je da glikozilirani hemoglobin u ovih bolesnika ne pokazuje razliku neposredno prije i 12 tjedana nakon početka terapije. Autori su zaključili da je MTX kod bolesnika s PsA i MetS-om siguran lijek, ne pokazuje hiperglikemijski efekt, već, štoviše, dovodi do smanjenja glikoziliranog hemoglobina na polovinu početne vrijednosti (oko 0,4 jedinice) od one koja je inače zapažena primjenom metformina (0,8 jedinica).³⁴

Međuodnos pretilosti i inhibitora čimbenika nekroze tumora – alfa (TNF α inhibitori)

Veći ITM može utjecati na volumen distribucije TNF α -inhibitora, kao i na njihovu eliminaciju, što posljedično može rezultirati nedovoljnom koncentracijom i smanjenom učinkovitošću.^{35,36} Infliksimab je jedini TNF α -inhibitor koji se rutinski primjenjuje intravenozno u dozi prema tjelesnoj težini, dok se drugi TNF α -inhibitori primjenjuju u režimu fiksne doze, iako golimumab i adalimumab imaju mogućnost primjene u dvije doze. Pitanje je izazivaju li TNF α -inhibitori sustavno debljanje kao nuspojavu i ako da, u kojem vremenskom razdoblju možemo očekivati povećanje tjelesne težine? Odgovor na ta pitanja dali su podaci koji su pokazali da TNF α -inhibitori dovode do povećanja tjelesne mase, ITM-a, ali i promjene u sastavu tijela u smislu povećanja abdominalnog masnog tkiva.³⁷ Ono što je nejasno je koji je mehanizam ovoga učinka i zašto se to ne događa kod svih, već samo kod nekih bolesnika. S druge strane TNF α -inhibitori povezani su s povoljnim učinkom na nekoliko komponenti MetS-a, uključujući opseg struka, razine triglicerida i HDL-a, kao i na razinu glukoze u krvi.³⁸ Danski i islandski registri (*DANBIO* i *ICEBIO*) predstavljaju najveću kohortu bolesnika za PsA kod kojih je ispitan utjecaj ITM-a na učinkovitost terapije. Højgaard i sur.

analizirali su podatke 1271 bolesnika, te su pokazali da pretilost smanjuje vjerojatnost dobrog ili umjerenog odgovora na terapiju, te istovremeno povisuje rizik od prekida liječenja.³⁹ Najpoznatije kliničke studije utjecaja debljine na učinkovitost bioloških lijekova, konkretno TNF α -inhibitora, su kontrolirane studije di Minna i sur. u kohorti bolesnika s PsA. U prospektivnoj kohornoj studiji 135 pretilih i 135 ispitanika s normalnom tjelesnom masom liječenih TNF α -inhibitorima i praćenih tijekom 24 mjeseca, nakon 12 mjeseci 36,3 % bolesnika (98 od 270) postiglo je MDA. Učestalost pretilosti bila je značajno veća među onima koji nisu postigli MDA (64,0%) u usporedbi s onima koji su postigli MDA (25,5%). Dakle, rezultati su pokazali da je pretilost negativni prediktor za postizanje i održavanje MDA kod bolesnika s PsA-om koji započinju liječenje TNF α -inhibitorima. Među bolesnicima koji su postigli MDA nakon 12 mjeseci pretilost je bila povezana i s lošijom prognozom održavanja MDA nakon 24 mjeseca.⁴⁰ Isti su autori izvijestili da je smanjenje tjelesne mase poboljšalo stopu odgovora TNF α -inhibitora među pretilim bolesnicima.⁴¹ Gremese i sur. analizirali su utjecaj pretilosti kod bolesnika s aktivnim axSpA (definiranim kao BASDAI \geq 4) liječenih TNF α -inhibitorima (adalimumabom, etanerceptom i infliksimabom) pokazujući da je veći ITM povezan s nižom stopom postizanja BASDAI 50 (najmanje 50%-tno smanjenje od početne vrijednosti). Analizirajući ishode temeljene na terapiji infliksimabom, stopa odgovora BASDAI50 bila je 79,0% u ispitanika normalne tjelesne mase, 56,7% u ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom i 16,7% u pretilih ispitanika ($p < 0,001$), dok takve razlike nisu zamijećene u ispitanika liječenih adalimumabom i etanerceptom.⁴² U još jednoj retrospektivnoj studiji uzorka 155 bolesnika s aktivnim AS na terapiji infliksimabom dokazano je da visoki ITM negativno utječe na terapiju infliksimabom, te je tako BASDAI50 odgovor postignut u 77,6% u ispitanika normalne tjelesne mase, 48,9% u onih prekomjerne tjelesne mase i 26,5% u pretilih ($p < 0,0001$). I u ovom slučaju veći ITM bio je povezan s nižom stopom odgovora na infliksimab i prema ostalim ishodima najmanje 50%-tnog smanjenja: VAS50 ($p < 0,0001$), CRP50 ($p = 0,0001$) i NSAID50 ($p = 0,06$).⁴³

Međuodnos pretilosti i inhibitora interleukina-17 (IL-17)

Ekspresija citokina IL-17A ima ključnu ulogu u patofiziologiji PsO, PsA i axSpA. Inhibitori IL-17A pokazuju učinkovitost u liječenju višestrukih aspekata SpA, uključujući bol, entezitis, sinovitis,

eroziju kosti, stvaranje nove kosti i PsO.⁴⁴ Iako se klirens sekukinumaba i volumen distribucije povećavaju s povećanjem tjelesne mase, studije koje su uključivale bolesnike s PsA izvijestile su o usporedivim rezultatima učinkovitosti i sigurnosti za sekukinumab u pretilih bolesnika i onih normalne tjelesne mase, dok terapijski odgovori na liječenje sekukinumabom glede tjelesne mase u bolesnika s axSpA, nisu dosljedni. Iz dostupnih dugoročnih podataka za sekukinumab u bolesnika s PsA, praćenja 1-5 godina, čini se da tjelesna masa ne utječe na učinkovitost i sigurnost sekukinumaba.⁴⁵⁻⁴⁹

U studiji Eviatara i sur. u kojoj su bolesnici s PsA liječeni sekukinumabom ili TNF α -inhibitorima, viša tjelesna masa nije utjecala na retenciju sekukinumaba.⁵⁰ U velikoj studiji 2301 bolenika s PsA liječenih TNFi, ustekinumabom ili sekukinumabom, potonji lijek je pokazao najbolju retenciju, a bez značajnog utjecaja pretilosti.⁵¹ Zanimljivo je da u prospektivnoj kliničkoj studiji na uzorku od 100 bolesnika s PsA liječenih sekukinumabom, podijeljenih u dvije grupe prema ITM-u, (ITM <25 kg/m² i ITM \geq 25 kg/m²) nakon 6 mjeseci liječenja pokazano je da su bolesnici s prekomjernom tjelesnom masom/pretili imali bolji terapijski odgovor na sekukinumab u usporedbi s bolesnicima normalne tjelesne mase (p=0,05).⁵² U podanalizi rezultata AQUILA studije, opservacijskom multicentričnom istraživanju o primjeni sekukinumaba u PsA i axSpA, bolesnici s PsA, normalne tjelesne težine imali su numerički bolji srednji rezultat PsAID upitnika (*od engl. Psoriatic Arthritis Impact of Disease*) i globalne bolesnikove ocjene u odnosu na one s prekomjernom tjelesnom težinom i pretile.⁵³

Što se tiče axSpA u velikoj studiji iz turskog registra bioloških lijekova (TURKBIO), u onih liječenih sekukinumabom pokazano je da nakon 3, 6 i 12 mjeseci liječenja između tri skupine ITM nije bio različit u terapijskom odgovoru, uključivo ishode aktivnosti bolesti: BASDAI50, ASAS20, ASDAS niske aktivnosti bolesti i ASDAS-CI, (skr. *ASDAS-clinical important improvement*). Također, nađena je slična stopa retencije lijeka nakon 12 mjeseci u svim skupinama ITM-a (p>0,05).⁵⁴ U prospektivnoj studiji García-Dorta i sur. pretili bolesnici s axSpA pokazali su različite stope retencije sekukinumaba nakon 12 mjeseci, ovisno o spolu, na način da su pretile žene u odnosu na nepretile imale bolju retenciju (99% u odnosu na 93%), dok su pretili muškarci u odnosu na nepretile pokazali niže stope zadržavanja liječenja istim lijekom (64% u odnosu na 80%).⁵⁵

Iako se i za iksekizumab, kao i za sekukinumab, klirens lijeka i volumen distribucije povećavaju s povećanjem tjelesne mase⁵⁶, kontrolirane kliničke

studije faze 3 u indikaciji PsO, UNCOVER 1,2,3 pokazale su njegovu učinkovitost u liječenju umjerene do teške psorijaze, bez obzira na tjelesnu masu.³³ Također, u dvostruko slijepim multicentričnim randomiziranim studijama faze 3, SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2, u kojima su uključeni bolesnici s aktivnim PsA i neadekvatnim terapijskim odgovorom na biološki lijek odnosno na barem jedan TNF α -inhibitor, rezultati primarnog ishoda, ACR20 (20%-tno poboljšanja u kriterijima odgovora ACR) u 24. tjednu, kao i sigurnosni profil iksekizumaba, bili su slični u svim kategorijama tjelesne mase, odnosno među njima nije bilo značajne razlike.⁵⁷

Međuodnos pretilosti i inhibitora interleukina-12/23 (IL-12/23)

IL12/IL-23 inhibitor, ustekinumab se u PsA primjenjuje u dozama 45 i 90 mg, potonja u bolesnika tjelesne mase veće od 100 kg, s koegzistirajućom umjerenom do teškom PsO. U PSUMMIT-s multicentričnoj kliničkoj studiji ACR20 terapijski odgovor postignut je u 24. tjednu bez obzira na tjelesnu masu i konkomitantni MTX, s tim da su gledano numerički, rezultati bili bolji u bolesnika koji nisu uzimali MTX u odnosu na one na MTX-u i one koji su imali više od 100 kg u odnosu na one tjelesne mase \leq 100 kg, u oba slučaja zbog višeg placebo odgovora u onih koji su uzimali MTX i imali \leq 100 kg.⁵⁸ Za promjenu tjelesne mase tijekom liječenja ustekinumabom podaci su proturječni. U radu Tussirota i sur., ustekinumab je bio povezan s promjenom tjelesne mase u bolesnika s PsO, na način da je povećao ITM za 3,5%.⁷ Međutim, u prospektivnoj studiji koja je uspoređivala učinke infliksimaba i ustekinumaba na tjelesnu težinu i ITM u bolesnika s PsO tijekom 7 mjeseci, infliksimab je bio značajnije povezan s promjenom ovih parametara.⁵⁹ Nakon navedenog razdoblja otprilike 45% bolesnika liječenih infliksimabom pokazalo je povećanje ITM od > 2%, u usporedbi samo 11% bolesnika koji su liječeni ustekinumabom (p= 0,01).⁵⁹

Međuodnos pretilosti i inhibitora interleukina-23 (IL-23)

Za guselkumab, IL-23p19 inhibitor, u post-hoc analizama kliničkih studija DISCOVER-1 i DISCOVER-2, u indikaciji PsA, nije primijećena značajna razlika u stopama odgovora ACR20 među grupama ITM-a. Slični su nalazi opaženi i za druge ishode odgovora, ACR50, ACR70, HAQ i MDA.⁶⁰ Iako tjelesna masa može utjecati na njegovu farmakokinetiku (klirens i distribuciju), guselkumab se primjenjuje u fiksnoj dozi neovisno o tjelesnoj

masi, dok sam lijek ne povećava tjelesnu masu niti mijenja metabolizam lipida i glukoze.⁶¹ Subanalize iz ispitivanja faze III (Voyage 1 i 2) u bolesnika s PsO pokazale su održivu superiornu učinkovitost guselkumaba u usporedbi s adalimumabom i placebo u svim kategorijama tjelesne mase.⁶¹ Za lijek iste klase, risankizumab, rezultati vezani za prekomjernu tjelesnu masu i pretilost proizlaze iz studija bolesnika s PsO. Specifični podaci o utjecaju risankizumaba na debljinu nisu eksplicitno navedeni iz originalnih KEEPSAKE studija u kojima je risankizumab u dozi od 150 mg značajno poboljšao kliničke manifestacije PsA u bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na csDMARD-ove ili ih nisu tolerirali.⁶² Studija u indikaciji PsO pokazala je da je risankizumab učinkovit u bolesnika s različitim ITM-om, uključujući one s ITM >30 kg/m², odnosno nije uočena značajna razlika u postotku poboljšanja PASI (od engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) među tim bolesnicima.⁶³ Analiza odnosa izloženosti i odgovora u kliničkim ispitivanjima (ULTIMMA) faze II i III pokazala je, iako su razine risankizumaba u krvi kod bolesnika težih od 100 kg bile 30% niže u odnosu na bolesnike s manjom težinom, da su te razine bile unutar terapijskog raspona. Prosječne vrijednosti razina lijeka u krvi kod bolesnika težih od 100 kg i 120 kg bile su u području krivulje odgovora blizu maksimalnog odgovora, što sugerira da je propisana doza optimalna i za pretilo bolesnike.⁵⁷ Talijanska retrospektivna studija procijenila je sigurnost i učinkovitost IL-23 inhibitora (guselkumaba, risankizumaba i tildrakizumaba) do 52 tjedna liječenja u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom u umjerenj i teškoj PsO.⁶⁴ Učinkovitost risankizumaba kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću nije se razlikovala u odnosu na bolesnike s nižim ITM-om. Kako nisu primijećene značajne razlike u stopama odgovora na PASI među kohortama bolesnika prekomjerne tjelesne mase i pretilih, zaključak je da je profil učinkovitosti i sigurnosti ovih lijekova neovisan o tjelesnoj masi. Međutim, u studiji Mastorina i sur., pretilost, prethodna biološka terapija i veća zahvaćenost zglobova pokazala se kao negativan prediktor odgovora na liječenje risankizumabom. U postizanju PASI 100 u 28. tjednu, taj je ishod postiglo 22% pretilih bolesnika u usporedbi s 58% nepretilih (p = 0,007). Slične značajne razlike uočene su i u postizanju PASI 100 u 40. tjednu. Dakle, prema rezultatima ovoga istraživanja pretilost je identificirana kao značajan negativan čimbenik u postizanju potpunog kliničkog odgovora (PASI 100) i smanjenju težine bolesti (PASI <3) kod bolesnika liječenih risankizumabom.⁶⁵ Potonji rezultati su oprečni rezultatima češke studije Gkalpakiois i sur. u

čijem radu nisu pronađene značajne razlike u bolesnika s većim ITM-om.⁶⁶ Mora se imati na umu da je u studiji Mastorina i sur. korištena granična vrijednost ITM od 30 kg/m², dok su u većini drugih studija analizirane razlike ITM-a od <25 kg/m² u odnosu na ≥25 kg/m².

Međuodnos pretilosti i apremilasta

Apremilast je inhibitor PDE4 odobren za liječenje PsA i umjerenog/teškog PsO. Uz poticanje upalnog procesa, čini se da je PDE4 također uključen u poremećaj lipida i glukoze, steatoze jetre, promjene lipolize i neuroendokrine promjene. Njegova inhibicija povezana je s gubitkom težine i smanjenjem HbA1c.⁶⁷ U kliničkoj studiji koju su proveli Mazzalli i sur. zapažen je bolji terapijski odgovor na apremilast kod bolesnika sa šećernom bolesti u usporedbi s bolesnicima bez šećerne bolesti, uz smanjenje razine glukoze u krvi, te ukupnog LDL kolesterola.⁶⁸ Na temelju ovih nalaza, apremilast bi mogao biti prikladan terapijski izbor u bolesnika s PsO/PsA i MetS.

Međuodnos pretilosti i inhibitori janus-kinaze (JAK)

Tofacitinib i upadacitinib su JAK inhibitori u nas odobreni za liječenje radiografskog axSpA i PsA. U PsA većina proupalnih citokina uključenih u patogenezu PsA signalizira se kroz JAK/STAT put, a sve veći broj dokaza ukazuje na uključenost ovoga puta u šećernoj bolesti i pretilosti. Aktivacija JAK/STAT puta može smanjiti učinkovitost inzulinskog signala, pri čemu oksidativni stres i upala djeluju zajedno kako bi potaknuli inzulinsku rezistenciju s JAK proteinom kao ključnim posrednikom. Međutim, uloga JAK/STAT signalnog puta u metabolizmu snažno ovisi o kontekstu i tipu stanice. Poremećaji u ovom signalnom sustavu mogu uzrokovati različite metaboličke promjene, uključujući pretilost i inzulinsku rezistenciju.⁶⁹⁻⁷⁰ Prema farmakokinetičkim istraživanjima tofacitinib ne zahtijeva modifikaciju doze u odnosu na tjelesnu težinu u bolesnika s aktivnim PsA.⁷¹ Analiza združenih podataka 710 bolesnika s PsA liječenih tofacitinibom, stratificirana prema početnom ITM-u: <25 kg/m², ≥25–<30 kg/m², ≥30–<35 kg/m² ili ≥35 kg/m², pokazala je da je tofacitinib učinkovitiji od placeba u trećem mjesecu, bez obzira na početni ITM. Ipak, smanjena učinkovitost u određenim ishodima primijećena je u bolesnika s početnim ITM-om ≥35 kg/m².⁷² Tako su u usporedbi s bolesnicima drugih ITM kategorija, oni s početnim ITM-om ≥35 kg/m² pokazali niže vrijednosti ACR20/50/70 i HAQ

stope odgovora, stope povećanja entezitisa i promjene fizičke sastavnice upitnika kvalitete života (SF-36) i umora (FACIT-F). Također, u toj su kategoriji češće bili nalazi povišenih vrijednosti alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze u onih koji su dobivali dozu tofacitiniba u dozi 5 mg, ali ne i 10 mg dva puta dnevno. Osim toga, uočeno je da liječenje tofacitinibom povećava razine LDL kolesterola, dok je poznato da hiperkolesterolemija predstavlja važan KV čimbenik, pa su stoga provedena ispitivanja u tih bolesnika s MetS-om i s povišenim KV rizikom. Gladman i sur. analizirali su promjene lipidog profila, čimbenike rizika za pojavu KV bolesti i incidenciju velikih kardiovaskularnih događaja (*engl.skr.* MACE) u bolesnika s PsA na liječenje tofacitinibom (5 ili 10 mg 2x dnevno) u kombinaciji s konvencionalnim DMARD-ovima.⁷³ Iako je primijećeno povećanje razine lipida od 10-15 %, HDL kolesterol bio je povećan zajedno s drugim lipidima, a nisu primijećene značajne promjene u odnosu LDL kolesterola prema HDL kolesterolu ili ukupnom kolesterolu. Ono što je važno je da ovi nalazi nisu ukazali na dodatno povišeni KV rizik tijekom liječenja tofacitinibom.⁶⁷ Sveukupno, čini se da utjecaj tjelesne težine u bolesnika s PsA koji se liječe tofacitinibom nije velik, ali potrebno je više podataka, tim više jer se pretilost u kliničkoj praksi susreće relativno često.⁷¹ Dostupne studije o upadacitinibu ne navode specifičan utjecaj tjelesne mase ili ITM u bolesnika sa SpA na terapijski odgovor.⁷⁴⁻⁷⁶

Zaključak

Pretilost je stanje karakterizirano prekomjernom proizvodnjom proupalnih citokina koji su ključni u patogenezi PsO i PsA. Rizični je čimbenik za razvoj PsA, a povezuje se s višom aktivnosti bolesti i smanjenim odgovorom na liječenje. Gubitak tjelesne težine pozitivno utječe na aktivnost bolesti, smanjuje razinu proupalnih citokina i adipokina i daje potencijalno bolji odgovor na liječenje, dok visoka aktivnost bolesti dovodi do smanjene pokretljivosti, što povratno utječe na viši rizik od pretilosti. Slični trendovi uočeni su i za axSpA, iako je utjecaj na terapijski odgovor tu manje jasan. Dakle, strategiju liječenja bolesnika s najčešćim oblicima SpA potrebno je prilagoditi i komorbiditetima kao što je pretilost, jer može negativno utjecati na učinkovitost pojedinih lijekova (prvenstveno TNF α -inhibitora i MTX-a). Individualizirani pristup u liječenju, uz suradnju s multidisciplinarnim timom zdravstvenih stručnjaka, ključan je za postizanje optimalnih kliničkih ishoda za te bolesnike. Postmarketinška istraživanja pokazati će postoji li još veći utjecaj

pretilosti, poglavito kod novijih lijekova za liječenje bolesnika sa SpA.

Literatura

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–83.
2. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27:361–8.
3. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:35–43.
4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006 ;54:2665–73.
5. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:650–7.
6. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:545–68.
7. Toussiot E. The Interrelations between Biological and Targeted Synthetic Agents Used in Inflammatory Joint Diseases, and Obesity or Body Composition. *Metabolites* 2020 ;10:107.
8. Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama, 2017. *Reumatizam* 2017;64:71–87 .
9. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:19–34.
10. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:706–19.
11. Wiąk-Walerowicz K, Wielosz E. Comparison of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index tools in assessment of axial spondyloarthritis activity. *Reumatologia* 2024;62:64–9.
12. Coates LC, FitzGerald O, Mease PJ et al. Development of a disease activity and responder index for psoriatic arthritis--report of the Psoriatic Arthritis Module at OMERACT 11. *J Rheumatol* 2014;41:782–91.
13. Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. *Br Med Bull* 1997;53:238–52.
14. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:450–62.

15. Gremese E, Tolusso B, Gigante MR, Ferraccioli G. Obesity as a Risk and Severity Factor in Rheumatic Diseases (autoimmune chronic inflammatory diseases). *Front Immunol* 2014;5:576.
16. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation* 2018 ;137:1391–406.
17. One in eight people are now living with obesity [Internet]. Dostupno na : <https://www.who.int/news/item/01-03-2024-one-in-eight-people-are-now-living-with-obesity>. Datum pristupa: 24.srpnja 2024.
18. Landgren AJ, Jonsson CA, Bilberg A et al. Serum IL-23 significantly decreased in obese patients with psoriatic arthritis six months after a structured weight loss intervention. *Arthritis Res Ther* 2023;25:131.
19. Ivanov S, Merlin J, Lee MKS, Murphy AJ, Guinamard RR. Biology and function of adipose tissue macrophages, dendritic cells and B cells. *Atherosclerosis* 2018;271:102–10.
20. McGonagle DG, Helliwell P, Veale D. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology* 2012;225(2):100–9.
21. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:244–50.
22. Gracey E, Burssens A, Cambré I et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:193-207.
23. Klingberg E, Bilberg A, Björkman S et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. *Arthritis Res Ther* 2019 ;21:17.
24. Klingberg E, Björkman S, Eliasson B, Larsson I, Bilberg A. Weight loss is associated with sustained improvement of disease activity and cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis and obesity: a prospective intervention study with two years of follow-up. *Arthritis Res Ther* 2020;22:254.
25. Queiro R, Lorenzo A, Tejón P, Coto P, Pardo E. Obesity in psoriatic arthritis: Comparative prevalence and associated factors. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16400.
26. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:813–7.
27. Micheroli R, Bhatia S, Vallejo-Yagüe E et al. Obesity represents a persisting health issue in axial spondyloarthritis, particularly affecting socially disadvantaged patients. *J Rheumatol* 2023;jrheum.2023-0137.
28. Maguire S, Wilson F, Gallagher P, O'Shea F. central obesity in axial spondyloarthritis: the missing link to understanding worse outcomes in women? *J Rheumatol* 2022 ;49:577–84.
29. Kim SK, Choe JY, Lee SS, Shin K. Body mass index is related with the presence of syndesmophyte in axial spondyloarthritis: Data from the Korean College of Rheumatology BIOlogics (KOBIO) registry. *Mod Rheumatol* 2017;27:855–61.
30. Grazio S, Grubišić F, Brnić V. Rehabilitation of patients with spondyloarthritis: a narrative review. *Med Glas (Zenica)* 2019;16(2).
31. Maas F, Spoorenberg A, van der Slik BPG et al. Clinical Risk Factors for the Presence and Development of Vertebral Fractures in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:694–702.
32. Atzeni F, Gerratana E, Masala IF, Bongiovanni S, Sarzi-Puttini P, Rodríguez-Carrio J. Psoriatic arthritis and metabolic syndrome: Is there a role for disease modifying anti-rheumatic drugs? *Front Med (Lausanne)* 2021;8:735150.
33. Reich K, Puig L, Mallbris L, Zhang L, Osuntokun O, Leonardi C. The effect of bodyweight on the efficacy and safety of ixekizumab: results from an integrated database of three randomised, controlled Phase 3 studies of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1196–207.
34. Dehpouri T, Rokni GR, Narenjbon NA et al. Evaluation of the glycemic effect of methotrexate in psoriatic arthritis patients with metabolic syndrome: A pilot study. *Dermatol Reports* 2019;11:7965.
35. Mantravadi S, Ogdie A, Kraft WK. Tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:899–910.
36. Caso F, Del Puente A, Oliviero F et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2018;37:579–86.
37. Tan E, Baker C, Foley P. Weight gain and tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with psoriasis. *Australas J Dermatol* 2013;54:259–63.
38. Costa L, Caso F, Atteno M et al. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2014;33:833–9.
39. Højgaard P, Glinborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford)* 2016 ;55:2191–9.
40. di Minno MND, Peluso R, Iervolino S et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: a prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 ;65:141–7.
41. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Ann Rheum Dis* 2014J;73:1157–62.

42. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S et al. Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 875-81.
43. Ottaviani S, Allanore Y, Tubach F et al. Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2012 May;14(3):R115.
44. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1167-78.
45. Nash P, Mease PJ, McInnes IB et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther* 2018;20:47.
46. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of psoriatic arthritis: final 5-year results from the phase 3 FUTURE 1 study. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:18-25.
47. McInnes IB, Mease PJ, Kivitz AJ et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: 5-year (end-of-study) results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e227-35.
48. Kivitz AJ, Nash P, Tahir H et al. Efficacy and safety of subcutaneous secukinumab 150 mg with or without loading regimen in psoriatic arthritis: Results from the FUTURE 4 study. *Rheumatol Ther* 2019;6:393-407.
49. van der Heijde D, Mease PJ, Landewé RBM et al. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1325-34.
50. Eviatar T, Zisman D, Gendelman O et al. Secukinumab real world drug retention compared to TNF-alpha inhibitors in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40:15-23.
51. Haddad A, Gazitt T, Feldhamer I et al. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2021;23:44.
52. Pantano I, Iacono D, Favalli EG et al. Secukinumab efficacy in patients with PsA is not dependent on patients' body mass index. *Ann Rheum Dis* 2022;81:e42.
53. Kiltz U, Brandt-Juergens J, Kästner P et al. How does body mass index affect secukinumab treatment outcomes and safety in patients with psoriatic arthritis? - Real World data from a German Observational Study [Abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/how-does-body-mass-index-affect-secukinumab-treatment-outcomes-and-safety-in-patients-with-psoriatic-arthritis-real-world-data-from-a-german-observational-study/>. Pristup: 14.08.2024.
54. Karakaş A, Gulle S, Can G et al. Does obesity affect treatment response to secukinumab and survival in ankylosing spondylitis? Real-life data from the TURKBIO Registry. *Mod Rheumatol* 2024;34:584-91.
55. García-Dorta A, León-Suarez P, Peña S et al. Association of gender, diagnosis, and obesity with retention rate of secukinumab in spondyloarthropathies: Results from a multicenter Real-World study. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:815881.
56. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:400-9.
57. Eder L, Odhav S, Korkosz M, et al. Ixekizumab improves the signs and symptoms of psoriatic arthritis regardless of sex, duration of disease, or body mass index in two randomized, phase 3 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78: 904.2-905.
58. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-9.
59. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2013;168:1124-7.
60. Mease PJ, Gladman DD, Poddubnyy D et al. Efficacy of Guselkumab on Axial-Related Symptoms Through up to 2 Years in Adults with Active Psoriatic Arthritis in the Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled DISCOVER-2 Study. *Rheumatol Ther* 2023; 10:1637-53.
61. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol* 2018;178:132-9.
62. Östör A, Van den Bosch F, Papp K et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2022 Mar;81(3):351-8.
63. Ruiz-Villaverde R, Ayén-Rodríguez A, Llamas-Molina JM, Ruiz-Carrascosa JC. Risankizumab as a promising therapeutic approach in obese patients. *Dermatol Ther* 2020 ;33:e13323.
64. Ricceri F, Chiricozzi A, Peris K, Prignano F. Successful use of anti-IL-23 molecules in overweight-to-obese psoriatic patients: A multicentric retrospective study. *Dermatol Ther* 2022;35:e15793.
65. Mastorino L, Susca S, Megna M et al. Risankizumab shows high efficacy and maintenance in improvement of response until week 52. *Dermatol Ther* 2022 ;35:e15378..

66. Gkalpakiotis S, Cetkovska P, Arenberger P et al. Risankizumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: real-life multicenter experience from the Czech Republic. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021;11:1345–55.
67. Marushchak O, Yakubov R, Yakubov R, Goldenberg G. Review on Novel Oral Therapies for Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2021;14:55–63.
68. Mazzilli S, Lanna C, Chiaramonte C et al. Real life experience of apremilast in psoriasis and arthritis psoriatic patients: Preliminary results on metabolic biomarkers. *J Dermatol* 2020;47:578–82.
69. Straub RH. Concepts of evolutionary medicine and energy regulation contribute to the etiology of systemic chronic inflammatory diseases. *Brain Behav Immun* 2011;25:1–5.
70. Dodington DW, Desai HR, Woo M. JAK/STAT - Emerging Players in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29:55–65.
71. Xie R, Deng C, Wang Q, Kanik KS, Nicholas T, Menon S. Population pharmacokinetics of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2019;57:464–73.
72. Giles JT, Ogdie A, Gomez Reino JJ , et al. Impact of baseline body mass index on the efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open* 2021 ;7:e001486.
73. Gladman DD, Charles-Schoeman C, McInnes IB et al. Changes in lipid levels and incidence of cardiovascular events following tofacitinib treatment in patients with psoriatic arthritis: A pooled analysis across phase III and long-term extension studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:1387–95
74. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:2108–17.
75. McInnes IB, Kato K, Magrey M et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with psoriatic arthritis: 2-year results from the Phase 3 SELECT-PsA 1 study. *Rheumatol Ther* 2023;10:275–92.
76. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis* 2021;80:312–20

Kako školski uspjeh, uhranjenost i izvannastavne aktivnosti oblikuju mentalno zdravlje mladih: Istraživanje među učenicima na kraju osnovnoškolskog obrazovanja u Primorsko-goranskoj županiji

How school success, nutrition and extracurricular activities affect mental health of young people: Research among students at the end of primary school education in Primorsko-Goranska County

Selma Vidas¹, Zrinka Puharić², Tatjana Čulina^{1,3}

¹Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije

²Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek

³Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet Rijeka

Sažetak

Uvod: Adolescencija je ključno razdoblje intenzivnog razvoja i transformacije. U ovom životnom razdoblju mladi prolaze kroz tjelesne, emocionalne i kognitivne promjene koje značajno utječu na njihovo mentalno zdravlje. Školski uspjeh, izvanškolske aktivnosti, tjelesna masa i mentalno zdravlje ključni su aspekti adolescentskog iskustva. Razumijevanje njihovih međusobnih odnosa važno je za cjelokupnu brigu o razvoju adolescenata.

Cilj: Cilj nam je bio ispitati odnos školskog uspjeha, sportskih izvanškolskih aktivnosti, indeksa tjelesne mase i mentalnog zdravlja kod učenika osmih razreda osnovnih škola.

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovalo 210 učenika osmih razreda iz šest osnovnih škola u Primorsko-goranskoj županiji. Podaci su prikupljeni iz preventivnog zdravstvenog kartona Odjela za školsku i adolescentnu medicinu Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije tijekom redovnih sistematskih pregleda učenika osmih razreda. Emocionalnu uznemirenost mjerili smo YP upitnikom.

Rezultati: Rezultati pokazuju da je ukupna emocionalna uznemirenost niska, s prosjekom 8,13% kod djevojčica, odnosno 5,39% kod dječaka. Učenici s nižom razinom emocionalne uznemirenosti postižu bolji školski uspjeh i češće sudjeluju u izvanškolskim aktivnostima. Učenici s višim indeksom tjelesne mase imaju višu emocionalnu uznemirenost. Ženski spol i niži školski uspjeh značajni su prediktori više emocionalne uznemirenosti, dok je sudjelovanje u izvanškolskim aktivnostima na granici statističke značajnosti, a indeks tjelesne mase nije statistički značajan.

Zaključak: U razumijevanju složenih odnosa varijabli koje su ključne za pravilan tjelesni, emocionalni i kognitivni razvoj, te mentalno blagostanje adolescenta, trebamo stvarati sigurno školsko, društveno i obiteljsko okruženje. Tek kroz čvrstu suradnju s obiteljima, školskim savjetnicima i stručnjacima za mentalno zdravlje, mladima možemo pružiti podršku i razumijevanje koje im je potrebno. Takav tip savjetovališta već godinama postoji u ambulantama školske medicine Primorsko-goranske županije. Kao što im samo ime kaže, Savjetovališta otvorenih vrata su centri koji su besplatni, lako dostupni mladima, te ekipirani profesionalcima raznih specijalnosti. Ovo je istraživanje pokazalo da imamo potrebu za njegovim postojanjem i još intenzivnijim radom.

Ključne riječi: adolescenti, akademski uspjeh, indeks tjelesne mase, izvanškolske aktivnosti, mentalno zdravlje, osnovnoškolci

Summary

Introduction: Adolescence is a critical period of intense development and transformation. During this time, young people undergo physical, emotional, and cognitive changes that significantly impact their mental health. Academic success, extracurricular activities, body mass index, and mental health are key aspects of the adolescent experience. Understanding their interrelationships is crucial for the overall care of adolescent development.

Objective: We aim to examine the relationship between academic success, sports extracurricular activities, body mass index, and mental health among eighth-grade students.

Respondents and methods: The study involved 210 eighth-grade students from six primary schools in Primorsko Goranska County. We collected data from the Preventive Health Record of the Department of School and Adolescent Medicine of the in Primorsko Goranska County Teaching Institute for Public Health during regular systematic examinations of eighth-grade students. We measured emotional disturbance with the YP questionnaire.

Results: The results show that the overall emotional disturbance is low, with an average of 8.13% in girls and 5.39% in boys. Students with lower levels of emotional disturbance achieve better academic success and participate more frequently in extracurricular activities. Students with a higher body mass index exhibit higher emotional disturbance. Female gender and lower academic success are significant predictors of higher emotional disturbance, while the participation in extracurricular activities is on the borderline of statistical significance, and body mass index is not statistically significant.

Conclusion: Understanding the complex relationships among variables crucial for the proper physical, emotional, and cognitive development and mental well-being of adolescents requires us to create a safe school, social, and family environment. We can only provide the necessary support and understanding through strong collaboration with families, school counselors, and mental health professionals. Open Door Counseling Centers have existed for years in the school medicine clinics of Primorsko Goranska County. These centers are free, accessible to young people, and staffed by professionals from various specialties. This research highlights the significant need for their existence and more intensive work.

Keywords: academic achievement, adolescents, body mass index, elementary school students, extracurricular activities, mental health

Uvod

Mentalno zdravlje predstavlja stanje dobrobiti u kojem pojedinac može biti produktivan, ostvarivati svoje potencijale i nositi se sa životnim stresom, a čini dio cjelokupnog ljudskog zdravlja.¹ Adolescencija je izuzetno važna faza u životu pojedinca jer sposobnosti razvijene u tom životnom razdoblju imaju dugoročan utjecaj na mentalno zdravlje.² Ova faza započinje s početkom puberteta, a njezinim tijekom razvija se autonomija, samokontrola, ispituju se granice i uspostavlja ravnoteža između djetinjstva i odraslosti, te završava formiranjem identiteta.¹ U adolescenciji su najčešći problemi mentalnoga zdravlja anksiozni poremećaji koji negativno utječu na svakodnevno funkcioniranje, školski uspjeh i ponašanje, te mogu dovesti do suicidalnosti.³ Izvanškolske aktivnosti, naročito sportske, značajno doprinose psihičkoj dobrobiti adolescenata. Redovita tjelesna aktivnost igra važnu ulogu u razvoju pojedinca, poboljšava raspoloženje, gradi samopouzdanje i pozitivnu sliku o sebi, te smanjuje stres i tjeskobu. Tjelesna aktivnost i aktivno bavljenje sportom važni su čimbenici u prevenciji preuhranjenosti i pratećih posljedica.^{4,5} Mentalno zdravlje i školski uspjeh

usko su povezani. Učenici s boljim školskim uspjehom pokazuju napredak, ne samo na kognitivnoj razini, već i u razvoju vještina, stavova i interesa, što doprinosi boljim odnosima s vršnjacima, povezanosti s nastavnicima i općenito boljem stavu prema školi i školskim obvezama.² S druge strane, učenici sa slabijim školskim uspjehom imaju veći rizik od razvoja poremećaja mentalnoga zdravlja, a školski neuspjeh može potaknuti pojavu simptoma raznih mentalnih poremećaja, što dodatno otežava učenje i pogoršava školski uspjeh.² Slika o sebi, odnosno zadovoljstvo vlastitim tijelom, također ima veliki utjecaj na mentalno zdravlje adolescenata. Nezadovoljstvo izgledom tijela često je povezano s pretilošću koja vodi do osjećaja srama i krivnje. Pretilost u adolescenciji pridonosi nezadovoljstvu, niskom samopouzdanju i depresiji.⁵

Mentalno zdravlje adolescenta

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da otprilike jedna od pet osoba mlađih od 18 godina doživljava neki oblik razvojnog, emocionalnog ili problema u ponašanju, a jedna od osam osoba suočava se s mentalnim poremećajem.⁶ Depresija,

anksioznost i poremećaji prehrane spadaju među najčešće probleme mentalnoga zdravlja u populaciji, a adolescenti nisu izuzeti od ovih problema.^{7,8} Najčešći poremećaji mentalnoga zdravlja kod adolescenata uključuju depresiju, anksioznost, rizična ponašanja, probleme u odnosima s vršnjacima, intelektualne poteškoće, hiperaktivne poremećaje i poremećaje prehrane.⁹ Prema izvješćima Svjetske zdravstvene organizacije, polovina mentalnih poremećaja počinje prije 14. godine života, dok prema UNICEF-ovom izvješću iz 2021. godine, 11,5% adolescenata u Republici Hrvatskoj ima problem s mentalnim zdravljem.¹⁰ Kasna adolescencija je posebno osjetljivo razdoblje s rastućim stopama prevalencije kliničke depresije od 3 % do 18 % između 15. i 18. godine.¹¹

Školski uspjeh

Mentalno zdravlje i školski uspjeh usko su povezani. Učenici s boljim školskim uspjehom, ne samo da postižu više na kognitivnoj razini, već i razvijaju vještine, stavove i interese, što doprinosi boljim odnosima s vršnjacima, povezanosti s nastavnicima i općenito pozitivnijem stavu prema školi i školskim obvezama. S druge strane, učenici sa slabijim školskim uspjehom izloženi su većem riziku od razvoja poremećaja mentalnoga zdravlja. Školski neuspjeh može dovesti do pojave simptoma različitih mentalnih poremećaja, što dodatno otežava učenje i pogoršava školski uspjeh.² Obrazovni uspjeh na kraju osnovne škole igra ključnu ulogu u mogućnosti upisa u srednju školu, te je stoga važan čimbenik za odabir buduće profesije i profesionalnog uspjeha. Zbog toga je školski uspjeh izuzetno bitan za adolescente na kraju osnovnoškolskog obrazovanja.¹²

Izvanškolske aktivnosti

Moderni život i napredak tehnologije značajno su promijenili način na koji ljudi žive. Djeca i mladi danas provode većinu vremena sjedeći ispred televizora, računala ili mobitela, dok se sve manje bave tjelesnim aktivnostima koje su izuzetno važne za njihov razvoj. Tjelesna aktivnost nije važna samo za tjelesno zdravlje, rast i razvoj mladih, već i za njihovo mentalno zdravlje.¹³ Izvanškolske aktivnosti predstavljaju organizirane oblike okupljanja djece i mladih u društvima ili klubovima, kojima se mladi pridružuju u svoje slobodno vrijeme. Ove aktivnosti mogu biti različite, ali najčešće uključuju sportske, rekreacijske, umjetničke, znanstvene i slične aktivnosti. Mladi sami prema svojim osobnim interesima biraju aktivnosti kojima se žele baviti. Cilj ovih aktivnosti je kvalitetno provođenje slobodnoga

vremena, otkrivanje talenata, razvoj karaktera i kompetencija, stjecanje novih znanja i vještina, te razvijanje unutarnjih snaga koje će doprinijeti poželjnom ponašanju.¹⁴ Sudjelovanje u izvannastavnim aktivnostima povezano je s pozitivnim akademskim, zdravstvenim i bihevioralnim ishodima za adolescente.¹⁵ Sve u svemu, sudjelovanje u izvanškolskim aktivnostima može biti korisno za emocionalno zdravlje adolescenata jer im pruža priliku za socijalizaciju, učenje novih vještina i stvaranje pozitivnih iskustava.¹⁶

Uhranjenost i slika o vlastitom tijelu

Indeks tjelesne mase (ITM) mjeri odnos mase i visine tijela i najčešće se koristi za određivanje stupnja uhranjenosti. Procjena uhranjenosti prema ITM kod djece i adolescenata vrši se s pomoću percentilnih krivulja.^{17,18} U adolescenciji, usmjerenost na vlastito tijelo, smanjeno samopouzdanje i iskrivljena slika o sebi, često su povezani s načinom prehrane, što može rezultirati promjenama u prehrambenim navikama i dovesti do pretilosti ili poremećaja prehrane.¹⁹ Zadovoljstvo vlastitim tijelom važan je čimbenik za razvoj osobnog identiteta i osjećaja društvene pripadnosti. Što su adolescenti zadovoljniji svojim vanjskim izgledom, to uspješnije ostvaruju kontakte u društvenoj sredini i razvijaju se kao pojedinci. Adolescenti s jakim identitetom i visokim samopoštovanjem bolje prepoznaju društvene prilike i smanjuju negativne utjecaje okoline. Prihvaćenost unutar grupe doprinosi većem samopouzdanju i samopoštovanju.²⁰

Cilj rada

S obzirom na mali broj istraživanja u Hrvatskoj i nekonzistentne rezultate prijašnjih studija, cilj ovoga istraživanja bio je istražiti odnos školskog uspjeha, sportskih izvanškolskih aktivnosti i uhranjenosti s mentalnim zdravljem učenika koji trenutno pohađaju osmi razred. Istraživanje se također bavi identifikacijom potencijalnih čimbenika koji bi mogli unaprijediti mentalno zdravlje mladih. Nadalje, istraživanje je imalo za cilj podizanje svijesti o važnosti uravnoteženog života koji uključuje tjelesne aktivnosti i zdravu prehranu. Očekivalo se da će rezultati pružiti korisne spoznaje koje će pomoći u oblikovanju programa podrške za učenike u osnovnim školama.

Ispitanici i metode

Uzorak ispitanika u ovome istraživanju su bili svi

učenici koji su u tekućoj školskoj godini pohađali osmi razred u šest osnovnih škola s područja Primorsko-goranske županije. Dob ispitanika bio je u rasponu od 14-15 godina. Istraživanje je provedeno iz postojeće medicinske dokumentacije, uvidom u preventivni zdravstveni karton učenika. Metoda uzorkovanja bila je odabir jedne generacije učenika osmih razreda iz šest osnovnih škola, a uzorak se sastojao od 230 učenika. Kriterij isključenja su učenici koji imaju primjereni oblik školovanja, tjelesne poteškoće i invaliditet, te učenici koji imaju veće poremećaje u mentalnom zdravlju.

Podaci su prikupljeni iz preventivnog zdravstvenog kartona Odjela za školsku i adolescentnu medicinu Nastavnog zavoda za javno zdravstvo tijekom redovnih sistematskih pregleda učenika osmih razreda. Sistematski pregledi u ambulantomama za školsku i adolescentnu medicinu, uz utvrđivanja tjelesnog statusa, obuhvaćaju i pitanja koja se tiču mentalnoga zdravlja, njihovog školskog uspjeha, te sudjelovanja u izvanškolskim aktivnostima. Za potrebe ispitivanja mentalnoga zdravlja koristili su se podaci dobiveni Upitnikom za ispitivanje općih psihopatoloških teškoća za mlade (Clinical Outcomes in Routine Evaluation - Young Person - YP-CORE).²¹ YP-CORE je instrument namijenjen mjerenju psihičke uznemirenosti kod djece i mladih. Sastoji se od 10 čestica kojima se ispituje anksioznost (2 čestice), depresija (2 čestice), trauma (1 čestica), fizičke poteškoće (1 čestica), funkcioniranje (3 čestice) i rizik od autoagresivnog ponašanja (1 čestica). Sudionici daju odgovor retrospektivno, za razdoblje od proteklih tjedan dana.

Statistička obrada podataka

Dobiveni podaci najprije su se obradili deskriptivno, te su mjere izražene u kategorijama prikazane u obliku frekvencija, odnosno postotaka, dok su za kontinuirane mjere (školski uspjeh) podaci prikazani u obliku aritmetičkih sredina i standardnih devijacija, odnosno medijana i interkvartilnih raspona. Prije daljnje obrade, Kolmogorov Smirnov testom utvrdilo se zadovoljavaju li podaci uvjet za primjenu parametrijskih testova.

Razlike u školskom uspjehu između učenika i učenica, te onih koji imaju ili nemaju izvanškolske aktivnosti, učenika sa i bez prekomjerne tjelesne mase, ispitane su t-testom za nezavisne uzorke ili neparametrijskim ekvivalentom - Mann-Whitney U testom. Kako bi ispitali povezanost između ispitivanih varijabli primijenio se Pearsonov, odnosno Spearmanov koeficijent korelacije.

Regresijskom analizom ispitan je udio varijabli spol, školski uspjeh, izvanškolski uspjeh i tjelesna masa u objašnjenju varijance opće emocionalne uznemirenosti. Prikaz podataka je tekstualni, tablični ili slikovni (grafikoni).

Od alata, u obradi je korišten program MS Word 2019 za obradu teksta i softver za statističku obradu podataka, SPSS 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Etički aspekti istraživanja

Suglasnost kojom se odobrava korištenje podataka zatražena je od Etičkog povjerenstva Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije i voditeljice Odjela za školsku i adolescentnu medicinu Rijeka. Suglasnost je priložena u pisanom obliku putem pošte. S obzirom da za redovni sistematski pregled nije potrebna suglasnost roditelja, te da su podaci korišteni isključivo u svrhu znanstvenog istraživanja te da nisu korišteni osobni podaci kao što su ime i prezime, mjesto stanovanja i sl., nije se potraživala suglasnost roditelja.

Rezultati

U istraživanju je sudjelovalo 55,3% dječaka i 44,7% djevojčica. Na kraju školske godine 82,9% učenika imalo je vrlo dobar ili odličan uspjeh, dok je 17,1% imalo dobar uspjeh. Učenici su sudjelovali u izvanškolskim aktivnostima različitom učestalošću, od jednog do sedam puta tjedno. Najveći broj učenika pohađa aktivnosti tri (34,5%) ili četiri puta tjedno (24,6%). Većina učenika, njih oko 95%, bavi se sportom, dok su glazba i drugi oblici umjetničkog izražavanja znatno manje zastupljeni.

Ukupan rezultat na skali emocionalne uznemirenosti relativno je nizak, s prosječnom vrijednošću od 8,13 (5,39), s time da djevojčice postižu statistički značajno viši rezultat u usporedbi s dječacima (Tablica 1).

Tablica 1. Prikaz razlika u rezultatu na skali emocionalne uznemirenosti s obzirom na spol
Table 1 Presentation of the differences in the result on the scale of emotional disturbance concerning gender

	Prosjek (SD) Average (SD)	t	p
Djevojčice <i>Girls</i>	9,42 (6,19)	3,16	0,002
Dječaci <i>Boys</i>	7,10 (4,42)		

Utvrđena je statistički značajna, negativna

povezanost školskog uspjeha i rezultata na skali emocionalne uznemirenosti ($r = -0,184$; $p = 0,008$). Učenici koji imaju nižu razinu emocionalne uznemirenosti postižu viši školski uspjeh (Tablica 2).

Tablica 2. Povezanost opće emocionalne uznemirenosti sa školskim uspjehom
 Table 2 Correlation of general emotional disturbance with academic achievement

		Školski uspjeh Academic achievement	YP-CORE YP-CORE
Školski uspjeh Academic achievement	Pearson Correlation	1	-.184**
	Sig. (2-tailed)		.008
	N	210	210
YP-CORE YP-CORE	Pearson Correlation	-.184**	1
	Sig. (2-tailed)	.008	
	N	210	210

Utvrđena je statistički značajna razlika u rezultatu na skali emocionalne uznemirenosti s obzirom na bavljenje izvanškolskim aktivnostima ($t = 3,01$; $p = 0,003$). Učenici koji sudjeluju u izvanškolskim aktivnostima imaju nižu razinu emocionalne uznemirenosti (Tablica 3).

Tablica 3. Razlika u rezultatu na skali emocionalne uznemirenosti s obzirom na sudjelovanje u izvanškolskim aktivnostima
 Table 3 Differences in the score on the scale of emotional disturbance concerning participation in extracurricular activities

	Prosjek (SD) Average (SD)	t	p
Pohađaju izvanškolske aktivnosti Attending extracurricular activities	7,28 (4,68)	3,01	0,003
Ne pohađaju izvanškolske aktivnosti Non-attendance of extracurricular activities	9,86 (6,30)		

Utvrđena je statistički značajna, pozitivna korelacija indeksa tjelesne mase i rezultata na skali emocionalne uznemirenosti ($r = 0,145$; $p = 0,036$). Učenici koji imaju višu vrijednost indeksa tjelesne mase postižu viši rezultat na skali emocionalne uznemirenosti (Tablica 4).

U linearnu regresijsku analizu, kao kriterij, uvršten je rezultat na skali emocionalne

uznemirenosti, dok su kao prediktorske varijable uključeni: spol, školski uspjeh, pohađanje izvanškolskih aktivnosti (pohađa – ne pohađa) te indeks tjelesne mase.

Ovaj skup prediktora ($R^2 = 0,128$; $p = 0,001$) objasnio je 12,8% varijance emocionalne uznemirenosti učenika 8. razreda.

Ženski spol ($\beta = 0,216$; $p = 0,001$) i niži školski uspjeh ($\beta = -0,193$; $p = 0,005$) statistički su značajni prediktori više razine emocionalne uznemirenosti učenika 8. razreda, dok je pohađanje izvanškolskih aktivnosti na granici statističke značajnosti ($\beta = -0,134$; $p = 0,053$). Indeks tjelesne mase u ovom se modelu nije pokazao kao statistički značajan čimbenik u objašnjenju varijance emocionalne uznemirenosti (Tablica 5).

Tablica 4. Odnos indeksa tjelesne mase i opće emocionalne uznemirenosti
 Table 4 Relationship between body mass index and general emotional disturbance

		YP-CORE YP-CORE	Indeks tjelesne mase Body mass index
YP-CORE YP-CORE	Pearson Correlation	1	.145*
	Sig. (2-tailed)		.036
	N	210	210
Indeks tjelesne mase Body mass index	Pearson Correlation	.145*	1
	Sig. (2-tailed)	.036	
	N	210	210

Tablica 5. Prikaz značajnosti samostalnog doprinosa prediktorskih varijabli u objašnjenju varijance emocionalne uznemirenosti učenika 8. razreda
 Table 5 Presentation of the significance of the independent contribution of predictor variables in the explanation of the variance of the emotional disturbance of 8th-grade students

	β	t	p
Spol Gender	0,216	3,226	0,001
Školski uspjeh Academic achievement	-0,193	-2,868	0,005
Pohađanje izvanškolskih aktivnosti Attendance of extracurricular activities	-0,134	-1,945	0,053
Indeks tjelesne mase Body mass index	0,109	1,627	0,105

Rasprava

Rezultati istraživanja pokazali su da je opća emocionalna uznemirenost među učenicima relativno niska, s prosječnom vrijednošću od 8,13, no međutim, djevojčice su postigle statistički značajno više rezultate u usporedbi s dječacima. Ovi rezultati u skladu su s prethodnim istraživanjima koja sugeriraju da su djevojčice bile izložene većem riziku od razvoja poteškoća s mentalnim zdravljem nego dječaci, te da su problemi s mentalnim zdravljem vjerojatno na neki način povezani s pritiscima da se postigne visok školski uspjeh.^{22,23} Određena istraživanja objašnjavaju te razlike tvrdeći da djevojčice prolaze kroz više pubertetskih promjena, izložene su većim društvenim zahtjevima, suočavaju se s nejasnim očekivanjima, te češće doživljavaju sagorijevanje povezano sa školom. Posljedično, opisuje se da djevojčice prijavljuju više razine stresa u usporedbi s dječacima.²⁴⁻²⁷

Naši rezultati također pokazuju da učenici s nižom razinom emocionalne uznemirenosti postižu bolji školski uspjeh. To je u skladu s prethodnim istraživanjima koji sugeriraju da visoka razina depresije i problema s pažnjom negativno utječe na akademski uspjeh.²⁸ Jaycox i sur. također navode da negativni učinci simptoma depresije dovode do pada školskih rezultata i sveukupnog lošeg uspjeha u školi, čemu se također mogu pribrojiti problemi s pažnjom, delikvencija i zlouporaba sredstava ovisnosti.²⁹ Sijtsema i sur. Otkrili su da su najjači prediktor lošeg akademskog uspjeha u osnovnoj i srednjoj školi problemi s pažnjom.³⁰ Cole i suradnici proučavali su obrnuti učinak, gdje loš školski uspjeh može dovesti do povećane emocionalne uznemirenosti i depresivnih simptoma.³¹ Osim toga, u nekoliko radova navodi se da visoka razina akademskog uspjeha može zaštititi od problema s depresijom.^{32,33}

Iskustvena spoznaja da učenici koji sudjeluju u izvanškolskim aktivnostima imaju nižu razinu emocionalne uznemirenosti također je potvrđena. Istraživanje je pokazalo da većina učenika sudjeluje u sportskim aktivnostima, što se pokazalo korisnim za njihovo mentalno zdravlje. Slični nalazi opisani su u opsežnom američkom istraživanju koje je pokazalo da učenici koji se bave sportom imaju bolju sliku o sebi, zdravije životne navike i nižu razinu emocionalnog stresa.³⁴ Način života s tjelesnom aktivnošću smatra se ključnim za zdravlje ljudi. Redovito vježbanje pozitivno utječe na tjelesno i mentalno zdravlje. Kod mladih tjelesna aktivnost pomaže u sprječavanju i kontroliranju emocionalnog stresa, te poboljšava samopouzdanje.³⁵

Rezultati su pokazali statistički značajnu pozitivnu vezu između uhranjenosti i emocionalne

uznemirenosti, što znači da učenici s višim indeksom tjelesne mase (ITM) imaju višu razinu emocionalne uznemirenosti. Ovo se slaže s ranijim istraživanjima koja sugeriraju da pretiła djeca i adolescenti imaju veći rizik od razvoja psihosocijalnih problema, uključujući depresiju. Istraživanja, međutim, još nisu jasno definirala mehanizme koji povezuju pretilost i emocionalne poteškoće.³⁶⁻³⁸ Dokazano je i da pretiła djeca i adolescenti imaju znatno veći rizik od razvoja velikog depresivnog poremećaja u odnosu na svoje vršnjake s urednom tjelesnom masom.³⁹ Naše istraživanje potvrđuje ove nalaze, pokazujući da su učenici s povećanom tjelesnom masom skloniji emocionalnoj uznemirenosti. Iako postoje opsežni dokazi o vezi između dječje pretilosti i mentalnoga zdravlja, točni mehanizmi te veze još nisu potpuno razjašnjeni. Nije jasno jesu li mentalni problemi uzrok ili posljedica pretilosti ili zajednički čimbenici utječu na oboje.⁴⁰ Van Vuuren i suradnici utvrdili su da su prekomjerna tjelesna masa i pretilost značajno povezane s problemima mentalnoga zdravlja i povećanom stopom viktimizacije među učenicima.⁴¹ Ispitivanja također pokazuju da djevojčice češće doživljavaju stigmatu zbog viška kilograma i povezane emocionalne poteškoće zbog društvenih normi ljepote.⁴² Neke analize pokazale su značajnu povezanost između pogrešne percepcije tjelesne mase i psihološkog stresa kod učenika.^{43,44}

Zaključak

Rezultati ovoga istraživanja pružaju važne uvide u povezanost spolnih razlika, školskog uspjeha, sudjelovanja u izvanškolskim aktivnostima i indeksa tjelesne mase s razinom emocionalne uznemirenosti kod učenika. Potvrđeno je da djevojčice imaju veću razinu emocionalne uznemirenosti, niži školski uspjeh povezan je s višom razinom emocionalne uznemirenosti, dok sudjelovanje u izvanškolskim aktivnostima smanjuje emocionalnu uznemirenost. Time se naglašava važnost podrške učenicima suočenima s akademskim izazovima, kako bi se smanjila emocionalna uznemirenost. Iako uhranjenost nije bio statistički značajan prediktor emocionalne uznemirenosti, tjelesna slika i percepcija tijela imaju složen utjecaj na emocionalno blagostanje adolescenata. Poticanjem bavljenja izvanškolskim aktivnostima pomažemo im da obogaćuju društvena iskustva, što pomaže u razvoju osobnih potencijala i smanjuje utjecaj negativnih čimbenika.

Samo kroz blisku suradnju s obiteljima, školskim savjetnicima i stručnjacima za mentalno zdravlje možemo im pružiti potrebnu podršku i razumijevanje. Ova vrsta savjetova već dugi niz godina postoji u

ambulantama školske medicine Primorsko-goranske županije. Kao što ime sugerira, Savjetovališta otvorenih vrata su centri koji su besplatni, lako dostupni mladima i opremljeni stručnjacima različitih specijalnosti. Ovo istraživanje pokazalo je da je njihovo postojanje potrebno, te da trebaju raditi još intenzivnije.

Literatura

- Pehlić A, ur. Priručnik o mentalnom zdravlju za mlade [Internet]. Dostupno na: https://www.icmz.hr/wp-content/uploads/2020/03/prirucnik_mentalno_zdravlje_mladi.pdf
- Vulić-Prtorić A, Lončarević I. Školski uspjeh i mentalno zdravlje: Od relacija do intervencija. *Napredak* 2016;157:302–24.1.
- Massoni E. Positive Effects of Extra Curricular Activities on Students. *ESSAI*. 2011 Apr 1;9(1). Dostupno na adresi: <http://dc.cod.edu/essai/vol9/iss1/27> Datum pristupa: 28.9.2024.
- Čulina T, Anđelić Breš S. Povezanost samopoštovanja s prehrambenim navikama, uhranjenošću, sportom, spolom i dobi u riječkih adolescenata. *Med Jadert*2014;44:5-12.
- Mađaroši I. Odnos kvalitete života, fizičke aktivnosti i zadovoljstva vlastitim tijelom kod adolescenata [Diplomski rad]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Filozofski fakultet; 2013 [pristupljeno 22.09.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:142:420077>
- Currie C, Zanotti C, Morgan A et al. Social determinants of health and well-being among young people: Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey. *iris.who.int*. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2012. Dostupno na adresi: <https://iris.who.int/handle/10665/326406> Datum pristupa: 28.9.2024.
- Ayub M, Irfan M, Naeem F, Blackwood D. Major depression in a large family in Pakistan : no relationship to inbreeding, economic status or rural living. *J Pak Psychiatr Soc* 2012;9:37-43.
- Viner R, Booy R. Epidemiology of health and illness. *BMJ* 2005.;330:411–4.
- Boricevic Marsanic V, Zecevic I, Paradzik L, Karapetric Bolfan L. Screening for Mental Health Problems of Children in Kindergartens and Adolescents in Elementary Schools in the City of Zagreb - a Pilot Project Results. *Soc psihijat* 2017;45:169–86.
- Podrška mentalnom zdravlju djece i mladih | UNICEF Hrvatska. Dostupno na: <https://www.unicef.org/croatia/mentalnozdravljedjeceimladih> Datum pristupa: 28.9.2024.
- Huebner AJ, Howell LW. Examining the relationship between adolescent sexual risk-taking and perceptions of monitoring, communication, and parenting styles. *J Adolesc Health* 2003.;33:71–8.
- Babarović T, Burušić J, Šakić M. Psihosocijalne i obrazovne odrednice školskog uspjeha učenika osnovnih škola: dosezi dosadašnjih istraživanja. *Suvremena psihologija* 2010;13:235-255.
- Selestrin Z, Belošević M. Doprinos tjelesne aktivnosti kognitivnom razvoju i mentalnom zdravlju djece i mladih. *Napredak* 2022;163:399-420.
- Šiljković Ž, Rajić V, Bertić D. Izvannastavne i izvanskolske aktivnost. *Odgovjne znanosti* 2007;9:133-145.
- Mabić K. Odnos bavljenja izvannastavnim aktivnostima i školskog uspjeha kod učenika srednjih škola [Završni rad]. Zadar: Sveučilište u Zadru; 2020 [pristupljeno 05.09.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:162:261136>
- Christinson C. The benefits of participating in extracurricular activities. *BU J Grad Stud Educ* 2013;5:17-21.
- Jureša V, Musil V, Kujundžić Tiljak M, Majer M. Comparison of body mass index percentiles for schoolchildren in Croatia with international reference values. *Paediatr Croat* 2018;62:1-7.
- Čokrlija O. Pretilost kod djece i adolescenata [završni rad]. Sveučilište Jurja Dobrile u Puli Medicinski fakultet u Puli, 2021;3.
- Rančić N. Doživljaj tijela roditelja i adolescenata s poremećajem hranjenja [diplomski rad]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, 2020;50.
- Price B. Body image in adolescents: insights and implications. *Pediatr Nurs* 2009;21:38-43.
- Twigg E, Barkham M, Bewick BM, Mulhern B, Connell J, Cooper M. The young person's CORE: Development of a brief outcome measure for young people. *Couns Psychother Res* 2009;9:160 - 168.
- Fröjd SA, Nissinen ES, Pelkonen MUI, Marttunen MJ, Koivisto AM, Kaltiala-Heino R. Depression and school performance in middle adolescent boys and girls. *J Adolesc* 2008.;31:485–98.
- Giota J, Gustafsson JE. Perceived Demands of Schooling, Stress and Mental Health: Changes from Grade 6 to Grade 9 as a Function of Gender and Cognitive Ability. *Stress Health* 2017.;33:253–66.
- Bonnesen CT, Thygesen LC, Rod NH. et al. Preventing Stress among High School Students in Denmark through the Multicomponent Healthy High School Intervention—The Effectiveness at First Follow-Up. *Int J Environ Res Public Health*2023.;20:1754.
- Goldstein SE, Boxer P, Rudolph E. Middle School Transition Stress: Links with Academic Performance, Motivation, and School Experiences. *Contemp Sch Psychol* 2015.;19:21–9.
- Seiffge-Krenke I. Competent youth in a “disorderly world”: Findings from an eighteen-nation study. *New Dir Youth Dev* 2012;2012:107–17.
- Sun J, Dunne MP, Hou X yu, Xu A qiang. Educational stress among Chinese adolescents: individual, family, school and peer influences. *Educ Rev*2013.;65:284–302.
- Roeser RW, Eccles JS, Strobel KR. Linking the study of schooling and mental health: Selected issues and

- empirical illustrations at.. *Edu Psychol* 1998;33:153-176.
29. Jaycox LH, Stein BD, Paddeck S et al. Impact of teen depression on academic, social, and physical functioning. *Pediatrics* 2009;124:e596-605.
 30. Sijtsema JJ, Verboom CE, Penninx BWJH, Verhulst FC, Ormel J. Psychopathology and academic performance, social well-being, and social preference at school: the trials study. *Child Psychiatry Hum Dev* 2014;45:273-284.
 31. Cole DA. Preliminary support for a competency-based model of depression in children. *J Abnorm Psychol* 1991;100:181-90.
 32. Lazaratou H, Dikeos DG, Anagnostopoulos DC, Soldatos CR. Depressive symptomatology in high school students: the role of age, gender and academic pressure. *Community Ment Health J* 2010;46:289-95.
 33. Qin X, Kaufman T, Laninga-Wijnen L, Ren P, Zhang Y, Veenstra R. The impact of academic achievement and parental practices on depressive symptom trajectories among Chinese adolescents. *Res Child Adolesc Psychopathol* 2021;49:1359-71.
 34. Harrison PA, Narayan G. Differences in Behavior, Psychological Factors, and Environmental Factors Associated with Participation in School Sports and Other Activities in Adolescence. *J Sch Health* 2003;73:113-20.
 35. Bonhauser M, Fernandez G, Püschel K. et al. Improving physical fitness and emotional well-being in adolescents of low socioeconomic status in Chile: results of a school-based controlled trial. *Health Promot Int* 2005;20:113-22.
 36. Sanderson K, Patton GC, McKercher C, Dwyer T, Venn AJ. Overweight and Obesity in Childhood and Risk of Mental Disorder: a 20-Year Cohort Study. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:384-92.
 37. Quek YH, Tam WWS, Zhang MWB, Ho RCM. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis. *Obes Rev* 2017;18:742-754.
 38. Wang S, Sun Q, Zhai L, Bai Y, Wei W, Jia L. The Prevalence of Depression and Anxiety Symptoms among Overweight/Obese and Non-Overweight/Non-Obese Children/Adolescents in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:340.
 39. Rao WW, Zong QQ, Zhang JW et al. Obesity increases the risk of depression in children and adolescents: Results from a systematic review and meta-analysis. *J Affect Dis* 2020;267:78-85.
 40. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarina A. Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. *Asian J Psychiatr* 2016;21:51-66.
 41. vanVuuren CL, Wachter GG, Veenstra R. et al. Associations between overweight and mental health problems among adolescents, and the mediating role of victimization. *BMC Public Health* 2019;19:612-21.
 42. Creese H, Saxena S, Nicholls D, Pascual Sanchez A, Hargreaves D. The role of dieting, happiness with appearance, self-esteem, and bullying in the relationship between mental health and body-mass index among UK adolescents: a longitudinal analysis of the Millennium Cohort Study. *EClinicalMedicine* 2023;60:101992.
 43. Christoph MJ, Jarrett ES, Gower AL, Borowsky IW. Weight Status and Weight Perception in Relation to Mental Distress and Psychosocial Protective Factors Among Adolescents. *Acad Pediatr* 2018;18:51-8.
 44. Jiang Y, Kempner M, Loucks EB. Weight misperception and health risk behaviors in youth: the 2011 US YRBS. *Am J Health Behav* 2014;38:765-80.

Osteoporosis as a risk factor for the development of benign paroxysmal positional vertigo

Osteoporoza kao čimbenik rizika za razvoj benigne paroksizmalne položajne vrtoglavice

Mirna Matišić¹, Andrijana Včeva^{2,3}, Tihana Mendeš^{2,3}, Željko Zubčić^{2,3},
Hrvoje Mihalj^{2,3}, Anamarija Šestak^{2,3}, Zlatko Kljajić⁴, Antoneta Gudelj⁵,
Matej Rezo^{2,3}

¹National memorial hospital Vukovar, Department of physical medicine, Vukovar, Croatia

²University „J.J. Strossmayer“ Osijek, Faculty of medicine, Department of otorhinolaryngology and maxillofacial surgery, Osijek, Croatia

³University hospital centre Osijek, Department of otorhinolaryngology, head and neck surgery, Osijek, Croatia

⁴University of Split, Faculty of maritime studies, Split, Croatia

⁵General county hospital „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod, Department of otorhinolaryngology, head and neck surgery, Slavonski Brod, Croatia

Summary

Objectives: The aim of this study is to examine the association of vitamin D levels, ionized calcium, and densitometry findings with the onset of BPPV.

Participants and methods: A cross-sectional study was conducted, including 40 subjects over the age of 18 who were diagnosed with BPPV based on a positive result of the Dix-Hallpike maneuver. Clinical assessments were performed by an otorhinolaryngology specialist. Subjects with a confirmed diagnosis of BPPV were further referred for laboratory tests to measure vitamin D levels, ionized calcium in the blood, and bone densitometry.

Results: Out of 40 subjects, 37 (93%) were women, and 3 (7%) were men. In all cases, the posterior semicircular canal was involved. The right side was affected in 23 subjects (58%). Osteopenia and osteoporosis were recorded in 34 subjects (85%). Reference range values for vitamin D were recorded in 19 subjects (4%), while ionized calcium levels were within the reference range in 7 subjects (18%). Sixteen subjects (40%) had both values within the reference range. No significant associations were found between gender, clinical form, or affected side and the values of vitamin D, calcium, or densitometry findings.

Conclusion: However, an association was observed between the presence of osteoporosis and BPPV, suggesting that osteoporosis may be a risk factor for the development of BPPV. The study could not establish the influence of low vitamin D or ionized calcium levels on the development of BPPV. Further research is needed to better understand these potential relationships.

Keywords: benign paroxysmal positional vertigo; densitometry; ionizing calcium; osteoporosis; vitamin D

Sažetak

Cilj istraživanja: Cilj ovoga istraživanja je ispitati povezanost razine vitamina D, ionizirajućeg kalcija i nalaza denzitometrije s nastankom BPPV-a.

Ispitanici i metode: Provedeno je presječno istraživanje. U istraživanje je uključeno 40 ispitanika starijih od 18 godina kojima je dijagnoza BPPV-a postavljena na temelju pozitivnog rezultata Dix-

Hallpikeova manevra. Procjenu kliničkog statusa određivao je specijalist otorinolaringologije, a ispitanici s dokazanom dijagnozom BPPV-a bili su upućeni na sljedeće pretrage: laboratorijsko određivanje razine vitamina D, ionizirajućeg kalcija u krvi i denzitometriju.

Rezultati: Od ukupno 40 ispitanika, 37 (93 %) je žena i tri (7 %) muškarca. Kod svih ispitanika radi se o zahvaćenosti stražnjeg polukružnog kanalića. Desna strana je zahvaćena kod 23 (58 %) ispitanika. Osteopenija i osteoporozna zabilježene su kod 34 (85 %) ispitanika. Vrijednosti vitamina D u rasponu referentnih vrijednosti bilježe se kod 19 (4 %) ispitanika, a ionizirajućeg kalcija kod njih 7 (18 %). I jednu i drugu vrijednost u referentnom intervalu ima 16 (40 %) ispitanika. Nema značajne povezanosti između spola, kliničkog oblika i zahvaćene strane s vrijednostima vitamina D, kalcija i nalaza denzitometrije.

Zaključak: Uočena je povezanost između prisutnosti osteoporoze i BPPV-a, tako da se može zaključiti kako je osteoporozna jedan od čimbenika rizika za razvoj BPPV-a. Međutim, iz dobivenih rezultata nije se mogao ispitati utjecaj niske razine vitamina D i ionizirajućeg kalcija na nastanak BPPV-a. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli ovi potencijalni odnosi.

Ključne riječi: benigna paroksizmalna položajna vrtoglavica; denzitometrija; ionizirajući kalcij; osteoporozna; vitamin D

Introduction

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) accounts for approximately 20–40% of all cases of peripheral vertigo in the general population. It is characterized by brief but intense episodes of vertigo triggered by changes in the head position.^{1,2,3} Although BPPV often resolves spontaneously within a few weeks or months, it can also become chronic or recurrent. The disease occurs when tiny calcium carbonate crystals, known as otoliths or otoconia, become dislodged from the utricle, typically due to degenerative processes or trauma. When the head moves into a position aligned with gravity, the otoliths migrate into one of the semicircular canals, most often the posterior canal. In this location, the otoliths stimulate the cupula, causing symptoms such as brief episodes of vertigo, nausea, and positional nystagmus.⁴

In older adults, the prevalence of BPPV exceeds 50%, owing to the continuous degradation of the maculae of the sensory otolith organs of the vestibule.⁵ The same authors emphasize the most common causes that were reported included adverse reactions to medication (11.3%), infections of the inner ear (11.0%), heart disease (8.6%) and loose otoliths (7.9%), which probably indicates a diagnosis of BPPV.

An epidemiological study conducted by von Brevern et al. in the adult population of Germany reported a lifetime prevalence of 3.2% in women, 1.6% in men, and 2.4% overall, with an annual incidence of 0.6% (6). BPPV is most common among older women, peaking in incidence during their sixties. Recurrences are frequent, with an annual rate of 15–20% (1). Many clinical studies have found a higher incidence of involvement of the right posterior semicircular canal compared to the left, often attributed to the tendency to sleep on the right side.^{6,7}

Osteopenia is a term to define bone density that is not normal but also not as low as osteoporosis.⁸ Osteoporosis, a chronic metabolic disease, is characterized by low bone mass, progressive deterioration of bone microarchitecture, and increased bone fragility.⁹ By definition from the World Health Organization osteopenia is defined by bone densitometry as a T score -1 to -2.5 and osteoporosis having a T-score >2.5 standard of deviations below the peak bone mass.⁸ Several studies have identified a link between BPPV, osteoporosis, and vitamin D deficiency, suggesting that abnormal calcium metabolism may contribute to otolith detachment. Calcium metabolism plays a crucial role in the synthesis and maintenance of otoliths, which are composed of calcium carbonate crystals. Bone mineral density (BMD) serves as an indirect indicator of osteoporosis, while vitamin D plays a key role in bone regeneration by regulating the absorption of calcium and phosphate from the small intestine. Deficiency in vitamin D can cause structural changes in otoliths, predisposing them to detachment and migration, which may consequently lead to the development of BPPV.¹⁰

This study is based on establishing the association between vitamin D levels, ionized calcium, and densitometry findings, and ultimately osteoporosis as risk factors for the development of benign paroxysmal positional vertigo. As already mentioned, various studies have proven this association.

Participants and methods

The study included subjects over the age of 18 who were presented to the Department of Audiology and Phoniatrics at the Clinic for Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Hospital Center Osijek, due to specific balance disorders. All the participants were diagnosed with BPPV based on

a subjective and objective positive Dix-Hallpike maneuver (Dix-Hallpike test in BPPV with and without nystagmus: positive objective, when there is nystagmus associated with vertigo, positive subjective when there is only vertigo and negative in the absence of nystagmus and vertigo). All the participants gave their signed consent for collecting the data. The study design was approved by the Ethics Committees of Osijek Clinical Hospital Center and the Faculty of Medicine of Osijek (Approval number: 2158-61-46-23-95).

All subjects underwent a clinical examination, the Dix-Hallpike maneuver, and audiological and vestibular evaluations.

The first exclusion criteria were the presence of comorbid conditions with BPPV, including a confirmed diagnosis of Meniere's disease, migraine-associated vertigo, or labyrinthine paresis/paralysis. Additional exclusion criteria included low intellectual or literacy levels, contraindications to performing the Brandt-Daroff repositioning procedure and exercises, and failure to adhere to the prescribed diagnostic and therapeutic protocols.

The sample was collected during 2021 and 2022, with an expected size of 40 subjects. In the past year, none of the participants had taken vitamin D supplements in any form.

Subjects with a confirmed diagnosis of BPPV were further referred for laboratory tests, including assessments of vitamin D levels, ionized calcium in the blood, and densitometry.

Statistical analysis

Categorical data were presented as absolute and relative frequencies. Differences in categorical variables were tested using the χ^2 test. The normality of the distribution of numerical variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. Numerical data were described using the median and interquartile range (IQR) boundaries. The Mann-Whitney test was used to compare numerical variables between the control group and subjects with LPR. Differences in numerical variables within the LPR group before and after three months of therapy were tested using the Wilcoxon test. The strength of associations was expressed using Spearman's correlation coefficient (Rho). All P-values were two-sided, with the significance level set at $\alpha = 0.05$. Statistical analyses were conducted using MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) and SPSS version 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Results

The study included 40 subjects diagnosed with BPPV, of whom 37 (93%) were women and 3 (7%) were men. The median age of the subjects was 68 years (interquartile range: 60–73 years), with ages ranging from 41 to 84 years.

The posterior semicircular canal was involved in all subjects, with the right side affected in 23 subjects (58%). None of the subjects had a history of head trauma. The result of densitometry, a T score above -2.5 was observed in 34 subjects (85%), and based on the endocrinologist's assessment, osteoporosis was diagnosed in 34 subjects (85%) as well (Table 1).

Table 1 Basic characteristics of the subjects
Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

	Subjects (%) <i>Ispitanici (%)</i>
Gender/ <i>Spol</i>	
Men/ <i>Muškarci</i>	3 (7)
Women/ <i>Žene</i>	37 (93)
Semicircular canal/ <i>Polukružni kanalčić</i>	
Posterior/ <i>Stražnji</i>	40 (100)
Affected side/ <i>Zahvaćena strana</i>	
Right/ <i>Desno</i>	23 (58)
Left/ <i>Lijevo</i>	17 (42)
Previous head trauma/ <i>Prethodne traume glave</i>	
No head trauma/ <i>Bez traume glave</i>	40 (100)
Clinical form of BPPV/ <i>Klinički oblik BPPV</i>	
Canalolithiasis/ <i>Kanalolitijaza</i>	32 (80)
Cupulolithiasis/ <i>Kupulolitijaza</i>	8 (20)
Densitometry/ <i>Denzitometrija</i>	
Normal result/ <i>Uredan nalaz</i>	6 (15)
Osteoporosis / <i>Osteoporoza</i>	34 (85)
Findings of the endocrinologist/ <i>Nalaz endokrinologa</i>	
Osteoporosis positive/ <i>Osteoporoza pozitivna</i>	34 (85)
Osteoporosis negative/ <i>Osteoporoza negativna</i>	6 (15)

The number of repositioning procedures ranged from 2 to 5, and vitamin D concentrations from 9.6 to 60.6. The median value of ionized calcium was 2.45 (Table 2). There were no significant differences in the distribution of subjects according to vitamin D values within reference values, ionized calcium, and densitometry findings with respect to the affected side (Table 3).

Table 2 Median and standard deviation of the number of repositioning procedures, vitamin D levels, and ionized calcium levels

Tablica 2. Srednja vrijednost i standardna devijacija broja repozicijskih postupaka, te razine vitamina D i ionizirajućeg kalcija

	Median (Interquartile range)/ Medijan (interkvartilni raspon)
Number of repositioning procedures/Broj repozicijskih postupaka	2 (2 – 2)
Vitamin D/Vitamin D	21.10 (17.06 – 29.13)
Ionizing calcium/Ionizirajući kalcij	2.45 (2.38 – 2.52)

Vitamin D levels within the reference range were recorded in 19 subjects (48%), while ionized calcium levels were within the reference range in 7 subjects (18%). Both values fell within the reference range in 16 subjects (40%).

Table 3 Distribution of subjects according to vitamin D values within reference values and ionized calcium with respect to the affected side

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema vrijednostima vitamina D unutar referentnih vrijednosti i ionizirajućeg kalcija s obzirom na zahvaćenu stranu

	Number (%) of subjects by affected side/ Broj (%) ispitanika prema zahvaćenoj strani			P*value P*vrijednost
	Right/Desno (n = 23)	Left/Lijevo (n = 17)	Total/Ukupno (n = 40)	
Vitamin D/Vitamin D				
Reference value/ Referentna vrijednost	12 (52)	7 (41)	19 (48)	0.54
Elevated values/ Povišena vrijednost	11 (48)	10 (59)	21 (53)	
Ionizing calcium/Ionizirajući kalcij				
Reduced values/ Snižene vrijednosti	0	1 (6)	1 (3)	0.81
Reference value/ Referentna vrijednost	4 (17)	3 (17)	7 (17)	
Elevated values/ Povišene vrijednosti	19 (83)	13 (77)	32 (80)	
Vitamin D and ionizing calcium/ Vitamin D i ionizirajući kalcij				
Both values are not in the reference interval/ Obje vrijednosti nisu u referentnom intervalu	15 (65)	9 (53)	24 (60)	0.52
Reference value/ Referentna vrijednost	8 (35)	8 (47)	16 (40)	
Densitometry/Denzitometrija				
Normal finding/ Uredan nalaz	5 (22)	1 (6)	6 (15)	0.22
Osteoporosis / Osteoporoza	18 (78)	16 (94)	34 (85)	

* Fisher's exact test/ Fisherov egzaktni test

There is no significant difference in vitamin D and ionized calcium values with respect to the clinical form of BBPV (Table 4).

Table 4 Differences in vitamin D and ionized calcium values with respect to the clinical form of BBPV
 Tablica 4. Razlike vrijednosti vitamina D i ionizirajućeg kalcija s obzirom na klinički oblik BBPV-a

	Median (interquartile range)/ Medijan (interkvartilni raspon)		P*value P*vrijednost
	Canalolithiasis/Kanalolitijaza (n = 32)	Cupulolithiasis/Kupulolitijaza (n = 8)	
Vitamin D/ Vitamin D	21.7 (17.08 – 29.1)	20.9 (17.4 – 30.2)	0.87
Ionizing calcium/ Ionizirajući kalcij	2.45 (2.4 – 2.5)	2.44 (2.41 – 2.52)	0.86

* Mann Whitney U test

There are no significant differences in the distribution of subjects according to vitamin D values within reference values, ionized calcium and densitometry findings with respect to the clinical form of BBPV (Table 5).

Table 5 Distribution of subjects according to vitamin D values within reference values and ionized calcium with respect to the clinical form of BBPV

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema vrijednostima vitamina D unutar referentnih vrijednosti i ionizirajućeg kalcija s obzirom na klinički oblik BBPV-a

	Number (%) of subjects according to clinical form of BBPV/ Broj(%) ispitanika prema kliničkom obliku BBPV-a			P*value P*vrijednost
	Canalolithiasis/ Kanalolitijaza (n = 32)	Cupulolithiasis/ Kupulolitijaza (n = 8)	Total/ Ukupno (n = 40)	
	Vitamin D/ Vitamin D			
Reference value/ Referentna vrijednost	15 (47)	4/8	19 (48)	> 0.99
Elevated values/ Povišene vrijednosti	17 (53)	4/8	21 (52)	
Ionizing calcium/Ionizirajući kalcij				
Reduced values/ Snižene vrijednosti	1 (3)	0	1 (3)	> 0.99
Reference value/ Referentna vrijednost	6 (19)	1/8	7 (18)	
Elevated values/ Povišene vrijednosti	25 (78)	7/8	32 (80)	
Vitamin D and ionizing calcium/ Vitamin D i ionizirajući kalcij				
Both values are not in the reference interval/ Obje vrijednosti nisu u referentnom intervalu	19 (59)	5/8	24 (60)	> 0.99
Reference value/ Referentna vrijednost	13 (41)	3/8	16 (40)	
Densitometry/Denzitometrija				
Normal finding/ Uredan nalaz	4 (13)	2/8	6 (15)	0.58
Osteoporosis / Osteoporoza	28 (87)	6/8	34 (85)	

*Fisher's exact test/Fisherov egzaktni test

Spearman's correlation coefficient was used to examine the association between the age of the subjects and the number of repositioning procedures with vitamin D and ionized calcium levels. It was observed that older subjects had higher vitamin D levels (Rho = 0.437) and higher ionized calcium levels (Rho = 0.316) (Table 6).

Table 6 Distribution of subjects according to vitamin D values within reference values and ionized calcium with respect to the clinical form of BBPV

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema vrijednostima vitamina D unutar referentnih vrijednosti i ionizirajućeg kalcija s obzirom na klinički oblik BBPV-a

	Spearman's correlation coefficient Rho (P value)/ Spermanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Age/Dob	Vitamin D/ Vitamin D	Calcium/ Kalcij
Age/Dob	-		
Vitamin D/Vitamin D	0.437 (0.005)	-	
Calcium/Kalcij	0.316 (0.04)	0.233 (0.15)	-
Number of repositioning procedures/ Broj repozicijskih postupaka	-0.044 (0.79)	-0.035 (0.83)	0.03 (0.84)

Bold denotes statistical significance / Poblebljano označava statističku značajnost

All subjects have an affected posterior semicircular canal, of which 34 (85%) subjects have osteopenia. There are no significant differences in the number of repositioning procedures, considering whether the subjects have normal densitometry findings or have osteoporosis (Table 7).

Table 7 Differences in the number of repositioning procedures with regard to densitometry findings

Tablica 7. Razlike u broju repozicijskih postupaka s obzirom na nalaz denzitometrije

	Median (interquartile range) according to densitometry results/ Medijan (interkvartilni raspon) prema nalazu denzitometrije		P* value P* vrijednost
	Normal result/ Uredan nalaz (n = 6)	Osteoporosis /Osteoporoza (n = 34)	
Number of repositioning procedures/ Broj repozicijskih postupaka	2 (2 – 4)	2 (2 – 2)	0.34

*Mann Whitney U test

Discussion

During the course of this study, data were initially collected from 86 patients diagnosed with BPPV based on the Dix-Hallpike maneuver. However, 46 patients were excluded from the study due to insufficient laboratory or endocrinological findings. As a result, 40 subjects remained, all of whom had the necessary findings for conducting the study. The obtained data were statistically analyzed and presented. Of the 40 subjects, only three were male, and the remaining 37 were female. The age range of the subjects was from 41 to 84 years. In most studies on BPPV, the subjects tend to be older women, a trend also observed in the study by Caldas et al. (2009), which found a higher prevalence of BPPV in

women between the ages of 41 and 60 years.¹¹ The higher incidence in women can be explained by the study conducted by Vibert et al., which concluded that hormonal changes in postmenopausal women lead to osteoporosis or osteopenia, thereby altering the structure of the otoliths.¹² Additionally, the influence of age was addressed in the study by Jang et al., which found that aging leads to degenerative changes in the structure of the otoliths.¹³

All subjects included in this study had the most common form of BPPV, which involves the posterior semicircular canal. Canalolithiasis was present in 80% of the subjects, while cupulolithiasis, the less common form, was observed in the remaining subjects. The right side was affected in 58% of the subjects, which is slightly more common than the left. Although many studies report a higher frequency of

right-sided involvement, the results of this study may be influenced by the small sample size.

None of the subjects had experienced previous head trauma, thus excluding it as a potential risk factor for the development of BPPV in this study. Osteopenia was detected by densitometry in 85% of the subjects, and osteoporosis was diagnosed by endocrinology.

In terms of laboratory values, this study did not establish a connection between reduced vitamin D levels and BPPV. Nearly half of the subjects had vitamin D values within the reference range, while the rest had elevated vitamin D levels. The large concentration range of vitamin D, which refers to normal values, should certainly be taken into account. We did not emphasize those subjects who were closer to the lower limit. This contrasts with most studies that emphasize a connection between low vitamin D levels and BPPV. However, a study by Karataş et al. excluded vitamin D deficiency as a risk factor for BPPV, concluding that the association between low vitamin D concentrations and BPPV is coincidental.¹⁴

Additionally, while many studies link low serum levels of ionized calcium with the development of BPPV, this study did not find such an association. Only one subject had reduced calcium levels; the others either had elevated levels or values within the reference range. Furthermore, several studies highlighted the potential benefits of vitamin D and calcium supplementation in alleviating BPPV symptoms and reducing recurrence rates. One such study by Jeong et al. supported this theory.¹⁵

Finally, given the high prevalence of osteopenia or osteoporosis among the subjects in this study, we can establish an association between osteoporosis and the development of BPPV. Similar results were reported by Guo et al. (2021), who concluded that osteoporosis is a significant risk factor for BPPV and that calcium metabolism disorders contribute to the development of osteopenia and osteoporosis.¹⁶

Statistical analysis of the collected data revealed no significant difference in the values of vitamin D and ionized calcium with respect to gender. In 48% of the subjects, vitamin D levels were within the reference range (20.0–100.0 µg/L), while ionized calcium levels were within the reference range (2.14–2.53 mmol/L) in 18% of the subjects. No significant difference was found in the distribution of subjects based on reference values for vitamin D, ionized calcium, or densitometry findings when considering gender. These results are consistent with a study by Thomas et al. (2021), which also recorded no significant difference in vitamin D and calcium levels between the men and women.¹⁷

The Spearman correlation coefficient was used to

examine the association between the age of the subjects and their vitamin D and ionized calcium levels. It was observed that older subjects had higher vitamin D and ionized calcium values. However, most studies, such as the one by Sadat-Ali, reported that vitamin D and calcium levels decrease with age.¹⁸ The findings in this study may be explained by factors such as lifestyle, sun exposure, and vitamin D supplementation.

Another goal of this study was to determine the frequency of BPPV on a specific side in subjects with reduced vitamin D levels, ionized calcium, and pathological densitometry findings. The results showed that there was no significant difference in vitamin D, ionized calcium, or densitometry values with respect to the affected side. Additionally, no significant difference was found in the distribution of subjects according to these criteria., 58% of the included subjects had right-sided involvement. While literature generally reports more frequent right-sided involvement, which is often attributed to the habit of sleeping on the right side, Thomas notes that there is no consensus regarding the laterality of BPPV, with many studies showing varying results.¹⁷ Similarly, no significant difference in vitamin D or calcium levels with respect to the affected side were observed in previous studies.

Regarding the clinical form of BPPV in the subjects, it was found that there was no significant difference in the levels of vitamin D and ionized calcium. Argæet et al. (2019) found that canalolithiasis is the more common form of BPPV, which aligns with the data obtained in this study.¹⁹ Patients with both canalolithiasis and cupulolithiasis showed similar values for the aforementioned laboratory parameters. This can be explained by the fact that the cause of otolith detachment is the same in both clinical forms, with the only difference being the location of the detached otolith, which subsequently leads to different symptomatology.

In this study, all patients had BPPV with involvement of the posterior semicircular canal, which is expected given the small sample size and the generally high incidence of posterior canal involvement. Therefore, it was not possible to establish an association between the involvement of a specific semicircular canal and reduced levels of vitamin D or ionized calcium.

Densitometry showed that 85% of the subjects had osteopenia. This finding is supported by a 2019 study by He et al., which demonstrated that the frequency of osteopenia in BPPV patients was significantly higher compared to the control group.²⁰

Vitamin D and ionized calcium levels had no significant effect on the number of repositioning

procedures performed. For the majority of patients, two repositioning procedures were sufficient to alleviate symptoms. This success can be attributed to the high efficiency of the Epley repositioning procedures, which was also observed by Uz and colleagues in their 2019 study. In addition to confirming that two repositioning procedures are typically sufficient, their study also showed a significant improvement in the quality of life following the procedures.²¹

Several studies, including one by Ke et al., have identified osteopenia as an important risk factor for the recurrence of BPPV after successful repositioning procedures.²² However, in this study, no significant differences were found in the number of repositioning procedures based on the presence of osteopenia or other densitometry findings. These results may be attributed to the fact that the majority of patients had osteopenia, as well as the small sample size. Additionally, the study period was two years, which may not have been long enough for any recurrences to occur.

In our study an association was observed between the presence of osteoporosis and BPPV, suggesting that osteoporosis may be a risk factor for the development of BPPV. The study could not establish the influence of low vitamin D or ionized calcium levels on the development of BPPV. Further research is needed to better understand these potential relationships.

References

- Kim HJ, Park J, Kim JS. Update on benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol* 2021; 268:1995–2000.
- Mišković A, Veselski K, Gudelj A. i sur. Istovremena pojava benignog paroksizmalnog pozicijskog vertiga bočnog kanala i vestibularnog neuronitisa - prikaz bolesnice i pregled literature. *Med Jadert* 2022; 52:219-226.
- Cvjetko T, Vlahović S, Aras I. BPPV: Analiza 50 pacijenata. *Med Jadert* 2013;43 (Suppl):16-17.
- Strupp M, Brandt T, Stedden S. Horizontal canal benign paroxysmal positioning vertigo: reversible ipsilateral caloric hypoexcitability caused by canalolithiasis? *Neurology*. 1995; 45:2072–6.
- Balatsouras DG, Koukoutsis G, Fassolis A, Moukos A, Apris A. Benign paroxysmal positional vertigo in the elderly: current insights. *Clin Interv Aging* 2018;13:2251-2266.
- Vaduva C, Estéban-Sánchez J, Sanz-Fernández R, Martín-Sanz E. Prevalence and management of post-BPPV residual symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275:1429–37.
- Moon SY, Kim JS, Kim BK et al. Clinical characteristics of benign paroxysmal positional vertigo in Korea: a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2006; 21:539–43.
- Karaguzel G, Holick MF. Diagnosis and treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:237-51.
- García A, Rivera S, Alvear-veas B, Goss D, Castillo-Bustamante M, Garcia JM. Association Between Early-Onset Osteoporosis with Hearing Loss and Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2023;132:855-864.
- Han K, Yun YM, Moon SG, Kim CH. Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D in subtypes of idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *Am J Otolaryngol* 2020; 41:102313.
- Caldas MA, Ganança CF, Ganança FF, Ganança MM, Caovilla HH. Clinical features of benign paroxysmal positional vertigo. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75:502–6.
- Vibert D, Sans A, Kompis M et al. Ultrastructural changes in otoconia of osteoporotic rats. *Audiol Neurootol* 2008; 13:293–301.
- Jang YS, Hwang CH, Shin JY, Bae WY, Kim LS. Age-related changes on the morphology of the otoconia. *Laryngoscope* 2023;116:996-1001.
- Karataş A, Acar Yüceant G, Yüce T, Hacı C, Cebi IT, Salviz M. Association of Benign Paroxysmal Positional Vertigo with Osteoporosis and Vitamin D Deficiency: A Case Controlled Study. *J Int Adv Otol* 2017;13:259–65.
- Jeong SH, Kim JS. Impaired Calcium Metabolism in Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Topical Review. *J Neurol Phys Ther* 2019;43 (Suppl 2):S37–S41.
- Guo T, Xing Y, Zhu H, Yang L, Xiao Y, Xu J. Relationship between osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo based on evidence-based medicine and bioinformatics. *Arch Osteoporos* 2021;15;16:173.
- Thomas RJ, Goutham MK, Bhat VS, Kamath SD, Aroor R, Bhandary SK. Association of Serum Calcium and Vitamin D with Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2022;26:e365-e369.
- Sadat-Ali M, Al Elq AH, Al-Turki HA, Al-Mulhim FA, Al-Ali AK. Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis. *Ann Saudi Med* 2011;31:602–8.
- Argaet EC, Bradshaw AP, Welgampola MS. Benign positional vertigo, its diagnosis, treatment and mimics. *Clin Neurophysiol Pract* 2019;4:97–111.
- He LL, Li XY, Hou MM, Li XQ. Association between bone mineral density and benign paroxysmal positional vertigo: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:1561–71.
- Uz U, Uz D, Akdal G, Çelik O. Efficacy of Epley Maneuver on Quality of Life of Elderly Patients with Subjective BPPV. *J Int Adv Otol* 2019;15:420–4.
- Ke Y, Ma X, Jing Y, Diao T, Yu L. Risk factors for residual dizziness in patients with benign paroxysmal positional vertigo after successful repositioning: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022;279:3237–56.

Pojavnost i težina nuspojava antiepileptičke terapije u djece

The frequency and severity of side effects of antiepileptic drugs in children

Maja Pavlovsky¹, Andrea Šimić Klarić^{1,2}

¹Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

²Opća županijska bolnica Požega

Sažetak

Cilj istraživanja: Ispitati povezanost kliničkih karakteristika epilepsije, demografskih i etioloških obilježja, te broja antiepileptika u terapiji s težinom i pojavnosću različitih vrsta nuspojava antiepileptičke terapije.

Nacrt studije: Presječna studija s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovalo 370 bolesnika koji su pregledani u neuropedijatrijskoj ambulanti Opće županijske bolnice Požega u razdoblju od 2013. do 2023., od kojih je 66 bolesnika imalo nuspojave. Podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti bolesnika, a uz suglasnost roditelja.

Rezultati: Istraživanje je provedeno na 66 ispitanika oboljelih od epilepsije koji su razvili nuspojave na farmakoterapiju antiepilepticima, od kojih je 30 muškog spola i 36 ženskog spola. Medijan dobi bio je 107 mjeseci. Učestalost nuspojava iznosila je 17,84 %. Većina ispitanika imala je idiopatsku epilepsiju (80,3 %) i bila je na monoterapiji (83,4 %). Najučestaliji lijek koji je izazvao nuspojave je valproat, a većinom su nuspojave bile blage i prolazne. Najučestalije nuspojave bile su kognitivne smetnje i umor/pospanost. Nije pronađena značajna povezanost kliničkih karakteristika epilepsije, te demografskih i etioloških čimbenika s pojavnosću i težinom nuspojava antiepileptika. Također, nisu pronađene razlike između broja antiepileptika u terapiji s obzirom na obilježja nuspojava.

Zaključak: Rezultatima istraživanja nije potvrđena statistički značajna razlika između djece različitih demografskih obilježja, etioloških i kliničkih karakteristika epilepsije, te različitog broja lijekova u terapiji i pojave i težine nuspojava. Učestalost nuspojava antiepileptičke terapije bila je relativno mala, a nuspojave većinom blage i prolazne.

Ključne riječi: antiepileptički lijekovi; epilepsija; nuspojave

Summary

Objectives: To examine the relationship between the clinical characteristics of epilepsy, demographic and etiological features, and the number of antiepileptic drugs used in therapy with the severity and incidence of various types of side effects of antiepileptic therapy.

Study design: Cross-sectional study with historical data.

Patients and Methods: The study involved 370 patients who were examined at the Neuropediatric Clinic in Požega General County Hospital over a period from 2013 to 2023. Out of these, 66 patients who experienced side effects were analyzed. Data on the patients and findings were collected from the patients' medical histories, with parental approval.

Results: The study was conducted on 66 patients with epilepsy who developed side effects from antiepileptic pharmacotherapy, including 30 males and 36 females. The median age was 107 months. The incidence of adverse effects was 17.84%. Most patients had idiopathic epilepsy (80.3%) and were on monotherapy (83.4%). The most frequently used drug causing side effects was valproate, and the majority

of side effects were mild and transient. The most common side effects were cognitive impairments and fatigue/drowsiness. No significant correlation was found between the clinical characteristics of epilepsy, demographic and etiological factors, and the incidence and severity of antiepileptic side effects. Additionally, no differences were found between the number of antiepileptic drugs in therapy concerning the characteristics of side effects.

Conclusion: The research results did not confirm a statistically significant difference between children with different demographic characteristics, etiological and clinical features of epilepsy, and the number of drugs in therapy concerning the occurrence and severity of side effects. The frequency of side effects was relatively low, and they were mostly mild and transient.

Keywords: adverse effects; antiepileptic drugs; epilepsy

Uvod

Epilepsija se definira kao kronična neurološka bolest koju karakterizira sklonost pojavi ponavljanih epileptičkih napadaja.¹ U pedijatrijskoj dobnoj skupini epilepsija pogađa približno 0,5 – 1 % djece.² Prevalencija epilepsije u rasponu je od 3,4 do 7,1 slučaja na 1000 djece godišnje. Primarni pristup zbrinjavanju epileptičkih napadaja je terapija antiepileptičkim lijekovima (AEL).^{3,4} Gotovo 30 % djece s epilepsijom, uz trenutno dostupne lijekove, nema dovoljnu kontrolu nad epileptičkim napadajima zbog nedostatne učinkovitosti i/ili poteškoća s podnošljivošću terapije.⁵ AEL mogu imati različite nuspojave, te utjecati na kognitivne, motoričke i somatske funkcije bolesnika. Upotreba antiepileptika zahtijeva kontinuiranu procjenu koristi i rizika s ciljem maksimiziranja kontrole napadaja, a minimiziranja pojave nuspojava.⁶ Modificirana verzija klasifikacije Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) svrstava nuspojave u 5 kategorija: 1) tip A čine akutne, povezane s farmakološkim karakteristikama lijeka, 2) tip B čine idiosinkratske reakcije, 3) tip C čine kronične reakcije, 4) tip D čine odgođene reakcije, a 5) tip E čine sekundarne reakcije nastale zbog interakcija lijekova.⁷ Nuspojave tipa A mogu se pripisati poznatom mehanizmu djelovanja lijeka, te se obično javljaju na početku liječenja ili nakon povišenja doze. Ovom tipu nuspojava antiepileptičkih lijekova pripadaju one koje pogađaju središnji živčani sustav, te uključuju pospanost i umor, vrtoglavicu, nestabilnost, zamagljeni vid, poteškoće koncentracije i pamćenja, te razdražljivost i depresiju. Ti su učinci zajednički većini antiepileptičkih lijekova.⁷ Tip B nuspojave odnose se na idiosinkratske reakcije i rjeđe su od nuspojava tipa A. Obično se javljaju u prvim tjednima liječenja i definiraju se kao reakcije koje se ne mogu objasniti temeljem poznatog mehanizma djelovanja lijeka. One se javljaju nepredvidivo i neovisno o dozi.⁸ Najčešće reakcije ovoga tipa uključuju kožne i hematološke, te reakcije jetre i gušterače. Nuspojave tipa C odnose se na kronične reakcije povezane s kumulativnim učincima lijeka i razvijaju se sporo i progresivno.

Tipične nuspojave ovoga tipa su promjene tjelesne težine. Odgođene reakcije antiepileptika pripadaju nuspojavama tipa D i uključuju teratogene učinke, dok nepovoljne interakcije lijekova uzrokuju nuspojave tipa E i česte su u liječenju epilepsije.⁷ Nuspojave uzrokovane AEL glavni su uzrok neuspjeha, te prekida uzimanja terapije i mogu utjecati na kvalitetu života neovisno o postignutoj kontroli napadaja.^{9,10}

Cilj ovoga istraživanja bio je uvid u čimbenike na koje treba obratiti pažnju pri praćenju pedijatrijskih bolesnika na antiepileptičkoj terapiji, kako bi se prevenirale teže nuspojave. Istraživanjem procjenjujemo učestalost nuspojava antiepileptika, te povezanost njihove težine s demografskim i etiološkim čimbenicima, te kliničkim karakteristikama epilepsije u djece. Razumijevanje ovih čimbenika omogućuje prilagodbu terapije prema individualnim karakteristikama bolesnika, te doprinosi poboljšanju sigurnosti terapije, te pružanju personaliziranijeg pristupa liječenju epilepsije.

Ispitanici i metode

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima. U istraživanju je sudjelovalo 370 bolesnika koji su liječeni u neuropedijatrijskoj ambulanti Odjela pedijatrije Opće županijske bolnice Požega tijekom desetogodišnjeg razdoblja (od 2013. do 2023.), od kojih je 66 bolesnika imalo nuspojave antiepileptičke terapije. Podaci o bolesnicima i nalazima prikupljeni su iz bolničkog informacijskog sustava. Bilježili su se dob i spol bolesnika, etiologija epilepsije (idiopatska ili simptomatska), interiktalni EEG zapis (uređan, usporen, nespecifično promijenjen, žarišno ili paroksizmalno dizitmičan), broj antiepileptika u terapiji, te njihove nuspojave koje su se svrstale u kategorije prema težini (blage ili teže). Nuspojave su svrstane na osnovu sljedećih kriterija: blage su one koje nisu dovele do prekida terapije, a teže one koje su dovele do prekida terapije.

Statističke metode

Kategorički podaci predstavljeni su apolutnim i

relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirane varijable opisane su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u kontinuiranim podacima između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim U testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.023 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

Etička pitanja

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskoga fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Klasa: 641-01/24-01/04, UR broj: 2158-61-46-24-75.

Rezultati

Istraživanje je provedeno na 66 ispitanika, od kojih je 30 (45,5 %) muškoga, a 36 (54,5 %) ženskoga spola. Medijan dobi kod postavljanja dijagnoze je 107 mjeseci, u rasponu od 3 do 207 mjeseci.

Budući da je od 370 ispitanika izdvojeno njih 66 koji su razvili nuspojave, učestalost nuspojava iznosi 17,84 %. S obzirom na etiologiju epilepsije, 53 (80,3 %) ispitanika imaju idiopatske epilepsije, dok 13 ispitanika (19,7 %) ima simptomatsku epilepsiju. Žarišno promijenjen interiktalni EEG bilježi se kod 30 (45,5 %) ispitanika, žarišno i paroksizmalno promijenjen je kod 15 (22,7 %) ispitanika, a samo paroksizmalno promijenjen je kod njih 13 (19,7 %). Kod četiri ispitanika (6,1 %) EEG je uredan. Nespecifične promjene i usporen EEG bilježe se kod dva (3 %) ispitanika.

Najučestalija terapija među ispitanicima koji su razvili nuspojave AEL je kod 30 (45,5 %) ispitanika valproat. Drugi najčešće korišten lijek je okskarbazepin kod 18 ispitanika (27,3%). Manji broj ispitanika koristi druge lijekove, poput topiramata, tri ispitanika (4,5%), te lamotrigina koji su uzimala dva ispitanika (3%). Fenobarbital i karbamazepin bili su zastupljeni kod samo jednog ispitanika (1,5% svaki). Kombinacija okskarbazepina i valproata korištena je kod pet (7,6%), dok su kombinacije valproata i topiramata, te valproata i klobazama korištene kod jednoga (1,5%) i tri ispitanika (4,5%). Kombinacija valproata i lamotrigina korištena je kod dva ispitanika (3%).

Svi ispitanici navode nuspojave, od kojih njih 58 (87,9 %) blage, a 8 (12,1 %) teže. S obzirom na tip nuspojava, najučestalije su kognitivne smetnje kod 18

(27,3 %) ispitanika, umor/pospanost kod 13 (19,7 %) ispitanika, dok povišene amilaze ima 11 (16,7 %) ispitanika. Povišeni jetreni enzimi pojavljuju se kod 12 (18,2 %) ispitanika. Ostale nuspojave nalaze se kod manjeg broja ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitanici prema pojavnosti i tipu nuspojava
Table 1 Participants according to the occurrence and type of side effects

Nuspojave/Side effects	Broj (%) ispitanika Number (%) of respondents
Blage/Mild	58 (87,9)
Teže/Severe	8 (12,1)
Tip nuspojave/Type of side effect	
Leukopenija/ Leukopenia	6 (9,1)
Trombocitopenija/ Thrombocytopenia	2 (3)
Povišene amilaze/ Elevated amylase level	11 (16,7)
Povišena kreatin kinaza/ Elevated creatin kinase level	1 (1,5)
Povišeni jetreni enzimi/ Elevated liver enzymes	12 (18,2)
Hiperamonijemija/ Hyperammonemia	4 (6,1)
Makrocitna anemija/ Macrocytic anemia	1 (1,5)
Hipomagnezijemija/ Hypomagnesemia	1 (1,5)
Hiperkalcijemija/ Hypercalcemia	1 (1,5)
Povišena urea/ Elevated urea	1 (1,5)
Kognitivne smetnje/ Cognitive impairment	18 (27,3)
Umor/pospanost/ Fatigue/drowsiness	13 (19,7)
Poteškoće sna/ Sleeping difficulties	1 (1,5)
Poteškoće ponašanja/ Behavioral difficulties	2 (3)
Hiperaktivnost/ Hyperactivity	1 (1,5)
Poremećaj ravnoteže/ Balance disorder	5 (7,6)
Tremor/ Tremor	3 (4,5)
Glavobolje/ Headaches	3 (4,5)
Psihijatrijske smetnje/ Psychiatric disorders	1 (1,5)
Bolovi u trbuhu/ Abdominal pain	2 (3)
Vrtoglavica/ Dizziness	5 (7,6)
Dobitak na tjelesnoj težini/ Weight gain	5 (7,6)
Gubitak na tjelesnoj težini/ Weight loss	2 (3)
Usporen govor/ Slowed speech	1 (1,5)
Teškoće disanja/ Difficulty breathing	1 (1,5)
Kožni osip/ Skin rash	3 (4,5)
Cistične akne/ Cystic acne	1 (1,5)
Stevens Johnson sindrom/ Stevens- Johnson syndrome	1 (1,5)

Nisu uočene statistički značajne razlike u spolu i dobi kod dijagnoze s obzirom na oblik nuspojave (Tablica 2). Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema težini nuspojave u odnosu na etiologiju epilepsije (Tablica 3).

Tablica 2. Povezanost težine nuspojave sa spolom i dobi ispitanika
 Table 2 Association of the severity of side effects with participants' gender and age

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave Number (%) of participants with respect to side effects			P*
	Blage Mild	Teže Severe	Ukupno Total	
Spol/ Gender				
Muški/ Male	26 (44,8)	4 (50)	30 (45,5)	>0,99
Ženski/ Female	32 (55,2)	4 (50)	36 (54,5)	
	Medijan (interkvartilni raspon) Median (interquartile range)			P**
	Blage Mild	Teže Severe		
Dob kod dijagnoze (mjeseci)/ Age at diagnosis (months)	107 (75,3 – 161)	121 (92,3 – 159,3)		0,62

* χ^2 test/ χ^2 test

**Mann Whitney U test/ Mann Whitney U test

Tablica 3. Povezanost težine nuspojave s etiologijom epilepsije
 Table 3 Association of the severity of side effects with etiology of epilepsy

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave Number (%) of participants with respect to side effects			P*
	Blage Mild	Teže Severe	Ukupno Total	
Etiologija epilepsije/ etiology of epilepsy				
Idiopatske/ Idiopathic	47 (81)	6 (75)	53 (80,3)	0,65
Simptomatske/ Symptomatic	11 (19)	2 (25)	13 (19,7)	

* χ^2 test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema težini nuspojave u odnosu na interiktalni EEG. (Tablica 4). Također, nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema težini nuspojave u odnosu na vrstu antiepileptika (Tablica 5).

Nema značajne povezanosti broja antiepileptika s težinom nuspojave i s prisutnošću najučestalijih nuspojave (Tablica 6).

Tablica 4. Povezanost težine nuspojave s interiktalnim EEG-om
 Table 4 Association of the severity of side effects with interictal EEG

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave Number (%) of participants with respect to side effects			P*
	Blage Mild	Teže Severe	Ukupno Total	
Interiktalni EEG/ Interictal EEG				
Uredan/ Normal	3 (5,2)	1 (12,5)	4 (6,1)	0,15
Žarišno promijenjen/ Focal abnormalities	27 (46,6)	3 (37,5)	30 (45,5)	
Paroksizmalno promijenjen/ Paroxysmal abnormalities	12 (20,7)	1 (12,5)	13 (19,7)	
Nespecifično promijenjen/ Nonspecific abnormalities	1 (1,7)	1 (12,5)	2 (3)	
Usporen/ Slowing	1 (1,7)	1 (12,5)	2 (3,0)	
Žarišno i paroksizmalno promijenjen/ Focal and paroxysmal abnormalities	14 (24,1)	1 (12,5)	15 (22,7)	

*Fisherov egzaktni test/ Fisher's exact test

Tablica 5. Povezanost težine nuspojava s vrstom antiepileptika

Table 5 Association of the severity of side effects with type of antiepileptic drug

	Broj (%) ispitanika s obzirom na nuspojave Number (%) of participants with respect to side effects			P*
	Blage Mild	Teže Severe	Ukupno Total	
Antiepileptik/ Antiepileptic drug				
Okskarbazepin/ Oxcarbazepine	16 (27,6)	2 (25)	18 (27,3)	0,08
Valproat/ Valproate	28 (48,3)	2 (25)	30 (45,5)	
Topiramet/ Topiramate	2 (3,4)	1 (12,5)	3 (4,5)	
Lamotrigin/ Lamotrigine	1 (1,7)	1 (12,5)	2 (3)	
Fenobarbital/ Phenobarbital	1 (1,7)	0	1 (1,5)	
Karbamazepin/ Carbamazepine	0 (0)	1 (12,5)	1 (1,5)	
Okskarbazepin i valproat/ Oxcarbazepine and Valproate	5 (8,6)	0	5 (7,6)	
Valproat i topiramet/ Valproate and Topiramate	1 (1,7)	0	1 (1,5)	
Valproat i klobazam/ Valproate and clobazam	3 (5,2)	0	3 (4,5)	
Valproat i lamotrigin/ Valproate and Lamotrigine	1 (1,7)	1 (12,5)	2 (3)	

*Fisherov egzaktan test/ Fisher's exact test

Tablica 6. Povezanost broja antiepileptika s težinom nuspojava i s prisutnošću najučestalijih nuspojava

Table 6 Association of the number of antiepileptic drugs with the severity of side effects and the presence of the most common side effects

	Medijan (interkvartilni raspon) broja antiepileptika Median (interquartile range) number of antiepileptic drugs	P*
Nuspojave/Side effects		
Blage/Mild	1 (1 – 1)	0,95
Teže/Severe	1 (1 – 1)	
Povišeni jetreni enzimi/ Elevated liver enzymes		
Ne/No	1 (1 – 1)	0,40
Da/Yes	1 (1 – 1)	
Kognitivne smetnje/ Cognitive impairment		
Ne/No	1 (1 – 1)	> 0,99
Da/Yes	1 (1 – 1)	
Umor/pospanost/ Fatigue/drowsiness		
Ne/No	1 (1 – 1)	0,13
Da/Yes	1 (1 – 2)	

*Mann Whitney U test/ Mann Whitney U test

Rasprava

Ispitali smo povezanost nuspojava antiepileptika s demografskim i etiološkim čimbenicima, te kliničkim

karakteristikama epilepsije u 370 djece. Nuspojave AEL pronađene su kod 17,84 % djece. Učestalost nuspojava razlikuje se između različitih studija. Mistry i suradnici pronašli su nuspojave kod 26% djece¹¹, dok je učestalost nuspojava u studiji Bansal i suradnika iznosila 63.2 %, što je znatno više nego u ovoj studiji.⁹ S druge strane, autor Kousalya i suradnici pronalaze nuspojave kod samo 5,3 % djece.¹² Ove razlike mogu biti posljedica korištenja različitih populacija ispitanika, vrsta antiepileptika, te različite metodologije istraživanja.

Ovo istraživanje nije pokazalo značajnu razliku u raspodjeli bolesnika po spolu i pojavnosti nuspojava antiepileptičke terapije, što je u skladu s istraživanjem Kaushik i suradnika iz 2019. godine.¹⁰ Godine 2022. objavljen je sustavni pregled literature PubMed baze podataka autora Giuliano i suradnika u koji su uključili 67 studija, a kojim su istražili razlike u nuspojavama antiepileptičke terapije u odnosu na spol kod djece s epilepsijom. Od 67 studija, njih 16 otkrilo je statistički značajne spolno uvjetovane razlike u nuspojavama, ali samo 6 od navedenih 16 klasificirane su kao studije visoke kvalitete, što sprječava donošenje čvrstih zaključaka. U studiji je istaknuto kako je učinak spola na pojavu nuspojava antiepileptičkih lijekova slabo istražen i s oskudnim rezultatima.¹³

U pedijatrijskoj populaciji razlike u farmakokinetici imaju ulogu u povezanosti dobi djeteta s pojavnosti nuspojava.¹⁴ Medijan dobi ispitanika pri postavljanju dijagnoze u ovom istraživanju je 107 mjeseci (8,9 godina), što je relativno slično medijanu dobi od 10 godina u studiji koju su proveli Bansal i suradnici.⁹ U studiji Kaushik

i suradnika pronađena je statistički značajna razlika u proporciji dobni skupina i pojavi nuspojava terapije. Većina djece s nuspojavama pripadala je dobnoj skupini starijih od 10 godina.¹⁰ S druge strane, studija koju su proveli Garcia i suradnici izvještava o postojanju većega rizika od razvoja nuspojava u mlađim dobnim skupinama, te su bolesnici u dobi između jednoga mjeseca i jedne godine imali najveću vjerojatnost pojave nuspojava.¹⁵ U ovoj studiji nije pronađena statistički značajna razlika u pojavnosti i težini nuspojava s obzirom na dob, a pretpostavlja se kako je to rezultat manjeg uzorka ispitanika.

Prema raspodjeli s obzirom na etiologiju epilepsije, u ovom istraživanju 80,3 % ispitanika s nuspojavama ima idiopatsku, dok ih 19,7 % ima simptomatsku epilepsiju. Ova raspodjela se razlikuje od studije koju su proveli Bansal i suradnici, gdje je u skupini djece s nuspojavama bilo samo 36 % onih s idiopatskom, a čak 64 % djece sa simptomatskom epilepsijom. Važno je napomenuti da je studija Bansal i suradnika provedena u Indiji⁹ koja pripada zemljama s nižim-srednjim dohotkom. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) incidencija epilepsije češća je u zemljama niskog i srednjeg dohotka, a navodi se kako je to posljedica povećanog rizika od malarije, neurocisticerkoze i sličnih bolesti, trauma, perinatalnih ozljeda, te dostupnosti preventivnih programa i zdravstvene skrbi, što ukazuje na veću prevalenciju upravo simptomatske epilepsije u tim zemljama.¹⁶ U ovoj studiji nije zabilježena statistički značajna razlika u pojavnosti i težini nuspojava s obzirom na etiologiju epilepsije.

Većina djece koja je razvila nuspojave bila je na monoterapiji, dok je samo njih 16,6 % primalo politerapiju. Ovakva raspodjela je očekivana s obzirom na to da općenito više djece prima monoterapiju, te da ona predstavlja prvi izbor liječenja epilepsije kad god je to moguće. AEL koji se koristi kao monoterapija učinkovit je kod 60-70 % djece.¹⁷ Politerapija je kod pedijatrijskih bolesnika općenito povezana s većim rizikom od toksičnosti lijekova, a posebno kod onih koji primaju AEL. Brojna istraživanja potvrdila su povećanu incidenciju nuspojava kod politerapije^{15,17}, ali u ovoj studiji nije pronađena značajna razlika u pojavnosti i težini različitih tipova nuspojava, ovisno o broju antiepileptika u terapiji, što može biti posljedica malog broja ispitanika u istraživanju, ali i pažljive optimizacije terapije prema podnošljivosti kod uvođenja različitih kombinacija antiepileptika.

U ovom istraživanju, najučestaliji lijek koji je izazvao nuspojave je valproat kod 45,5 % ispitanika, a kod 27,3 % je to okskarbazepin, dok treću najzastupljeniju terapiju čine ta dva lijeka u kombinaciji kod 7,6 % ispitanika. To objašnjavamo

činjenicom da su ovi lijekovi bili među najčešće propisanim. U brojnim studijama valproat je najučestalija terapija u skupini djece s nuspojavama, što je u skladu s ovim istraživanjem.^{10,17,18} Osjetljivost djece na nuspojave različitih antiepileptika i njihovih kombinacija široko varira pod utjecajem farmakodinamičkih i farmakokinetičkih čimbenika.⁹ U ovoj studiji nije pronađena statistički značajna razlika u težini nuspojava, ovisno o vrsti korištenog antiepileptika.

Nuspojave smo prema težini podijelili na blage, kojih je bila većina (87,9 %) i teže, koje su dovele do ukidanja terapije (12,1 %). Većinom su nuspojave bile blage i prolazne, no, otprilike jedno od svakih osmero djece koja su razvila nuspojave moralo je zbog toga prekinuti terapiju. Ovisno o korištenim kriterijima, nuspojave antiepileptika mogu se klasificirati na različite načine u različitim istraživanjima, što otežava usporedbu rezultata. U studiji Egunsola i suradnika 85 % nuspojava svrstano je u kategoriju blagih do srednjih, a njih 13 % opisano je kao teže nuspojave, što je u skladu s raspodjelom nuspojava po težini ove studije. Ozbiljnost nuspojava u navedenoj studiji procijenjena je Likertovom ljestvicom od strane djece sudionika istraživanja ili njihovih roditelja/skrbnika, što se razlikuje od kategorizacije korištene u ovom istraživanju.¹⁹ U studiji Mistry i suradnika 94,9 % nuspojava svrstano je u kategoriju blagih, što je u skladu sa studijom Kaushik i suradnika, gdje je blagih nuspojava bilo također 94,9 %. Obje spomenute studije za procjenu težine nuspojava koristile su Hartwig & Siegel ljestvicu.^{10,11} Postojanje standardiziranih kriterija za klasifikaciju težine nuspojava u budućim studijama omogućilo bi točniju i lakšu usporedivost rezultata, te bi se izbjegle pogrešne interpretacije.

S obzirom na tip nuspojava, najčešće su primijećene kognitivne smetnje i umor/pospanost. One su odgovorne za gotovo polovinu (47 %) svih nuspojava. Ovaj rezultat može se usporediti sa studijom Kaushik i suradnika u kojoj je najčešća nuspojava lijekova bio loš školski uspjeh i pospanost.¹⁰ Kognitivni učinci javljaju se kod djece koja uzimaju antiepileptike, kako stare, tako i nove generacije, a ponekad ih je teško odvojiti od posljedica same bolesti.¹⁰ Sljedeće nuspojave po zastupljenosti u ovom istraživanju su povišene amilaze, te povišeni jetreni enzimi, a ostale nuspojave nalaze se kod manjeg broja ispitanika.

Zaključak

Rezultati ovoga istraživanja pokazuju da su nuspojave antiepileptičke terapije pronađene kod 17,84 % djece. Najčešće nuspojave, u 87,9 % djece,

bile su blage i nisu zahtijevale promjenu terapije. Nisu pronađeni demografski i etiološki čimbenici prediktivni za pojavu nuspojava, što ukazuje na to da je pojava nuspojava ovisila samo o vrsti antiepileptika u terapiji. Također, nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavnosti različitih vrsta nuspojava i njihovoj težini, ovisno o broju antiepileptika u terapiji, niti povezanost kliničkih karakteristika epilepsije s pojavnošću i težinom nuspojava.

Literatura

1. Mardešić D i sur. Pedijatrija. Osmo prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
2. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics* 2017;139:e20163908.
3. Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs* 2015;29:847–63.
4. Juraški RG, Barišić N, Kovač Šižgorić M, Prpić I. Guidelines of the Croatian child neurology society for pharmacotherapy of epilepsy in children and adolescents. *Liječ Vjesn* 2019;141:181–95.
5. Sourbron J, Auvin S, Arzimanoglou A, et al. Medical treatment in infants and young children with epilepsy: Off-label use of antiseizure medications. Survey Report of ILAE Task Force Medical Therapies in Children. *Epilepsia Open* 2022;8:77–89.
6. Jovanovic M, Jovic-Jakubi B, Stevanovic D. Adverse effects of antiepileptic drugs and quality of life in pediatric epilepsy. *Neurol India* 2015;63:353-359.
7. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:792–802.
8. Franciotta D, Kwan P, Perucca E. Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2009;22:144-149.
9. Bansal D, Azad C, Kaur M, Rudroju N, Vepa P, Guglani V. Adverse effects of antiepileptic drugs in North Indian pediatric outpatients. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:107–13.
10. Kaushik S, Chopra D, Sharma S, Aneja S. Adverse Drug Reactions of Anti-Epileptic Drugs in Children with Epilepsy: A Cross-Sectional Study. *Curr Drug Saf* 2019;14:217–24.
11. Mistry R, Solanki K, Prajapati H, Doshi T, Trivedi H. Drug utilization pattern of antiseizure drugs and their adverse effects in the pediatric population, in a tertiary care hospital attached to a medical college. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2014;3:336-342.
12. Prabahar. Drug utilization pattern of antiepileptics and their adverse effects in pediatrics. Dostupno na: <https://www.researchgate.net/profile/KousalyaPrabaha/publication/315045836>. Datum pristupa: 1.6.2024.
13. Giuliano L, Vecchio C, Mastrangelo V, Durante V, Zambrelli E, Cantalupo G, i sur. Sex differences in side effects of antiseizure medications in pediatric patients with epilepsy: A systematic review. *Seizure* 2022;102:6–13.
14. Anderson GD. Children Versus Adults: Pharmacokinetic and Adverse-Effect Differences. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 3):53–9.
15. Hernández García E, Naranjo L, Pichardo-Macías LA, et al. Analysis of Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients with Epilepsy: An Intensive Pharmacovigilance Study. *Children (Basel)* 2023;10:1775.
16. Minwuyelet F, Mulugeta H, Tsegaye D, lake B, Getie A, Tsegaye B, i sur. Quality of life and associated factors among patients with epilepsy at specialized hospitals, Northwest Ethiopia; 2019. *PLoS One* 2022;17:e0262814.
17. Anderson M, Egunsola O, Cherrill J, Millward C, Fakis A, Choonara I. A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children. *BMJ Open* 2015;5:e008298.
18. Prabahar K, Padmasani LN. Drug utilization pattern of antiepileptics and their adverse effects in pediatrics *World J Pharm Res* 2014; 3:504-513.
19. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM, Whitehouse WP. Safety of antiepileptic drugs in children and young people: A prospective cohort study. *Seizure* 2018;56:20–5.

Aksesorni soleus koji se očitovao kao sindrom tarzalnog tunela u mladog sportaša

Accessory soleus presenting as tarsal tunnel syndrome in a young athlete

Ivan Omrčen¹, Damjan Dimnjaković², Ivan Bojanić^{2,3}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

²Klinika za ortopediju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Uvod: Aksesorni soleus se uobičajeno prezentira kao bezbolna ili, češće, kao bolna masa u posteromedijalnom dijelu gležnja. S obzirom na varijabilni izgled i različita mjesta polazišta i hvatišta taj se prekobrojni mišić može očitovati i drugim simptomima, pa tako i simptomima tendinopatije Ahilove tetive ili sindroma tarzalnog tunela. Cilj ovoga rada je prikazati mladog sportaša koji se očitovao kliničkom slikom sindroma tarzalnog tunela kojega je uzrok bio aksesorni soleus.

Prikaz bolesnika: Dvadesetogodišnji profesionalni košarkaš došao je na pregled zbog tegoba s lijevim gležnjem koje su mu onemogućavale bavljenje sportom. Tegobe su se pojavile dvije godine ranije i nije im prethodila značajnija ozljeda. Naglasio je da su mu se tegobe javljale samo za vrijeme treninga i to u obliku grčevite boli s medijalne strane gležnja koje bi se s nastavkom aktivnosti postupno pojačavale i bile praćene pojavom trnjenja i žarenja. Istaknuo je da su ga te tegobe prisiljavale da prekine s aktivnošću. Na osnovi anamneze i kliničkog pregleda postavljena je sumnja na sindrom tarzalnog tunela. Nakon što je potvrđeno da se na magnetskoj rezonanciji vidi aksesorni soleus predloženo je kirurško liječenje. Tijekom zahvata odstranjen je aksesorni soleus i načinjena dekompresija tarzalnog tunela. Bolesnik se sedam mjeseci nakon načinjenog zahvata vratio natjecateljskom sportu, a tijekom praćenja od dvije i pol godine nije se žalio na tegobe s operiranim gležnjem.

Zaključak: U diferencijalnoj dijagnozi kroničnih bolova u gležnju uvijek valja uzeti u obzir mogućnost da ih uzrokuje prekobrojni mišić. Uklanjanje prekobrojnog mišića sa ili bez dekompresije tarzalnog tunela, kao i sama dekompresija, valjane su opcije za liječenje sindroma tarzalnog tunela uzrokovanog aksesornim soleusom.

Ključne riječi: anatomska varijacija; aksesorni soleus; prekobrojni mišić; sindrom tarzalnog tunela; gležanj

Summary

Introduction: Accessory soleus usually presents as painless or, more often, as a painful mass in the posteromedial part of the ankle. Considering the variable appearance and different places of origin and attachment, this supernumerary muscle can manifest itself with other symptoms, including Achilles tendinopathy or tarsal tunnel syndrome. The goal of this report is to present the case of a young athlete with a clinical presentation of tarsal tunnel syndrome caused by an accessory soleus.

Case report: A 23-year-old professional basketball player presented with symptoms of his left ankle that prevented him from playing sports. The complaints appeared two years ago and were not preceded by a significant injury. He noted that his complaints appeared only during training in the form of spasmodic

pain on the medial side of the ankle, which would gradually increase with continued activity and be accompanied by the appearance of tingling and burning. He pointed out that these ailments forced him to stop his activity. The patient's history and clinical examination showed that tarsal tunnel syndrome was suspected. Surgical treatment was suggested after it was confirmed that the accessory soleus was visible on the magnetic resonance imaging. The accessory soleus was removed during the procedure, and the tarsal tunnel was decompressed. Seven months after the procedure, the patient returned to competitive sports, and during the two-and-a-half-year follow-up, he did not complain of any problems with the operated ankle.

Conclusion: In the differential diagnosis of chronic ankle pain, the possibility that they are caused by an accessory muscle should always be considered. Removal of the accessory muscle, with or without the tarsal tunnel decompression, and the decompression alone are all valid options for treating the tarsal tunnel syndrome caused by accessory soleus.

Keywords: anatomic variation; accessory soleus; supernumerary muscle; tarsal tunnel syndrome; ankle

Uvod

Prilikom razmatranja mogućih uzroka tegoba u području gležnja valja se uvijek prisjetiti da su u tom području opisane brojne anatomske varijacije, primjerice akcesorne kosti i mišići, te tarzalna koalicija.¹⁻⁴ U literaturi su opisana četiri akcesorna mišića koja se mogu nalaziti u posteromedijalnom dijelu gležnja. Akcesorni mišići, m. flexor digitorum accessorius longus (u daljnjem tekstu FDAL) i m. soleus accessorius (u daljnjem tekstu SA) se češće nalaze, dok se druga dva akcesorna mišića, m. peroneocalcaneus internus, te m. tibio-calcaneus internus nalaze iznimno rijetko.¹⁻⁴ Prevalencija akcesornih mišića koji dovode do pojave simptoma u gležnju iznosi 0,32% prema rezultatima istraživanja Kobate i sur. koje je provedeno na 9600 snimki magnetskih rezonancija (u daljnjem tekstu MR) simptomatskih gležnjeva.⁵ Prema tim rezultatima najčešći uzrok simptoma jest FDAL i to u 35% bolesnika, a iza njega slijede mišići m. peroneus quartus i m. peroneocalcaneus internus, dok je SA uzrokom simptoma u 13% bolesnika i nalazi se na četvrtom mjestu.⁵

Cruvelhier je prvi opisao SA 1843. godine.¹⁻⁷ Incidencija SA-a kreće se između 0,7 i 5,5% na osnovi istraživanja koja su provedena na kadaverima, a prema istraživanju Del Nera i sur. provedenom na snimkama MR-a 154 osobe (77 žena), iznosi 11,6%.¹⁻⁸ U najvećem se broju slučajeva nalazi samo na jednoj nozi, a češći je u muškaraca i to u omjeru 2:1.¹⁻⁸

Iako je prisutan od rođenja, SA se obično zamjećuje tek u drugom ili trećem desetljeću života i to najvjerojatnije kao posljedica povećane tjelesne aktivnosti koja dovodi do povećanja mišićne mase.^{9,10} Uobičajeno se SA očituje kao bezbolna ili, češće, kao bolna fuziformna oteklina u posteromedijalnom dijelu gležnja.^{9,10} Obzirom na varijabilni izgled i različita moguća mjesta njegova polazišta i hvatišta, taj prekobrojni mišić može dovesti i do pojave drugih simptoma, pa tako može biti uzrokom pojave tendinopatije Ahilove tetive ili sindroma tarzalnog

tunela.¹¹⁻¹⁴

Cilj ovoga rada je prikazati mladog sportaša koji se prezentirao s kliničkom slikom tarzalnog tunela uzrokovanog sa SA koji isprva nije bio uočen na snimci MR-a. Osim toga, ovom prilikom želimo prikazati mogućnosti liječenja sindroma tarzalnog tunela uzrokovanog sa SA. Bolesnik je dao pristanak za objavu podataka vezanih za ovaj prikaz bolesnika.

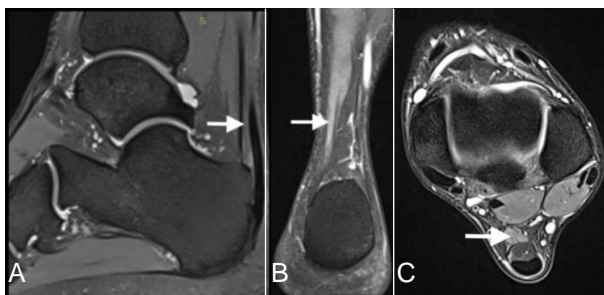
Prikaz bolesnika

Dvadesetogodišnji sportaš, profesionalni košarkaš, došao je na pregled zbog tegoba s lijevim gležnjem koje su mu onemogućavale bavljenje sportom. Naveo je da su mu tegobe trajale dvije godine, kao i da nije imao nikakvu značajnu ozljedu toga gležnja. Istaknuo je da mu se tegobe javljaju tijekom treninga, otprilike nakon 30-ak minuta aktivnosti, te da mu se katkada javljaju i ranije ako je intenzitet treninga jači. Tegobe je opisivao kao grčevite boli s medijalne strane gležnja koje su se s nastavkom aktivnosti postupno pojačavale. Ti su bolovi bili praćeni pojavom osjeta trnjenja i žarenja koji su se širili u smjeru uzdužnog svoda stopala i plantarne strane stopala. Osim toga istaknuo je da su ga te tegobe prisiljavale da prekine s aktivnošću, ali i da su se s mirovanjem postupno smirivale, no naveo je i da su ponekad trajale i više sati nakon što bi prekinuo s treningom, kao i da mu se bol katkada, u pravilu nakon intenzivnijih treninga, javljala noću i ometala mu san. Napomenuo je i da je u nekoliko navrata u potpunosti prekinuo s treniranjem, najdulje tijekom razdoblja od mjesec dana, ali da su se svaki put simptomi pojavili već tijekom prvog treninga nakon pauze.

U trenutku pregleda lijevi je gležanj bio miran, bez izljeva, te simetričnog opsega kretnji kao i desni. Kliničkim pregledom nije utvrđena nestabilnost gležnja, a palpatorno je bolnost utvrđena u posteromedijalnom dijelu gležnja, uz napomenu da je test hiperplantarfleksije bio negativan. Neurocirkulatorni status donjih ekstremiteta bio je

uredan, no nakon nekoliko skokova koje je izvodio samo na lijevoj nozi, dobiven je pozitivan Tinelov znak prilikom perkusije u području tarzalnog tunela.

Bolesniku su u razmaku od godine dana načinjena dva MR-a gležnja u različitim ustanovama, ali očitani nalazi nisu upućivali na bilo kakvo oštećenje u i/ili oko gležnja, kao niti na prisutnost bilo kakve anatomske varijacije. Nakon analize snimki tijekom pregleda postavljena je sumnja na postojanje SA-a, te je zatraženo ponovno očitavanje radiologa koji se bavi problematikom koštano-mišićnoga sustava. Nakon što je radiolog potvrdio da je riječ o SA kojemu je hvatište na medijalnoj plohi kalkaneusa, kao i na osnovi anamneze i kliničkoga pregleda, postavljena je radna dijagnoza - sindrom tarzalnog tunela uzrokovan SA-om (Slika 1.).

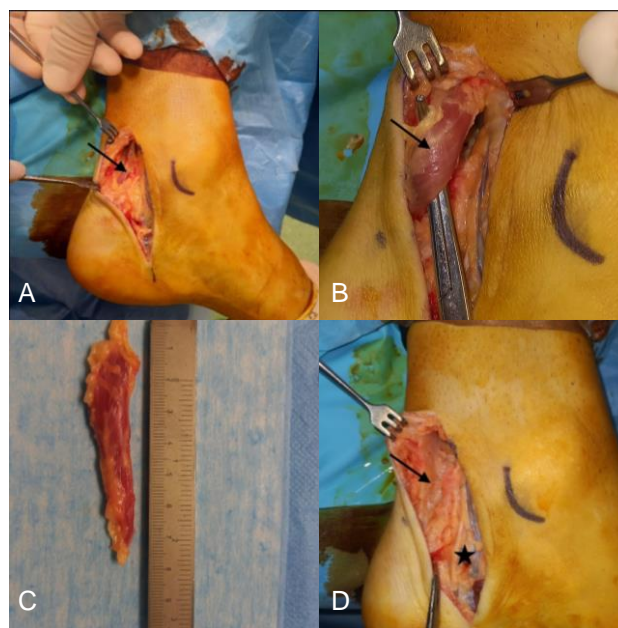


Slika 1. Prijeoperacijske snimke magnetske rezonancije gležnja bolesnika u proton mjerenoj snimci. A - sagitalna projekcija na kojoj je akcesorni soleus označen strelicom; B - koronarna projekcija na kojoj je akcesorni soleus označen strelicom; C - transverzalna projekcija na kojoj je akcesorni soleus označen strelicom.

Figure 1 Preoperative magnetic resonance images of the ankle in proton density-weighted images. A - sagittal projection showing accessory soleus (marked with an arrow); B - coronal projection showing accessory soleus (marked with an arrow); C - axial projection showing accessory soleus (marked with an arrow).

Bolesnik je upućen na elektromioneografiju uz napomenu da neposredno prije pretrage trči bar 30-ak minuta s ciljem uspostavljanja identične situacije koju je opisivao da mu dovodi do pojave simptoma. Načinjena pretraga utvrdila je kompresivnu neuropatiju živca *n. tibialis* i njegovih ogranaka medijalnog i lateralnog plantarnog živca. Na osnovi anamneze, kliničke slike i načinjenih dijagnostičkih postupaka postavili smo dijagnozu sindroma tarzalnog tunela koji je uzrokovan SA-om, te je bolesniku, budući da se i dalje želio baviti sportom, predloženo operacijsko liječenje i to odstranjenje akcesornog mišića, te dekompresija tarzalnog tunela presijecanjem fibroznog pokrova tunela, uz istovremeno oslobađanje medijalnog i lateralnog plantarnog živca.

Bolesnik je operiran u spinalnoj anesteziji. Provedena je antibiotska profilaksa cefalosporinom prve generacije u dozi od 3×1g i.v., te tromboprofilaksa niskomolekularnim heparinom. Bolesnik je postavljen na leđa na operacijski stol, a oko proksimalnog dijela desne natkoljenice postavljena mu je pneumatska poveska koja je stisnuta tako da je operacija učinjena u blijedoj stazi (Slika 2.).



Slika 2. Fotografije načinjene za vrijeme kirurškog zahvata tijekom kojeg je odstranjen akcesorni soleus i načinjena dekompresija tarzalnog tunela. A – akcesorni soleus (označen strelicom) na svom mjestu; B – akcesorni soleus (označen strelicom) izvučen iz svoga ležišta; C – odstranjeni akcesorni soleus; D – izgled operacijskog područja stražnjeg medijalnog dijela gležnja na kraju zahvata, nakon što je odstranjen akcesorni soleus (njegovo prazno ležište je označeno strelicom) i načinjena je dekompresija tarzalnog tunela (označeno zvjezdicom).

Figure 2 Intraoperative images of surgical procedure, during which the accessory soleus was removed and the tarsal tunnel was decompressed. A – accessory soleus (marked with an arrow) in place; B – accessory soleus (marked with an arrow) pulled out of its bed; C – removed accessory soleus; D – appearance of the operative area of the posterior medial part of the ankle at the end of the procedure after resection of the accessory soleus (its empty bed is marked with an arrow) and the tarsal tunnel was decompressed (pointed by an asterisk).

Rez kože je bio blago ukošen prema distalno i započeo je oko 5 cm proksimalno od medijalnog maleola i to oko 3 cm anteriorno od medijalnog ruba Ahilove tetive, a završio je u razini mišića, *m. abductor hallucis*. Potom se rez tupim prepariranjem

produbio do razine površinske fascije potkoljenice. Time se pristupilo na površinski stražnji odjeljak potkoljenice. Nakon toga je identificiran trbuh SA-a i tupim se prepariranjem pristupilo na tetivu, te se, prateći njezin tijek, pristupilo hvatištu na kalkaneusu. Tetiva SA-a presjekla se na hvatištu i potom se uz pomoć tupog prepariranja tetiva, zajedno s trbuhom mišića, odignula prema proksimalno kako bi se elektrokauterizacijom presjekao mišić oko 8 cm iznad hvatišta, te je poslan na patohistološku analizu. Analiza je potvrdila da je riječ o skeletnom mišiću. Nakon što je odstranjen SA, presječen je fleksorni retinakul i pristupilo se žilnoživčanom spletu, a pažljivim odstranjenjem fibroznoga tkiva otkriven je živac *n. tibialis*. Potom su se daljnjim prepariranjem prema distalno prikazali njegovi ogranci, *n. plantaris medialis* i *n. plantaris lateralis*, te se pristupilo mišiću *m. abductor hallucis*. Poprečno je presječena njegova medijalna i lateralna fascija koja čini krov kanala medijalnog i lateralnog plantarnog živca, a presječena je i fascija između ta dva živca, te je tako načinjen jedan široki tunel. Nakon što su živci oslobođeni pritiska, otpuštena je povjeska i načinjena pomna hemostaza. Rana je potom zašivena, prvo potkožje, pa potom koža. Nakon toga je gležanj sterilno previjen, te je čitava noga omotana krep zavojem i potom je postavljena u ranije načinjenu potkoljenu sadrenu longetu u kojoj je gležanj bio imobiliziran u neutralnom položaju.

Nakon dolaska na odjel operirani gležanj se u imobilizaciji postavio u povišeni položaj na nosač tako da potkoljenica bude iznad razine srca, kako bi se smanjila oteklina operiranoga gležnja. Potkoljenu longetu je bolesnik nosio kontinuirano tijekom prvih 14 dana, a ona je skidana svaki drugi dan zbog previjanja rane. Bolesnik je bio educiran da svakodnevno više puta radi vježbe za poboljšanje cirkulacije. Tijekom prva dva tjedna hodao je uz pomoć štaka ne opterećujući prilikom hoda operiranu nogu koja je bila imobilizirana u longeti. Nakon dva tjedna izvađeni su šavovi, a bolesniku je savjetovano da longetu stavlja na nogu tijekom noći još sedam dana.

Bolesnik je tijekom sljedeća tri tjedna hodao uz pomoć podlaktičnih štaka opterećujući pritom operiranu nogu tako da mu to opterećenje ne izaziva bol. Dva dana nakon vađenja šavova krenuo je na ambulatnu fizikalnu terapiju koju je provodio mjesec dana. Pet tjedana nakon načinjenog zahvata započeo je s vožnjom stacionarnog bicikla, ali se još i sljedeća dva tjedna koristio jednom podlaktičnom štakom tijekom hoda, koju je nosio u suprotnoj ruci od operirane noge, a nakon toga više nije koristio štake. Sa sportskom rehabilitacijom započeo je četiri mjeseca nakon operacije, isprva samo pravocrtnim

trčanjem svaki drugi dan. Postupno je započeo i sa skokovima, a sedam mjeseci nakon zahvata se potpuno vratio u trenažni proces i igranje košarkaških utakmica. Tijekom praćenja od dvije i pol godine bolesnik se nije žalio na smetnje s operiranim gležnjem.

Rasprava

Akcesorni soleus smješten je u posteromedijalnom dijelu gležnja ispred Ahilove tetive, a iza duboko smještenih mišića stražnje skupine potkoljениčnih mišića i u svom tijeku prolazi kroz tarzalni tunel iza žilnoživčanog spleta.¹⁻⁷ Za razliku od mišića *m. soleus*, SA je uložen u vlastitu fasciju, a smješten je površnije u odnosu na duboku aponeurozu.¹⁻⁷ Opskrbljuje ga arterija *a. tibialis posterior*, a inervira živac, *n. tibialis*.¹⁻⁷ Uobičajeno mu je polazište s prednje površine soleusa,¹⁻⁷ no opisana su i polazišta sa stražnje strane tibije i to s koštane pruge, *linea musculi solei*, te sa stražnje strane glave fibule i proksimalne fibule.¹⁻⁷ Lorentzon i Wirell su opisali da se SA-a može hvatati na distalni dio Ahilove tetive, potom s mišićnim hvatištem na gornju ili medijalnu plohu kalkaneusa, te kao završna tetiva na gornju plohu kalkaneusa.¹⁵ Yu i Resnick su opisali i petu mogućnost, a to je da se SA može hvatati kao završna tetiva na medijalnu plohu kalkaneusa, što je i bio slučaj u opisanog bolesnika.¹⁶ Al-Himdani i sur. u svom radu iznose tvrdnju da je intenzitet boli obično veći kada se SA hvata na medijalni dio kalkaneusa.¹⁷

SA se obično prezentira u drugom ili trećem desetljeću života kao bolna oteklina u posteromedijalnom dijelu gležnja, iako se navodi podatak da u 25% slučajeva ta oteklina nije bolna.^{9,10} Iako je SA prisutan od rođenja, smatra se da se tek tada uočava zbog povećanja mišićne mase koja nastaje zbog pojačane tjelesne aktivnosti u tom razdoblju života.¹⁻⁸ Smatra se da je prevalencija simptomatskih bolesnika veća u muškaraca kao posljedica veće mišićne mase i gušće mišićne fascije, nego što je u žena.¹⁻⁸ Tipično je da se bol javlja i postupno pogoršava tijekom tjelesne aktivnosti, a da se povlači odmorom.¹⁻¹⁰ Nekoliko teorija nastoji objasniti što uzrokuje bol kod osoba s SA-om.^{10,18} Prema jednoj od teorija pojava boli je povezana s hipertrofijom SA-a izazvanom vježbanjem koja dovodi do povećanog intrafascijalnog pritiska i posljedično do razvoja kompartment sindroma izazvanog naporom (engl. *exertional compartment syndrome*).^{10,18} Druga teorija sugerira da SA tijekom vježbanja može biti neadekvatno opskrbljen krvlju, što dovodi do pojave klaudikacije.^{10,18} Treća teorija govori da SA koji na svom putu prolazi kroz tarzalni

tunel može pritiskati živac n. tibialis, kao i njegove ogranake n. plantaris medialis i n. plantaris lateralis, te da na taj način nastaje kompresivna neuropatija koju nazivamo sindromom tarzalnog tunela.^{10,18}

Iako se na SA može posumnjati na osnovi standardne rendgenske snimke gležnja i ultrazvučne pretrage prije uvođenja MR-a u svakodnevni klinički rad, definitivna se potvrda da je riječ o akcesornom mišiću, a da bi se odbacila mogućnost da je riječ o tumorskoj tvorbi, mogla dobiti jedino eksploracijom i biopsijom.^{10,19} U današnje je vrijeme MR metoda izbora za potvrdu dijagnoze SA-a.¹⁻⁴ Naime, njome se može potvrditi da je riječ o benignoj mišićnoj masi i pritom odbaciti kliničku sumnju da može biti riječ o nekim drugim benignim ili malignim promjenama koje se mogu očitovati oteklinom u tom području, poput primjerice ganglion, lipoma, hemangioma, te sinovijskih sarkoma.¹⁻⁴ Osim toga, može se detaljno utvrditi izgled i položaj SA-a, što je od iznimne pomoći za planiranje kirurškoga zahvata. Ovaj prikaz bolesnika, kao i još neki iz literature, ukazuje na to da je pri interpretaciji MR gležnja uvijek potrebno pomisliti na mogućnost postojanja anatomskih varijacija, u prvom redu akcesornih kostiju i akcesornih mišića.¹⁸

Opisani su brojni uzroci nastanka sindroma tarzalnog tunela, ali i podatak da se samo u 60 do 80% bolesnika može dokazati točan uzrok.²⁰⁻²² Nathan i sur. su 1975. godine prvi izvijestili o mogućnosti da akcesorni mišić, u opisanom slučaju FDAL, može biti uzrokom sindroma tarzalnog tunela.²³ Yammine i sur. su 2022. godine objavili sistematski pregled literature kojim je obuhvaćeno 25 objavljenih radova do travnja 2020. godine u kojima je akcesorni mišić bio uzrokom nastanka sindroma tarzalnog tunela.¹⁴ Među tim radovima bilo je 22 prikaza slučaja, te tri serije slučajeva od kojih je najveća bila Kinoshite i sur. iz 2003. godine u kojoj je opisano osam bolesnika.¹² Prema rezultatima tog sistematskog pregleda literature u 52% bolesnika uzrok sindroma tarzalnog tunela je FDAL, dok je SA bio uzrok u 34,6%.¹⁴ Valja istaknuti da je m. tibiocalcaneus internus samo jednom opisan kao uzrok, dok je m. peroneocalcaneus internus opisan da zajedno s FDAL-om dovodi do nastanka sindroma tarzalnog tunela.^{24,25} Ovom prilikom valja istaći podatak da je u svim radovima u kojima je SA bio uzrokom sindroma tarzalnog tunela, a u kojemu je opisano njegovo hvatište, ono bilo kao i u opisanog bolesnika završnom tetivom na medijalnu plohu kalkaneusa.¹⁴ Osim toga, istaknuli bi još dva podatka iz tog sistematskog pregleda literature koji su u skladu s našim prikazom bolesnika, a to je da se čak 62,5% bolesnika aktivno bavilo sportom, kao i da je prosječno vremensko razdoblje između pojave simptoma i definitivne

dijagnoze iznosilo 33±28 mjeseci.¹⁴ Prema izvješću iz tog sistematskog pregleda literature operirano je 78,72% bolesnika, dok su preostali liječeni konzervativnim načinom liječenja, uz napomenu da je rezultat liječenja u tih bolesnika bio uspješan.¹⁴ U gotovo polovine bolesnika (48,64%) načinjeno je liječenje koje smo i mi proveli, a to je ekscizija akcesornog mišića i dekompresija tarzalnog tunela.¹⁴ U 35,13% bolesnika načinjena je samo dekompresija tarzalnog tunela, u 16,21% njih odstranjen je samo akcesorni mišić, dok je u jednog bolesnika (2,70%) načinjena tenorafija tetive mišića m. tibialis posterior.¹⁴ Bez obzira na primijenjenu metodu, veliki broj bolesnika (94,60%) bio je zadovoljan rezultatom provedena liječenja.¹⁴ Valja istaknuti da se i u prikazima slučajeva objavljenim nakon travnja 2020. opisuju navedene metode, pa tako Woo i sur. navode da su samo odstranili akcesorni mišić, dok Plečko i sur. izvještavaju da su, kao i mi u opisanog bolesnika, uz eksciziju mišića načinili i dekompresiju tarzalnog tunela.^{18,26} Bez obzira na odabranu metodu operacijskoga liječenja, valja naglasiti da je osnovni preduvjet za uspješno izvođenje bilo koje od navedenih metoda dobro poznavanje regionalne anatomije.

U literaturi su opisani i neki drugi oblici liječenja SA-a, osim da se on u potpunosti odstrani tijekom kirurškoga zahvata. U nekih bolesnika kada su simptomi upućivali da su uzrokovani ishemijom ili da su posljedica kompartment sindroma izazvanog naporom, činjena je samo fasciotomija SA-a. Brodie i sur. su na osnovi pregleda objavljenih radova do 1997. godine izvijestili da je takav zahvat načinjen u 19 od 67 (28,4%) bolesnika kod kojih je SA bio uzrokom tegoba i da je u svih postignut odličan rezultat.²⁷ Rossi i sur. su načinili pregled objavljenih radova do 2009. godine i izvijestili da je fasciotomija načinjena u 27 od 117 (23,1%) bolesnika, no prema njima fasciotomija je indicirana samo u osoba starije životne dobi s niskom razinom aktivnosti kod kojih je utvrđen mali SA.²⁸ Randell i sur. 2017. godine izvijestili su o minimalno invazivnom zahvatu koji je omogućio sportašu povratak sportu već nakon tri mjeseca.²⁹ Osnova toga zahvata bila je isijecanje završne tetive SA-a. Prvo je, pristupivši kroz mali kožni rez, odvojena od njezinog hvatišta za kalkaneus, a potom je oslobođena tetiva povučena distalno, te se tako došlo do spoja tetive s mišićem, pa je na tom mjestu presječena i u potpunosti odvojena od mišića koji se potom retrahirao prema proksimalno. Istaknuli su da je time uzrokovana atrofija mišića SA-a, te da su se na taj način smanjili simptomi koje je on izazivao, a koji su bili povezani sa zauzimanjem prostora. Isner-Horobeti i sur. su u pet bolesnika sa simptomatskim SA primijenili

liječenje iniciranjem botulinum toksina tipa A (u daljnjem tekstu BTX-A) izravno u SA, zasnivajući to liječenje na činjenicama da intramuskularno primijenjene injekcije BTX-A mogu smanjiti mišićni tonus i masu, te da sam toksin ima i analgetsko djelovanje.³⁰ Izvijestili su da je u tri bolesnika bila dovoljna jedna injekcija BTX-a, dok su u preostala dva bile potrebne još dodatne tri injekcije u progresivno rastućim dozama. Svi su se bolesnici nakon tako provedenoga liječenja vratili svojim sportskim aktivnostima bez ikakvih tegoba, a tijekom prosječnog praćenja od tri godine nije došlo do povrata simptoma, a nisu zamijećene nikakve nuspojave primjene BTX-A. Doktor i Linclau su prikazali bolesnika kojemu su simptomi uzrokovani SA-om nestali nakon što su načinili ligaturu njegove arterije hranilice, čime su izazvali njegovu atrofiju.³¹ Na osnovi rezultata iz literature i osobnog iskustva smatramo da je potpuno odstranjenje SA-a najbolja kirurška metoda u simptomatskih osoba, napose u mladih sportski aktivnih osoba koje se žele vratiti svojim sportskim aktivnostima. Osim toga, takav pristup omogućuje i činjene dodatnih zahvata koji su potrebni kada imaju primjerice simptomatologiju tarzalnog tunela i kada je potrebno, uz odstranjenje SA-a, načiniti i dekompresiju tarzalnog tunela.

U diferencijalnoj dijagnozi kroničnih bolova u gležnju uvijek valja uzeti u obzir i mogućnost da su uzrokovani akcesornim mišićem. Metoda izbora za identificiranje tih mišića jest MR, pa prilikom interpretiranja nalaza uvijek treba pomisliti na tu mogućnost i pregledati uobičajena mjesta na kojima se oni mogu nalaziti. Prema podacima iz literature, ako SA uzrokuje sindrom tarzalnog tunela, dobar rezultat će se postići bilo da se samo odstrani akcesorni mišić, bilo da se načini samo dekompresija tarzalnog tunela ili da se načini i ekscizija mišića uz istovremenu dekompresiju, što smo mi i načinili u opisanog bolesnika. Ovom prilikom treba još naglasiti da je osnovni preduvjet za uspješno izvođenje bilo koje od navedenih metoda dobro poznavanje regionalne anatomije.

Literatura

1. Sookur PA, Naraghi AM, Bleakney RR, Jalan R, Chan O, White LM. Accessory muscles: anatomy, symptoms, and radiologic evaluation. *Radiographics* 2008;28:481-99.
2. Cheung Y. Normal variants: accessory muscles about the ankle. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017;25:11-26.
3. Aparisi Gómez MP, Aparisi F, Bartoloni A, et al. Anatomical variation in the ankle and foot: from incidental finding to inductor of pathology. Part I: ankle and hindfoot. *Insights Imaging* 2019;10:74.
4. Tomažin T, Plut D, Snoj Ž. Imaging of tendinous and muscular anatomical variants around the ankle. *Semin Musculoskelet Radiol* 2023;27:206-13.
5. Kobata SI, Manzo JPF, Heluy GD, Rodrigues RN. Prevalence of ankle accessory muscles: a cross-sectional study. *J Foot Ankle* 2023;17:24-8.
6. Hatzantonis C, Agur A, Naraghi A, Gautier S, McKee N. Dissecting the accessory soleus muscle: a literature review, cadaveric study, and imaging study. *Clin Anat* 2011;24:903-10.
7. Bistaraki A, Zarokosta M, Sapsakos TM, et al. The accessory soleus muscle: A narrative review of the literature. *J Long Term Eff Med Implants* 2019;29:239-46.
8. Del Nero FB, Ruiz CR, Aliaga Júnior R. The presence of accessory soleus muscle in humans. *Einstein (Sao Paulo)* 2012;10:79-81.
9. Travis MT, Pitcher JD. Accessory soleus presenting as a posterior ankle mass: a case report and literature review. *Foot Ankle Int* 1995;16(10):651-4.
10. Downey MS, Siegeman J. Accessory soleus muscle: a review of the literature and case report. *J Foot Ankle Surg* 1996;35:537-43.
11. Luck MD, Gordon AG, Blebea JS, Dalinka MK. High association between accessory soleus muscle and Achilles tendinopathy. *Skeletal Radiol* 2008;37:1129-33.
12. Kinoshita M, Okuda R, Morikawa J, Abe M. Tarsal tunnel syndrome associated with an accessory muscle. *Foot Ankle Int* 2003;24:132-6.
13. Kouvalchouk JF, Lecocq J, Parier J, Fischer M. [The accessory soleus muscle: a report of 21 cases and a review of the literature]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2005;91:232-8.
14. Yammine K, Daher JC, Tannoury EH, Assi C. Tarsal tunnel syndrome secondary to accessory or variant muscles: a clinical and anatomical systematic review. *Surg Radiol Anat* 2022;44:645-57.
15. Lorentzon R, Wirell S. Anatomic variations of the accessory soleus muscle. *Acta Radiol* 1987;28:627-9.
16. Yu JS, Resnick D. MR imaging of the accessory soleus muscle appearance in six patients and a review of the literature. *Skeletal Radiol* 1994;23:525-8.
17. Al-Himdani S, Talbot C, Kurdy N, Pillai A. Accessory muscles around the foot and ankle presenting as chronic undiagnosed pain. An illustrative case report and review of the literature. *Foot (Edinb)* 2013;23:154-61.
18. Plečko M, Knežević I, Dimnjaković D, Josipović M, Bojanić I. Accessory soleus muscle: two case reports with a completely different presentation caused by the same entity. *Case Rep Orthop* 2020;2020:8851920.
19. Dunn AW. Anomalous muscles simulating soft-tissue tumors in the lower extremities. Report of three cases. *J Bone Joint Surg Am* 1965;47:1397-400.
20. Rodríguez-Merchán EC, Moracia-Ochagavía I. Tarsal tunnel syndrome: current rationale, indications and results. *EFORT Open Rev* 2021;6:1140-7.
21. Lalevéé M, Coillard JY, Gauthé R, et al. Tarsal tunnel syndrome: outcome according to etiology. *J Foot Ankle Surg* 2022;61:583-9.

22. Fortier LM, Leethy KN, Smith M, et al. An update on posterior tarsal tunnel syndrome. *Orthop Rev (Pavia)* 2022;14:35444.
23. Nathan H, Gloobe H, Yosipovitch Z. Flexor digitorum accessorius longus. *Clin Orthop Relat Res* 1975;113:158-61.
24. Sammarco GJ, Conti SF. Tarsal tunnel syndrome caused by an anomalous muscle. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1308-14.
25. Duran-Stanton AM, Bui-Mansfield LT. Magnetic resonance diagnosis of tarsal tunnel syndrome due to flexor digitorum accessorius longus and peroneocalcaneus internus muscles. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34:270-2.
26. Woo I, Park CH, Yan H, Park JJ. Symptomatic accessory soleus muscle: a cause for exertional compartment syndrome in a young soldier: A case report. *World J Clin Cases* 2022;10:13022-13027.
27. Brodie JT, Dormans JP, Gregg JR, Davidson RS. Accessory soleus muscle. A report of 4 cases and review of literature. *Clin Orthop Relat Res* 1997;337:180-6.
28. Rossi R, Bonasia DE, Tron A, Ferro A, Castoldi F. Accessory soleus in the athletes: literature review and case report of a massive muscle in a soccer player. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17:990-5.
29. Randell M, Marsland D, Jenkins O, Forster B. Minimally invasive tendon release for symptomatic accessory soleus muscle in an athlete: A case report. *J Foot Ankle Surg* 2019;58:644-6.
30. Isner-Horobeti ME, Muff G, Lonsdorfer-Wolf E, et al. Use of botulinum toxin type A in symptomatic accessory soleus muscle: first five cases. *Scand J Med Sci Sports* 2016;26:1373-8.
31. Dokter G, Linclau LA. Case report: the accessory soleus muscle: symptomatic soft tissue tumour or accidental finding. *Neth J Surg* 1981;33:146-9.

Angiolejomiom vestibuluma nosa – prikaz bolesnika

Angioleiomyoma of the nasal vestibule – case report

Filip Miletić¹, Vedran Blažina²

¹Opća bolnica Karlovac, Odjel za otorinolaringologiju

²Opća bolnica Karlovac, Služba za kirurgiju

Sažetak

Angiolejomiomom su rijetki dobroćudni tumori mezenhimalnog podrijetla. U radu je prikazan 52-godišnji bolesnik sa simptomima jednostrane nosne opstrukcije u trajanju od šest mjeseci. Učinjenom kliničko-dijagnostičkom obradom utvrđen je ekspanzivni proces vestibuluma nosa s ishodištem u području gornjeg dijela vestibuluma. Učinjena je transnazalna ekscizija. Obzirom na to da su angiolejomiomom izuzetno rijetki tumori sinonazalne lokalizacije, potrebno ih je uključiti u diferencijalnu dijagnozu simptoma jednostrane nosne opstrukcije.

Ključne riječi: dobroćudni tumori, nosna šupljina, angiolejomiom

Summary

Angioleiomyoma are rare benign tumors of mesenchymal origin. This paper presents a 52-year-old patient with symptoms of unilateral nasal obstruction for six months. A clinical-diagnostic examination determined an expansive process of the vestibule of the nose with its origin in the area of the roof part of the vestibule. Transnasal excision is performed. Since angioleomyomas are extremely rare tumors of sinonasal localization, they should be included in the differential diagnosis of symptoms of unilateral nasal obstruction.

Key words: benign tumors, nasal cavity, angioleiomyoma

Uvod

Angiolejomiomom su rijetki dobroćudni tumori mezenhimalnog podrijetla.¹ Nastaju od glatkih mišićnih stanica u stijenkama krvnih žila, žlijezdama znojnicama i piloerektornim mišićima. Najčešće su lokalizirani u području maternice, kože i probavnog sustava.^{2,3} Angiolejomiomom u području glave i vrata čine 8% od ukupnog broja angiolejomiomom, a manje od 1% angiolejomiomom pojavljuje se u području nosne šupljine, što ih čini izuzetno rijetkima.¹

Prikaz bolesnika

Muškarac u dobi od 52 godine javio se u

otorinolaringološku ambulantu zbog simptoma jednostrane opstrukcije disanja na desnu nosnicu unatrag šest mjeseci. Bolesnik se nije žalio na bolove niti je primijetio krvarenje iz nosa. Povijest bolesti uključivala je podatke o mentalnoj retardaciji, epilepsiji, arterijskoj hipertenziji te kolecistektomiji zbog kroničnog kalkuloznog kolecistitisa. Pregledom je utvrđena ekspanzivna, dobro ograničena, ružičasta tvorba naglašenih površinskih žila koja u potpunosti opstruira desni nosni kavum, a čije je ishodište bilo u području gornjeg dijela vestibuluma, na užoj peteljci. (Slika 1.)

S obzirom na navedene karakteristike tumora, u općoj anesteziji je, po infiltraciji lokalnog anestetika

Autor za dopisivanje/Author for correspondence: Filip Miletić, dr.med., Opća bolnica Karlovac, Odjel za otorinolaringologiju, Andrije Štampara 3, 47 000 Karlovac E-mail: mileticfilip@gmail.com

Primljeno/Received 2024-11-18; Ispravljeno/Revised 2025-02-24; Prihvaćeno/Accepted 2025-02-25

i vazokonstriktora, učinjena transnazalna ekscizija tumora metodom elektrokauterizacije. (Slika 2.)



Slika 1. Angiolejomiom vestibuluma nosa
Figure 1 Angioleiomyoma of the nasal vestibule

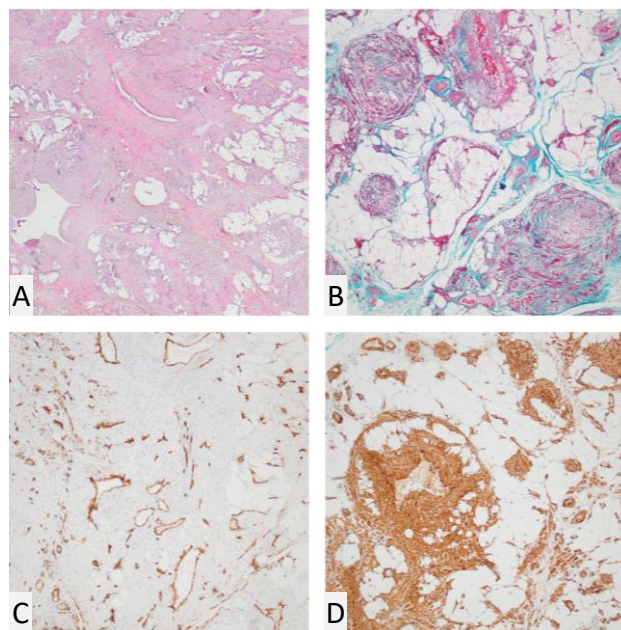


Slika 2. Makroskopski prikaz tumora nakon transnazalne resekcije
Figure 2 Macroscopic view of the tumor after transnasal resection

Postavljena je obostrana prednja tamponada nosnih kavuma jodoform gazom. Rani postoperativni tijek i daljnji boravak na odjelu protekli su bez tegoba, te je bolesnik narednoga dana otpušten na kućno liječenje. Petog postoperativnog dana provedena je detamponada oba nosna kavuma. Postoperativni nalaz bio je uredan, te je preporučena daljnja lavaža oba nosna kavuma fiziološkom otopinom.

Patohistološka analiza verificirala je angiolejomiom, oštro ograničenu tvorbu promjera 17 mm građenu od dijelom ovalnih, dijelom pukotinastih vaskularnih prostora tipa vena s mišićnom stijenkom građenom od snopova jednoličnih vretenastih stanica uloženi u hijalinizirano vezivo, koje se šire i stapaju s intervaskularnim prostorima u kojem se nalaze i manje nakupine zrelih masnih stanica. Mitoza, nekroze i atipije nije bilo prisutno. Na površini se

nalazio blago zadebljali epidermis. (Slika 3).



Slika 3. Patohistološki preparat angiolejomiona: A) Mekotkivna tvorba građena od vaskularnih prostora tipa vena s mišićnom stijenkom, stroma dijelom hijalina sa zrelih masnih stanicama. (bojenje H&E, povećanje × 40); B) Histokemijsko bojenje Mallory koje prikazuje zeleno hijalinizirano vezivo strome, te crveno mišićni sloj žila (povećanje × 100); C) Imunohistokemijsko bojenje CD34, smeđa reakcija endotela vaskularnih prostora (povećanje × 100); D) Imunohistokemijsko bojenje SMA, smeđa reakcija mišićne stijenke žila (povećanje × 100).

Figure 3 Pathohistological preparation of angioleiomyoma A) A soft tissue formation made up of vascular spaces such as veins with a muscle wall, stroma with a part of hyaline with mature fat cells. (H&E staining, magnification × 40); B) Histochemical staining of Mallory showing green hyalinated stromal connective tissue and red muscle layer of vessels (magnification × 100); C) Immunohistochemical staining CD34, brown reaction of the endothelium of vascular spaces (magnification × 100); D) Immunohistochemical staining of SMA, brown reaction of the muscle wall of the vessels (magnification × 100).

Narednih šest mjeseci provodili smo redovite ambulantne kontrole bolesnika, te nismo utvrdili recidiv ranije odstranjenog tumora. Potrebne su daljnje redovite kontrole jer angiolejomiomu sinonazalne lokalizacije pokazuju mogućnost recidiva u 1,15% slučajeva i uglavnom su posljedica nepotpune ekscizije.⁴

Rasprava

Prvi angiolejomiom opisao je Stout 1937. godine.² Sinonazalni angiolejomiom prvi je opisao Maesaka 1966. godine.³ Riječ je o rijetkim, benignim tumorima koji potječu od glatkih mišićnih stanica

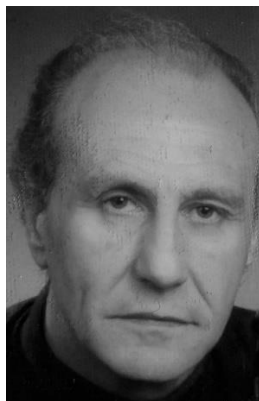
koje mogu biti aberantne ili diferencirane, u stijenkama krvnih žila, oko žlijezda znojnica i piloerektornih mišića.^{5,6,7} Najčešće lokalizacije su maternica (95%), koža (3%), probavni sustav (1,5%), a u području nosnih i paranazalnih šupljina javljaju se u manje od 1% slučajeva i to češće u žena, nego u muškaraca^{1,4,7}. Neki radovi ukazuju na hormonske utjecaje progesterona i infekcije Epstein Barr virusom kao moguće mehanizme nastanka navedenih tumora.^{1,7} Od ostalih etiopatogenetskih mehanizama navode se traume i arterijsko-venske malformacije.² U području nosnih i paranazalnih šupljina najčešće lokalizacije jesu redom: septum, donja nosna školjka, vestibulum, baza nosnog kavuma, srednja nosna školjka i etmoidni sinus, lateralni zid nosa, maksilarni sinus, nazolakrimalni duktus, te gornja nosna školjka⁸. Nije utvrđena dominantna strana pojavnosti tumora.⁴ Postoje tri histološka podtipa: solidni, venski i kavernozi.^{2,4} Solidni su češći u žena, u oko 70% slučajeva i bolni su. Venske i kavernoze podtipove češće susrećemo kod muškaraca (a u 30% slučajeva) i manje su bolni. Potonji su češći u području glave i vrata.² Diferencijalna dijagnoza uključuje angiomiolipome koji imaju veći udio adipocita (20-30%), lejomiosarkome koji su zloćudni, miopericitome, hemangiome, angiofibrome i angiofibromiome.² Najčešći kirurški pristup ablaciji tumora u nosu je transnazalna endoskopska ekscizija, a kod većih tumora ili nepovoljnijih lokalizacija koriste se transpalatalni pristup, Caldwell Luc, lateralna rinotomija, vanjska etmoidotomija, medijalna maksilektomija, te kraniofacijalna resekcija.⁸ Prognoza je odlična, a do danas nije objavljen slučaj maligne transformacije angiolejomiona. U rijetkim slučajevima, ukoliko se tumor ne odstrani u cijelosti, može se javiti recidiv.^{4,6}

Pregledom literature medicinske baze podataka Pub Med utvrdili smo 66 članaka o navedenoj temi. Koristili smo se ključnim riječima: benign tumors, nasal cavity, angioleiomyoma. Od toga broja, devet članaka je navodilo lokalizaciju u području vestibuluma nosa.⁴ Iako su angiolejomioni sinonazalne lokalizacije češći kod žena, oni lokalizirani u vestibulumu češći su kod muškaraca.⁴ Raspon godina prikazanih bolesnika u literaturi bio je između 41 i 70 godina.⁴ U navedenim radovima veličine ekscidiranih angiolejomiona varirale su između 6 i 20 mm.⁴ Većina bolesnika prezentirala se rastućom masom i opstrukcijom disanja, dok je u svega nekoliko bolesnika opisana epistaksa, bol, te otok gornje usne. U usporedbi s prikazanim bolesnicima u literaturi vidljivo je da dob, veličina tumora i simptomi kod prikazanog bolesnika odgovaraju podacima objavljenim u radovima.⁴ Budući radovi o sinonazalnim angiolejomionima

trebali bi obuhvatiti detaljnije prikupljanje podataka o epidemiološkim, etiološkim i nasljednim čimbenicima kod svakog pojedinog bolesnika.^{4,8,9}

Literatura

1. Marioni G, Marchese-Ragona R, Fernandez S, Bruzon J, Marino F, Staffieri A. Progesterone Receptor Expression in Angioleiomyoma of the Nasal Cavity. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 408–412.
2. Varghese L, Mathew S, Vijayakumar K. Nasal Angioleiomyoma: An Unusual Cause of Epistaxis. *Oman Med J* 2015;30:303-5.
3. Navarro Júnior CR, Fonseca AS, Mattos JR, Andrade NA. Angioleiomyoma of the nasal septum. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010;76:675.
4. Velletrani G, Maurizi R, De Padova A, Di Girolamo S. Angioleiomyoma of the Sinonasal Tract: A Systematic Review of an Uncommon Clinicopathological Entity. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2023;28:e350-e366.
5. Apthorp C, Sharma S, Barrak Aldeerawi H. Uncommonly sited rare tumour causing nasal obstruction. *BMJ Case Rep* 2020;13:e233486.
6. Arora R, Mahindru S, Kathuria K. Sinonasal Angioleiomyoma: A Rare Entity. *Biomed Hub* 2020;5:661-666.
7. Arruda MM, Monteiro DY, Fernandes AM, et al. Angioleiomyoma of the nasal cavity. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2014;18:409-11.
8. Ho CH, Lin HC, Chou CC, Huang HY. Sinonasal Angioleiomyoma. *Ear Nose Throat J* 2020;99:NP109-NP110.
9. Sawada Y. Angioleiomyoma of the nasal cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48:1100-1.



Doc. prim. dr. sc. Zlatko Matulić, dr. med.
(1937. – 2024.)

Doc. prim. dr. sc. Zlatko Matulić, istaknuti medicinski stručnjak i dugogodišnji voditelj Odjela za otorinolaringologiju Opće bolnice u Zadru, preminuo je u Zadru 23. studenoga 2024. god.

Rodio se 1937.god. na Molatu. Osnovnu i srednju školu, završio je u Zadru. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1963.god. Specijalizaciju iz otorinolaringologije završio je 1972.god. na Klinici za otorinolaringologiju Šalata KBC Zagreb. Specijalizaciju iz maksilofacijalne kirurgije završio je 1979.god., također u Zagrebu. Magistrirao je 1979.god. na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, a doktorirao na istom fakultetu 1983.god. Titulu primariusa stekao je 1984.god. Iste godine, postao je docent na Medicinskom fakultetu u Zagrebu na Katedri za maksilofacijalnu kirurgiju.

Čitav svoj radni vijek proveo je na Odjelu otorinolaringologije Opće bolnice u Zadru, gdje je od 1980. do 1998.god. obnašao dužnost Voditelja odjela. Po vokaciji intelektualac, široke naobrazbe, bio je i izrazito vješt i talentiran kirurg, osobito u onkološkoj kirurgiji glave i vrata u kojoj se bavio dijagnostikom i kirurškim liječenjem zloćudnih tumora, te plastično-rekonstruktivnom kirurgijom glave i vrata. Težio je stalnom napredovanju u ovoj zahtjevnoj medicinskoj disciplini. Uz to bavio se i estetskom kirurgijom glave i vrata, ali i svim drugim dijelovima otorinolaringologije i maksilofacijalne kirurgije. Bio je posvećen svome poslu i nije se ustručavao uhvatiti u koštac i s najvećim kirurškim izazovima.

Ovaj vrsni kirurg, uz praktični kirurški rad, bavio se i znanstvenim radom. Poznata je njegova metoda rekonstrukcije jezika nakon operacije zloćudnih tumora sternokleidomastoidnim mišićem i čeonim režnjem koju je objavio u prestižnom časopisu British Journal of Plastic Surgery 1978. god. Uz taj rad objavio je i druge radove, te sudjelovao na brojnim domaćim i međunarodnim kongresima. Niz godina bio je član Uredništva znanstvenog časopisa Medica Jadertina, a kasnije i član Savjeta časopisa.

Kao sveučilišni docent godinama je držao Katedru maksilofacijalne kirurgije na Medicinskom fakultetu u Splitu. Kao i u svemu što je radio, bio je entuzijast i u edukaciji studenata i brojnih mladih kolega, specijalizanata i specijalista otorinolaringologije i osobito specijalizanata maksilofacijalne kirurgije. Bio je mentor u brojnim diplomskim radovima studenata, ali i mentor na magisteriju te doktorskoj disertaciji. Godinama je bio suradni član Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.

Godine 1994. utemeljio je prvu privatnu polikliniku u zadarskoj županiji, Polikliniku Sanus. Kao i u svemu, tako i u privatnom radu, išao je ispred svoga vremena. Umirovljen je 2002.god., ali za njega nije bilo mirovanja. Od 2002.god postao je vlasnik poliklinike Sanus, te je u njoj radio do poznih godina svoga života.

Bilo je čast živjeti i raditi s ovim izuzetnim čovjekom, humanistom, intelektualcem i velikim liječnikom. Hvala mu na svemu i odajmo mu počast, kao jedinstvenoj osobi.

Počivao u miru.

Glavni i odgovorni urednik Medice Jadertine

Neven Skitarelić

Recenziji podliježu članci koji se prema općim standardima dijele u četiri kategorije:

- izvorni znanstveni članak (Sadrži dotada neobjavljene rezultate znanstvenog istraživanja. Članak mora sadržavati sve detalje nužne radi ponovljivosti opisanog rada.)
- prethodno priopćenje (Sadrži dotad neobjavljene preliminarne rezultate znanstvenog istraživanja koje je poželjno brzo objaviti.)
- pregledni članak (Sažet i kritičan pregled specifičnog istraživačkog područja sa svježim informacijama o trenutačnom stanju razvoja i usmjerenja.)
- stručni članak (Sažet i kritičan pregled odabrane teme, s usmjerenjima i kontroverzama u njoj. Mora biti razumljiv i nespecijalistima tog područja. Od znanstvenoga se razlikuje prvenstveno u tomu što ne donosi originalne rezultate autora istraživanja nego rabi već objavljene rezultate i koje usustavljuje i objašnjava.)

Kategoriju članka predlaže autor, a konačan sud donosi urednik na prijedlog recenzenata rada. Nekategorizirani radovi (recenzije, prikazi i slično) ne podliježu recenzentskom postupku, uredništvo ih prihvaća na temelju vlastitih uvida.

Recenzent je odgovoran za kritičku procjenu kvalitete rada koji je dobio na ocjenu.

Dužnost mu je iznijeti detaljne primjedbe i savjete o istraživanju i formulaciji rezultata kako bi autoru/ima pomogao pri poboljšanju njihova rada. Procjena rada uključuje ocjenu njegove izvornosti i važnosti, njegova metodološkog ustroja te valjanosti zaključaka izvedenih na temelju dobivenih rezultata.

Recenzent je dužan upozoriti uredništvo o mogućim poteškoćama koje bi ga spriječile u objektivnosti pri postupku recenziranja. Također je dužan s dobivenim člankom postupati kao s povjerljivim spisom, tj. ne pokazivati rad bilo kome drugom bez pristanka uredništva, ne koristiti rezultate iz rada koji im je poslan na recenziju za vlastita istraživanja prije objave rada.

Recenzent je dužan recenziju obaviti na vrijeme i zadržati akademsku razinu komunikacije pri pisanju recenzije.

Nakon pročitano rada, recenzent je dužan dati svoj sud o tome treba li rad objaviti, predložiti kategorizaciju ukoliko je recenzija pozitivna te iznijeti sud o tome treba li se u radu išta popraviti ili doraditi. Ocjena se treba kretati unutar sljedećih smjernica:

- DA – („Prihvaća se“) Bezuvjetno odobrenje za objavu rada.
- DA, POD UVJETOM DA – („Prihvaća se uz doradu“) Odobrenje predviđa izvjesne modifikacije/poboljšanja koja se trebaju izvršiti na radu
- NE, OSIM U SLUČAJU – („Ne prihvaća se“) Nužna temeljita revizija i rekonstrukcija rada.
- NE – („Ne prihvaća se“) Ne postoji niti minimum elemenata koji se mogu iskoristiti.

Recenzije su dvostruko slijepe, tj. recenzent neće znati ime autora niti će autor znati ime recenzenta.

Articles divided into four categories according to general standards are subject to reviews such as:

- Original scientific article (It contains previously unpublished results of scientific research. The article must contain all the details necessary for the reproducibility of the described work.)
- Previous announcement (It contains previously unpublished preliminary results of scientific research, desired to be published quickly)
- Review article (A concise and critical overview of a specific research area with fresh information on the current state of development and direction)
- Expert article (A concise and critical overview with guidelines and controversies in it. It must be understandable to non-specialists of the field. It differs from the scientific article primarily in that it does not bring the original results of the authors of the research, but uses already published results it systematizes and explains.)

The author suggests the article category, while the final judgement is made by the editor at the suggestion of the reviewer of the work. Non-categorized works (reviews, displays and similar) are not subject to review procedure, the editorial board accepts these based on their own insights.

The reviewer is responsible for critically evaluating the quality of the work received for evaluation. It is his duty to provide detailed remarks and advice on research and formulation of results in order to help the author/s in improving his/their work. The evaluation of the paper includes an assessment of its originality and importance, its methodological structure and the validity of the conclusions drawn based on the obtained results.

The reviewer is obliged to warn the editorial board on the possible difficulties that may prevent him in being objective in the review procedure. He is also obliged to treat the received article as a confidential file, i.e. not show the work to anyone without the approval of the editorial board, not use for his own research the work results sent for review prior to the work being published.

The reviewer is obliged to perform the review on time and retain the academic level of communication in writing his review.

Having read the paper, the reviewer is obliged to give his judgment on whether the paper should be published, suggest the categorization if the review is positive, and make a judgment on whether anything in the paper should be corrected or amended.

The evaluation should be within the following guidelines:

- YES – (“Accepted“) Unconditional approval for the publication of the paper.
- YES, UNDER THE CONDITION THAT – (“Accepted with amendments“) The approval foresees certain amendments/improvements that are to be performed in the work
- NO, EXCEPT IN THE CASE THAT – (“Not accepted“) A thorough revision and reconstruction of the work is necessary.
- NO – (“Not accepted“) There is not even a minimum of elements that can be used.

Reviews are double blind, i.e. the reviewer shall not know the name of the author nor shall the author know the name of the reviewer.

Časopis MEDICA JADERTINA objavljuje uvodnike, izvorne znanstvene i stručne radove, prethodna priopćenja, pregledne radove, izlaganja sa znanstvenih skupova i druge priloge iz područja temeljnih i kliničkih medicinskih znanosti. Rukopisi mogu biti napisani na hrvatskom ili na engleskom jeziku.

Uredništvo primljene radove upućuje na obveznu recenziju dvama recenzentima. Izneseni stavovi u radovima predstavljaju mišljenje autora, stoga je svaki autor odgovoran za etičku prihvatljivost svojega rada. Radovi objavljeni u časopisu zaštićeni su autorskim pravom. Tekst i slike iz ovog časopisa mogu se koristiti za osobnu i edukacijsku svrhu uz poštivanje autorskih prava autora i izdavača. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača, Opće bolnice Zadar. Svi radovi vlasništvo su izdavača časopisa.

Uredništvo radove ne mora objavljivati slijedom kojim pristižu. Tiskani radovi u časopisu, dostupni su u cijelosti na Portalu hrvatskih znanstvenih radova – HRČAK. Radove poslati naslovu na elektroničku adresu: opca-bolnica-zadar@zd.t-com.hr ili poštom na adresu: Uredništvo časopisa MEDICA JADERTINA, Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23000 Zadar, Hrvatska.

Priprema rada

Izvorni znanstveni i pregledni radovi ne smiju biti dulji od 3000 riječi (iznimno 4000 riječi). Preduge radove, osim onih naručenih, Uredništvo neće prihvatiti i vratiti će ih autorima.

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

Naslovna stranica

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

Sažetak (Summary)

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

Ključne riječi

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

Rad

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

Tablice i slike

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

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

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

Literatura

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

Literatura se citira:

a) Periodične publikacije

Članak u časopisu

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

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

Čupić V, Čupić N, Dražančić A i sur. Neuro-psihološki razvoj 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 (Suppl 1):41.

Novinski članak

Matić-Glažar Đ. Etičke dileme. *Novi list* 1985. Prosinac 13;11.

b) Knjige, monografije, zbornici, doktorski ili diplomski radovi

Iza navedenog citata navesti godinu tiska i brojeve stranica poglavlja u knjizi ili zborniku na kojima je naveden citat. Kod doktorskog, diplomskog ili sličnog rada, osim godine tiska treba napisati stranicu na kojoj je naveden citat.

Jedan autor knjige

Richter B. Medicinska parazitologija. 3. izd. Zagreb: Liber, 1982;112-3.

Urednik

Zergollern-Čupak Lj, ur. Humana genetika. Zagreb: Jumena, 1983;17-60.

Poglavlje u knjizi

Sunter V, Yigit O, Skitarelić N. Combined Open and Endoscopic Approach to the Paranasal Sinus. In: Cingi C, Bayar Muluk N. Ed. All Around the Nose. Berlin: Springer, 2019;629-633.

Zbornik radova

Alter M. The epidemiology of multiple sclerosis. An overview. In: Hartog Jager WA, Bruyn GM, Heijstee APJ, Ed. Proceedings of the 11th World Congress of Neurology. Amsterdam: Excerpta medica, 1978;330- 50.

Doktorski rad

Šimurina T. Model predviđanja povraćanja nakon opće anestezije pri laparoskopskim ginekološkim zahvatima [doktorski rad]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2011;98.

MEDICA JADERTINA journal releases editorials, original scientific and professional articles, earlier announcements, review articles, presentations from scientific meetings and other supplements from basic and clinical medical fields. The manuscripts can be written in the Croatian or English language. The Editorial Board of the paper submits a mandatory review to two reviewers. The stated articles in the papers represent the opinion of the author, therefore, each author is responsible for the ethical approval of his paper. The papers released in the journal are copyrighted. The text and illustrations from the journal can be used for personal and training purposes respecting the copyright of the author and publisher. Any other use is prohibited without the expressed written permission of the publisher, Zadar General Hospital. All papers are the property of the journal publisher.

The Editorial Board does not have to release the papers in the order of their arrival. The printed papers in the journal are available in full on the Portal of Croatian scientific papers – HRČAK. Papers are to be sent to the above at the electronic address: opca-bolnica-zadar@zd.t-com.hr or by post at the address: MEDICA JADERTINA Editorial Board, Zadar General Hospital, Bože Peričića 5, 23000 Zadar, Croatia.

Preparation of works

Original scientific and review papers may not exceed 3000 words (exceptionally 4000 words). The Editorial Board will not accept too long articles other than those ordered and will return them to the authors.

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

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

Cover page

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

Summary

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

Key words

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

Articles

When possible, the paper should be divided as follows: introduction, patients (material) and methods, results, discussion, conclusion, summary and the bibliography. The introduction is to state the purpose of the paper and reason for carrying out the research. The patients and methods chapter covers all the important research characteristics. It is necessary to state that the Ethics Committee has given its approval for the examination which has been performed in line with the ethical principles of the Helsinki Declaration. It is to be emphasized that the examinees gave their consent to participate in the examination as well as the submission of their patient's consent to publishing their data in the "Case Presentation". It is necessary to describe the used statistical methods as well as statistical program used for data processing. The significance of the results needs to be statistically substantiated. The measurement units must be expressed according to the SI system. The discussion should emphasize new and important knowledge arising from the research and compare theses with the results from the bibliography. The abbreviations can be used in the text only after the second mention of the entire word in the text. It is possible to use prominent words in italic font in exceptional cases. It is necessary to mark the places where the tables or illustrations are to be placed citing the parenthesis in the text – i.e. (Table 1). All supplements to the paper text are to be reduced to a reasonable number (six tables at most, illustrations/figures respectively).

Tables and figures

The tables should be prepared on a separate page in ordinal number and titles. The words in the tables must not be abbreviated. The titles and text contents of the tables must be in bilingual, in the Croatian and English language. Each table must have its ordinal number. The title and ordinal number are to be written above the table. Avoid the use of vertical lines in the table. Write the table legend under the table. Exceptionally, and at the request of the reviewer of the journal Editorial

Board, the authors will provide the data on which the graphs were made (.xls format). The titles of the figures (drawings, illustrations, figures) must be bilingual, in Croatian and English and marked in ordinal number. The titles and ordinal numbers are to be written under the figures, and placed on a separate page at the end of the document. The figures need to be sent separately in .jpeg, .png or .tiff format (min. resolution 300 dpi). The upper part of the figures needs to be marked, and, if necessary, the essential parts of the figure marked with an arrow. Permission from publishers/authors should be attached to the reproduced figures and tables from other sources. Photos of persons may only be published with the written permission of the person in the photograph. Otherwise, the person in the photo must be unrecognizable (eyes covered). The Editorial Board reserves the right to reject figures that do not meet the quality requirements.

Bibliography index

The bibliography consists only of papers mentioned in the text and in the order in which they appear in the text. The bibliography index must be written on a separate page. Separate quotes on the list are to be mentioned in the ordinal number under which they are found in the text, where they are marked in superscript. Use Index Medicus for journal titles.

The bibliography is quoted:

a) Periodical publications

Article in journal

Mention all the authors, if there are six or less, if seven or more, then mention the first three and add et al. in the English bibliography.

Soter Na Wasserman SJ, Austebn KF. Cold urticarial: release into the circulation of histamine and eosinophil chemostatic factor of anaphylaxis during cold challenge.

N Engl J Med. 1976;194:687-90.

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

Web article

Daszak P, Olival KJ, Li H. A strategy to prevent future epidemics similar to the 2019-n CoV outbreak. Bioasafety Health 2020 Accessible at the address: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.01.003> Date accessed: March 22, 2020

Mutual author

The Committee of Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended method for the

determination of gamma glutamyl transferase in blood. Scand J Clin Lab Invest 1967;36:119-25.

Unknown author

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

Without author

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

Journal Supplement

Poje G, Kovač Bilić L. Computer assisted endoscopic sinus and skull base surgery. Med Jad 2020;50 (Suppl 1):41.

News article

Matić-Glažar Đ. Etičke dileme. Novi list 1985. Dec 13;11.

b) books, monographs, proceedings, doctoral or graduate thesis

State the year of the print and the page numbers of the chapter in the book or proceedings citing the quote after the mentioned quote. In case of a doctoral, diploma or similar thesis, except for the year of printing, the page on which the citation is quoted should be written.

One book author

Richeter B. Medicinska parazitologija. 3. izd. Zagreb: Liber, 1982;112-3.

Editor

Zergollen-Čupak Lj, ed. Humanica genetica. Zagreb: Jumena, 1983;17-60.

Chapter in the book

Sunter V, Yigit O, Skitarelić N. Combined Open and Endoscopic Approach to the Paranasal Sinus. In: Cingi C, Bayar Muluk N. Ed. All Around the Nose. Berlin: Springer, 2019;629-633.

Proceedings

Alter M. Epidemiology of multiple sclerosis. An overview. In: Hartog Jager Wa, Bruyn GM, Heijstee APJ, Ed. Proceedings of the 11th World Congress of Neurology. Amsterdam: Excerpta medica, 1978;330-50.

Doctoral thesis

Šimurina T. Model predviđanja povraćanja nakon anestezije pri laparoskopskim ginekološkim zahvatima [dorski rad]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2011;98.

Medica Jadertina
Priznanje autorstva, Izjava o publikaciji,
Izjava o sukobu interesa i Ugovor o prijenosu autorskih
prava
Medica Jadertina objavit će Vaš rad ("Rad") pod naslovom:

Svi autori moraju značajno doprinijeti izradi rada. Svaki autor preuzima odgovornost za sadržaj rada. Urednici mogu tražiti od autora da obrazlože svoj doprinos radu, što može biti i objavljeno.

Autor za dopisivanje u ime svih autora prenosi na *Medicu Jadertinu* vlasništvo nad autorskim pravima rada i pravima vezanima uz rad, u svim oblicima i svim medijima. Navedeni autor jamči da je rad izvoran, da nije u razmatranju za objavljivanje u drugom časopisu i da nije prethodno objavljen. Također, autor za dopisivanje potvrđuje da su svi navedeni autori rada upoznati sa sadržajem rada, te su suglasni s objavljivanjem rada u obliku u kojem je upućen Uredništvu časopisa.

Autori su dužni navesti eventualni financijski ili bilo koji drugi sukob interesa, vezan uz navedeni rad, kao i eventualnu financijsku potporu radu.

Ovu izjavu potpisuje autor za dopisivanje.

Ime i prezime autora za dopisivanje

Potpis

Datum

Medica Jadertina
Acknowledgement of Authorship, Publication Statement,
Conflict of Interest Statement, and Transfer of Copyright Agreement

The Medica Jadertina will publish your article (“the Work”) entitled:

All persons designated as authors should qualify for authorship. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Editors may ask authors to describe what each one contributed; this information may be published.

The undersigned corresponding author, on behalf of all authors, transfers all copyright ownership in and relating to the Work, in all forms and media, to Medica Jadertina. The corresponding author warrants that the Work is original, that it is not under consideration by another journal, and has not been previously published. Also, the undersigned corresponding author confirms that all designated authors are familiar with the content of the work, and agree to publish the paper in the form in which it has been sent to the Editorial Board.

When authors submit the Work, whether an article or a letter, they are responsible for recognizing and disclosing financial and other conflicts of interest that might bias their work. They should acknowledge in the manuscript all financial support for the Work and other financial or personal connections to the Work.

This agreement must be signed by the corresponding author.

Corresponding author’s name & signature

Date

