

UDK 61(05)=862=20
GOD. 54/2024, 4

ISSN 0351-0093
Coden: MEJAD6

medica jadertina



Med Jadert God 54. Br. 4 Str. 243-324 Zadar 2024.

Nakladnik
Opća bolnica Zadar

Publisher
Zadar General Hospital

UDK 61(05)=862=20

ISSN 0351-0093

GOD. 54/2024, 4

Coden: MEJAD6

Med Jadert

God 54.

Br. 4

Str. 243-324

Zadar 2024.

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, Jure Pupić-Bakrač,
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,
Zlatko Matulić, 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

Vjeran Rapan, Dean Giroto, Domagoj Rapan, Vjekoslav Kolarević, Egon Biuk, Boris Žulj, Saša Rapan
OPEN VERTEBROPLASTY FOR TREATING THE METASTATIC COMPRESSION
FRACTURES OF THE VERTEBRAL BODY AND REDUCING PAIN SYNDROME247
*Vertebroplastika otvorenim pristupom u liječenju patoloških kompresivnih prijeloma kralježaka
uzrokovanih metastatskim tumorskim tvorbama i smanjenje bolnog sindroma*

Ivana Marčinko, Nina Brdar, Mirela Grgić
THE RELATIONSHIP BETWEEN EUDAIMONIA AND MENTAL HEALTH.....255
Odnos između eudemonije i mentalnog zdravlja

Marija Valovičić Krečak, Ivan Krečak, Tatjana Šimurina
UTJECAJ INICIJALNOG LIJEČENJA NA PONOVNE HOSPITALIZACIJE BOLESNIKA
S AKUTNOM UPALOM ŽUČNJAKA U OPĆOJ BOLNICI ŠIBENSKO-KNINSKE ŽUPANIJE263
*The influence of initial treatment on hospital readmission rates in patients with acute cholecystitis
in the General Hospital of Šibenik-Knin County*

Marija Ferić, Štefica Mikšić, Marija Barišić, Željko Mudri
PREVALENCE OF MODIFIABLE CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN THE POPULATION
OF RURAL LOCALITY OF LEVANJSKAVAROŠ: CROSS-SECTIONAL STUDY273
*Zastupljenost promjenjivih čimbenika kardiovaskularnog rizika u stanovnika ruralnog lokaliteta
Levanjska Varoš: presječna studija*

PREGLEDNI ČLANCI

Reviews

Jelena Marunica Karšaj, Frane Grubišić, Simeon Grazio
PRINCIPI LIJEČENJA MEKOTKIVNIH OZLJEDA MIŠIĆNO-KOŠTANOGA SUSTAVA
PREMA REHABILITACIJSKIM AKRONIMIMA283
The principles of rehabilitation acronyms for the treatment of the musculoskeletal soft tissue injuries

STRUČNI ČLANCI

Professional papers

Iva Bašić, Siniša Stevanović
ANALIZA DISFONIČNIH GLASOVA U KLINIČKOM RADU291
Analysis of dysphonic voices in clinical practice

Filip Miletić, Bojan Fanfani, Andrej Prus, Zoran Jurjević, Vladimir Bauer RESPIRATORNA INSUFICIJENCIJA UZROKOVANA SPINDLE-CELL LIPOMOM HIPOFARINKSA – PRIKAZ BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE	299
<i>Respiratory insufficiency caused by spindle-cell lipoma of the hypopharynx – case report and literature review</i>	
Ivo Dilber, Milica Komšo, Julija Šerić, Petar Mijić, Mirisa Tokić, Blanka Vinceljek, Josipa Kokeza SUMNJA NA HIPOFIZITIS IZAZVAN KOMBINIRANOM TERAPIJOM IPILIMUMABOM I NIVOLUMABOM U LIJEČENJU UZNAPREDOVALOG KARCINOMA BUBREGA – PRIKAZ BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE.....	305
<i>Suspicion of hypophysitis induced by ipilimumab and nivolumab combination therapy for advanced renal cell carcinoma – Case report and literature review</i>	
Iva Škifić, Anja Stadnik, Ivan Vidić, Tomislav Sorić, Karolina Krstanac, Valerija Miličić SVJETLOSTANIČNI PAPILARNI TUMOR BUBREŽNIH STANICA: PRIKAZ BOLESNIKA	311
<i>Clear cell papillary renal cell tumor: a case report</i>	
UPUTE AUTORIMA	317
<i>Instructions for authors</i>	

Open vertebroplasty for treating the metastatic compression fractures of the vertebral body and reducing pain syndrome

Vertebroplastika otvorenim pristupom u liječenju patoloških kompresijskih prijeloma kralježaka uzrokovanih metastatskim tumorskim tvorbama i smanjenje bolnog sindroma

Vjeran Rapan¹, Dean Giroto², Domagoj Rapan¹, Vjekoslav Kolarević³,
Egon Biuk¹, Boris Žulj³, Saša Rapan¹

¹Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia

²University of Rijeka, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Rijeka, Croatia

³Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics, Osijek, Croatia

Summary

Objectives: The aim of this study was to examine the efficacy of the operative procedure, open vertebroplasty, by comparing and evaluating the clinical results before and after open vertebroplasty in the treatment of vertebral fractures with spinal canal compression. Success of the surgery is defined by increased or reduced pain intensity before and after the treatment, as assessed using the Visual Analogue Scale (VAS).

Participants and methods: Data for the patients treated for vertebral fractures with open vertebroplasty were retrospectively collected at the Institute for Orthopaedics of the Clinical Hospital Centre Osijek. The analyzed data included: gender, duration of the illness, the intensity of pain before and after the treatment (using the VAS), neurological status, radiological changes of the treated vertebral segment, before and after the treatment, grade of vertebral fracture, and extracorporeal cement leakage from the vertebra body to the surrounding tissue during the procedure.

Results: The study included 23 patients, of whom 13 were females and ten were males. The difference in pain before and after the surgery was statistically significant. All the patients complained of pain before the surgery, and the pain intensity median was 8 (interquartile range 7, 5 to 9). However, after the surgery, pain intensity decreased in all the patients, and the pain intensity median was 2.5 (interquartile range 2 to 3).

Conclusion: Improvement in clinical results of the treatment of vertebral metastatic fractures with spinal stenosis with open vertebroplasty proves to be significant.

Keywords: vertebroplasty, spinal fracture, compression fracture, metastasis, pain

Sažetak

Cilj istraživanja: Cilj rada je ispitati uspješnost operacijske metode vertebroplastike otvorenim pristupom u liječenju patološkog prijeloma trupa kralješka s kompresijom spinalnog kanala usporedbom kliničke slike prije operacijskog zahvata i nakon njega. Uspješnost je definirana smanjenjem ili povećanjem intenziteta boli pomoću VAS skale (vizualno-analogni skala)¹ prije i nakon operacijske procedure.

Ispitanici i metode: Iz medicinske dokumentacije Zavoda za ortopediju KBC-a Osijek retrospektivno su prikupljeni podaci o bolesnicima koji su liječeni vertebroplastikom otvorenim pristupom radi patološkog prijeloma kralješka. Analizirani podaci su: spol, duljina trajanja tegoba, razina bolova prije i nakon operacije (VAS-skalom), neurološki status, te radiološke promjene na operiranom segmentu prije i nakon

zahvata, naročito stupanj prijeloma, te postojanje ekstrakorporalnog istjecanja cementa tijekom zahvata.

Rezultati: U istraživanje je bilo uključeno 23 bolesnika, od kojih 13 žena i 10 muškaraca. Uočeno je da su statistički značajne razlike u bolovima prije i nakon obavljenog zahvata vertebroplastike otvorenim pristupom, te da idu u prilog uspješnosti operativnog zahvata. Svi bolesnici su osjećali bolove prije operacije, medijana 8 (interkvartilnog raspona 7,5 do 9), dok je prisutnost boli značajno smanjena nakon operacije kod svih bolesnika, medijana 2,5 (interkvartilnog raspona od 2 do 3)

Zaključak: Statistički je značajan napredak u kliničkoj slici pri liječenju prijeloma kralješka uslijed metastaze sa spinalnom stenozom metodom otvorene vertebroplastike.

Ključne riječi: vertebroplastika, fraktura kralježnice, kompresivna fraktura, metastaze, bol

Introduction

The most common site of metastasis in men and second most common in women, after the liver, is the bone, and about two-thirds of all bone metastases are in the spine.¹ Thus, as many as 10% of all patients with malignant tumours suffer from spinal metastases in some stage of their disease.² About 12.6% of these patients suffer from pathological vertebral compressive fractures, and 9.6% have spinal cord compression due to metastasis.³ Apart from the pain, this condition is usually associated with some form of neurological deficit.

Open vertebroplasty is a technique where decompressive laminectomy is combined with vertebroplasty. Decompressive laminectomy is required when there is central or lateral recess stenosis due to fractures. The removal of these elements, which make up the posterior tension band, causes loading transfer to the anterior column, which is already compromised from the fracture. This can lead to increased pain, destabilization, or even progression of fractures. In these cases, vertebroplasty secures stabilization and shows benefits in pain relief. Other patients who require this technique are patients with burst pathological fractures. Patients who are not ideal surgical candidates for open reduction, fusion, and instrumentation because of their age, poor bone quality, and other major comorbidities may be good candidates for less extensive surgery such as a combined decompressive laminectomy and vertebroplasty.⁴

This study presents the results of research conducted on patients with vertebral body fractures with osteolysis and spinal cord compression treated with open vertebroplasty (OV), consisting of laminectomy and application of bone cement into the vertebral body.

Methods

In this study, the subjects are patients treated by surgical technique - open vertebroplasty at the Department of Orthopedics and Traumatology of

Clinical Hospital Centre (KBC) Osijek in the past five years with the diagnosis of apathological fracture of the vertebral body due to the metastatic process with compression of the spinal canal. The Ethics Committee of Osijek University Hospital Center gave acceptance for conducting this research. All 23 patients gave their signed consent for collecting data.

For research purposes, we collected data from the history of patients suffering from compressive fracture of the vertebral body which underwent open vertebroplasty at the Department of Orthopedics and Traumatology of KBC Osijek in the past five years. Using available medical records, we analyzed general data about the sex and duration of the disease, pain level before and after surgery (VAS-scale), neurological status, and radiological changes in the operative segment before and after the surgery, especially the degree of fracture and the existence extracorporeal leakage of cement during the procedure.

The visual-analogue scale (VAS) is the most used scale for measuring pain intensity. The patients were asked to mark on a 10-centimeter-long line the place corresponding to the intensity of their pain, after which the VAS score on the back side of the millimeter scale was read. Zero (0) means without pain, and ten (10) is the most intensive (unbearable) pain.

Open vertebroplasty surgical technique was performed on all patients.

The procedure was performed in general anaesthesia. After preoperative antiseptic skin preparation and covering the surgical area, the lesion level was determined using a diascopy. Typically, the procedure of laminectomy is performed first, decompressing the spinal canal, and then, under the control of the eye, the vertebroplasty needle is inserted into the fractured vertebral body. When the needle position is satisfactory, a thin vertebral biopsy needle contained in the vertebroplasty set is applied to the vertebral body through the first inserted needle. The obtained material is sent to PHD test. After that, bone cement of appropriate viscosity is applied to the vertebral bone. It is very important to control the procedure by diascopy to prevent cement leakage.

Cement is applied until we are satisfied with its position in the last quarter of the vertebral body in latero-lateral LL projection or if there is any epidural, venous, or intradermal cement extravasation. With about 15% of the vertebral body filling (1 to 3.5 ml), the optimal stiffness of the fractured vertebrae is achieved. Patients stay in bed for at least an hour, and 24 hours after the procedure, they are discharged to home.

Statistics

Categorical data are represented by absolute and relative frequencies. The normality of the data distribution of numeric variables was performed using the Kolmogorov-Smirnov test to establish how observed variables are distributed in research. Based on this, it was decided whether parametric or non-parametric were to be applied. Normality testing was performed for observed variables (factors) in research.

Differences between numeric variables of two dependent groups that do not follow normal distribution were tested using the Wilcoxon test. All P values are two-sided. The level of significance is set at P = 0.05 (31). Statistical analysis was performed by MedCalc Statistical Software, version 17.8.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Results

The analyzed data for the preoperative and postoperative VAS scale of patients, based on the Kolmogorov-Smirnov test, show the distributed

significance for preoperative 0.006 and for postoperative patients 0.01 (Table 1). Since the significance level is not higher than 0.05 for all observed variables, it can be concluded that the normality of distribution has not been established, and the analysis was conducted through non-parametric tests.

Table 1 Normality of distribution testing
Tablica 1. Testiranje normalnosti distribucije

	Kolmogorov-Smirnov test ^a		
	Statistic	Df	P-value
VAS (preoperative/prijeoperacijski)	0.218	23	0.006
VAS (3 months after/nakon 3mj)	0.209	23	0.010

a. Lilliefors Significance Correction

The study included 23 patients treated with the open vertebroplasty method for spinal canal stenosis caused by compressive fracture of the vertebral body. Metastatic changes caused fractures in 20 of 23 subjects. Regarding gender, women were prevalent, 13/23, compared to 10/23 males. The median age of the subjects was 61 years (interquartile range 54 to 74 years), ranging from 39 to 81 years.

Metastasis spine changes were common in 7 of 23 subjects with primary breast cancer and in 4 of 23 subjects with myeloma. Osteoporosis is the cause of fracture in 3 of 23 subjects (Figure 1).

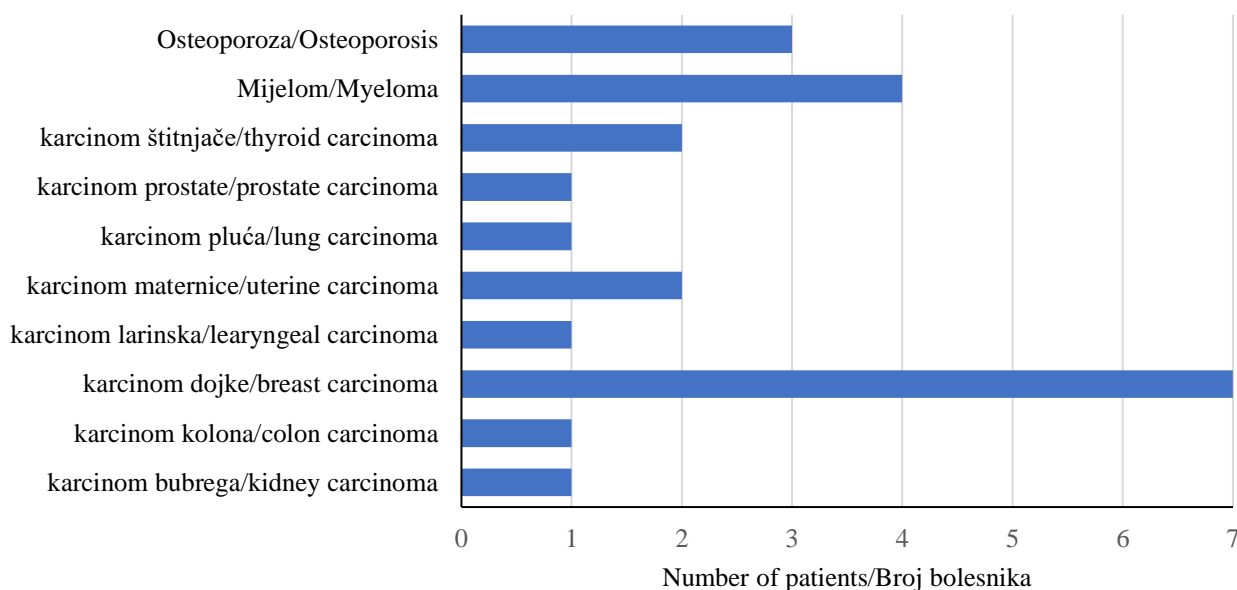


Figure 1 Distribution of subjects according to the cause of the vertebral fracture
Slika 1. Distribucija bolesnika obzirom na uzrok metastatske frakture kralješka

The diagnostic method of choice for fractures caused by metastases was magnetic resonance imaging (MR). MR was the diagnostic method of choice for fractures caused by metastases in 15 of 20 cases, and computerized tomography (CT) was performed in 5 of 20 subjects.

Vertebral fracture was most common in 13 of 20 subjects in the thoracic spine (Th7 to Th12 vertebra) and 7 of 20 subjects in the lumbar segment (L1, L2, and L3 vertebra). Only one subject had combined L2 and L3 fractures. Th9 fracture was most common in the thoracic region in 4 of 13 subjects (Figure 2).

No extracorporeal leakage of cement or any other cement-related complication was noted during the procedures.

In terms of neurological findings before surgery, 4 of 20 subjects had paraparesis with incontinence, 1 of 20 subjects had just paraparesis, and 4 of 20 subjects had paraparesis and incontinence postoperatively.

The median surgery duration was 60 minutes (interquartile range from 55 to 64 minutes), ranging from 45 to 70 minutes.

The pain intensity was assessed by the VAS scale. The postoperative pain intensity was significantly lower than before surgery (median difference -5.5, 95% confidence difference range from -6.0 to -5; Wilcoxon test, $P < 0,001$) (Table 2).

Table 2. The pre-operative and post-operative pain intensity (n=20)
 Tablica 2. Prijeoperacijski i poslijeoperacijski intezitet boli (n=20)

Pain scale (VAS scale) <i>Skala boli</i>	Median (interquartile range <i>/interkvartilni raspon</i>)	Difference/Razlika (Hodges – Lehmann)	95% confidence interval <i>povjerenje</i>		P^*
			From/Od	To/Do	
Prijeoperacijski/ Pre-surgery	8 (7.5 to 9)	-5.5	-6.0	-5.0	< 0.001
Poslijeoperacijski/ Post-surgery	2.5 (2 to 3)				

*Wilcoxon test

Discussion

Osteolytic metastatic spinal lesions are usually secondary because of primary malignancy of other organ systems. Our patients most often have been treated for malignant breast, plasmacytoma, thyroid, and uterine diseases, unlike some other authors who recorded the highest incidence of colon, liver, and prostate malignancy in Asians, while in the Westerners, in addition to malignant breast, prostate and melanoma malignancy, also.⁵ Osteolytic metastatic lesions of the vertebral body, perse, are not rare and could cause serious neurovascular complications.

Conservative methods of treatment include

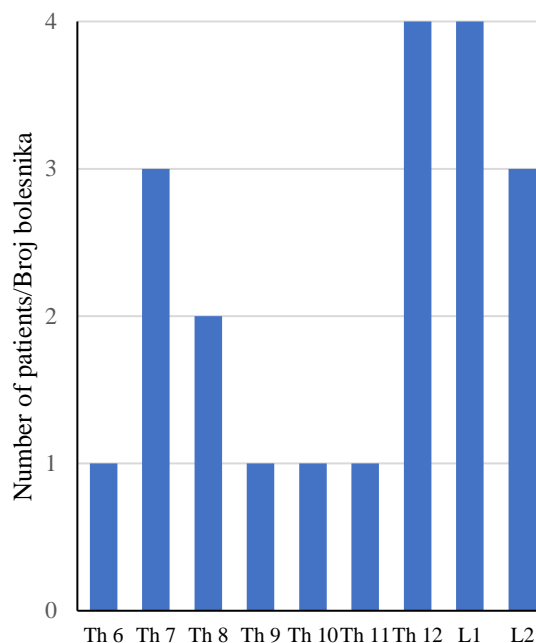


Figure 2 Distribution of subjects according to the location of the fracture

Slika 2. Distribucija bolesnika obzirom na lokalizaciju metastatske frakture kralješka
 *Th-thoracal vertebra, L-lumbar vertebra

radiotherapy and chemotherapy. Bisphosphonates, as well as *denosumab*, are also promising a lot in reducing pain due to bone metastasis, bone destruction, and tumor growth. In addition to radiotherapy, chemotherapy, and open surgical treatment (mainly for spinal decompression and stabilization), vertebroplasty and kyphoplasty are also used as minimally invasive methods (to reduce pain and improve mobility). Immobilization with orthoses and analgesic therapy is an option⁶ in patients with poor overall condition and contraindications for surgical treatment.

Percutaneous vertebroplasty (PVP) is the most acceptable of all methods for surgical treatment of osteolytic metastatic spinal fractures due to its minimal invasiveness and its effectiveness in

reducing pain, improving the quality of life, and achieving good bone strength and stabilization of the spine.^{7,8} Open vertebroplasty offers a safer option for treating destructive vertebral lesions. This procedure, although requiring general anaesthesia and open application of cement, is less invasive compared to fusion procedures requiring less time for surgery, less blood loss, and at the same time being much safer than PVP and significantly cheaper. The lower risk of complications in open vertebroplasty is associated with the immediate visualization and mobilization of neurovascular structures. The technique itself is not very complicated and consists of a combination of laminectomy and vertebroplasty under the control of the eye, making it easier to inject cement into the vertebral body and to control the possible extravasation of the cement into the spinal canal.⁹

Studies to date have shown that PVP on the pathological vertebral spine provides quick relief of pain in up to 80% of patients and spine stability in about 87% of patients, thereby improving the quality of life.¹⁰ Some studies have shown exceptional safety and efficacy using this method in the neck segment.¹¹⁻¹⁵ The posterior decompression with the addition of kyphoplasty, known as OKP, is recognized as a surgery convenient for pain reduction, neurological improvement, and spine stability. Hsiang (2003) was the first who, in 2003, treated osteoporotic fractures with compression of the spinal canal in 22 patients by this method.¹⁶ Fuentes et al. (2009) reported recently on the use of OKP in a series of 18 patients with severe osteoporotic compression-related fractures associated with neurological disorders, all of which achieved significant pain reduction and neurological progress.¹⁷ Furthermore, Marco et al. (2010) used OKP with calcium phosphate instead of PMMA to treat 38 relatively young and healthy patients suffering from unstable fractures with or without neurological deficits. They showed that this method reconstructed and stabilized the anterior column, restored the spine's height, indirectly and directly decompressed the spinal cord, reduced the deformation of the trunk, and stabilized the posterior column through a posterior approach.¹⁸ Weitao and associates (2012) used open vertebroplasty (OVP) for treating 18 cases with metastatic lesions of the vertebral body which experienced excellent neurological recovery with a significant reduction in pain intensity, except in one case where cement leakage occurred in the lung vein due to the use of low viscous cement.¹⁹ According to our knowledge, no study has evaluated the clinical outcome for patients with myeloma and neurological deficits treated with OKP.

With the development of minimally invasive

surgery methods, vertebral augmentation has been widely used for painful pathological vertebral fractures caused by myeloma. Yang and colleagues (2012) reported that vertebroplasty, in combination with chemotherapy in treating multiple myeloma-related spine fractures, has shown a significant improvement in pain relief²⁰, where Štalo's study (2017) fits in researching vertebroplasty in myeloma patients.²¹ Kyphoplasty, as a modified version of vertebroplasty, included inflation of the balloon inside the collapsed vertebrae to create the cavity and allow the PMMA discharge into it under reduced pressure, thus reducing the possibility of cement leakage. The report of Zou et al. (2010) included 21 myeloma patients with compression vertebral fracture who underwent 43 kyphoplasty procedures that provided significant and sustained pain reduction, resulting in significant functional improvement for multiple myeloma patients.²² The impact of PMMA on the tumor tissue and stabilization of the fracture and pain reduction includes stabilization of the spine microfracture and bone structure improvement, monomeric cytotoxicity and thermal effect on the tumor cell and nerve endings, as well as obstruction of the tumor vascularization application by cement application.²³

In our work, involving 23 patients, with an average age of 61 years, pain reduction from preoperative 8-point pain scores per VAS scale was reduced to 2.5 points immediately after surgery. The effect lasted until the last monitoring without the use of additional analgesics.

Similar results are reported by Jun Pan et al. (2013), with a reduction in pain from 8 to 2 per VAS scale using open kyphoplasty²⁴ while Fuentes, Boszczyk, Weitao, and Floeth recorded similar results to ours.^{14,17,19,25}

Most authors report that the duration of decompression with augmentation by PMMA lasted from 10 to 90 minutes, depending on the number of affected segments. This also matches our study, where the average duration of the surgery was 60 minutes (45-70 minutes). No post-surgery blood transfusion has been recorded. Although some authors state improvement of neurological function in patients after open vertebroplasty or kyphoplasty, we did not notice this in our research. Still, there was no deterioration of the neurological status after the procedure.

It has been shown that both vertebroplasty and kyphoplasty significantly reduce pain due to spinal collapse caused by myeloma and metastases, but have the same complication, i.e. cement leakage into the spinal canal, neural foramina, or pulmonary vein system. Moreover, the incidence of cement

extravasation during vertebroplasty of fractures associated with metastasis is much higher than that associated with osteoporotic fractures due to bone osteolysis.²⁴ Lee and associates (2009) used a meta-analysis. They reported that the rate of symptomatic leakage is 10% cement in metastatic disease or myeloma and only 1% in osteoporotic collapse. Some other authors noticed leakage in treating fractures in plasmacytoma in more than 30% of cases.²⁶ Furthermore, leakage in vertebroplasty is much more frequent, primarily due to the application pressure being significantly higher. Likewise, using high-viscosity cement, the leakage rate is reduced considerably in vertebroplasty and almost identical tokyphoplasty.²⁷

Unlike the percutaneous method, where the cement leakage control is significantly smaller, in the open method, no single cement leak was recorded in the open method. Other authors describe similar results, where the cement leakage control is significantly smaller, no single cement leak was recorded in the open method.

Other authors describe similar results. Weitaio describes one case of leakage into pulmonary veins, and Fuentes reported two intradiscal leakages.^{17,19}

Conclusion

Despite the small number of subjects in our research, we can say that open vertebroplasty is a highly effective minimally invasive procedure for treatment. Open vertebroplasty is a highly effective minimally invasive procedure for treating spinal vertebral body fractures due to myeloma or spinal metastatic diseases with associated spinal stenosis. It allows simultaneous spinal cord and nerve decompression and stabilization of the spine.

Although the small studies published so far suggest that it allows for excellent clinical results in relieving pain and recovering neuronal function with less blood loss, shorter working time, and fewer complications than some other open operating procedures.

References

1. Begum R, Anwar MH. Validity and reliability of visual analogue Scale (VAS) for pain measurement. *J Med Case Rep Rev* 2019; 2:11.
2. Riihimäki M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Clinical landscape of cancer metastases. *Cancer Med* 2018 ;7:5534-5542.
3. Van den Brande R, Cornips EM, Peeters M, Ost P, Billiet C, Van de Kelft E. Epidemiology of spinal metastases, metastatic epidural spinal cord compression and pathologic vertebral compression

- fractures in patients with solid tumors: A systematic review. *J Bone Oncol* 2022;35:100446.
4. Rapan S, Jovanovic S, Gulan G, Boschi V. *Vertebroplastika. Med Flum* 2011;47: 29-36.
5. Wright E, Ricciardi F, Arts M et al. Metastatic Spine Tumor Epidemiology: Comparison of Trends in Surgery Across Two Decades and Three Continents. *World Neurosurg* 2018;114:e809-e817.
6. Gu YF, Li YD, Wu CG, Sun ZK, He CJ. Safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty and interventional tumor removal for metastatic spinal tumors and malignant vertebral compression fractures. *AJR Am J Roentgenol* 2014 ;202:W298-305.
7. Pilitsis JG, Rengachary SS. The role of vertebroplasty in metastatic spinal disease. *Neurosurg Focus* 2001;11:e9.
8. Chew C, Craig L, Edwards R, Moss J, O'Dwyer PJ. Safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty in malignancy: a systematic review. *Clin Radiol* 2011 ;66:63-72.
9. Wang B, Han SB, Jiang L et al. Intraoperative vertebroplasty during surgical decompression and instrumentation for aggressive vertebral hemangiomas: a retrospective study of 39 patients and review of the literature. *Spine J* 2018 ;18:1128-1135.
10. Rapan S, Batrnek J, Rapan V, Biuk E, Rapan D. Quality of Life in Patients Following Vertebroplasty. *Open Access Maced J Med Sci* 2017;5:42-47.
11. De la Garza-Ramos R, Benvenuti-Regato M, Caro-Orsorio E. Vertebroplasty and kyphoplasty for cervical spine metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Spine Surg* 2016;10:7.
12. Shetty SR, Ganigi PM, Mandanna BK. Open C2 Vertebroplasty: Case Report, Technique, and Review of Literature. *Asian J Neurosurg* 2017;12:710-714.
13. Dorman JK. Vertebroplasty of the C2 vertebral body and dens using an anterior cervical approach: technical case report. *Neurosurgery* 2010;67:E1143-6.
14. Floeth FW, Herdmann J, Rhee S et al. Open microsurgical tumor excitation and vertebroplasty for metastatic destruction of the second cervical vertebra-outcome in seven cases. *Spine J* 2014;14:3030-7.
15. Guerre P, Kröber M. Open dorsal vertebroplasty of the axis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011;131:591-6.
16. Hsiang J. An unconventional indication for open kyphoplasty. *Spine J* 2003;3:520-3.
17. Fuentes S, Blondel B, Metellus P, Adetchessi T, Gaudart J, Dufour H. Open kyphoplasty for management of severe osteoporotic spinal fractures. *Neurosurgery* 2009;64(5 Suppl 2):350-4; discussion 354-5.
18. Marco RAW, Meyer BC, Kushwaha VP. Thoracolumbar burst fractures treated with posterior decompression and pedicle screw instrumentation supplemented with balloon-assisted vertebroplasty and calcium phosphate reconstruction. *Surgical technique. J Bone Joint Surg Am* 2010;92 Suppl 1 Pt 1:67-76.
19. Weitaio Y, Qiqing C, Songtao G, Jiaqiang W. Open vertebroplasty in the treatment of spinal metastatic disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:307-12.

20. Yang Z, Tan J, Xu Y et al. Treatment of MM-associated spinal fracture with percutaneous vertebroplasty (PVP) and chemotherapy. *Eur Spine J* 2012 ;21:912-9.
21. Šutalo M. Vertebroplastika u liječenju prijeloma kralješka kod plasmocitoma. Diplomski rad. Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku. Osijek 2017.
22. Zou J, Mei X, Gan M, Yang H. Kyphoplasty for spinal fractures from multiple myeloma. *J Surg Oncol* 2010 ;102:43-7.
23. Urrutia J, Bono CM, Mery P, Rojas C. Early histologic changes following polymethylmethacrylate injection (vertebroplasty) in rabbit lumbar vertebrae. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33:877-82.
24. Pan J, Qian ZL, Sun ZY, Yang HL. Open kyphoplasty in the treatment of a painful vertebral lytic lesion with spinal cord compression caused by multiple myeloma: A case report. *Oncol Lett* 2013;5:1621-1624.
25. Boszczyk B. Volume matters: a review of procedural details of two randomized controlled vertebroplasty trials of 2009. *Eur Spine J* 2010;19:1837-40.
26. Lee MJ, Dumonski M, Cahill P, Stanley T, Park D, Singh K. Percutaneous treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of complications. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34:1228-32.
27. Rapan S, Krnić K, Rapan V, Kolarević V. Application of high viscosity bone cement in vertebroplasty for treatment of painful vertebral body fracture. *Med Glas (Zenica)*. 2016;13:148-53.

The Relationship between Eudaimonia and Mental Health

Odnos između eudemonije i mentalnog zdravlja

Ivana Marčinko¹, Nina Brdar², Mirela Grgić³

¹University of J.J.Strossmayer, Faculty of humanities and social studies, Department of psychology, Osijek, Croatia

²Dr. Spiranovic Institution for health care for occupational and sports medicine, Osijek, Croatia

³Private specialist psychiatric office, Osijek, Croatia

Summary

Objectives: This study explores the role of eudaimonia in general mental health and its components, positive and negative mental health. **Subjects and Methods:** A total of 318 undergraduate students, of which 201 (63.2%) were females, participated in this study. Questionnaires were used to measure eudaimonia and various facets of mental health. Descriptive statistics, correlation, and hierarchical regression analyses were used to analyze the data. **Results:** Regression analyses demonstrated that after controlling for the effects of sociodemographic variables, higher eudaimonia contributes to greater general mental health ($R^2=.09$, $p<.001$) and more pronounced positive mental health functioning ($\beta=.09$, $p<.0001$) while it decreases the presence of negative mental health ($R^2=-.08$, $p<.05$). **Conclusions:** The results support the notion that being intentional in life and giving purpose to everyday pursuits is associated with mental health. Component-level analyses indicate that eudaimonia shapes general mental health by being linked to increased positive mental health and decreased mental health problems.

Keywords: eudaimonia, general mental health, positive mental health, negative mental health

Sažetak

Cilj: U ovom se istraživanju ispitala uloga eudemonije u općem mentalnom zdravlju, kao i njegovim komponentama, pozitivnom i negativnom mentalnom zdravlju. **Ispitanici i metode:** Ukupno 318 studenata prijediplomskih studija, od kojih 201 (63,2%) žena sudjelovali su u istraživanju. Eudemonija i različiti aspekti mentalnog zdravlja ispitani su primjenom upitnika. Za analizu podataka korištene su deskriptivna statistika, korelacije i hijerarhijske regresijske analize. **Rezultati:** Regresijske analize pokazale su da nakon kontrole efekata sociodemografskih varijabli, viša razina eudemonije doprinosi boljem općem mentalnom zdravlju ($R^2=.09$, $p<.001$) na način da je povezana s izraženijim pozitivnim mentalnim zdravljem ($\beta=.09$, $p<.0001$) i manje prisutnim negativnim mentalnim zdravljem ($R^2=-.08$, $p<.05$). **Zaključak:** Rezultati podupiru mišljenje da je namjernost u životu i davanje svrhe svakodnevnim aktivnostima povezano s mentalnim zdravljem. Analize na razini komponenti pokazuju da eudemonija oblikuje opće mentalno zdravlje povezujući se s poboljšanim pozitivnim mentalnim zdravljem i s manje mentalnih tegoba.

Ključne riječi: eudemonija, opće mentalno zdravlje, pozitivno mentalno zdravlje, negativno mentalno zdravlje

Introduction

Recent decades have been marked by the positive psychology movement and the importance of scientific research on well-being. Throughout the

past, well-being has been investigated in two different ways, as eudaimonia, a type of well-being which arises from fulfillment of one's potential to achieve higher goals, or hedonia, a well-being type which arises from achieving pleasure and comfort.¹

Correspondence author/Autor za dopisivanje: doc.dr.sc. Ivana Marčinko, Department of psychology, Faculty of humanities and social studies in Osijek, L. Jagera 9, 31000 Osijek. E-mail: imarcinko@ffos.hr

Primljeno/Received 2024-09-19; Ispravljeno/Revised 2024-06-12; Prihvaćeno/Accepted 2024-06-28

Although different, both types of well-being have been shown to contribute to physical health; from greater immunological and neuroendocrinological processes over lower mortality rates to fewer reported symptoms of illness.^{2,3}

Considering the number of studies which evidenced the positive effects of well-being on physical health, the findings on the relationship between well-being and mental health seem unclear. Contrary to popular belief, research suggests that well-being does not seem to guarantee mental health and vice versa. For example, Bergsma and Veenhoven⁴ found out that well-being levels reported by people living with mental disorders are comparable to groups having no mental disorders. People diagnosed with substance abuse report having well-being levels as those without any disorder⁵ while 80% of people with anxiety disorder diagnosis and no comorbidities have a sense of well-being frequently as those with no mental illness.⁴

In addition, less is known about the contribution of eudaimonic well-being to mental health although its effects on physical health have been investigated largely. What is known so far is that after controlling for the relevant variables, the self-reports of meaning i.e. eudaimonia, are associated with global positive affect.⁶ The relationship between meaning in life and distress has also been established in research with cancer patients⁷ while the absence of eudaimonia represents a risk factor for depression.⁸ Wood and Joseph's⁹ longitudinal study on the association between eudaimonia and depression revealed that after accounting for the effects of personality, and demographic and medical variables, low eudaimonia predicted depression 10 years later.

Some insight into the role of eudaimonia on mental health can be made indirectly through research that assessed the effectiveness of therapeutic interventions built on the eudaimonic conceptualizations of life on symptoms of deteriorated mental health functioning. Mindfulness-based cognitive therapy, as one of those approaches, is effective in reducing depressive, anxiety, and somatic symptoms while improving the quality of life.¹⁰ Besides, this approach reduces the risk of relapse by 40 to 50 % for those who experienced three or more episodes of depression.¹¹ Similarly, community programs with eudaimonic interventions for older adults showed success with decreased psychological distress¹² while 10% of adults included with a diagnosis of depression showed flourishing 10 years after¹³ also showing the sustainability of these programs.

Despite the attempts made in the past regarding

the effects of eudaimonia on mental health, the literature falls short on research examining this association. Therefore, this research aims to look into the role of eudaimonia in mental health. Some argue that the attempts to test eudaimonia's predictive power on mental health should not include measures of mental illness only, but positive mental health measures as well¹⁴ thus, mental health will be examined taking into account general mental health status along with its two dimensions, positive mental health, and negative mental health. The hypothesis to be tested is that eudaimonia predicts greater general mental health through its association with greater positive mental health and a lower degree of negative mental health problems.

Subjects and methods

Ethics statement

This study complies with the Declaration of Helsinki and was performed according to the approval of the Ethics Committee of the Faculty of Humanities and Social Sciences, University of J. J. Strossmayer in Osijek, Croatia (Reference Number: 2158-83-02-23-2, CLASS: 034-04/23-04/379). All the participants were given verbal and written information about the study and gave their consent to participate along with their data to be used for research purposes.

Subjects

In total 318 randomly selected students from the three faculties of the University of J. J. Strossmayer in Osijek took part in the study, of which 117 (36.8%) were male and 201 (63.2%) were female. The sample consisted of students from the Faculty of Law (30,2%), Faculty of Agriculture (32,6%), and Faculty of Economics (37,2%). The majority of subjects were students in the secondary year of undergraduate courses (67,4%) while fewer students were in the first year of undergraduate courses (32,6%). The participant's age range was 18 to 30 years, with a mean age of $M = 19.80$ ($SD = 1.34$). Considering socioeconomic status, 6.3% of participants reported below-average socioeconomic status, 74.8% believed to have average, and 18.9% of participants disclosed having above-average socioeconomic status.

Measures

Sociodemographic Questionnaire

The sociodemographic questionnaire was

employed to gather information on gender, age, the year of study, and university a participant is attending as well as their socioeconomic status.

Eudaimonia Scale from Hedonic and Eudaimonic Motives for Activities (HEMA)

Eudaimonia was measured with a eudaimonia subscale (4 items) taken from The Hedonic and Eudaimonic Motives for Activities.¹⁵ Participants are asked to respond by indicating the degree to which they approach daily activities with the stated intentions. The types of items in this scale are „Seeking to pursue excellence or personal ideal?" and „Seeking to do what you believe in?". The answers are given on a seven-point scale (from 1- completely false to 7- completely true). The composite result is determined by summing all the answers, with a higher score indicating a greater degree of eudaimonia. Internal-type reliability for eudaimonia scale is $\alpha = .76$.

Mental Health Inventory (MHI-38)

Mental health was defined using The Mental Health Inventory,¹⁶ a questionnaire designed to assess the general mental health and two-dimensional specifications of mental health, positive and negative mental health. The Negative Mental Health Scale (23 items) assesses symptoms of anxiety, depression, and loss of an individual's behavioral/emotional control, while items which measure positive mental health (15 items) are focused on the evaluation of emotional relationships and general positive affect of a person. All of the items, except two, are scored on a six-point scale (range 1-6) while the two remaining items are scored on a five-point scale (1-5; on the Negative Mental Health Scale). The results are determined by summing up the responses whereas a higher score indicates a greater degree of general (positive or negative) mental health. The Cronbach alpha for the negative mental health scale was .94 and .91 for the positive mental health scale whilst for the global mental health index measure is Cronbach alpha was .96.

Design

Three of the eleven faculties that are part of the University of J. J. Strossmayer in Osijek were randomly selected as well as its departments from the total number of the existing ones within the chosen university until the desired number of participants was obtained. The study aimed at a sample of 300 or more subjects to increase the accuracy of conclusions

drawn from the results although the power analysis indicated three times smaller sample is sufficient for the study's purpose. An approximately equal number of subjects from each university is attempted to be obtained. The data collection was cross-sectional. Students were approached during core module lectures as a means of taking hold of all students attending the course. At the beginning of the session, participants were given general instructions to get familiar with the aim of the study along with their rights before they consent to participate in the research. They were also advised to read the instructions of the instrument before answering the questions.

Data Analysis

All statistical analyses were conducted using SPSS 20 computer software. Descriptive statistics were used to summarize the data. A correlation analysis was used to assess the extent to which research variables were interrelated. Hierarchical regression analysis was performed to assess the predictive value of eudaimonia in the explanation of mental health and its domains.

Results

Descriptive statistics summarized the data of the research variables (Table 1).

The investigation of average values of research variables indicated that participants reported moderate levels of all aspects of mental health: general mental health as well as positive mental health, and negative mental health. Eudaimonia, on the other hand, was slightly higher in the sample of the study considering the theoretical range of the results.

Pearson correlation coefficients were calculated (Table 2) to look into the correlations between research variables.

Age, Gender, and Socio-demographic status were sociodemographic variables that correlated with eudaimonia and different aspects of mental health. Older participants in the study sample had higher levels of eudaimonia, general mental health, and fewer mental health issues. Females had a greater tendency to experience mental health problems. High socioeconomic status was associated with greater general mental health and higher positive mental health along with fewer negative mental health symptoms.

Eudaimonia is weakly but statistically significantly related to general mental health and its components, positive and negative mental health. The

greatest correlation was found between eudaimonia and positive mental health. The higher the eudaimonia, the greater general mental health and positive mental health. On the other hand, higher eudaimonia was associated with fewer mental health issues.

Table 1 Descriptive data of the examined variables (N=318)
Tablica 1 Deskriptivni podaci ispitivanih varijabli (N=318)

	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Skew</i>	<i>Kurt</i>	<i>T_{min}</i>	<i>T_{max}</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
General mental health <i>Opće mentalno zdravlje</i>	157.11	27.33	-.29	-.09	76	223	76	223
Negative mental health <i>Negativno mentalno zdravlje</i>	61.99	17.38	.63	.72	25	129	25	223
Positive mental health <i>Pozitivno mentalno zdravlje</i>	53.10	11.62	-.01	-.27	19	84	19	84
Eudaimonia <i>Eudemonija</i>	23.24	3.16	-.71	.95	10	28	10	28

Note. *M* mean, *SD* standard deviation, *Skew*- skewness, *Kurt*- kurtosis, *T_{min}* theoretical minimum, *T_{max}* theoretical maximum, *Min*- obtained minimum, *Max*- obtained maximum

Legenda. *M*-aritmetička sredina, *SD*-standardna devijacija, *Skew*- indeks asimetričnosti, *Kurt*- indeks spljoštenosti, *T_{min}* teoretski minimum, *T_{max}* teoretski maksimum, *Min*- ostvareni minimum, *Max*- ostvareni maksimum

Table 2 Correlation coefficients between the examined variables
Tablica 2 Korelacijski koeficijenti između ispitivanih varijabli

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
1. Gender <i>Spol</i>	/	-.03	.23**	-.08	.00	.13*	-.07	-.11
2. Age <i>Dob</i>		/	.38**	-.01	.11*	-.11*	.09	.11*
3. Year of study <i>Godina studiranja</i>			/	.13*	.05	-.02	.02	.02
4. SES <i>Socioekonomski status</i>				/	-.02	-.20**	.16**	.19**
5. Eudaimonia <i>Eudemonija</i>					/	-.13*	.23**	.18**
6. Negative mental health <i>Negativno mentalno zdravlje</i>						/	-.77**	-.96**
7. Positive mental health <i>Pozitivno mentalno zdravlje</i>							/	.91**
8. General mental health <i>Opće mentalno zdravlje</i>								/

Note. *p<.05, **p<.01; Gender: 1=male, 2=female

Legenda. *p<.05, **p<.01; *Spol*: 1=muškarci, 2=žene

To examine the contribution of eudaimonia to general mental health and its components hierarchical regression analyses were performed, with sociodemographic variables being controlled. Sociodemographic variables included in the analyses were those which significantly correlated with other variables of interest. Thus, age, gender, and sociodemographic status were entered in the first step of the analyses while eudaimonia was entered in the second step. The results of these analyses can be found in Table 3.

As it can be seen the results show that eudaimonia significantly contributes to general mental health, as well as positive and negative mental health. A closer examination of the results reveals that after controlling the effects of sociodemographic variables (age, gender, socioeconomic status) eudaimonia explains in total 3% variance in general mental health, 5% variance in positive mental health, and 1% negative mental health. High eudaimonia contributes to greater general mental health and positive mental health, and it decreases mental health issues.

Table 3 Results of hierarchical regression analyses in which the contribution of eudaimonia to the general mental health, negative and positive mental health has been tested with sociodemographic variables being controlled

Tablica 3 Rezultati hijerarhijskih regresijskih analiza kod ispitivanja doprinosa općem mentalnom zdravlju, negativnom i pozitivnom mentalnom zdravlju nakon kontrole efekata sociodemografskih varijabli

Predictor <i>Prediktor</i>	General mental health <i>Opće mentalno zdravlje</i>	Negative mental health <i>Negativno mentalno zdravlje</i>	Positive mental health <i>Pozitivno mentalno zdravlje</i>
	β	β	β
Step 1 Korak 1			
Age <i>Dob</i>	.11*	-.11*	.09
Gender <i>Spol</i>	-.09	.11*	-.05
SES <i>Socioekonomski status</i>	.19**	-.19***	.15*
R²	.06***	.07***	.04*
ΔR^2	-	-	-
F	6.56***	7.38***	3.87*
Step 2 Korak 2			
Age <i>Dob</i>	.09	-.10	.07
Gender <i>Spol</i>	-.09	.11*	-.05
SES <i>Socioekonomski status</i>	.19***	-.20***	.16*
Eudaimonia <i>Eudaimonija</i>	.17**	-.20*	.23***
R²	.09**	.08*	.09***
ΔR^2	.03**	.01*	.05***
F	7.63***	6.81***	7.50***

Note. * $p < .05$, ** $p < .001$, *** $p < .0001$, R^2 proportion of variance in the criterion variable explained by the predictor variable, ΔR^2 difference in R^2 between previous and current step, F F-ratio, β degree of change in the outcome variable for every 1-unit of change in the predictor variable

Legenda. ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$; R – koeficijent multiple korelacije; R^2 - koeficijent multiple determinacije; ΔR^2 - dodatna količina varijance kriterija koju su objasnili prediktori uvršteni u tom koraku; F - F-omjer; β – standardizirani koeficijent

Discussion

This study looked into the relationship between eudaimonia and various aspects of mental health. The findings show that eudaimonia shapes general mental health and both of its dimensions, positive and negative mental health. Considering that eudaimonia is a state of well-being resulting from purposeful interaction with one's environment it was unsurprising that higher eudaimonia is associated with greater general and positive mental health functioning. On the other hand, a negative association has been found between eudaimonia and negative mental health. Since symptoms of detrimental mental health often include apathy and lack of joie de vivre,

this mental health domain was, as expected, linked to low eudaimonia.

The results suggest if we want to cultivate optimal mental health then eudaimonia may be one of the paths to be followed. Thus, a life of virtue and meaning shapes mental health. Not only because it cultivates a greater fulfillment and greater self but it exercises the approach to life as one which, despite all the challenges, is worth living. Meaning as the central phenomenon in human existence has already been addressed by Frankl¹⁷ who claimed that people's main motivation in life is finding meaning. Others who pursued this thought demonstrated that self-realization, a state which arises as an outcome of a

man's quest for meaning, initiates greater personality integration as well as physical and mental health.¹ The importance of meaning is also proven through therapeutic approaches enhanced with meaning-oriented techniques that shown to reduce depressive and anxiety symptoms as well as hopelessness while improving well-being levels.^{18,19}

Some studies suggest that eudaimonia supports mental health through stress-reducing physiological processes. A longitudinal study by Zillioli et al.²⁰ demonstrated that eudaimonia predicted lower allostatic load 10 years later after controlling for various factors that could also affect allostasis. Such a relationship can be explained by various body inflammatory responses which regulate the allostatic load. For example, eudaimonia is inversely related to IL-6 which high levels are associated with stress²¹ and depression.²² Also, higher purpose is related to lower sensitivity of the sympathetic nervous system in the face of emotional stress.²³

Studies that were focused on psychological mechanisms further support the buffering role of eudaimonia on mental health. Negative effects of emotional abuse and neglect in childhood on depression in adulthood²⁴ are mitigated by purpose in life i.e. eudaimonia. Experimental studies investigating eye-blink startle response to negative stimuli demonstrated that a higher eudaimonia is associated with a lower eye-blink startle response, i.e. a lower reactivity, to negative stimuli.²⁵

Eudaimonia could also have been associated with mental health by balancing positive and negative affect thereby shaping the overall affective state of an individual.⁹ That on its own could have molded a mental health status. Furthermore, a balanced emotional functioning is associated with creative ways of thinking allowing one to take a wider perspective on life²⁶ facilitating broad-minded coping which is shown to contribute to successful dealing with stressors and less distress.²⁷ Support for this hypothesis comes from Arends et al.'s²⁸ study which demonstrated a correlation of $r=0.47$ between purpose and goal adjustment indicating that people with a higher purpose in life adjust their goals amid new and upcoming challenges to decrease stress levels. Lewis et al.²⁹ demonstrated that eudaimonic living is associated with a greater insular cortex volume, which is responsible for higher-order cognitive functions while Harmat et al.'s³⁰ study has shown that self-reported flow positively correlates with several parasympathetic nervous system activity indicators.

Eudaimonia could also be linked to a mental health state through the available energy level or vitality. Wood and Joseph's⁹ finding that pursuing

highly desired (i.e. eudaimonic) goals is accompanied by high levels of vitality, one of the salient indicators of psychological health,³¹ supports this assumption. Additionally, vitality increases over time for those working on eudaimonic goals.³²

The component-level analysis has shown that eudaimonia is linked to positive mental health to a slightly greater extent than negative mental health. This suggests that the avenue through which eudaimonia predominantly relates to optimal mental health is by increasing positive mental health functioning rather than reducing the presence of psychological disturbances. With that said, it could be concluded that one of the main premises of positive psychology has been confirmed. That is, mental health cannot be achieved by combating mental illness but by improving and protecting positive mental health via behaviors and activities that cultivate it.

However, it has to be kept in mind that the size of explained variance by eudaimonia in general mental health, negative mental health, and positive mental health is 1%, 3%, and 5% respectively. That is a relatively small percentage of variance explained by eudaimonia for each criterion variable suggesting caution in placing a big accent on the role of eudaimonia in mental health. This is especially true considering a whole array of other factors that also may affect it to an equal or much greater extent. For example, research suggests that mental health is also regulated by genes,³³ personality,³⁴ and defense mechanisms.³⁵

Following this line of argument is also this study's finding that socioeconomic status had an almost equally important contribution to mental health domains such as eudaimonia. Such relationships between socioeconomic status and mental health have already been confirmed in previous work with youth and younger adults. It is argued that growing up surrounded by financial problems as well as parental unemployment and mental health problems affects the mental health status of young people.^{36,37} Longitudinal studies suggest that of all socioeconomic indicators, the greatest effect on the mental health of young people has parental education and stressful life situations.³⁸

When it comes to the study limitations one needs to keep in mind that the study was cross-sectional as well as correlational so any possibility of drawing causal conclusions or conclusions about the direction of the tested relationships is limited. Literature suggests that the mental health and well-being relationship is bidirectional. Although in this study the interest was to examine how eudaimonia shapes mental health functioning, research indicates that

mental health status affects levels of well-being also.^{39,40} Another shortcoming of the study is that the subjects were undergraduate students thus, healthy, young people, which makes the generalization of the results problematic. The effects of neuroticism, a trait which is known to contribute to negative response bias and influence subjective measures of well-being, subjective health measures, and its relationships,⁴¹ have not been controlled in this study so, we can't know to what extent this personality dimension affected tested relationships. Lastly, considering the very nature of eudaimonia, it is very unlikely that its full effects on mental health could be observed in a cross-sectional study. For its full effects to be examined, one would have to undertake longitudinal research.

Conclusions

Although previous research recognizes the importance of many different factors in the etiology of mental health it is only recently acknowledged that eudaimonia may have an important role in this domain also. The study's findings reveal the value of an intentional and purposeful life in mental health functioning. Greater purpose in life is linked to the presence of general mental health along with positive mental health functioning and decreased presence of mental health issues. This suggests that finding and pursuing something worthwhile living may be one of the ways to successfully shape own mental wellness.

References

- Ryan RM, Deci EL: On Happiness and Human Potentials: A Review of Research on Hedonic and Eudaimonic Well-Being. *Annu Rev Psychol.* 2001; 52: 141–166.
- Cohen S, Tyrrell AJ, Smith AP: Negative life events, perceived stress, negative affect and susceptibility to the common cold. *J Pers Soc Psychol.* 1993; 64: 131 - 140.
- Ryff CD, Dienberg Love G, Urry HL. et al. Psychological Well-Being and Ill-Being: Do They Have Distinct or Mirrored Biological Correlates? *Psychother Psychosom* 2006; 75: 85–95.
- Bergsma A, Veenhoven R: The happiness of people with a mental disorder in modern society. *Psycholo Well-Being Th Res Prac* 2011; 1: 2.
- Bergsma A: The positive psychology of mental disorders. *Psychol Gezond* 2009; 37: 152-161.
- Tang D, Kelley NJ, Hicks JA, Harmon-Jones E: Emotions and meaning in life: A motivational perspective. In Hicks JA Routledge C (eds.): *The experience of meaning in life: Classical perspectives, emerging themes, and controversies*, 117–128. Springer Science + Business Media, 2013.
- Winger JG, Adams RN, Mosher CE: Relations of meaning in life and sense of coherence to distress in cancer patients: A meta-analysis. *Psychoncol* 2016, 25: 2–10.
- Ruini C, Cesetti G: Spotlight on eudaimonia and depression. A systematic review of the literature over the past 5 years. *Psychol Res Behav Manag* 2019;12: 767–792.
- Wood AM, Joseph S: The absence of positive psychological (eudemonic) well-being as a risk factor for depression: A ten-year cohort study. *J Affect Disord* 2010, 122: 213–217.
- Gotink RA, Chu P, Busschbach JJV, Benson H, Fricchione GL, Hunink MGM: Standardised Mindfulness-Based Interventions in Healthcare: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses of RCTs. *PLoS ONE* 2015; 10: e0124344.
- Godfrin K, van Heeringen C: The effects of mindfulness-based cognitive therapy on recurrence of depressive episodes, mental health and quality of life: A randomized controlled study. *Behav Res Ther* 2010; 48: 738–746.
- Friedman EM, Ruini C, Foy CR, Jaros L, Love G, Ryff CD: “Lighten up! A community-based group intervention to promote eudaimonic well-being in older adults: a multi-site replication with 6-month follow-up”. *Clin Gerontol* 2019; 42: 387-397.
- Rottenberg J, Devendorf AR, Panaite V, Disabato, DJ, Kashdan TB: “Optimal wellbeing after major depression”. *Clin Psychol Sci* 2019; 7: 621-627.
- Iasiello M, van Agteren J, Cochrane EM: Mental Health and/or Mental Illness: A Scoping Review of the Evidence and Implications of the Dual-Continua Model of Mental Health. *Evid Base* 2020; 1: 1–45.
- Huta V, Ryan RM: Pursuing Pleasure or Virtue: The Differential and Overlapping Well -Being Benefits of Hedonic and Eudaimonic Motives. *J Happiness Stud* 2010; 11:735–762.
- Veit CT, Ware JE: The structure of psychological distress and well-being in general populations. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51: 730–742.
- Frankl VE: *Man's search for meaning*. Boston:Beacon Press; 1946.
- Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, Applebaum A, Kulikowski J, Lichtenthal W. Meaning-Centered Group Psychotherapy: An Effective Intervention for Improving Psychological Well-Being in Patients With Advanced Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33: 749–754.
- Russo-Netzer P, Schulenberg SE, Batthyany A: *Clinical Perspectives on Meaning: Understanding, Coping and Thriving through Science and Practice*. New York: Springer International Publishing, 2016.
- Zilioli S, Slatcher RB, Ong AD, Gruenewald T: Purpose in life predicts allostatic load ten years later. *J Psychosom Res* 2015; 79: 451-457.
- Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and

- metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 350–364.
22. Pennix BW, Kritchevsky SB, Yaffe K. et al.: Inflammatory markers and depressed mood in older persons: Results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 566–572.
 23. Ishida R, Okada M: Effects of a firm purpose in life on anxiety and sympathetic nervous activity caused by emotional stress: Assessment by psycho-physiological method. *Stress Health* 2006; 22: 275–281.
 24. Hartanto A, Yong JC, Lee STH, Ng WQ, Tong EMW: Putting adversity in perspective: purpose in life moderates the link between childhood emotional abuse and neglect and adulthood depressive symptoms. *J Ment Health* 2020; 29: 473-482.
 25. Schaefer SM, Morozink Boylan J, van Reekum CM. et al.: Purpose in life predicts better emotional recovery from negative stimuli. *PLoS One* 2013; 8: e80329.
 26. Isen AM: Positive Affect and Decision Making. In Lewis M, Haviland J (eds.): *Handbook of emotion*. 417-435. Guilford, 1993.
 27. Fredrickson BL: The role of positive emotions in positive psychology: The broaden-and-build theory of positive emotions. *Am Psychol* 2001;56: 218-226.
 28. Arends RY, Bode C, Taal E., Van de Laar AFJ: The role of goal management for successful adaptation to arthritis. *Patient Educ Cons* 2013; 93: 130–138.
 29. Lewis GJ, Kanai R, Rees G, Bates TC: Neural correlates of the “good life”: Eudaimonic well-being is associated with insular cortex volume. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9: 615-618.
 30. Harmat L, de Manzano R, Theorell T, Högman L, Fischer H, Ullén F: Physiological correlates of the flow experience during computer game playing. *Int J Psychophysiol* 2015;97: 1–7.
 31. Rouse P, Veldhuijzen Van Zanten J, Metsios G, Yu CA, Ntoumanis N, Kitas et al.: The Subjective Vitality Scale is an Indicator of Physical and Psychological Health Amongst Rheumatoid Arthritis Patients. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1221.
 32. Philippe FL, Vallerand RJ, Lavigne GL: Passion Does Make a Difference in People’s Lives: A Look at Well-Being in Passionate and Non-Passionate Individuals. *Appl Psychol Health Well Being* 2009;1: 3–22.
 33. Andreassen OA, Hindley GFL, Frei O, Smeland OB: New insights from the last decade of research in psychiatric genetics: discoveries, challenges and clinical implications. *World Psychiatry* 2023; 22: 4–24.
 34. Kang W, Steffens F, Pineda S, Widuch K, Malvaso A. Personality traits and dimensions of mental health. *Sci Rep* 2023;13: 7091.
 35. Bekes V, Starrs CJ, Perry JC, Prout TA, Conversano C, Di Giuseppe M. Defense mechanisms are associated with mental health symptoms across six countries. *Res Psychother* 2023; 26:729.
 36. Senn TE, Walsh JL, Carey MP. The Mediating Roles of Perceived Stress and Health Behaviors in the Relation Between Objective, Subjective, and Neighborhood Socioeconomic Status and Perceived Health. *Ann Behav Med*. 2014; 48: 215–24.
 37. Padilla-Moledo C, Ruiz JR, Castro-Pinero J. Parental educational level and psychological positive health and health complaints in Spanish children and adolescents. *Child Care Health Dev* 2016; 42: 534–43.
 38. Reiss F, Meyrose A-K, Otto C, Lampert T, Klasen F, Ravens-Sieberer U. Socioeconomic status, stressful life situations and mental health problem in children and adolescents: results of the German Bella cohort study. *PLOS One* 2019; 14: e0213700.
 39. Touburg, G, Veenhoven, R. Mental health care and average happiness: strong effect in developed nations. *Adm Policy Ment Health* 2015; 42: 394-404.
 40. Makki, N, Mohanty, MS. Mental health and happiness: evidence from U.S. data. *Am Econ* 2019; 64: 56943451882226.
 41. Watson D, Pennebaker J W: Health complaints, stress, and distress: Exploring the central role of negative affectivity. *Psychol Rev* 1989; 96: 234–254.

Utjecaj inicijalnog liječenja na ponovne hospitalizacije bolesnika s akutnom upalom žučnjaka u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije

The influence of initial treatment on hospital readmission rates in patients with acute cholecystitis in the General Hospital of Šibenik-Knin County

Marija Valovičić Krečak¹, Ivan Krečak^{2,3,4}, Tatjana Šimurina^{5,6,7}

¹Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Jedinica za osiguranje i kvalitetu zdravstvene skrbi, Šibenik, Hrvatska; ²Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Služba interne medicine, Šibenik, Hrvatska; ³Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska; ⁴Veleučilište u Šibeniku, Studij sestrinstva, Šibenik, Hrvatska; ⁵Opća bolnica Zadar, Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu; ⁶Sveučilište u Zadru, Odjel za zdravstvene studije, Zadar, Hrvatska; ⁷Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Sažetak

Uvod: Rana laparoscopska kolecistektomija predstavlja metodu izbora liječenja bolesnika s akutnom upalom žučnjaka, no u svakodnevnoj praksi ovi bolesnici često se liječe konzervativno. Rane ponovne hospitalizacije (<30 dana) potencijalni su indikator kvalitete rada bolničke zdravstvene skrbi, a njihova povezanost s inicijalnim modalitetom liječenja akutne upale žučnjaka u Republici Hrvatskoj do sada nije istraživana.

Ispitanici i metode: Ovo je retrospektivno istraživanje provedeno u razdoblju od 2010. – 2023. godine kojim je analiziran utjecaj inicijalnog modaliteta liječenja akutne upale žučnjaka (konzervativno naspram kirurškoga) na ponovne hospitalizacije u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije. Sekundarni ciljevi istraživanja su smrtnost, potreba za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja, duljina hospitalizacije i troškovi liječenja.

Rezultati: Ukupno je uključeno 130 bolesnika, od čega 45 žena (34,6%). Medijan dobi bolesnika bio je 72 godine (raspon 22 – 94 godine). Inicijalno liječenje bilo je operacijsko u 44 bolesnika (33,8%), a konzervativno u 86 bolesnika (66,2%), dok je broj ponovnih hospitalizacija iznosio 9 (6,9%). Konzervativno liječeni bolesnici bili su stariji, s težim komorbiditetom, te višim bilirubinom i jetrenim enzimima ($p < 0,050$ za sve analize). U neselekcioniranoj kohorti, trajanje hospitalizacije bilo je statistički značajno dulje u konzervativno liječenih bolesnika (medijan 9 naspram 7 dana; $p = 0,003$), no bez razlike u smrtnosti, potrebi za liječenjem u JIL-u, troškovima i ponovnim hospitalizacijama ($p > 0,050$ za sve analize). Kada su bolesnici upareni za spol, težinu bolesti i komorbiditet, ponovne hospitalizacije bile su statistički značajno češće u skupini konzervativno liječenih bolesnika (18,4% naspram 2,6%; $p = 0,025$).

Zaključak: Primarno kirurško liječenje predstavlja definitivno liječenje akutne upale žučnjaka. Ima podjednaku smrtnost i financijsko opterećenje kao konzervativno liječenje, te smanjuje broj ponovnih hospitalizacija. Rana laparoscopska kolecistektomija predstavlja metodu izbora liječenja za većinu bolesnika s akutnom upalom žučnjaka u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije.

Ključne riječi: akutna upala žučnjaka; ponovna hospitalizacija; smrtnost; troškovi liječenja; trajanje hospitalizacije; kvaliteta zdravstvene skrbi

Summary

Introduction: Early laparoscopic cholecystectomy represents the treatment of choice for patients with acute cholecystitis. However, in everyday practice, many patients are still treated conservatively. Early

readmissions are considered a potential indicator of healthcare quality. Still, none of the studies have investigated the association of the initial treatment modality (surgery vs. conservative) on the rate of readmissions in Croatia.

Patients and methods: This retrospective single-center study was conducted in the period between 2010 and 2023 and evaluated early readmission rates for patients with acute cholecystitis in Šibenik-Knin County General Hospital, depending on the initial treatment modality (conservative vs. surgery). Secondary aims were mortality, need for intensive care unit treatment, length of hospital stay, and treatment costs.

Results: A total of 130 patients were included; the median age was 72 years (range 22-94), with 45 (34.6%) females. Initial treatment was surgery (93.2% early laparoscopic cholecystectomy) in 44 (33.8%) and conservative in 86 (66.2%) patients. The early readmission rate was 9 (6.9%). Conservatively treated patients were older, had more comorbidities, and had higher serum bilirubin and liver transaminases ($p < 0.050$ for all analyses). In the unselected cohort, the median length of hospital stay was longer in conservatively treated patients (median 9 vs. 7 days; $p = 0.003$), but there were no differences in mortality, ICU treatment, cost, and early readmission rate ($p > 0.050$ for all analyses). When patients were case-matched according to sex, disease severity, and comorbidities, the early readmission rate was significantly higher in those conservatively treated (18.4% vs. 2.6%; $p = 0.025$).

Conclusion: Early laparoscopic cholecystectomy represents a definitive treatment for acute cholecystitis. It has a similar mortality and financial burden as conservative treatment and is associated with lower readmission rates. Therefore, it represents the treatment of choice for most patients with acute cholecystitis in the General Hospital of Šibenik-Knin County.

Keywords: acute cholecystitis; rehospitalization; mortality; financial cost; length of stay; quality of healthcare

Uvod

Akutna upala žučnjaka (AUŽ) najčešća je komplikacija kolelitijaze, a nastaje kada žučni kamen ili mulj začepi vrat žučnjaka, što dovede do zastoja žuči u žučnjaku, njegove upale i sekundarne bakterijske infekcije. Bolesnici s AUŽ najčešće se hitno prezentiraju s boli ispod desnog rebrenog luka, uz povišenu tjelesnu temperaturu, mučninu i povraćanje. U krvnim nalazima uglavnom se nalazi povišen broj leukocita, a ako nije došlo do potpune opstrukcije žučnih vodova, jetreni enzimi i bilirubin najčešće su normalnih vrijednosti. Najčešće komplikacije AUŽ su hidrops ili empijem žučnjaka, perforacija žučnjaka s upalom potrbušnice i intraabdominalnim apscesom, fistula žučnjaka s crijevom i ileus žučnim kamencem, te konkomitantna akutna upala gušterače i žučnih vodova.¹

Rana laparoscopska kolecistektomija (LK) unutar 10 dana od početka simptoma i sedam dana od početka hospitalizacije zlatni je standard liječenja svih bolesnika s AUŽ osim onih u septičnom šoku i s apsolutnim anesteziološkim kontraindikacijama.² Naspram otvorenom pristupu, rana LK pokazuje niži mortalitet, kraći poslijeoperacijski boravak u bolnici i manju stopu infekcija rane.³ Odgođena LK (>6 tjedana) nakon konzervativno liječenog AUŽ također je čest terapijski pristup, no meta-analize pokazale su kako naspram odgođenoj, rana LK pokazuje manju stopu infekcija, ponovnih hospitalizacija i bolju kvalitetu života, uz jednaku stopu mortaliteta, ozljede žučnih vodova i drugih komplikacija⁴, a odlični rezultati rane LK potvrđeni su i u starijih bolesnika.⁵

Konačno, ranom LK mogu se izbjeći i navedene komplikacije povezane s kolelitijazom, kao i kasniji recidiv AUŽ tijekom razdoblja čekanja na odgođenu LK. Naime, pokazano je kako trećina konzervativno liječenih bolesnika s AUŽ doživi novi klinički događaj povezan sa žučnim kamencima nakon duljeg praćenja.⁶ Važno je naglasiti kako pristup liječenju AUŽ u svakodnevnom kliničkom radu ipak znatno varira. Primjerice, globalna iskustva kirurga u svakodnevnom kliničkom radu pokazuju kako većina njih preferira LK kao inicijalni pristup liječenju AUŽ, no manje od 50% njih to uspije i ostvariti, a glavni razlozi su značajni komorbiditet bolesnika i nedostupnost operacijske dvorane.⁷⁻⁹ U Republici Hrvatskoj (RH) trenutno nema kvalitetnih studija o preferiranim načinima liječenja AUŽ, osim prezentacije rezultata kirurškoga liječenja i poslijeoperacijskih komplikacija kod AUŽ u Općoj bolnici Zadar na 1. kongresu hepatopankreatikobilijarne kirurgije u Ljubljani 2018. godine.¹⁰

Ponovne hospitalizacije bilježe se kod 20% svih hospitaliziranih bolesnika, javljaju se nakon otpusta bolesnika, a definiraju se varijabilno kao ponovni prijam unutar 1, 2, 4 ili 12 mjeseci.¹¹ Rana rehospitalizacija (<30 dana) predstavlja 5-14% svih ponovnih prijama i često se uzima kao indikator kvalitete bolničke zdravstvene medicinske skrbi upravo zato jer se smatra potencijalno sprječivom, pogotovo tijekom rane poslijeoperacijske skrbi bolesnika. Najčešći uzroci ranih ponovnih hospitalizacija su visoka životna dob i teška akutna bolest, srčana dekompenzacija i kronična

opstruktivna plućna bolest, slabiji socioekonomski status, neuropsihijatrijski komorbiditet i bihevioralne poteškoće, bračni i nutritivni status, te duljina trajanja prve hospitalizacije.¹² Brojne države sustavno prate stope ponovne hospitalizacije, a neke od njih uvele su i financijske penale za bolnice s većim stopama ponovnih hospitalizacija.^{13,14} No, iako su ponovne hospitalizacije povezane s lošijom kvalitetom zdravstvene skrbi, kontroverzna je njihova povezanost s kvalitetom rada individualnih bolnica.¹⁵⁻¹⁹ Neki od razloga su i kvaliteta vanbolničke zdravstvene skrbi, nejasni razlozi ponovnih hospitalizacija, izostanak distinkcije planiranih i neplaniranih ponovnih hospitalizacija, varijabilna definicija vremena ponovnih hospitalizacija, rana smrtnost kao kompetitivni čimbenik za ponovnu hospitalizaciju, te nepotpuno i pogrešno elektronsko kodiranje podataka.¹⁶

Što se tiče AUŽ, meta-analiza pokazala je kako stopa ponovnih hospitalizacija nakon elektivne LK iznosi 3,3%,²⁰ a kod bolesnika s AUŽ rana LK naspram odgođenoj LK pokazuje manju učestalost vrućice i abdominalne boli nakon 72 sata, rjeđu učestalost povrata kolangitisa/AUŽ i septičnog šoka, što utječe i na stopu ranih ponovnih hospitalizacija.²¹ Iste se nakon LK najčešće javljaju rano, a glavni razlozi su bol, žutica, ulkusna bolest, intraabdominalna kolekcija, poslijeoperacijsko curenje žuči, upala gušterače i drugi razlozi, a većina ih je uzrokovana zaostalim žučnim kamencem.²² Jedinu dostupan i publicirani podatak iz RH jest onaj iz Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice iz Zagreba u kojem je prijavljena stopa ponovnih hospitalizacija od 1,2% nakon elektivne LK.²³

Primarni cilj ovoga istraživanja bio je istražiti utjecaj inicijalnog modaliteta liječenja AUŽ (kirurški naspram konzervativni) na ponovne hospitalizacije ovih bolesnika u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije s ciljem da se potonje pokušaju identificirati kao jedan od indikatora kvalitete bolničke zdravstvene skrbi bolesnika. Sekundarni ciljevi istraživanja bili su smrtnost, potreba za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), duljina trajanja hospitalizacije i troškovi liječenja.

Bolesnici i metode

Dizajn istraživanja

Ovo je bilo retrospektivno opservacijsko istraživanje. Napravljen je retrospektivan pregled medicinske dokumentacije i pomoću MKB-10 šifri (K80.0, K80.1, K80.2, K80.4, K81, K81.0, K81.1, K81.9, K82, K82.0, K82.1, K82.2, K82.3) u razdoblju od 1. siječnja 2010. - 31. prosinca 2022. elektronski

su identificirani bolesnici s AUŽ liječeni u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije. Klinički podaci svih identificiranih i uključenih ispitanika dodatno su ručno provjereni.

Uključni kriterij bila je AUŽ sa simptomima u trajanju do 10 dana a kojoj su dijagnoza i težina bolesti postavljeni po Tokijskim kriterijima iz 2018.²⁴ Isključni kriteriji bili su bolesnici s pridruženom akutnom upalom gušterače i kolangitisom, oni s teškom AUŽ, srednje teškom AUŽ i značajnom lokalnom upalom (bilijarni peritonitis, perikolecistični i jetreni apsces, gangrenozni i emfizematozni kolecistitis), te oni s pratećim ileusom uzrokovanim žučnim kamencem, tj. oni bolesnici koji bi *a priori* trebali biti primarno kirurški zbrinjavani.

Retrospektivno su bilježene kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika, te broj ponovnih hospitalizacija bolesnika, smrtnost unutar 30 dana od prve hospitalizacije, učestalost liječenja u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL), duljine hospitalizacija i troškovi liječenja. Komorbiditet je prikazan individualno i sumarno pomoću Charlsonovog indeksa komorbiditeta korigiranog za dob (engl. *Age-adjusted Charlson Comorbidity Index - aCCI*), najčešće korištenog alata za procjenu utjecaja komorbiditeta na preživljenje bolesnika.²⁵ Za dio bolesnika procijenjen je i ASA status, tj. sustav klasifikacije rizičnih bolesnika pred anesteziju, prema Američkom društvu anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists - ASA*).²⁶

Ponovna hospitalizacija bila je definirana kao ona <30 dana i uzrokovana ponovnom epizodom AUŽ ili njezinim komplikacijama (hidrops, empijem, apsces, perforacija, bilom, akutna upala gušterače, upala žučnih vodova i ileus). Planirana hospitalizacija za naknadno elektivno operacijsko liječenje (kolecistektomija) nakon inicijalno uspješno konzervativno liječene AUŽ nije bila klasificirana kao ponovna hospitalizacija.

Statistička analiza

Licencirani statistički program MedCalc Statistical Software® (Ostend, Belgija, verzija 20.016) korišten je pri svim analizama. Distribucija podataka provjerena je Shapiro-Wilk testom. Kategorijske varijable analizirane su hi-kvadrat testom ili Fisherovim egzaktnim testom, gdje je to bilo prikladno, a kontinuirane Mann-Whitney U testom. Metoda uparivanja (engl. *case-matching*) u odnosu 1:1 za spol, CCI (+/- 1 bod) i težinu AUŽ korištena je kako bi se balansirale potencijalne nejednakosti između dvije skupine bolesnika. P-vrijednosti <0.050 smatrane su statistički značajnima pri svim analizama.

Etička načela

Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobreno od strane Etičkog povjerenstva Opće bolnice Šibensko-kninske županije (broj odobrenja: 007-10/23-01/1). U istraživanju su poštivana načela povjerljivosti podataka i anonimnost bolesnika. Obzirom na retrospektivni dizajn studije, Etičko povjerenstvo nije zahtijevalo potpisivanje informiranog pristanka bolesnika.

Rezultati

U istraživanje je ukupno bilo uključeno 130 bolesnika, od toga 45 žena (34,6%), s medijanom dobi od 72 godina (raspon 22 - 94), medijanom ASA skora 2 (raspon 1 - 4) i medijanom aCCI od 4 boda (raspon 0 - 12). Trideset i devet bolesnika (30%) imalo je blagu, a njih 91 (70%) srednje tešku upalu. Upala uzrokovana kamencem bila je dominantan uzrok AUŽ (n=126, 97%). Medijan trajanja simptoma do hospitalizacije bio je dva dana (raspon 0-10). Inicijalno liječenje bilo je operacijsko u 44 (33,8%), a konzervativno u 86 (66,2%) bolesnika. Gotovo su svi bolesnici inicijalno kirurški liječeni, operirani laparoskopiskom pristupom (n=41/44, 93,2%), jedna bolesnica otvorenim pristupom (laparotomijom), a kod dvoje bolesnika bila je potrebna konverzija u laparotomiju nakon početnog laparoskopskog kirurškog pristupa.

Unutar 30 dana ponovno je hospitalizirano devet (6,9%) bolesnika. Medijan trajanja prve hospitalizacije bio je osam dana (raspon 1 - 36), a potrebu za liječenjem u JIL-u imalo je 12 bolesnika (9,2%). Unutar 30 dana umrla su četiri bolesnika (3,1%). Medijan troškova liječenja bio je 1353,86 eura (raspon 106,20 - 14149,60). Ponovne hospitalizacije bile su povezane sa ženskim spolom (n=6/45, 13,3%, naspram 3/85, 3%; p=0,036), dok nije bilo povezanosti s dobi bolesnika, ASA i aCCI skorom, težinom AUŽ, upalnim biljezima, ili komorbiditetom bolesnika (p>0,050 za sve analize). Zanimljivo, iako su ponovne hospitalizacije bile češće u žena, nije nađena statistički značajna razlika između dobi, aCCI, težine AUŽ, komorbiditeta, upalnih biljega, bilirubina i transaminaza u odnosu prema muškarcima (p>0,050 za sve analize), no ove subanalize ograničene su malim brojem bolesnika i događaja od interesa.

Tablica 1. sumarno prikazuje kliničke karakteristike i ciljne ishode svih (neselekcioniranih) bolesnika s AUŽ, te njihove razlike ovisno o inicijalnom modalitetu liječenja. Kako je vidljivo, operacijski liječeni bolesnici bili su mlađi (p<0,001), s nižim aCCI (p<0,001), s nižom učestalošću arterijske hipertenzije (p=0,009), ulkusne (p=0,028) i zloćudne bolesti (p=0,023), te nižim serumskim koncentracijama aspartat-aminotransferaze (p=0,014) i bilirubina (p<0,001), uz trend niže serumske koncentracije C-reaktivnog proteina (p=0,065).

Tablica 1. Razlike u kliničkim i laboratorijskim karakteristikama neselekcioniranih bolesnika s akutnom upalom žučnjaka, ovisno o inicijalnom modalitetu liječenja. Korišteni su hi-kvadrat, Fisherov egzaktni test i Mann-Whitney U test.

Table 1 Differences in clinical and laboratory characteristics of unselected patients with acute cholecystitis, depending on the initial treatment modality. Chi-square, Fisher's exact test and Mann-Whitney U test were used

Varijabla Variable	Ukupno (n=130) Total	Operacijski liječeni (n=44, 33,8%) Surgically treated	Konzervativno liječeni (n=86, 66,2%) Conservatively treated	P vrijednost P value
Spol, ženski Gender/female	45 (34,6%)	18 (42,2%)	27 (31,5%)	0,282
Dob, godine (medijan, raspon) Age (median, range)	72 (22-94)	66 (22-87)	75 (32-94)	<0,001
Težina bolesti Illness severity	39 (30%)	13 (29,5%)	26 (30,2%)	0,935
-blaga/mild srednja/average	91 (70%)	31 (70,5%)	60 (69,8%)	
Nekalkulozna upala žučnjaka Non-calculous inflammation of the gallbladder	4 (3,1%)	0	4 (4,7%)	0,147

Varijabla Variable	Ukupno (n=130) Total	Operacijski liječeni (n=44, 33,8%) Surgically treated	Konzervativno liječeni (n=86, 66,2%) Conservatively treated	P vrijednost P value
Trajanje simptoma, dani (medijan, raspon) <i>Duration of symptoms, days (median, range)</i>	2 (0-10)	1,5 (1-10)	2 (0-10)	0,179
aCCI, skor (medijan, raspon) <i>aCCI, score (median, range)</i>	4 (0-12)	3 (0-10)	5 (0-12)	<0,001
ASA, skor (medijan, raspon), n=44 <i>ASA, score (median, range),</i>	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	0,966
Arterijska hipertenzija (n=128) <i>Arterial hypertension</i>	74 (57,8%)	18 (41,9%)	56 (65%)	0,009
Raniji infarkt miokarda (n=128) <i>Previous myocardial infarction</i>	11 (8,6%)	3 (7%)	8 (9,4%)	0,643
Kronično srčano zatajenje (n=128) <i>Chronic heart failure</i>	27 (21,1%)	7 (16,3%)	20 (23,5%)	0,344
Periferna arterijska bolest (n=127) <i>Peripheral arterial disease</i>	14 (11%)	4 (9,3%)	10 (11,9%)	0,658
Raniji ICV/TIA (n=128) <i>Earlier ICV/TIA</i>	11 (8,6%)	4 (9,3%)	7 (8,2%)	0,839
Demencija (n=128) <i>Dementia</i>	8 (6,2%)	3 (7%)	5 (5,9%)	0,809
KOPB (n=128)	4 (3,1%)	0	4 (4,7%)	0,150
Bolest vezivnog tkiva <i>Connective tissue disease</i>	0	0	0	-
Ulkusna bolest (n=128) <i>Ulcer</i>	27 (20,3%)	4 (9,3%)	22 (25,9%)	0,028
Jetrena bolest <i>liver disease (n=128)</i>				
-nema				
-povišene transaminaze	123 (96,1%) 3 (2,3%)	40 (100%) 0	80 (94,1%) 3 (3,5%)	0,268
-ciroza jetre <i>elevated transaminases -liver cirrhosis</i>	2 (1,6%)	0	2 (2,4%)	
Šećerna bolest <i>Diabetes (n=128)</i>				0,395
- none	99 (77,3%)	35 (81,4%)	64 (75,3%)	
- without complications	16 (12,5%) 13 (10,2%)	3 (7%) 5 (11,6%)	13 (15,3%) 8 (9,4%)	
- with complications				
Hemiplegija (n=128) <i>Hemiplegia</i>	7 (5,5%)	3 (7%)	4 (4,7%)	0,595
Bubrežna bolest (n=128)	0	0	0	-

Varijabla Variable	Ukupno (n=130) Total	Operacijski liječeni (n=44, 33,8%) Surgically treated	Konzervativno liječeni (n=86, 66,2%) Conservatively treated	P vrijednost P value
<i>Kidney disease</i>				
Zloćudna bolest (n=128)				
<i>Malignant disease</i>				
- nema	113 (88,3%)	42 (97,7%)	71 (83,5%)	0,023
-lokalizirano	13 (10,2%)	0	13 (15,3%)	
-metastatski	2 (1,6%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
-none				
-localized				
-metastatic				
Leukemija	2 (1,6%)	0	2 (2,4%)	0,312
Limfom	0	0	0	-
AIDS	0	0	0	-
Leukociti, $\times 10^9$ (medijan, raspon) (median, range)	11,5 (3,3-33,6)	11,7 (3,4-26,2)	11,45 (3,3-33,6)	0,842
CRP, mg/L (medijan, raspon) (median, range)	90,7 (0,2-373,1)	23,5 (0,2-349,3)	117,6 (0,3-373,1)	0,065
Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ (medijan, raspon) (median, range)	24,2 (4,3-142,2)	16 (4,3-53,5)	28,8 (5,6-142,2)	<0,001
AST, IU/L (medijan, raspon) (median, range)	27 (9-1098)	23 (10-243)	29 (9-1098)	0,014
ALT, IU/L (medijan, raspon) (median, range)	28,5 (6-871)	22,5 (6-559)	31 (9-871)	0,084

aCCI-Charlsonov indeks komorbiditeta korigiran za dob, ASA=American Society of Anesthesiologists, ICV/TIA=ishemijski cerebrovaskularni moždani udar/tranzitorna ishemijska ataka, KOPB=kronična opstruktivna plućna bolest, AIDS=sindrom stečene imunodeficijencije, CRP=C-reaktivni protein, AST=aspartat-aminotferaza, ALT=alanin-aminotferaza, IU/L=internacionalna jedinica po litri, JIL=jedinica intenzivnog liječenja

aCCI-Charlson age-adjusted comorbidity index, ASA=American Society of Anesthesiologists, ICV/TIA=ischemic cerebrovascular stroke/transient ischemic attack, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, AIDS=acquired immunodeficiency syndrome, CRP=C-reactive protein, AST =aspartate aminotferase, ALT=alanine aminotferase, IU/L=international unit per liter, ICU=intensive care unit

Tablica 2. prikazuje razlike u ciljnim kliničkim ishodima neselekcioniranih bolesnika s AUŽ. Kako je i prikazano, trajanje hospitalizacije bilo je značajno dulje u konzervativno liječenih bolesnika ($p=0,003$), dok nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na ponovne hospitalizacije, smrtnost, potrebu za liječenjem u JIL-u i troškove liječenja ($p>0,050$ za sve analize). Kako bi se pokušale balansirati nejednakosti u određenim kliničkim karakteristikama, korištena je statistička metoda uparivanja (engl. *case-matching*) kojom su bolesnici

upareni za spol, aCCI (+/- 1 bod) i težinu bolesti u odnosu 1:1. Ovom metodom izdvojeno je 76 bolesnika sličnih osnovnih karakteristika (38 u obje terapijske skupine).

Kako je prikazano u Tablici 3. ponovne hospitalizacije bile su statistički značajno češće u konzervativno liječenih bolesnika ($p=0,025$), dok nije bilo statistički značajne razlike u smrtnosti, liječenju u JIL-u, duljini trajanja hospitalizacije i troškovima liječenja ($p>0,050$ za sve analize).

Tablica 2. Razlike u ciljnim kliničkim ishodima neselekcioniranih bolesnika s akutnom upalom žučnjaka, ovisno o inicijalnom modalitetu liječenja. Korišteni su hi-kvadrat, Fisherov egzaktni test i Mann-Whitney U test.

Table 2 Differences in the target clinical outcomes of unselected patients with acute cholecystitis, depending on the initial treatment modality. Chi-square, Fisher's exact test and Mann-Whitney U test were used.

Varijabla Variable	Ukupno (n=130) Total	Operacijski liječeni (n=44, 33,8%) Surgically treated	Konzervativno liječeni (n=86, 66,2%) Conservatively treated	P vrijednost P value
Duljina trajanja hospitalizacije, dani (medijan, raspon) Length of hospitalization, days (median, range)	8 (1-36)	7 (1-34)	9 (3-36)	0,003
Trošak hospitalizacije, euro (medijan, raspon) Cost of hospitalization, euro (median, range)	1353,86 (106,2-14149,60)	1389,86 (106,2-6596,4)	1348,68 (145,6-14149,60)	0,898
Liječen u JIL Treated in the ICU	12 (9,2%)	6 (13,6%)	6 (7%)	0,220
Umro <30 dana Died <30 days	4 (3,1%)	2 (4,5%)	2 (2,3%)	0,489
Ponovna hospitalizacija <30 dana Repeated hospitalization <30 days	9 (6,9%)	1 (2,3%)	8 (9,3%)	0,136

JIL=jedinica intenzivnog liječenja 7 ICU Intensive Care Unit

Tablica 3. Razlike u ciljnim kliničkim ishodima bolesnika s akutnom nekomplikiranom upalom žučnjaka ovisno o inicijalnom modalitetu liječenja kada su upareni za spol, komorbiditet i težinu bolesti.

Table 3 Differences in the target clinical outcomes of patients with acute uncomplicated cholecystitis depending on the initial treatment modality when matched for sex, comorbidity and disease severity.

Varijabla Variable	Operacijski liječeni (n=38) Surgically treated	Konzervativno liječeni (n=38) Conservatively treated	P vrijednost P value
Spol, ženski Gender/female	13 (34,2%)	13 (34,2%)	1,0
Težina bolesti -blaga -srednja Disease severity - mild - medium	9 (23,7%) 29 (76,3%)	9 (23,7%) 29 (76,3%)	1,0
aCCI, skor (medijan, raspon) aCCI, score (median, range)	4 (0-10)	4 (0-10)	0,809
Duljina trajanja hospitalizacije, dani (medijan, raspon) Length of hospitalization, days (median, range)	8 (2-34)	8 (3-29)	0,331

Varijabla Variable	Operacijski liječeni (n=38) Surgically treated	Konzervativno liječeni (n=38) Conservatively treated	P vrijednost P value
Trošak hospitalizacije, euro (medijan, raspon <i>Cost of hospitalization, euro (median, range)</i>)	1477,33 (139,73-6596,4)	1315,4 (145,6-6048)	0,581
Liječen u JIL <i>Treated in the ICU</i>	6 (15,8%)	2 (5,3%)	0,137
Umro <30 dana <i>Died <30 days</i>	2 (5,1%)	0	0,154
Ponovna hospitalizacija <i>Repeated hospitalization</i>	1 (2,6%)	7 (18,4%)	0,025

aCCI-Charlsonov indeks komorbiditeta korigiran za dob, JIL=jedinica intenzivnog liječenja.
aCCI-Charlson comorbidity index adjusted for age, ICU=intensive care unit.

Detaljnije su analizirani uzroci ponovnih hospitalizacija u konzervativno liječenih bolesnika. U svih konzervativno liječenih bolesnika s ponovnom hospitalizacijom (n=8) je to bila ponovljena akutna upala žučnjaka, kod dva bolesnika s empijom žučnjaka, a kod jednoga s akutnom upalom gušterače bilijarne etiologije. Kod jedinog ponovno hospitaliziranog bolesnika, inicijalno operacijski liječenoga to je bila intraabdominalna kolekcija žučibilom. Od devet bolesnika koji su bili ponovno hospitalizirani, šest (66,6%) ih je liječeno operacijski, a tri su ponovno liječena konzervativno. Jedini ponovno hospitalizirani bolesnik koji je preminuo jest onaj s poslijeoperacijskim bilomom, nakon što je ponovno operiran i liječen u JIL-u.

Šesnaest bolesnika (18,6%) je inicijalno započelo konzervativno liječenje, no morali su biti hitno operirani tijekom te iste hospitalizacije, sedam njih (43,7%) zbog perforacije žučnjaka, tri (12,8%) zbog razvoja empijama, tri (12,8%) zbog trajne boli i tri (18,7%) bolesnika zbog ponovnog napada boli nakon kraćeg razdoblja smirivanja tegoba. Većina ovih bolesnika (n=13/16, 81,2%) operirana je laparoskopski, a troje otvorenim kirurškim pristupom. Očekivano, ovi su bolesnici bili dulje hospitalizirani (medijan 15 vs. 8 dana; p=0,008), češće liječeni u JIL-u (n=6/16, 37,5%, naspram 0%; p<0,001) s višim troškovima liječenja (medijan 3372,86 naspram 1244,73 eura; p=0,001), dok nije bilo razlike u smrtnosti (1/16, 6,2%, naspram 1/70, 1,4%; p=0,251) i ponovnim hospitalizacijama (1/16, 6,2%, naspram 7/70, 10%; p=0,643).

Rasprava

Ovo je prvo istraživanje koje je analiziralo ishode liječenja bolesnika s AUŽ i stopu ponovnih hospitalizacija u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije. Koliko nam je poznato, ovo je i prvo istraživanje koje je analiziralo ponovne

hospitalizacije bolesnika s AUŽ, ovisno o inicijalnom terapijskom pristupu. Dodatno, kako bismo pokušali definirati ponovne hospitalizacije u bolesnika s AUŽ, kao jedan od indikatora kvalitete rada u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije vodili smo se ranije spomenutim metodološkim nedostacima ponovnih hospitalizacija - točno je definirana ciljana populacija bolesnika i razlozi ponovnih hospitalizacija, težina inicijalne bolesti, vremenski okvir ponovne hospitalizacije, konkurentni događaji (rana smrtnost) i troškovi liječenja, dok je potpunost podataka ručno provjeravana za sve bolesnike, što smanjuje mogućnost pogrešnog elektronskog kodiranja.

Bez obzira na terapijske smjernice i činjenicu da je medijan ASA skora bio nizak, te slično i izvješćima iz drugih zemalja,⁷⁻⁹ tek trećina bolesnika s AUŽ u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije liječena je kirurški, dominantno laparoskopski. Neki od mogućih razloga su nezgodno vrijeme prezentacije bolesnika u hitnoj službi, vještina dežurnog kirurga, nedostupnost operacijske dvorane, starija životna dob uključenih bolesnika (medijan u ovom istraživanju bio je 72 godine), te prateći komorbiditet, a vjerojatno i dugogodišnje razdoblje uključivanja bolesnika u kojem su se recentne terapijske smjernice znatno mijenjale s preporukom primarnog kirurškoga liječenja.^{2,24} Pokazano je kako je ukupna stopa ponovnih hospitalizacija nakon liječenja AUŽ u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije nešto veća (6,9%) od onih publiciranih u meta-analizama (3,3%)²⁰ i neovisna o inicijalnom modalitetu liječenja, no potrebno je naglasiti da je ovo istraživanje bilo primarno fokusirano na bolesnike s AUŽ, dok su publicirani rezultati obuhvaćali i bolesnike s elektivnim LK, gdje je očekivana stopa komplikacija ipak znatno manja.²⁰ Nadalje, iako je numerički veći broj neselecioniranih i konzervativno liječenih bolesnika bio ponovno hospitaliziran, u cijeloj kohorti nije pokazana razlika u stopi ponovnih hospitalizacija ovisno o inicijalnom

modalitetu liječenja, dok je duljina trajanja hospitalizacije bila kraća u onih operiranih. Treba ponovno naglasiti i kako su konzervativno liječeni bolesnici češće bili starije životne dobi, s arterijskom hipertenzijom, ulkusom i zloćudnim bolestima, te generalno s više komorbiditeta, što je moguće utjecalo na odluku o inicijalnoj konzervativnoj stabilizaciji bolesnika s planom skorog operacijskog zahvata. S tim je u skladu i podatak da je gotovo jedna petina svih inicijalno konzervativno liječenih bolesnika operirana tijekom te iste hospitalizacije. Ti su bolesnici, međutim, imali i najlošije ishode s razvijenim komplikacijama, najdulje vrijeme trajanja hospitalizacije, dugotrajnije liječenje u JIL-u i veće troškove liječenja. Navedeno ukazuje na izrazitu važnost prepoznavanja bolesnika s AUŽ kod kojih se mogu razviti komplikacije bolesti i nepovoljni ishodi ukoliko se planira konzervativno liječenje.

S druge strane, kada su bolesnici upareni po klinički značajnim prezentirajućim karakteristikama (komorbiditet, spol i težina AUŽ), stopa ponovnih hospitalizacija u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije bila je statistički značajno viša u onih konzervativno liječenih (18,4% naspram 2,6%). U ovom je slučaju stopa ponovnih hospitalizacija u kirurški liječenih bolesnika odgovarala ili je bila čak i bolja od onih publiciranih, dok je u konzervativno liječenih bila viša.^{6, 20-22} U uparenih bolesnika nije bilo statistički značajnih razlika u smrtnosti, potrebi za liječenjem u JIL-u, duljini trajanja hospitalizacije i troškovima liječenja između dvije terapijske skupine. S obzirom na to da LK predstavlja definitivno liječenje AUŽ, navedeni rezultati sugeriraju kako je za većinu bolesnika rana LK optimalan terapijski modalitet i u uvjetima Opće bolnice Šibensko-kninske županije.

Što se tiče rane smrtnosti AUŽ u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije, stopa je bila nešto viša nego u velikim međunarodnim studijama (3,1% naspram 1,1%)²⁶ i rijetkim publiciranim iskustvima iz drugih bolnica u RH, točnije Požege (1,74%).²⁷ Neki od razloga mogu biti starija uključena populacija sa značajnijim komorbiditetom, te činjenica da je znatno veći dio bolesnika inicijalno bio konzervativno liječen s čestim spasonosnim operacijskim zahvatom. S druge strane, podjednaka rana smrtnost u obje skupine bolesnika sugerira kako konzervativni pristup može i dalje biti vrijedna terapijska opcija kod probrane skupine bolesnika.

Troškovi liječenja bili su u neselecioniranoj kohorti i uparenoj kohorti podjednaki. Mogući razlozi su dulje trajanje liječenja i produljena antibiotska terapija u konzervativno liječenih bolesnika, te uključivanje konzervativno liječenih bolesnika koji su ipak bili operirani tijekom iste hospitalizacije u

skupinu konzervativno liječenih, što je značajno povisilo troškove liječenja.

Nedostaci ovoga istraživanja su retrospektivni dizajn ograničen na jednu bolnicu, limitiran broj uključenih bolesnika, te malen broj događaja i činjenica da prikazani rezultati ne moraju nužno odgovarati drugim geografskim područjima RH. Također, uslijed retrospektivnog dizajna nismo bili u mogućnosti analizirati različite demografske i socioekonomske čimbenike koji su mogli utjecati na stope ponovnih hospitalizacija, kao i potencijalni utjecaj kvalitete vanbolničke medicinske skrbi. Iako navedeni čimbenici doista predstavljaju kvalitetu zdravstvene skrbi, te su mogli utjecati na stope ponovnih hospitalizacija u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije, oni ne predstavljaju kvalitetu bolničke skrbi u užem smislu pojma.

Zaključak

Rano kirurško liječenje predstavlja preferirano i definitivno liječenje AUŽ s kojom se otklanja mogućnost komplikacija kolelitijaze u vremenu čekanja odgođenog zahvata. Također, rana kolecistektomija znači manje troškove po zdravstveni sustav jer se uklanja potreba nove hospitalizacije radi planiranog elektivnog zahvata. S obzirom na podjednaku smrtnost, podjednaku učestalost liječenja u JIL-u i podjednake financijske troškove operacijskog i konzervativnog liječenja, bolesnik s AUŽ, ne treba potpuno isključiti konzervativni pristup koji se također pokazao kao vrijedna terapijska opcija za određene skupine bolesnika, poglavito one starije životne dobi i sa značajnim komorbiditetom. Zaključno, rana LK ima podjednaku smrtnost i financijsko opterećenje kao konzervativno liječenje, smanjuje broj ranih ponovnih hospitalizacija, predstavlja definitivno liječenje, a samim time i metodu izbora liječenja za većinu bolesnika s AUŽ u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije.

Literatura

1. Wu K, Xiao L, Xiang J, Huan L, Xie W. Is early laparoscopic cholecystectomy after clearance of common bile duct stones by endoscopic retrograde cholangiopancreatography superior?: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e31365.
2. Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg* 2020;15:61.
3. Coccolini F, Catena F, Pisano M, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis.

- Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2015;18:196–204.
4. Song GM, Wei Bian XTZ, Zeng XT, Zhou JG, Luo YA, Tian X. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: early or delayed? Evidence from a systematic review of discordant meta-analyses. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3835
 5. Kivivuori A, Salminen P, Ukkonen M, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus antibiotic therapy for acute cholecystitis in patients over 75 years: Randomized clinical trial and retrospective cohort study. *Scand J Surg.* 2023;112:219-226.
 6. Schmidt M, Søndena K, Vethus M, Berhane T, Eide GE. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of observation versus surgery for acute cholecystitis: non-operative management is an option in some patients. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1257-62.
 7. Badia JM, Nve E, Jimeno J, Guirao X, Figueras J, Arias-Díaz J. Surgical management of acute cholecystitis. Results of a nation-wide survey among Spanish surgeons. *Cir Esp* 2014;92:517-24.
 8. Yamashita Y, Takada T, Hirata K. A survey of the timing and approach to the surgical management of patients with acute cholecystitis in Japanese hospitals. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:409-15.
 9. Al-Mulhim AA. A survey of surgical management of acute cholecystitis in eastern Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol* 2009;15:176-80.
 10. Mihanović J, Domini E, Jović N, et al. Early Cholecystectomy in Acute Calculous Cholecystitis Still Burdened by Serious Surgical Complications. *Gastroenterolog* 2018; Supplement 2:141.
 11. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009 ;360:1418-28.
 12. Benbassat J, Taragin M. Hospital readmissions as a measure of quality of health care: advantages and limitations. *Arch Intern Med* 2000;160:1074-81.
 13. Department of Health. The operating framework. 2010. Available: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/151906/dh_122736.pdf.pdf. Pristupljeno 11.5.2024.
 14. Australian Government. Australian Institute of Health and Welfare. National Healthcare Agreement: PI 23- Unplanned hospital readmission rates, 2013 QS. Available: <http://meteor.aihw.gov.au/content/index.php tml/itemId/507456>. Pristupljeno 11.5.2024.
 15. Weissman JS, Ayanian JZ, Chasan-Taber S, Sherwood MJ, Roth C, Epstein AM. Hospital readmissions and quality of care. *Med Care* 1999;37:490-501.
 16. Fischer C, Lingsma HF, Marang-van de Mheen PJ, Kringos DS, Klazinga NS, Steyerberg EW. Is the readmission rate a valid quality indicator? A review of the evidence. *PLoS One* 2014;9:e112282.
 17. Lucas DJ, Pawlik TM. Readmission after surgery. *Adv Surg* 2014;48:185-99.
 18. Tsai TC, Joynt KE, Orav EJ, Gawande AA, Jha AK. Variation in surgical-readmission rates and quality of hospital care. *N Engl J Med* 2013;369:1134-42.
 19. van Walraven C, Jennings A, Taljaard M, et al. Incidence of potentially avoidable urgent readmissions and their relation to all-cause urgent readmissions. *CMAJ* 2011;183:E1067-72.
 20. McIntyre C, Johnston A, Foley D, et al. Readmission to hospital following laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020;52:47-55.
 21. Gutt CN, Encke J, Königer J, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg* 2013;258:385-93
 22. Sanjay P, Weerakoon R, Shaikh IA, Bird T, Paily A, Yalamarthi S. A 5-year analysis of readmissions following elective laparoscopic cholecystectomy - cohort study. *Int J Surg* 2011;9:52-4.
 23. Glavčić G, Kopljar M, Zovak M, Mužina-Mišić D. Discharge after elective uncomplicated laparoscopic cholecystectomy: can the postoperative stay be reduced? *Acta Clin Croat* 2018;57(4):669-672.
 24. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:41-54.
 25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
 26. Doyle DJ, Hendrix JM, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
 27. Glavić Z, Begić L, Šimleša D, Rukavina A. Treatment of acute cholecystitis. A comparison of open vs laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001;15:398-401

Prevalence of Modifiable Cardiovascular Risk Factors in the Population of Rural Locality of LevanjskaVaroš: Cross-Sectional Study

Zastupljenost promjenjivih čimbenika kardiovaskularnog rizika u stanovnika ruralnog lokaliteta Levanjska Varoš: presječna studija

Marija Ferić^{1,2}, Štefica Mikšić^{2,3}, Marija Barišić^{2,4}, Željko Mudri^{2,5}

¹„Dr. Josip Benčević“ General hospital, Department of gynecology and obstetrics, Slavonski Brod, Croatia. ²Faculty of dental medicine and health Osijek, Department of nursing and palliative medicine, Osijek, Croatia. ³Home for elderly and disabled Đakovo, Croatia. ⁴Medical Faculty Osijek, Osijek, Croatia. ⁵Croatian Catholic University, Department of Sociology, Zagreb, Croatia

Summary

Introduction: The etiology of cardiovascular diseases accounts for a significant portion of global morbidity and mortality, emphasizing the importance of prevention. Preventing cardiovascular diseases involves estimating the prevalence and modifying modifiable factors that contribute to their development. The modifiable factors are diabetes, hypertension, dyslipidemia, tobacco smoking, alcoholism, physical inactivity, inadequate diet, obesity, and low educational attainment. Therefore, this study aims to examine the prevalence of modifiable cardiovascular risk factors among residents of the rural locality of LevanjskaVaroš.

Participants and methods: A cross-sectional study was conducted in January and February 2022 through a questionnaire involving 124 participants. The participants engaged in the study are residents of LevanjskaVaroš. The study used a questionnaire designed specifically for it with questions about participants' general characteristics (age, gender) and specific questions about the prevalence of modifiable risk factors, family history, and participant's health behaviors (physical activity, weight status) and habits (dietary habits, alcohol, and tobacco consumption).

Results: A significant portion of the participants has a positive family history (N = 75, 60.5%), with 30 participants suffering from diabetes mellitus, 63 participants reporting diagnosed dyslipidemia, and 82 participants reporting arterial hypertension. The highest level of therapeutic adherence was observed in participants with diabetes (N=28, 93.3%). A significant number of participants do not consume the recommended number of daily meals (N=89), and 55 participants are categorized as obese based on their body mass index values. A significant number of participants, 74 (59.7%), engage in moderate physical activity lasting 30 to 60 minutes daily, and a substantial number of participants (N=76, 61.3%) report that they do not consume tobacco products. Also, a significant number of participants report that they do not drink alcohol above recommended levels (N=80, 64.5%).

Conclusion: The assessment of cardiovascular health among residents of Levanjska Varoš has revealed a high prevalence of modifiable cardiovascular risk factors. The study emphasizes the importance of conducting a more thorough assessment and examination of the causal link of the high prevalence of cardiovascular risk, with a recommendation to incorporate the factor of educational attainment to develop effective public health strategies.

Keywords: risk factors; cardiovascular risk; rural population

Sažetak

Uvod: Značajan udio globalnog morbiditeta i mortaliteta odnosi se na etiologiju kardiovaskularnih bolesti,

pri čemu je značajna prevencija. U prevenciji oboljenja procjenjuje se zastupljenost i modificiraju promjenjivi čimbenici koji doprinose razvoju kardiovaskularnih bolesti. Pritom se u promjenjive čimbenike ubrajaju dijabetes, hipertenzija, dislipidemija, pušenje duhanskih proizvoda, alkoholizam, manjak tjelesne aktivnosti, neadekvatna prehrana, pretilost i niska razina obrazovanja. Stoga je cilj ovoga istraživanja ispitati zastupljenost promjenjivih čimbenika kardiovaskularnog rizika u stanovnika ruralnog lokaliteta Levanjska Varoš.

Ispitanici i metode: Presječno istraživanje provedeno je anketnim upitnikom na 124 ispitanika tijekom siječnja i veljače 2022. godine. U istraživanju su sudjelovali domicilni stanovnici Levanjske Varoši. U ispitivanju je korišten upitnik kreiran za potrebe istraživanja. Upitnik je sadržavao pitanja o općim karakteristikama ispitanika (dob, spol), te specifična pitanja o prevalenciji promjenjivih čimbenika rizika, obiteljskoj anamnezi i zdravstvenom ponašanju sudionika (fizička aktivnost, status uhranjenosti), te navikama (prehrambene navike, konzumacija alkohola i duhana).

Rezultati: Značajan udio ispitanika ima pozitivnu obiteljsku anamnezu (N = 75, 60,5%), pri čemu 30 ispitanika boluje od dijabetesa melitusa, 63 ispitanika navodi dijagnosticiranu dislipidemiju, a 82 ispitanika navode arterijsku hipertenziju. Najviša razina terapijske adhezije evidentirana je u ispitanika koji boluju od dijabetesa (N=28, 93,3%). Značajan udio ispitanika ne konzumira preporučeni broj dnevnih obroka (N=89) a 55 ispitanika kategorizirano je kao pretilo s obzirom na vrijednosti indeksa tjelesne mase. U umjerenu tjelesnu aktivnost u trajanju od 30 – 60 minuta dnevno uključuje se značajan udio ispitanika, njih 74 (59,7%). Također, značajan udio ispitanika navodi da ne konzumiraju duhanske proizvode (N=76, 61,3%), a značajan udio ispitanika navodi da ne konzumira alkohol iznad preporučenih vrijednosti (N=80, 64,5%).

Zaključak: Procjenom kardiovaskularnog zdravlja stanovnika Levanjske Varoši uočena je visoka prevalencija promjenjivih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Provedenim istraživanjem utemeljena je potreba sveobuhvatnije procjene i ispitivanja uzročno-posljedične veze visoke prevalencije kardiovaskularnog rizika, pri čemu je preporuka uključiti čimbenik razine educiranosti s ciljem kreiranja učinkovitih javnozdravstvenih strategija.

Ključne riječi: čimbenici rizika; kardiovaskularni rizik; ruralno stanovništvo

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD), including heart and blood vessel diseases, are associated with significant morbidity and mortality on a global scale. In 2021, the number of deaths among individuals with CVD reached 20.5 million, accounting for 1/3 of all global fatalities, with more than 3/4 occurring in low and middle-income countries.^{1,2} The World Health Organization estimates that the annual mortality rate due to CVD will reach 23.6 million by the year 2030.³

Given the correlation between numerous factors and cardiovascular diseases, there is no universal approach to prevention; hence, efforts are directed toward minimizing the impact of factors associated with CVD. Risk factors for CVD are categorized into non-modifiable factors such as age, gender, ethnicity, and positive family history, and modifiable factors such as diabetes, hypertension, dyslipidemia, smoking, alcoholism, physical inactivity, inadequate diet, obesity, and low educational attainment.^{4,5} Although age is considered a non-modifiable risk factor for CVD, it is possible to decrease the risk of age-related CVD by avoiding or minimizing modifiable risk factors. Avoiding and reducing the impact of modifiable risk factors is equally important at a younger age as it reduces the later risk of CVD.⁶ Regular physical activity, proper nutrition, weight

regulation, and non-smoking reduce the risk of CVD by over 80% and diabetes by over 90%.⁷

Men are at a higher risk of developing CVD compared to women up to the age of 50. In contrast, the risk becomes equalized as women enter menopause due to hormonal changes characterized by a decline in estrogen levels.⁸ Having a family history of CVD is an independent risk factor for cardiovascular disease if a father or a brother experienced CVD before the age of 55 and a mother or a sister before the age of 65.^{9,10}

In the context of residency, the cardiovascular health of individuals living in rural communities is worse than that of their more urban-dwelling counterparts.¹¹ Rural populations face additional challenges in ensuring optimal cardiovascular health, encompassing individual factors, social determinants of health, and healthcare accessibility. Individual factors include a higher prevalence of risk factors such as physical inactivity, obesity, and hypertension; social determinants include lower rates of household income, lower education attainment, and employment rates, and healthcare accessibility includes challenges of distance from secondary and tertiary healthier facilities, which is in correlation with the rate of survival from acute cardiac complications.^{11,12}

Multiple studies have confirmed the global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease

and mortality.^{4,13} Continuing with the assessment of the consistency and variations in the prevalence of cardiovascular modifiable risk factors is a precondition for the development of context-specific strategies for prevention.

Encouraging community engagement to safeguard personal health, individualized approaches for each patient, and timely interventions are critical factors in primary and secondary prevention. Assessing an individual's behavioral risk is crucial for personal well-being and the overall demographic and epidemiological situation. The differences in the prevalence of risk of cardiovascular risk factors by place of residence justify the need to assess the prevalence of modifiable cardiovascular risk factors in rural areas to develop appropriate treatment and prevention strategies for CVD.⁴ Therefore, this study aims to examine the prevalence of modifiable cardiovascular risk factors in the population of the rural locality of Levanjska Varoš.

Participants and methods

Sample description

A convenience sample of 124 participants was involved in a cross-sectional study in January and February 2021. The participants engaged in the study were residents of the rural locality of Levanjska Varoš. The inclusive criteria were defined according to the European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: a minimal chronological age of 40 for males and 50 or menopause for females.¹⁴ According to the criteria, the population was 412, with a minimum sample of 121, a margin of error of 7.5, a confidence level of 95%, and a population proportion of 50%, calculated with a Sample size calculator. The data was collected through a questionnaire developed for this study as a part of preventive action in Levanjska Varoš. The Ethics Committee of the Faculty of Dental Medicine and Health of the University of Josip Juraj Strossmayer approved this study (IRB: 2158/97-97-10-24-09). The study was conducted following the Helsinki Declaration. All participants gave their written consent for this study.

Methods

The questionnaire contained two sections of questions. The first section included questions about participants' general characteristics (age, gender). The second section contained specific questions about the prevalence of modifiable risk factors, family history, and participants' behaviors and habits following scientific literature and World Health Organisation (WHO) criteria of weight status, dietary

habits, physical activity, alcohol, and tobacco consumption.¹⁵

The whole sample was included in the assessment of the prevalence of diagnosed diabetes mellitus, dyslipidemia, and hypertension. Therapeutic adherence to the therapeutic regime was assessed in participants with a diagnosis of diabetes mellitus, dyslipidemia, and hypertension.

Assessment of their weight status according to body mass index (BMI) included measuring their height and weight (using a weighing machine with thaliometer Detectosolo®). BMI was calculated from the obtained values and classified according to the BMI criteria: ≤ 24.9 =normal body weight; 25–29.9=pre-obesity; ≥ 30 =obese and classified.¹⁶ Nutritional habits included the number of daily meals, habits of consumption of fish and fish products, consumption of cured meat and products or/and foods with red meat, everyday water intake (recommended intake of 2 and more than 2 L), and consumption of coffee daily with a daily tolerable amount of one cup of 1.5 to 2.0 dcl.^{17,18}

When asked about everyday physical activity, it was possible to choose one of the three answers of daily physical activity: 30–60 minutes of moderate-intensity physical activity, 120 minutes daily of moderate-intensity physical activity, 150 – 300 minutes daily of moderate / 75 – 150 minutes of vigorous-intensity physical activity. The third answer is that 150 – 300 minutes daily of moderate activity is equivalent to 75 – 150 minutes daily of vigorous physical activity and is recommended as sufficient according to the WHO criteria.¹⁵ Also, one question assessed the prevalence of recreational sports activities.

Tobacco consumption was determined by three categories: smoker, former smoker, and non-smoker, whereas a smoker is defined as a participant who smokes cigarettes regardless of the number of cigarettes smoked per day.¹⁹ When assessing the frequency of consumption of alcohol above the daily tolerable intake, the participants had options to choose one of the following answers: daily, once a week, once a month, or less than once a month (rare occasions). In addition to the question about the frequency of alcohol consumption, it was explained, with the help of a visual diagram, that the tolerable daily intake (grams) of alcohol is 20g for men and 10g for women, where 10g was equal to an approximately 0.125 l of wine or 0.25 l of beer or 0.03 l of hard liquor.²⁰

Statistical analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was used to examine the normality of the distribution. Categorical

data were described using absolute and relative frequencies. The χ^2 test was used in responses for categorical variables to explore differences. Descriptive statistics for nominal variables were presented with proportions and percentages, and numerical variables with the median. The statistical significance was defined at $P < 0.05$. The analysis was conducted using the statistical software IBM SPSS 25, developed in Chicago, USA, in 2017.

Results

The study involved 124 participants, residents of the rural locality of LevanjskaVaroš, comprising 68 females (54.8%) and 56 males (45.16%). The age of the respondents ranged from 40 to 92, with a median of 63 years (IQR 55–71).

A significant number of participants ($N = 75$, 60.5%) reported a positive family history ($p=0.02$). In total, 30 (24.2%) participants were diagnosed with diabetes mellitus, 63 (50.8%) participants reported dyslipidemia, and 82 (66.1%) arterial hypertension. The highest therapeutic adherence among participants was observed in those with diabetes, with 28 individuals (93.3%) reporting adherence to their therapeutic regimen, followed by those with arterial hypertension with 92.7% ($N=76$). The therapeutic adherence level was lower in individuals with dyslipidemia, with a rate of 68.3% ($N = 43$) (Table 1).

Table 1 Prevalence of Modifiable Risk Factors: Diabetes mellitus, Dyslipidemia and Hypertension
 Tablica 1. Zastupljenost promjenjivih čimbenika rizika: diabetes mellitus, dislipidemija i hipertenzija

Risk Factor Čimbenik rizika	Yes / Da [N (%)]	No / Ne [N (%)]	χ^2	P value* P vrijednost*
Positive family history Pozitivna obiteljska anamneza	75 (60.5)	49 (39.5)	5.452	0.02
Diabetes mellitus Diabetes mellitus	30 (24.2)	94 (75.8)	33.032	< 0.001
Therapeutic adherence** Terapijska adherencija	28 (93.3)	2 (6.7)	22.533	< 0.001
Dyslipidemia Dislipidemija	63 (50.8)	61 (49.2)	0.032	0.85

Risk Factor Čimbenik rizika	Yes / Da [N (%)]	No / Ne [N (%)]	χ^2	P value* P vrijednost*
Therapeutic adherence** Terapijska adherencija	43 (68.3)	20 (31.7)	8.397	0.004
Arterial hypertension Arterijska hipertenzija	82 (66.1)	42 (33.9)	12.903	< 0.001
Therapeutic adherence** Terapijska adherencija	76 (92.7)	6 (7.2)	62.235	< 0.001

* χ^2 test **Therapeutical adherence in a population of participants with diagnosed disease/Terapijsko pridržavanje u populaciji sudionika s dijagnostičiranom bolešću

The median BMI was 28.7, with a minimum of 17.5 and a maximum of 45.8. There is a significant difference in the distribution of participants according to the Distribution of Weight Status, with the highest number of participants ($N=55$, 41.9%) falling under the category of obese, followed by a group of 44 (35.5%) participants categorized as overweight (Table 2).

Table 2 Distribution of Weight Status by Body Mass Index
 Tablica 2. Distribucija po kategoriji tjelesne mase prema indeksu tjelesne mase

Weight Status - Body Mass Index Stanje težine-Indeks tjelesne mase	M (min – max)	SD
	28.7 (17.5 – 45.8)	5.40
	N (%)	χ^2
Underweight <18.5 Pothranjenost <18.5	2 (1.6)	47.613
Normal weight 18.5-24.9 Normalna tjelesna masa 18.5-24.9	26 (21)	
Overweight 25-29.9 Prekomjerna tjelesna masa 25-29.9	44 (35.5)	
Obesity 30 and > Pretilost. 30 i >	52 (41.9)	

* χ^2 test

A significant number of participants (N=89, 71.8%) reported that they were not following the recommendations and not having three main meals and snacks (p<0.001). In total, 98.4% (N=122) reported less consumption of fish than recommended (p<0.001). Also, a significant number of participants, 75 (60.5%), reported not consuming cured meat products or/and foods with red meat daily (p=0.02). A significant number of participants (N=100, 80.6%) reported daily coffee consumption above the tolerable amount (more than one cup of 1.5 to 2.0 dcl). In contrast, a significant percentage of participants consumed water in quantities below the recommended levels (N=73, 58.9%) (p<0.001). A significant number of participants, 74 (59.7%),

reported engaging in moderate physical activity daily for 30-60 minutes (p<0.001), while a considerable number reported that they were not engaging in recreational sports activities (N=108, 87.1%) (p<0.001) (Table 4).

A significant percentage of participants identified themselves as non-smokers regarding tobacco consumption (N=76, 61.3%). Also, a significant number of participants reported that they did not consume alcohol (N=80, 64.5%) (p=0.001), while in a group of participants who drank alcohol, a significant percentage of participants who consumed alcohol once a month or less than once a month (p<0.001).

Table 3 Nutritional Habits

Tablica 3. Prehrabene navike

Nutritional habits <i>Prehrabene navike</i>	Yes/Da [N (%)]	No/Ne [N (%)]	χ^2	P value* <i>P vrijednost*</i>
Three main meals and snacks <i>Tri glavna obroka i međuobroci</i>	35 (28.2)	89 (71.8)	23.516	< 0.001
Consumption per week - Fish and fish products <i>Tjedna konzumacija – Riba i riblji proizvodi</i>	2 (1.6)	122 (98.4)	116.129	< 0.001
Everyday consumption of cured meat products or/and foods with red meat <i>Svakodnevna konzumacija suhomesnatih proizvoda i/ili namirnica s crvenim mesom</i>	49 (39.5)	75 (60.5)	5.452	0.02
Everyday coffee consumption of more than one cup daily <i>Svakodnevna konzumacija kave više od jedne šalice dnevno</i>	100 (80.6)	24 (19.4)	46.581	< 0.001
Everyday water consumption <i>Svakodnevna konzumacija vode</i>	Category <i>Kategorija</i>	N (%)	83.871	<0.001
	Less than 500 mL <i>Manje od 500 mL</i>	5 (4)		
	500 ml to 999 mL <i>500 ml do 999 mL</i>	27 (21.8)		
	1 – 1.9 L	73 (58.9)		
	2 and more than 2 L <i>2 i više od 2 L</i>	19 (15.3)		

* χ^2 test

Table 4 Prevalence of Physical Activity

Tablica 4. Zastupljenost tjelesne aktivnosti

	Category <i>Kategorija</i>	N (%)	χ^2	P value* <i>P vrijednost*</i>
Aerobic physical activity <i>Aerobna tjelesna aktivnost</i>	30 – 60 minutes of moderate physical activity daily <i>30 – 60 minuta umjerene tjelesne aktivnosti dnevno</i>	74 (59.7)	43.565	< 0.001

	Category <i>Kategorija</i>	N (%)	χ^2	P value* <i>P vrijednost*</i>
	120 minutes of moderate physical activity daily <i>120 minuta umjerene tjelesne aktivnosti dnevno</i>	15 (12.1)		
	150 – 300 minutes of moderate physical activity daily or 75-150 of vigorous physical activity daily <i>150 – 300 minuta umjerene tjelesne aktivnosti dnevno ili 75 – 150 minuta intenzivne tjelesne aktivnosti dnevno</i>	35 (28.2)		
Recreational sports activities <i>Rekreativne sportske aktivnosti</i>	Yes	16 (12.9)	68.258	< 0.001
	No	108 (87.1)		

* χ^2 test

Table 5 Prevalence of Tobacco and Alcohol Consumption
Tablica 5. Zastupljenost konzumacije duhanskih proizvoda i alkohola

	Category <i>Kategorija</i>	N (%)	χ^2	P value* <i>P vrijednost*</i>
Tobacco consumption <i>Konzumacija duhanskih proizvoda</i>	Smoker <i>Pušač</i>	29 (23.4)	44.823	< 0.001
	Former smoker <i>Bivši pušač</i>	19 (15.3)		
	Non-smoker <i>Nepušač</i>	76 (61.3)		
Alcohol consumption <i>Konzumacija alkohola</i>	Yes / <i>Da</i>	46 (35.5)	10.452	0.001
	No / <i>Ne</i>	80 (64.5)		
Frequency of alcohol consumption <i>Učestalost konzumacije alkohola</i>	Daily <i>Svakodnevno</i>	13 (28.3)	27.957	< 0.001
	Once a week <i>Jednom tjedno</i>	2 (4.3)		
	Once a month or less than once a month (rare occasions) <i>Jednom mjesečno ili rjeđe (rijetke prilike)</i>	31 (67.4)		

* χ^2 test

Discussion

Cardiovascular diseases are the leading cause of premature mortality and morbidity worldwide, with 80% originating from lower-income countries. This correlation is the primary reason for assessing the prevalence of modifiable cardiovascular risk factors in the rural locality of LevanjskaVaroš. The mentioned locality is classified in the bottom quartile among below-average ranked local self-government units. This classification is defined based on income thresholds, unemployment rates, levels of education,

and the aging index.²¹

Considering the results of global studies revealing that 70% of cardiovascular disease (CVD) cases in high-income countries, along with similar percentages in middle-income countries and a slightly higher percentage (80%) in low-income countries, are associated with modifiable risk factors, it is imperative to advocate for interventions aimed at mitigating cardiovascular risk.⁴

The prevalence of positive family medical histories is significantly represented, indicating the need for continuous preventive monitoring. This is

due to the correlation between a positive family history and premature coronary heart disease, where a positive family history serves as an independent risk factor for cardiovascular heart disease.¹⁰ Given that the risk of premature cardiovascular disease increases linearly with the number of affected family members, targeting young individuals may prove effective in the prevention of premature mortality.¹⁰

Hypertension has been confirmed as the primary metabolic risk factor for CVD, followed by diabetes, dyslipidemia, and obesity.⁴ The prevalence of hypertension in the adult population of Croatia surpasses the global average, standing at 48%, while the worldwide prevalence is 32% in women and 34% in men.^{22,23} The results of this study indicate a high prevalence of hypertension at 66.1%. However, the generalization of these results to the locality is limited due to the convenience sampling method employed in the study.

The therapeutic adherence to the treatment regimen for diabetes mellitus, dyslipidemia, and arterial hypertension is lowest in dyslipidemia at 68.3%. This finding highlights the necessity for additional assessment of factors associated with therapeutic adherence. Factors such as the level of formal education, knowledge, motivation, and skills should be further examined to maximize the effectiveness of therapies.²⁴ By the general factors, in future assessment, it is recommended to assess their beliefs regarding perceived risk, medication harms, treatment duration, and number of medications since those are important modifiable determinants of non-adherence to treatment.²⁵ Also, according to Weisser et al., a combination of substances in one single pill might increase therapeutic adherence and lead to a better clinical outcome in patients suffering from hypertension and dyslipidemia, which are lower in this study.²⁶

There is a high prevalence of irregular meal habits, with 71.8% of participants consuming less than three main meals and snacks. This is significant due to the correlation between irregular meal habits and the highly prevalent condition of obesity, which affects 41.9% of the participants.¹⁷ Additionally, irregular meal-derived total energy intake patterns are less favorable for maintaining body weight and optimal cardiometabolic health. The high prevalence of obesity and overweight observed in this study mirrors the national trend, as Croatia has the highest proportion of overweight and obese females (58%) and males (73%).²⁷

Fish consumption is notably low, with only 1.6% of participants reporting weekly fish intake. This is indicative, as a minimal fish intake of 175 g (approximately two servings) per week has been

associated with a lower risk of major CVD events and total mortality among high-risk individuals. It is noteworthy that high-risk individuals are highly prevalent in this sample.¹⁸ Due to the geographical location and low developmental level of Levanjska Varoš, it is notable to consider cost and availability as a possible cause of the low level of fish consumption. Furthermore, health and nutritional beliefs and habits should be considered in further studies since they are recognized as the most common barriers to fish consumption.²⁸

Inadequate water intake may lead to dehydration, triggering low-grade inflammation in the human body. This inflammation is associated with malnutrition and the progression of chronic diseases, including CVD.²⁹ The study suggests that each additional cup of daily water consumption is linked to a 3% lower risk of death from CVD.²⁹ Therefore, promoting adequate hydration is crucial, especially since 84.7% of participants in this study have reported water consumption below the recommended levels.

Notably, 80.6% of participants have reported daily coffee consumption. While studies lack consensus on the correlation between coffee consumption and cardiovascular mortality, some suggest that moderate coffee intake may mitigate cardiovascular risk.³⁰ It is essential to assess their daily habits further, including data on the quantity of coffee consumed.

The moderate-to-vigorous physical activity obtained per week is inversely associated with all-cause mortality, CVD mortality, and CVD incidents.³¹ The prevalence of recommended aerobic physical activity of moderate intensity (at least 150 – 300 minutes) is low in this study, with only 28.5%. Notably, 74% engage in only 30-60 minutes of aerobic physical activity, which could be considered low physical activity. In contrast, in the study by Yusuf et al., 18.5% have reported low physical activity.⁴

Tobacco consumption (23.4%) aligns with the findings of Yusuf et al., where 20.6% of participants (sample size N=155,722) have reported current tobacco use.⁴ The study suggests that even smoking just one cigarette a day poses a risk for the development of coronary heart disease and stroke, indicating that a safe level of smoking does not exist.¹⁹ Instead of merely reducing smoking, the focus of cardiovascular prevention should be on quitting.

Alcohol is consumed by 35.5% (N=44), with 28.3% consuming alcohol daily and 4.3% once a week. This rate is higher compared to the other studies, where the prevalence of moderate alcohol consumption is 4.2%, and intensive alcohol consumption is 1.9%.⁴ The study indicates an increased likelihood of hazardous alcohol use or

alcohol-related harm in rural residences, which is a possible repercussion of the level of alcohol consumption in this study.³² Therefore, the identification of excessive alcohol consumption presents a major health priority, given the alarmingly high worldwide alcohol consumption and its association as a contributor to mortality and the burden of CVDs.³³

Tobacco use, high alcohol consumption, low physical activity, and inadequate diet demonstrate the strongest associations with mortality outcomes.⁴ Given the high prevalence of these modifiable factors in the sample, indicating a heightened cardiovascular risk, it is essential to pursue further assessment with a representative sample to obtain conclusive results.

Due to the high prevalence of modifiable factors for CVD (hypertension, hyperlipidemia, overweight and obesity, inadequate nutritional habits, and low physical activity), it is indicative to conduct a study with a representative sample. As a result, it is recommended that the participants' knowledge level be examined to determine the existence of specific knowledge gaps that can be addressed through educational programs. Education is recognized as a socio-economic and psychosocial factor with a global impact and also as the most significant single risk factor that correlates with CVD cases and deaths. Therefore, the study's clinical implications indicate the need to implement public health activities that include promoting physical activity, nutrition, and fluid intake per the guidelines, promoting smoking cessation, and assessing the need for additional education among the residents of Levanjska Varoš.

Given the significant occurrence of modifiable risk factors for cardiovascular disease (CVD), such as hypertension, hyperlipidemia, obesity, insufficient nutritional habits, and low physical activity, it is advisable to expand the study to a larger sample. Following the same line of thought, it is recommended to assess the knowledge level of participants to determine the existence of specific knowledge gaps that could be addressed through educational interventions.

Education is recognized as a socio-economic and psychosocial factor with a global impact and is also identified as the most significant single risk factor correlated with CVD cases and deaths.⁴ Therefore, the clinical implications of the conducted study emphasize the need to implement public health activities. These activities should include the promotion of physical activity, dietary guidelines, fluid intake, and smoking cessation. Additionally, there is a need to explore the residents' requirements for additional education in Levanjska Varoš.

Study limitations and recommendations

Although the results indicate a significant representation of modifiable factors, the study's main limitation is that explicit conclusions about the population based on a single measurement are limited. It is, therefore, recommended that a longitudinal study be conducted. Given the results, it is advisable to include laboratory analysis in future studies. Thus, glycosylated hemoglobin should be analyzed compared to statements on treatment adherence in diabetes. It is also recommended that blood pressure values be included in the comparison with adherence to antihypertensive therapy. As it is impossible to exclude the effect of white coat syndrome in a single measurement, blood pressure values were not included in this study as they could lead to bias, which is one of the limitations. It is strongly recommended that blood pressure be measured longitudinally. After the first measurement, further measurements should have been taken, which was not possible in the cross-sectional study.

Conclusion

The residents of Levanjska Varoš demonstrate a significant prevalence of modifiable CVD risk factors. This study establishes the need for future public health interventions and long-term health assessment. This conclusion is based on the results of the notably high prevalence of positive family history, chronic diseases, obesity, and dietary habits of the examined population, which are dominantly non-compliant with the recommendations. Drawing on these insights and considering a broader study, establishing a local preventive program emerges as a crucial response to address these health challenges.

References

1. Murray CJL. The Global Burden of Disease Study at 30 years. *Nat Med* 2022;28:2019-26.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) 2021 Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Date of access: 24th of November 2023.
3. The public health Institute "Dr. Andrija Štampar". Public health priorities: cardiovascular diseases 2018 Available at: <https://stampar.hr/hr/vase-zdravlje/javnozdravstveni-prioriteti-kardiovaskularne-bolesti>. Date of access: 12th of October 2023.
4. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:795-808.
5. Hachesu VR, Feli SN, Sakhvidi MJZ. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors among Taxi Drivers in

- Yazd, Iran, 2016. *J Community Health Res* 2017;6:200-6.
6. Dhingra R, Vasan RS. Age As a Risk Factor. *Med Clin North Am* 2012;96:87-91.
 7. Rippe JM. Lifestyle Strategies for Risk Factor Reduction, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Disease. *Am J Lifestyle Med* 2019;13:204-12.
 8. Mishra S, Chung H, Waller M, Mishra G. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2021;128:809-21.
 9. Allport SA, Kikah N, Abu Saif N, Ekokobe F, Atem FD. Parental Age of Onset of Cardiovascular Disease as a Predictor for Offspring Age of Onset of Cardiovascular Disease. *PLoS One* 2016;11:e0163334.
 10. Chacko M, Sarma PS, Harikrishnan S, Zachariah G, Jeemon P. Family history of cardiovascular disease and risk of premature coronary heart disease: A matched case-control study. *Wellcome Open Res* 2020;5:70.
 11. Schopfer DW. Rural health disparities in chronic heart disease. *Prev Med* 2021;152:106782.
 12. Nowicki G, Slusarka B, Piasecka H, Bartoszek A, Kocka K, Deluga A. The Status of Cardiovascular Health in Rural and Urban Areas of JanówLubelski District in Eastern Poland: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:2388.
 13. Global Cardiovascular Risk Consortium. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med* 2023;389:1273–85.
 14. Visseren, F.L.J., Mach, F., Smulders, Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–337.
 15. World Health Organization. Physical activity 2022 Available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/physical-activity>. Date of access: 21st of November 2023.
 16. World Health Organization. A healthy lifestyle – WHO recommendations 2010 Available at: <https://www.who.int/europe/news-room/factsheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>. Date of access: 12th of December 2023.
 17. St-Onge M-P, Ard J, Baskin ML et al. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e96-e121.
 18. Mohan D, Mente A, Dehghan M. et al. Associations of Fish Consumption With Risk of Cardiovascular Disease and Mortality Among Individuals With or Without Vascular Disease From 58 Countries. *JAMA Intern Med* 2021;181:631-49.
 19. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang J-L, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ* 2018;360:5855.
 20. European Commission. Food-Based Dietary Guidelines in Europe - table 17 2023 Available at: https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/food-based-dietary-guidelines-europe-table-17_en. Date of access: 10th of January 2024.
 21. Plenković A. The Decision on the Classification of Units of Local and Regional Self-government according to the Level of Development. *Official Gazette* 2017 December 132;22.
 22. World Health Organisation. Hypertension profiles 2019 Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/hypertension-profiles-2023.pdf>. Date of access: 10th of January 2024.
 23. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G. et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021;398:957–80.
 24. Fernandez-Lazaro CI, Garcia-Gonzales JM, Adams DP et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract* 2019;20:132.
 25. Alefishat E, Jarab AS, Al-Qerem W, Abu-Zaytoun L. Factors Associated with Medication Non-Adherence in Patients with Dyslipidemia. *Healthcare* 2021;9:813.
 26. Weisser B, Predel HG, Gillessen A. et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020;27:157-164.
 27. European Commission. Overweight and obesity – BMI statistics 2019 Available at: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics. Date of access: 10th of October 2023.
 28. Govzman S, Looby S, Wang X. et al. A systematic review of the determinants of seafood consumption. *Br J Nutr* 2021;126:66-80.
 29. Majdi M, Hosseini F, Naghshi S, Djafarian K, Shab-Bidar S. Total and drinking water intake and risk of all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14878.
 30. Mendoza MF, Sulague RM, Posas-Mendoza T, Lavie CJ. Impact of Coffee Consumption on Cardiovascular Health. *Ochsner J* 2023;23:152–8.
 31. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL et al. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1270-81.
 32. Friesen EL, Biley J, Hyett S. et al. Hazardous alcohol use and alcohol-related harm in rural and remote communities: a scoping review. *Lancet Public Health* 2022;7:177-87.
 33. Hoek AG, Van Oort S, Mukamal KJ, Beulens JWJ. Alcohol Consumption and Cardiovascular Disease Risk: Placing New Data in Context. *Curr Atheroscler Rep* 2022; 24:51-9.

Principi liječenja mekotkivnih ozljeda mišićno-koštanoga sustava prema rehabilitacijskim akronimima

*The principles of rehabilitation acronyms for the treatment
of the musculoskeletal soft tissue injuries*

Jelena Marunica Karšaj¹, Frane Grubišić^{1,2,3}, Simeon Grazio^{1,2}

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

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Sažetak

Uvod: Kako bi se optimiziralo rehabilitacijsko liječenje mekotkivnih ozljeda mišićno-koštanoga sustava, došlo je do promjena u rehabilitacijskim akronimima koji opisuju sastavnice principa liječenja utemeljenih na znanstvenim dokazima.

Cilj: Ovaj rad usmjeren je edukaciji i širenju osviještenosti o značaju i učinkovitosti suvremenijih pristupa u optimizaciji rehabilitacijskoga liječenja, respektirajući razvojne faze mekotkivnih ozljeda.

Pregled: Pretraživali smo literaturu koristeći baze *Web of Science* i *Google Scholar* - pregledne radove, meta-analize, randomizirane kontrolirane studije, pisma uredniku od 1985. do 2021.g. temeljem ključnih riječi *soft tissue injuries; rehabilitation acronyms; cryotherapy*. Inicijalno je etabliiran protokol koji uključuje primjenu krioterapije u obliku leda, kompresiju i elevaciju ozlijeđenog ekstremiteta. Potom je nadograđen principima, u obliku rehabilitacijskih akronima koji se odnose na odmor, poštedu, stabilizaciju i postupno opterećivanje ozlijeđenog ekstremiteta. Svemu navedenome zajedničko je obilježje potreba za provođenjem krioterapije, nasuprot suvremenom principu predstavljenom u obliku akronima koji mijenja dosadašnju paradigmu. Ovaj princip u sebi obuhvaća hodograme za neposrednim zbrinjavanjem blaže do umjerene mekotkivne ozljede mišićno-koštanoga sustava, kao i za nastavno rehabilitacijsko liječenje upućivanjem na potrebu edukacije bolesnika, te uzimajući u obzir psihosocijalne čimbenike u smislu doprinosa k optimalnom rehabilitacijskom ishodu. Temeljem ovoga protokola primjena protuupalnih lijekova i krioterapija nisu uključene u rehabilitaciju nakon ozljeda mekih tkiva zbog njihovih potencijalno nepovoljnih učinaka na biološke mehanizme cijeljenja tkiva. No, kod rehabilitacijskoga liječenja umjereno teških i teških mekotkivnih ozljeda u akutnoj fazi potrebno je pribjegavati principu koji uključuje krioterapiju s kompresijom, izbjegavanje većeg opterećenja, rehabilitaciju i edukaciju.

Zaključak: Izostavljanjem primjene protuupalnih lijekova i krioterapije u okviru rehabilitacijskog liječenja manjih do umjerenih mekotkivnih ozljeda došlo je do svojevrzne promjene paradigme, no krioterapija i dalje neizostavno zauzima svoje mjesto prilikom liječenja umjereno teških i teških mekotkivnih ozljeda u akutnoj fazi.

Ključne riječi: mekotkivne ozljede; principi; rehabilitacijski akronimi; krioterapija; rehabilitacijsko liječenje

Summary

Introduction: To optimize the rehabilitation of soft tissue injuries of the musculoskeletal system at different stages, rehabilitation acronyms that identify the components of the treatment principles based on scientific data have evolved.

Autor za dopisivanje / *Author for Correspondence:* Jelena Marunica Karšaj, dr.med., KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb E-mail: jelenamarunica@yahoo.com

Primljeno/Received 2024-09-15; Ispravljeno/Revised 2024-10-01; Prihvaćeno/Accepted 2024-10-16

Aim: This review aims to educate and raise awareness about the necessity and effectiveness of contemporary approaches to enhancing rehabilitation while respecting the developmental stages of soft tissue injuries.

Review: We searched Web of Science and Google Scholar for review papers, meta-analyses, randomized controlled trials, and letters to editor between 1985 and 2021, using the keywords soft tissue injuries, rehabilitation acronyms, and cryotherapy. Initially, a protocol included cryotherapy with compression, and elevation of the injured extremity. It was later updated with proposals in the form of rehabilitation acronyms, which referred to rest, spare, stabilize, and gradually load the injured extremity. All of the aforementioned are related to apply cryotherapy, as opposed to the modern principle offered in the form of a rehabilitation acronym that alters the current paradigm. This principle encompasses an itinerary for immediate care of mild to moderate soft tissue injuries and follow-up rehabilitation, emphasizing the significance of education and psychosocial factors contribution into account to achieve the most favorable rehabilitation outcome. According to this approach, anti-inflammatory medications and cryotherapy are not included in soft tissue injury rehabilitation since they may endanger the biological mechanisms of healing. However, in the acute phase of rehabilitation for moderately severe and severe soft tissue injuries, the principles of cryotherapy with compression, avoidance of excessive loads, rehabilitation, and education must be applied.

Conclusion: A paradigm shift has taken place through the elimination of the use of anti-inflammatory medications and cryotherapy for minor to moderate soft tissue injuries. However, cryotherapy will always play an integral part in the management of moderately severe and severe soft tissue injuries in the acute stage.

Keywords: soft tissue injuries; principles; rehabilitation acronyms; cryotherapy; rehabilitation

Uvod

Mekotivne ozljede mišićno-koštanoga sustava odnose se na ozljede mišića, tetiva, ligamenata i burza. Takve ozljede često se javljaju tijekom sportskih ili rekreativnih aktivnosti, no rijetko i tijekom niskoenergetske svakodnevne aktivnosti. Mekotivne ozljede dijele se na dvije osnovne kategorije: akutne mekotivne ozljede i sindrome prenaprezanja. Akutne mekotivne ozljede uzrokovane iznenadnom traumom poput pada, torzijskog pokreta ekstremiteta ili udara u dio tijela, uključuju uganuće (engl. *sprain*), istegnuće ili distorziju (engl. *strain*) i kontuziju. Koljena, gležnjevi i ručni zglobovi najpodložniji su uganućima uslijed torzijske sile na donjim ekstremitetima ili pada na ispruženu ruku. Tendinitis i burzitis izazvani su suprafiziološkim naprežanjem i neodgovarajućim tehnikama vježbanja, a najčešće se radi o tendinitisu rotatorne manšete, lateralnom i medijalnom epikondilitisu, patelarnom tendinitisu, Ahilovom tendinitisu ili plantarnom fascitisu. Mekotivne ozljede najčešće se očituju bolovima, oteklinom, diskoloracijom, ograničenim motilitetom, ponekad spazmom i grčevima zahvaćenog ekstremiteta.^{1,2} Uslijed nedostatka visokokvalitetnih istraživanja, unatrag zadnjih četrdesetak godina zastupljene su zbujujuće teorije usmjerene prema liječenju mekotivnih ozljeda mišićno-koštanoga sustava tijekom akutne faze, a prema kojima bi se temeljio idealni pristup zbrinjavanja istih.³ Primjena leda predstavlja glavnu kontroverzu. U literaturi je

dokumentirano da terapija lokalnom hladnoćom, najčešće primjenom leda (u daljnjem tekstu krioterapija), općenito utječe na smanjenje upalnog odgovora nakon traume, smanjuje opseg edema i formiranje hematoma, usporava metaboličke procese, smanjuje enzimsku aktivnosti, te u konačnici inducira analgeziju.⁴⁻⁷ Krioterapijom se postiže anti-nociceptivni učinak potkrijepljen teorijom „nadzornih vrata“ (engl. *Gate Control Theory*), putem koje se usporava živčana provodljivost i smanjuje permeabilnost krvožilnog sustava, te dolazi do vazokonstrikcije.^{8,9} Iako se krioterapija smatra neizbježnom komponentnom u inicijalnoj fazi liječenja ozljeda mišićno-koštanog sustava, te zauzima svoje mjesto u na daleko poznatom i etabiliranom akronimu R.I.C.E (engl. Rest, Ice, Compression and Elevation)¹⁰, posljednjih nekoliko godina pojavile su se sumnje u pogledu njezine učinkovitosti. Nadalje, najsuvremeniji i najsveobuhvatniji pristup iz 2019. godine u zbrinjavanju mekotivnih ozljeda mišićno-koštanog sustava tijekom akutne faze, temelji se na principu sadržanom u okviru akronima P.E.A.C.E. & L.O.V.E. (engl. *Protection, Elevation, Avoid Anti-Inflammatories, Compression, Education & Load, Optimism, Vascularization and Exercise*)¹¹. Rehabilitacijski akronim P.E.A.C.E. odnosi se na zaštitu, elevaciju ozlijeđenog ekstremiteta, izbjegavanje primjene protuupalnih lijekova i krioterapije, kompresiju ozlijeđenog ekstremiteta i edukaciju bolesnika o postupanju s istim (Tablica 1).

Tablica 1. Pojašnjenje rehabilitacijskih akronima za liječenje mekotkivnih ozljeda mišićno-koštanoga sustava
 Table 1 Explanation of rehabilitation acronyms for the management of soft tissue injuries of the musculoskeletal system

Akronim <i>Acronyme</i>	Objašnjenje <i>Explanation</i>	Podupiruća referenca <i>Supporting reference</i>
I.C.E.	Led, kompresija i elevacija <i>Ice, Compression and Elevation</i>	Bleakley i sur. (2012.)
R.I.C.E.	Odmor, led, kompresija i elevacija <i>Rest, Ice, Compression and Elevation</i>	Bleakley i sur. (2012.)
R.I.C.E.S.	Odmor, led, kompresija, elevacija i stabilizacija <i>Rest, Ice, Compression, Elevation and Stabilization</i>	Long i Jutte (2020.)
P.R.I.C.E.	Zaštita, odmor, led, kompresija, elevacija <i>Protection, Rest, Ice, Compression and Elevation</i>	Bleakley i sur. (2011.)
P.O.L.I.C.E.	Zaštita, optimalno opterećenje, led, kompresija i elevacija <i>Protection, Optimal Loading, Ice, Compression and Elevation</i>	Bleakley i sur. (2012.)
P.E.A.C.E. & L.O.V.E.	Zaštita, elevacija, izbjegavanje protuupalnih lijekova, kompresija, edukacija i opterećenje, optimizam, vaskularizacija, vježba <i>Protection, Elevation, Avoid Anti-Inflammatories, Compression, Education & Load, Optimism, Vascularization and Exercise</i>	Dubois i Esculier (2020.)
C.A.R.E.	Krioterapija-kompresija, izbjegavanje štetnog opterećenja, rehabilitacija, edukacija <i>Cryotherapy-Compression, Avoid Harmful Loading, Rehabilitate, Educate</i>	Fousekis i Tsepis (2021.)

Prijedlog da se izbjegne primjena krioterapije temelji se na hipotezi da primjena leda negativno utječe na proces zacjeljivanja tkiva odgađanjem infiltracije neutrofilima i makrofazima, te time ometa biološki proces cijeljenja tkiva. Ova pretpostavka, međutim, temelji se na rezultatima ograničenih studija na životinjama,^{12,13} od kojih ni jedna nije dovela do zaključaka utemeljenih na dokazima prema kojima krioterapiju treba izbjegavati. Jedna od tih studija zaključila je da, iako je primjena krioterapije smanjila ili odgodila razvoj upalnog procesa, nije utjecala na proces zacjeljivanja ili vrijeme oporavka od ozljede.¹³ Cilj ovoga rada je proširiti tematiku rehabilitacijskoga liječenja mekotkivnih ozljeda mišićno-koštanoga sustava predstavljanjem različitih principa u okviru rehabilitacijskih akronima (engl. *Rehabilitation Acronyms*). Očekujemo da bi publiciranjem radova iz ove široko rasprostranjene problematike, u okviru kliničke prakse moglo senzibilizirati zdravstvene djelatnike na promišljanje koje principe liječenja i rehabilitacije treba primjenjivati, a koje izbjegavati, ovisno o fazi mekotkivne ozljede mišićno-koštanoga sustava.

Povezanost primjene krioterapije i opsežnosti mekotkivne ozljede

Unutar rehabilitacijskog akronima P.E.A.C.E., koji zagovara izbjegavanje primjene krioterapije u akutnoj fazi mekotkivne ozljede, nije uzet u obzir bitan čimbenik koji utječe na modalitet rehabilitacijskog liječenja, a odnosi se na stupanj

težine i veličine mekotkivne ozljede mišićno-koštanoga sustava. Kod manjih ozljeda oteklina je obično minimalna, no međutim, kod umjereno teške i teške ozljede može nastati značajan edem, što dovodi do pritiska na ostale mekotkivne strukture i živce, ograničavajući motilitet i smanjući funkcionalnost.¹⁴ Oteklina većih dimenzija koja se razvija unutar zgloba također je povezana s inhibicijom rada mišića i smanjenom funkcionalnošću zglobova.¹⁵ Svaki od ovih štetnih učinaka kod umjereno teških i teških mišićno-koštanih ozljeda može se smanjiti trenutnom primjenom krioterapije u akutnoj fazi. Učinak ove terapije ne bi trebao biti potpuno izbjegavanje razvoja edema (isto fiziološki nije moguće), već smanjenje opsega edema. Postoje dokazi visoke snage istraživanja da krioterapija utječe na kupiranje boli,¹⁶ te dokazi umjerene snage da krioterapija značajno smanjuje edem ako se primjenjuje neposredno nakon akutne traume, te doprinosi povećanju opsega pokreta zglobova.¹⁷ Smanjenje oteklina krioterapijom također će utjecati na smanjenje sekundarne hipoksične ozljede koja je posljedica kompresije i hipoksije susjednih zdravih struktura.¹⁸ Stoga je, prema Debouis i Esculieru predložen je P.E.A.C.E. pristup,¹¹ koji se primjenjuje za liječenje blažih ozljeda mekoga tkiva kod kojih postoji minimalna oteklina. S druge strane Fousekis i sur. opisali su novi pristup akutnom liječenju umjereno teških i teških ozljeda sa značajnim oštećenjem tkiva i oteklinom, a on obuhvaća objedinjenu primjenu krioterapije i kompresije, izbjegavanje štetnog opterećenja, rehabilitaciju i edukaciju bolesnika prema akronimu

C.A.R.E. (engl. *Cryotherapy-Compression, Avoid, Rehabilitate, Educate*)³ (Tablica 1). Ovaj pristup sastoji se od istovremene primjene krioterapije i kompresije, izbjegavanja prekomjernog opterećenja i kretanja, ciljano usmjerenih modaliteta rehabilitacije i elevacije ekstremiteta. Iako su dokazi koji podupiru učinkovitost pojedinih modaliteta rehabilitacije dobro dokumentirani i potkrijepljeni u literaturi, potrebno je izbjegavati primjenu onih rehabilitacijskih principa koji se ne temelje na dokazima. Oni dovode u zabludu i zbunjuju pripadnike akademske i zdravstvene zajednice, kao i zajednice u cjelini. S obzirom na težinu i veličinu akutne mekotkivne ozljede mišićno-koštanoga sustava, potrebno je postupati prema odgovarajućem hodogramu. Na temelju gore navedenoga, umjereno teške i teške mekotkivne ozljede sustava za kretanje treba liječiti sukladno protokolu prema akronimu C.A.R.E. u akutnoj fazi,³ što će ograničiti daljnja oštećenja i stvoriti uvjete za ubrzanje cijeljenja. Krioterapija i kompresija (engl. *Cryotherapy-Compression*, skr. C)¹⁹ objedinjene su u svrhu što ranije primjene nakon ozljede i nekoliko puta tijekom prvih 48 sati nakon ozljede, kako bi se smanjio intenzitet boli, sekundarna hipoksična ozljeda i opseg edema-hematoma. Izbjegavanje (engl. *Avoid*, skr. A) se odnosi na izbjegavanje štetnog opterećenja ozlijeđenog područja. Potrebno je primijeniti pristup rehabilitacijskoga liječenja (engl. *Rehabilitate*, skr. R) temeljen na dokazima, a prikladan za vrstu ozljede. Na primjer, kod uganuća gležnja potrebno je propisati vježbe s postupnim i doziranim povećanjem opterećenja, manualnom terapijom, laserom niskoga intenziteta, te nastaviti s progresivnim terapijskim vježbama unutar sveobuhvatnog kontinuuma skrbi. Edukacija (engl. *Eduction*, skr. E) bolesnika je neizostavna sastavnica u cilju pravilnoga rukovanja pomagalom za kretanje ili imobilizacije za rasterećenje ozlijeđenog ekstremiteta.³

Prilagodba mekotkivnih struktura na ozljedu

U ljudskom organizmu postoje različite vrste mekih tkiva, od kojih svako zacjeljuje zasebno dinamikom nakon ozljede i različito reagira na različite modalitete liječenja. Tetive su mehanosenzitivno tkivo koje ima specifična mehanička svojstva putem kojih pomažu mišićima da izvrše i kontroliraju različite pokrete u zglobovima, te se prilagođavaju opterećenjima koja prenose mišići tijekom blage ili snažne kontrakcije. Suprafiziološko opterećenje uslijed vanjske sile može dovesti do oštećenja strukturnog integriteta tetive s poremećajem kolagenih vlakana.²⁰ Akutne ozljede tetivnih struktura karakterizirane su razvojem

distenzije tetivnih niti ili pak makroskopskim diskontinuitetom tetivnih niti u smislu parcijalne ili kompletne ruptur tetive. Prilagodba ovih struktura nakon ozljede uključuje razvoj upalnog odgovora i smanjenje opsega kretanja. Putem mehanizma mehanotransdukcije, tenociti i tetivne matične stanice (engl. *tendon stem cells*, skr. TCS) odgovaraju na podražaj izazvan mehaničkom silom putem različitih staničnih medijatora i pretvaraju ga u biokemijske signale u svrhu aktivacije staničnog odgovora. Molekularni i neuronski mehanizmi koji kontroliraju proliferaciju, migraciju i diferencijaciju stanica, kao i bol i oštećenje mekotkivnih struktura, nisu dovoljno dobro istraženi. Novija istraživanja pokazala su relevantnu, ali ipak zanemarenu ulogu mehanotransdukcije i neuroplastičnosti.²¹ Poštujući navedena obilježja prilagodbe koja opisuju tetivne strukture nakon ozljede, postavlja se pitanje pristupamo li ispravno liječenju ako nismo do kraja upoznati s biokemijsko-molekularnim mehanizmima upalnoga procesa kojeg uzrokuje ozljeda.

Primjena krioterapije i fiziološki odgovor tkiva

Hlađenje ozlijeđenoga područja oko 20 minuta, konvencionalno se preporučuje kao simptomatsko liječenje ozljeda koje uključuje tetivne strukture, a s ciljem smanjenja intenziteta boli i razvoja otekline nakon akutnih traumatskih ozljeda. Dokazi koji podupiru da liječenje primjenom leda, odnosno krioterapija, smanjuje bol kod akutnih ozljeda tetiva, mogu se pripisati utjecaju na smanjenje razine proizvodnje prostaglandina E2 u tetivama, koji kao vrlo aktivna upalna molekula uzrokuje bolne senzacije, te inducira vazodilataciju i hiperalgeziju.²² Kako krioterapija djeluje na način da smanjuje protok krvi u određenom ozlijeđenom području, ona može smanjiti grčeve i ublažiti bolove u mišićima. Opći vremenski okvir za cijeljenje mišićnoga tkiva je oko dva do četiri tjedna, što je relativno kratko zbog bogate krvožilne opskrbe. Stoga je važno aktivirati krvožilni sustav unutar mišića kako bi se potaknulo cijeljenje nakon ozljeda i regeneracija oštećenih mišićnih vlakana. Međutim, primjena krioterapije kod akutne ozljede mišića ne bi trebala dugo trajati i potrebno ju je precizno kontrolirati kako bi se izbjeglo oštećenje funkcije neuromuskularne spojnice. Budući da su morfološki slični tetivama, ligamenti su također sazđani od vlaknastih tračaka vezivnoga tkiva i imaju svoje mjesto u stabilizaciji zgloba i omogućavaju kontrolirano kretanje ekstremiteta. Prema težini, ozljede ligamenta se klasificiraju u tri stupnja, od istegnuća do ruptur, pri čemu bi, kod blaže izraženih kliničkih simptoma i znakova, krioterapija mogla imati utjecaj na

smanjenje otekline i intenziteta boli u kratkom vremenu, ali ako dođe do potpune rupture ligamenta koja može dovesti do značajne nestabilnosti, primjena lokalne krioterapije možda neće biti korisna i potreban je operativni zahvat. Opći vremenski okvir za proces cijeljenja tetiva je oko 10 do 12 tjedana, što je dulje od vremenskog okvira cijeljenja mišića. Studija Petrofsky i sur. pokazala je da se krioterapijom smanjuje fleksibilnost prednjih i stražnjih križnih ligamenata u koljenu, te je potrebna veća sila za izvršavanje pasivnih fleksijsko - ekstenzijskih pokreta, pa stoga još uvijek treba pažljivo procijeniti kako učinkovito primijeniti krioterapiju.²³ Većina bolesnika nakon zadobivene mekotkivne ozljede sustava za kretanje navodi manji intenzitet boli nakon primjene krioterapije. Međutim, ovaj subjektivni dojam simptomatskog ublažavanja boli doživljava se samo kratkoročno, a stvarni utjecaj krioterapije na srednjoročni i dugoročni proces oporavka možda neće ostati isti. Štoviše, iako se krioterapija široko i empirijski koristi u kliničkoj praksi, na temelju najnovijih istraživanja utemeljenih na dokazima, način na koji se pristupa ozljedi trebao bi se perpetuirano reevaluirati. Sveukupno, dokazi za kliničku primjenu krioterapije relativno su niski.²⁴ Naime, postoji značajna heterogenost i nekonzistentnost između studija, što otežava njihovu usporedbu, a broj randomiziranih kontroliranih studija (engl. *Randomised Controlled Trials*, skr. RCT) i dalje je mali.²⁵⁻²⁷ Wang i sur. naglašavaju kako treba imati na umu da sve što smanjuje upalni odgovor tkiva također odgađa proces cijeljenja, jer je sam upalni proces bitan dio oporavka. Dakle, krioterapija, na makroskopskoj razini usporava razvoj otekline mekoga tkiva, ali ne ubrzava proces oporavka od ozljede.²⁴ Ona bi mogla biti korisna opcija kada je cilj liječenja usmjeren na ograničenje opsega edema,²⁸ budući da je dokazano da prevelika ili perzistirajuća otekline ometa proces cijeljenja tijekom razdoblja oporavka, što se obično vidi kod teških uganuća zglobova.¹⁴ Međutim, kada veličina edema nije previše opsežna, primjerice nakon ruptur mišića, krioterapija možda neće biti od pomoći, već, naprotiv, djeluje kao prepreka oporavku.²⁴ Dokazano je da nakon ozljede mekoga tkiva, krioterapija smanjuje upalni odgovor u različitim tkivima, a na staničnoj razini dovodi do smanjenja broja leukocita i granulocita, kao i smanjenja infiltracije makrofaga.²⁹ Ipak, mogla bi produljiti proces oporavka, jer, kada je ozlijeđeno, tijelo šalje signale upalnim stanicama (makrofagima) koje oslobađaju hormon pod nazivom „inzulinu sličan faktor rasta“ (engl. *Insuline Grow Factor 1*, skr. IGF-1). Ovi čimbenici pokreću proces cijeljenja uzorkujući nekrozu oštećenoga tkiva. Hladnoća primijenjena lokalno djeluje kao

vazokonstriktor i ometa transport tih upalnih tvari i stanica do ozlijeđenoga mjesta.^{30,31} U tom se slučaju može spriječiti prirodno oslobađanje IGF-1 u tijelu i stoga odgoditi početak procesa cijeljenja i oporavka. Dugotrajno primjenjivana krioterapija na koži dovesti će do smanjenja protoka krvi, što će rezultirati nekrozom tkiva ili čak trajnim oštećenjem provodljivosti živčanih struktura.³²

Promjena paradigme u primjeni krioterapije i protuupalnih lijekova

Rehabilitacija mekotkivnih ozljeda mišićno-koštanoga sustava može biti složena. Tijekom više desetljeća, rehabilitacijski hodogrami opisivali su se i razvijali putem rehabilitacijskih akronima. Inicijalno preko I.C.E.-a do R.I.C.E.-a, zatim do P.R.I.C.E.-a i P.O.L.I.C.E.¹⁶ Iako nadaleko poznati, prethodni akronimi fokusirani su prvenstveno na akutno zbrinjavanje mekotkivnih ozljeda mišićno-koštanoga sustava, uz zanemarivanje subakutne i kronične faze cijeljenja tkiva. Aktualni suvremeni akronimi obuhvaćaju rehabilitacijski kontinuum od neposredne skrbi u akutnoj fazi – opisan putem principa prema rehabilitacijskom akronimu P.E.A.C.E., te za subakutnu i kroničnu fazu putem principa prema rehabilitacijskom akronimu L.O.V.E.³³ Rehabilitacijski akronimi P.E.A.C.E. i L.O.V.E. naglašavaju važnost edukacije bolesnika i osvještavaju psihosocijalne čimbenike u svrhu poboljšanja i ubrzanja oporavka nakon ozljede. Dok farmakološko liječenje u smislu propisivanja protuupalnih lijekova pokazuje prednost u liječenju boli, pa tako ostvaruju i učinak na funkcionalnost ozlijeđenog ekstremiteta, suvremeni principi liječenja upućuju na to kako primjena iste može generirati potencijalno štetan učinak na optimalan oporavak tkiva. Dakle, Dubois i Esculier predlažu da protuupalni lijekovi ne bi trebali biti uključeni u uobičajeno liječenje mekotkivnih ozljeda u akutnoj fazi.¹¹ Neposredno nakon ozljede bitno je ne naškoditi biološkom procesu cijeljenja tkiva i stoga oni zagovaraju liječenje principom prema rehabilitacijskom akronimu P.E.A.C.E. kao pristupom izbora. Zaštita (engl. *Protection*, skr. P) ekstremiteta podrazumijeva rasterećenje ili ograničenje kretanja u trajanju od jednoga do tri dana u svrhu minimiziranja krvarenja, sprječavanja distenzije mekotkivnih vlakana (mišića i tetiva) i smanjenja rizičnih čimbenika koji bi mogli dovesti do pogoršanja. Odmor bi trebao biti sveden na najmanju moguću mjeru, jer produljeni odmor može nepovoljno utjecati na snagu i kvalitetu tkiva. Trajanje zaštitne faze, odnosno počete ozlijeđenog ekstremiteta, ovisno je o toleranciji bolesnika na

intenzitet boli. Elevacija (engl. *Elevation*, skr. E) ekstremiteta podrazumijeva pozicioniranje ekstremiteta na način da bude odignut iznad razine srca kako bi se potaknulo istjecanje međustanične tekućine iz tkiva. Unatoč niskoj razini dokaza, ovakva praksa pokazala je da ima niski omjer rizika i koristi. Izbjegavanje protuupalnih lijekova (engl. *Avoid anti-inflammatory modalities*, skr. A) je novitet u odnosu na dosadašnju uvriježenu kliničku praksu. Različite faze upale doprinose u reparaciji oštećenja mekih tkiva nakon ozljede. Dakle, suprimiranjem upale pomoću farmakoterapije, točnije propisivanjem protuupalnih lijekova, može se dugoročno negativno utjecati na proces cijeljenja tkiva, poglavito kada se koriste veće doze.²⁵ Prema navedenom predloženom pristupu, liječenje mekotkivnih ozljeda ne bi trebalo uključivati primjenu protuupalnih lijekova. Ovakav pristup dovodi u pitanje i uporabu krioterapije. Kompresija (engl. *Compression*, skr. C), odnosno vanjski mehanički pritisak pomoću ljepljivih traka ili zavoja, doprinosi ograničavanju intraartikularnog edema i krvarenja unutar tkiva.^{25,34} Unatoč kontradiktornim studijama,²⁵ kompresija nakon istegnuća gležnja smanjuje oteklinu i poboljšava kvalitetu života.³⁴ Edukaciju (engl. *Education*, skr. E) bolesnika provode terapeuti naglašavajući prednosti aktivnog pristupa u cilju oporavka. Pasivni modaliteti, kao što je elektroterapija, manualna terapija ili akupunktura, rano nakon ozljede, nemaju značajne učinke u suzbijanju boli i poboljšanju funkcionalnosti u usporedbi s aktivnim pristupom, a dugoročno mogu čak biti i kontraproduktivni.²⁵ Kvalitetnija edukacija o samoj novonastaloj ozljedi i doziranje opterećenja pridonijeti će izbjegavanju nesvrshodnog pretjeranog liječenja (engl. *overtreatment*). Ovakav zaokret u terapijskom pristupu smanjuje vjerojatnost nepotrebne, odnosno nepovoljne primjene farmakoterapijskih modaliteta ili operativnih zahvata i ujedno podržava smanjenje troškova u pružanju zdravstvene zaštite.³⁵ Nakon što mine inicijalno razdoblje, meka tkiva nakon ozljede zahtijevaju pristup u obliku rehabilitacijskog akronima L.O.V.E. Aktivan pristup definiran provođenjem terapijskih vježbi koristi većini bolesnika s ozljedama mišićno-koštanoga sustava.^{25,36} Mehaničko opterećenje treba postupno prilagođavati u ranom stadiju i nastaviti sa svakodnevnim aktivnostima, kako se klinički simptomi budu povlačili.¹¹ Optimalno opterećenje (engl. *Load*, skr. L)³³ koje ne dovodi do dodatne egzacerbacije boli putem već spomenutog mehanizma mehanotransdukcije, potiče reparaciju, remodeliranje, toleranciju i kapacitet tetiva, mišića i ligamenata.³⁶ Optimizam (eng. *Optimism*, skr. O), odnosno optimistična očekivanja bolesnika povezana

su s boljim rehabilitacijskim ishodima i prognozama. Psihološki čimbenici kao što su katastrofiziranje, depresivni simptomi i kineziophobia mogu predstavljati prepreke u procesu oporavka. Pogrešna uvjerenja i stavovi, kao i emocionalno stanje bolesnika, smatra se, više utječu na raznolikost i težinu kliničkih simptoma, primjerice nakon ugućuća gležnja, od same razine patofiziološkog procesa koji je u pozadini ovakve mekotkivne ozljede.³⁷ Poticanje vaskularizacije (engl. *Vascularisation*, skr. V) u obliku strukturirane kardiovaskularne aktivnosti, predstavlja kamen temeljac u oporavku nakon mišićno-koštanih ozljeda. Iako su potrebna detaljnija istraživanja vezano za frekvenciju i intenzitet tjelesne aktivnosti u obliku terapijskih vježbi, potrebno je započeti s aerobnim aktivnostima lišenima bolne komponente i nekoliko dana nakon ozljede u svrhu motivacije i povećanja protoka krvi u ozlijeđene strukture. Rana mobilizacija i aerobne vježbe poboljšavaju tjelesnu funkcionalnost, omogućuju raniji povratak u radnu sredinu i smanjuju potrebu za farmakološkim liječenjem boli nakon zadobivene ozljede mišićno-koštanoga sustava.³⁸ Postoji visoka razina dokaza koja podupire provođenje terapijskih vježbi (engl. *Exercise*, skr. E) nakon ugućuća gležnja, a u cilju smanjenja učestalosti ponavljajućih ozljeda. Vježbe pomažu u vraćanju pokretljivosti, mišićne snage i propriocepcije rano nakon nastanka ozljede. Snažniji dokazi upućuju na to da uključivanje stručno vođenih i pravilno usmjerenih vježbi ili suptilnih kretnji za liječenje ugućuća gležnja utječe na raniji povratak mobilnosti, mišićne snage, propriocepcije, te funkcionalnost u cjelini nakon ozljede.²⁵ S ciljem osiguranja optimalnog oporavka, tijekom subakutne faze bol nije poželjna, ali bi se trebala koristiti kao vodič k progresivnijim oblicima terapijskih vježbi. Liječenje i rehabilitacija mekotkivnih ozljeda trebali bi se „skrojiti“ uzevši u obzir vrstu i težinu ozljede, ovisno o kojoj se fazi radi, ciljajući prema povoljnim dugoročnim rehabilitacijskim ishodima, ali na prvom mjestu uvijek imajući na umu pojedinca s ozljedom prije negoli ozljedu u pojedinca.

Zaključak

Posljednjih 40-ak godina rehabilitacijski akronimi (I.C.E., R.I.C.E., R.I.C.E.S., P.R.I.C.E. i P.O.L.I.C.E.) sadržavali su u sebi lokalnu primjenu krioterapije koja je bila široko primjenjivana u kliničkoj praksi. Iako lokalna primjena krioterapije na ozlijeđenom području odgađa nastup upalnog odgovora i cijeljenje tkiva, ista ne mora biti u potpunosti izuzeta iz rehabilitacijskoga liječenja zbog utjecaja na smanjenje intenziteta boli, napose kod

opsežnijih ozljeda kod kojih jače izražena oteklina ograničava proces oporavka. Suvremeni hodogram liječenja akutnih ozljeda mekih tkiva mišićno-koštanoga sustava ne uključuje primjenu krioterapije i protuupalnih lijekova, pri čemu dolazi do promjene dosadašnje paradigme. Rehabilitacijski akronim P.E.A.C.E. & L.O.V.E. obuhvaća i edukaciju bolesnika, te sveobuhvatno zbrinjavanje manjih do umjereno opsežnih ozljeda usmjeravajući k povoljnim dugoročnim rehabilitacijskim ishodima. S druge strane, rehabilitacijski akronim C.A.R.E. predstavlja strategiju za liječenje umjerenih do teških ozljeda u akutnoj fazi objedinjeno primjenjujući krioterapiju i kompresiju, kojima će ograničiti daljnja oštećenja i stvoriti uvjete za ubrzanje zacjeljivanja. Unatoč zastupljenosti novijih rehabilitacijskih akronima i posljedično prijedloga izmijenjene strategije rehabilitacijskoga liječenja, nedostaju dobro kontrolirane studije koje istražuju primjenu krioterapije u akutnom zbrinjavanju mekotivnih ozljeda mišićno-koštanoga sustava u smislu optimalne učinkovitosti, trajanja i učestalosti. Za razvoj učinkovitih terapijskih strategija koje će osigurati uspješan rehabilitacijski ishod, potrebno je razumijevanje pozadine staničnih i molekularnih mehanizma adaptacije mekih tkiva mišićno-koštanoga sustava nakon ozljeda.

Literatura

1. Alsheikhly AS, Alsheikhly MS. Musculoskeletal injuries: types and management protocols for emergency care. In: Alsheikhly MS. Ed. Essentials of Accident and Emergency Medicine. Intech Open 2018;174-81.
2. Hart LE. Exercise and soft tissue injury. Baillieres Clin Rheumatol 1994;8:137-48.
3. Fousekis K, Tsepis E. Minor Soft Tissue Injuries may need PEACE in the Acute Phase, but Moderate and Severe Injuries Require CARE. J Sports Sci Med 2021;1;20:799-800.
4. Greenstein G. Therapeutic efficacy of cold therapy after intraoral surgical procedures: a literature review. J Periodontol 2007;78:790-800.
5. Chesterton LS, Foster NE, Ross L. Skin temperature response to cryotherapy. Arch Phys Med Rehabil 2002;83:543-9.
6. Mac Auley DC. Ice therapy: how good is the evidence? Int J Sports Med 2001;22:379-84.
7. Martin SS, Spindler KP, Tarter JW, Detwiler KB. Does cryotherapy affect intraarticular temperature after knee arthroscopy? Clin Orthop Relat Res 2002;184-9.
8. Ciolek JJ. Cryotherapy. Review of physiological effects and clinical application. Cleve Clin Q 1985;52:193-201.
9. Ernst E, Fialka V. Ice freezes pain? A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. J Pain Symptom Manage 1994;9:56-9.
10. van den Bekerom MP, Struijs PA, Blankevoort L, Welling L, van Dijk CN, Kerkhoffs GM. What is the evidence for rest, ice, compression, and elevation therapy in the treatment of ankle sprains in adults? J Athl Train. 2012;47:435-43.
11. Dubois B, Esculier JF. Soft-tissue injuries simply need PEACE and LOVE. Br J Sports Med 2020;54:72-73.
12. Singh DP, Barani Lonbani Z, Woodruff MA, Parker TJ, Steck R, Peake JM. Effects of Topical Icing on Inflammation, Angiogenesis, Revascularization, and Myofiber Regeneration in Skeletal Muscle Following Contusion Injury. Front Physiol 2017;7:8:93.
13. Vieira Ramos G, Pinheiro CM, Messa SP, et al. Cryotherapy Reduces Inflammatory Response Without Altering Muscle Regeneration Process and Extracellular Matrix Remodeling of Rat Muscle. Sci Rep 2016;6:18525.
14. Scott A, Khan KM, Roberts CR, Cook JL, Duronio V. What do we mean by the term "inflammation"? A contemporary basic science update for sports medicine. Br J Sports Med 2004;38:372-80.
15. Rice D, McNair PJ, Dalbeth N. Effects of cryotherapy on arthrogenic muscle inhibition using an experimental model of knee swelling. Arthritis Rheum 2009; 15;61:78-83.
16. Bleakley CM, McDonough SM, MacAuley DC, Bjordal J. Cryotherapy for acute ankle sprains: a randomised controlled study of two different icing protocols. Br J Sports Med 2006;40:700-5; discussion 705.
17. Kalli K, Fousekis K. The effects of cryotherapy on athletes' muscle strength, flexibility, and neuromuscular control: A systematic review of the literature. J Bodyw Mov Ther 2020;24:175-188.
18. Ho SS, Coel MN, Kagawa R, Richardson AB. The effects of ice on blood flow and bone metabolism in knees. Am J Sports Med 1994;22:537-40.
19. Song M, Sun X, Tian X, et al. Compressive cryotherapy versus cryotherapy alone in patients undergoing knee surgery: a meta-analysis. Springerplus 2016;13;5:1074.
20. Nourissat G, Berenbaum F, Duprez D. Tendon injury: from biology to tendon repair. Nat Rev Rheumatol 2015;11:223-33.
21. Soares de Moraes SA. Novel insights into the pathogenesis of tendon injury: mechanotransduction and neuroplasticity. Neural Regen Res 2022;17:2223-24.
22. Zhang J, Pan T, Wang JH. Cryotherapy suppresses tendon inflammation in an animal model. J Orthop Translat 2014;2:75-81.
23. Petrofsky JS, Laymon M, Lee H. Effect of heat and cold on tendon flexibility and force to flex the human knee. Med Sci Monit 2013;12;19:661-7.
24. Wang ZR, Ni GX. Is it time to put traditional cold therapy in rehabilitation of soft-tissue injuries out to pasture? World J Clin Cases 2021;9:4116-22.
25. Vuurberg G, Hoorntje A, Wink LM, et al. Diagnosis, treatment and prevention of ankle sprains: update of an

- evidence-based clinical guideline. *Br J Sports Med* 2018;52:956.
26. Doherty C, Bleakley C, Delahunt E, Holden S. Treatment and prevention of acute and recurrent ankle sprain: an overview of systematic reviews with meta-analysis. *Br J Sports Med* 2017;51:113-25.
 27. Hubbard TJ, Denegar CR. Does Cryotherapy Improve Outcomes With Soft Tissue Injury? *J Athl Train* 2004;39:278-79.
 28. Palmieri RM, Ingersoll CD, Hoffman MA, Cordova ML, Porter DA, Edwards JE et al. Arthrogenic muscle response to a simulated ankle joint effusion. *Br J Sports Med* 2004;38:26-30.
 29. Schaser KD, Disch AC, Stover JF, Lauffer A, Bail HJ, Mittlmeier T. Prolonged superficial local cryotherapy attenuates microcirculatory impairment, regional inflammation, and muscle necrosis after closed soft tissue injury in rats. *Am J Sports Med* 2007;35:93-102.
 30. Crystal NJ, Townson DH, Cook SB, LaRoche DP. Effect of cryotherapy on muscle recovery and inflammation following a bout of damaging exercise. *Eur J Appl Physiol* 2013;113:2577-86.
 31. Tseng CY, Lee JP, Tsai YS, et al. Topical cooling (icing) delays recovery from eccentric exercise-induced muscle damage. *J Strength Cond Res* 2013;27:1354-61.
 32. Khoshnevis S, Craik NK, Diller KR. Cold-induced vasoconstriction may persist long after cooling ends: an evaluation of multiple cryotherapy units. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23:2475-83.
 33. Bleakley CM, Glasgow P, MacAuley DC. PRICE needs updating, should we call the POLICE? *Br J Sports Med* 2012;46:220-1.
 34. Hansrani V, Khanbhai M, Bhandari S, Pillai A, McCollum CN. The role of compression in the management of soft tissue ankle injuries: a systematic review. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;2:987-95.
 35. Graves JM, Fulton-Kehoe D, Jarvik JG, Franklin GM. Health care utilization and costs associated with adherence to clinical practice guidelines for early magnetic resonance imaging among workers with acute occupational low back pain. *Health Serv Res* 2014;49:645-65.
 36. Khan KM, Scott A. Mechanotherapy: how physical therapists' prescription of exercise promotes tissue repair. *Br J Sports Med* 2009;43:247-52.
 37. Briet JP, Houwert RM, Hageman MGJS, Hietbrink F, Ring DC, Verleisdonk EJJM. Factors associated with pain intensity and physical limitations after lateral ankle sprains. *Injury* 2016;47:2565-69.
 38. Sculco AD, Paup DC, Fernhall B, Sculco MJ. Effects of aerobic exercise on low back pain patients in treatment. *Spine J* 2001;1:95-101.

Analiza disfoničnih glasova u kliničkom radu

Analysis of dysphonic voices in clinical practice

Iva Bašić¹, Siniša Stevanović²

¹Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Odsjek za fonetiku, Zagreb, Hrvatska

²KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Zagreb, Hrvatska

Sažetak

S obzirom na to da postoji povećana potreba za kvantifikacijom abnormalnosti u glasu, u kliničkom radu nužna je primjena jedinstvenoga parametra za procjenu kvalitete atipičnoga glasa. Najčešće korištene akustičke mjere za procjenu kvalitete atipičnih glasova (jitter, shimmer, omjer harmoničnog i šumnog dijela spektra (HNR – Harmonic to Noise Ratio)) nepouzdanе su kod glasova koji nisu snimljeni u izvrsnim akustičkim uvjetima, te su primjenjive isključivo na blago do umjereno disfoničnim glasovima. S druge pak strane, mjere cepstralnoga vokalnoga vrhunca (CPP – Cepstral Peak Prominence) najrobusnije su akustičke mjere težine disfonije kojima se procjenjuje razina šuma u glasu, a osnovna im je svrha razlikovanje zdravih od patoloških glasova, te klasifikacija disfoničnih glasova.

Cilj ovoga je rada ispitati uspješnost mjere cepstralnoga vokalnoga vrhunca na korpusu atipičnih i tipičnih glasova u odnosu na najčešće korištene mjere za procjenu disfonije. Na audio snimkama govora provedena je akustička i spektralna analiza. Za svakoga su govornika izračunate mjere za procjenu stupnja disfonije: jitter, shimmer, HNR, medijan fundamentalne frekvencije, te CPP. Rezultati istraživanja pokazali su višu razinu osjetljivosti i specifičnosti CPP-a u odnosu na druge primijenjene mjere. Amplituda cepstralnoga vrhunca, broj njegovih pripadajućih vrhova nižih amplituda, te njihova međusobna udaljenost uspješni su markeri (a)periodičnosti govornoga signala. Rezultati ovoga rada, te recentnih istraživanja u području akustičke analize atipičnih glasova pokazali su da primjena CPP mjere u kliničkom radu može biti relevantna za procjenu uspješnosti kirurških zahvata, kao i različitih terapijskih postupaka.

Ključne riječi: akustička analiza glasa, (a)tipični glas, dysphonia, cepstralni vokalni vrhunac

Summary

Given that there is an increased need to quantify abnormalities in the voice, in clinical work it is necessary to apply a singular parameter to assess the quality of an atypical voice. The most commonly used acoustic measures for assessing the quality of atypical voices (jitter, shimmer, Harmonic to Noise Ratio) are unreliable for voices that were not recorded in excellent acoustic conditions and are applicable only to slightly to moderately dysphonic voices. Cepstral vocal peak measures are the most robust acoustic measures of dysphonia that assess the level of noise in the voice. Their main purpose is to distinguish healthy from pathological voices and to classify dysphonic voices.

The aim of this paper is to examine the success of cepstral peak prominence (CPP) measure on a corpus of atypical and typical voices, in relation to the most commonly used measures for the assessment of dysphonia. Audio recordings of speech were subjected to acoustic and spectral analysis. Measures for assessing the degree of dysphonia were calculated for each speaker: jitter, shimmer, HNR, median of fundamental frequency and CPP. The research results showed a higher level of sensitivity and specificity of the CPP, compared to other applied measures. The amplitude of the cepstral peak, the number of its associated peaks of lower amplitudes and their mutual distance are successful markers of the (a)periodicity of the speech signal. The results of this work and recent research in the field of acoustic analysis of the

atypical voice quality have shown that the application of the CPP measure in clinical work can be relevant for assessing the success of surgery, as well as various therapy procedures.

Key words: acoustic voice analysis, (a)typical voice, dysphonia, cepstral peak prominence

Uvod

Kompleksnost ljudskoga glasa, kako zdravoga, tako i bolesnoga, ograničavala je uspješnost akustičke analize i opisa glasa u kliničkom i znanstveno-istraživačkom radu. Razvojem usko specifičnih programa i mjera za akustičku analizu ljudskoga glasa savladani su brojni izazovi pri utvrđivanju i procjenjivanju stupnja abnormalnosti u glasu. U kliničkom radu postoji povećana potreba za kvantifikacijom atipičnosti u glasu¹ s ciljem što učinkovitije i preciznije procjene glasa kojom se može ispitati uspješnost provedenoga kirurškoga zahvata, medikamentne terapije ili pak vokalne terapije.

Za procjenu kvalitete atipičnih glasova u kliničkom, ali i znanstveno-istraživačkom radu, do sada su najčešće korištene mjere *jitter* (mjera perturbacije tona), *shimmer* (mjera perturbacije intenziteta), *Harmonic to Noise Ratio* (HNR; omjer harmoničnog i šumnog dijela spektra) itd. Iako su često korištene u kliničkom radu, brojna istraživanja utvrdila su nepouzdanost njihove upotrebe kod glasova koji nisu snimljeni u izvrsnim akustičkim uvjetima (npr. u studiju za akustička snimanja glasa, sobama s niskom razinom buke), te ograničenje u njihovoj primjeni isključivo na blago do umjereno disfonične glasove.¹ S druge pak strane, mjere cepstralnoga vokalnoga vrhunca (CPP i CPPS, eng. *Cepstral Peak Prominence* i *Cepstral Peak Prominence Smoothed*) pokazale su se kao značajno robusnije akustičke mjere težine disfonije kojima se procjenjuje razina šuma u glasu.¹⁻² Njihova se robusnost ogleda u otpornosti na izvanjske negativne utjecaje (buka elektorničkih uređaja, žamor ljudi u klinikama i drugi ometajući zvukovi, promjena udaljenosti i kuta govornika/bolesnika u odnosu na mikrofon) pri snimanju glasa. Osnovna je svrha CPP mjere razlikovanje zdravih od patoloških glasova, te klasifikacija disfoničnih glasova.

Jedan od ciljeva ovoga rada je ispitati uspješnost CPP mjere (u programu Praat³) na korpusu atipičnih (disfoničnih) i tipičnih, zdravih glasova u odnosu na najčešće korištene mjere za procjenu disfonije. Također, dodatni je cilj rada odrediti utjecaj vrste govornoga zadatka i stila na spomenute mjere za akustičku i spektralnu analizu glasa.

Ispitanici i metode

Ispitanici

U ovome radu korišten je korpus od 20 (10

atipičnih i 10 tipičnih) govornika snimljenih u Studiju za akustička snimanja glasa pri Odsjeku za fonetiku na Filozofskom fakultetu u Zagrebu. Korpus atipičnih glasova snimljen je i montiran u okviru projekata prof. dr. sc. Gordane Varošaneć-Škarić u razdoblju od 2018. do 2023. g. Osim njega, za potrebe istraživanja korišten je i korpus tipičnih glasova Bazvuka,⁴ za potrebe usporedbe eksperimentalne skupine (atipičnih, patoloških glasova) s kontrolnom skupinom (uredni, zdravi glasovi). Svi su govornici prije akustičkoga snimanja ispunili i potpisali Sociodemografski upitnik, te Pristanak na sudjelovanje u istraživanju (koji uključuje suglasnost za snimanje, uvjete pohrane, obrade, te korištenja prikupljenih materijala). Prikupljanje korištenih materijala i informacija odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC-a Sestre Milosrdnice u Zagrebu, a istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije.

Metode

Za potrebe provođenja istraživanja u Studiju za akustička snimanja pri Odsjeku za fonetiku Filozofskog fakulteta u Zagrebu snimljene su različite vrste govornoga materijala koje su uključivale: trostruke fonacije vokala (/a/, /i/ i /u/), čitanje nefrikativnoga teksta, spontanoga govora na zadanu temu,⁵ te specijaliziranoga zvučnoga teksta za primjenu CPP mjere (*Odaberi jedan dan*). Za vrijeme snimanja govornika prikupljane su i bilješke o dosljednosti i varijabilnosti vokalnih simptoma (prema preporukama u priručnicima za terapiju glasa⁶⁻⁷). Visoka kvaliteta govornih snimki bila je nužan preduvjet za daljnju spektralnu i akustičku analizu jer na mjere jitter, shimmer i HNR snažno utječu brojni vanjski utjecaji poput: akustičkih karakteristika prostorije ili studija za snimanje, akustičkih karakteristika opreme za snimanje, uvjeta snimanja, te vrste govornoga materijala.

Govorni je materijal montiran i analiziran u Praat programu.³ Analize su uključivale izračun akustičkih mjera: lokalnoga jittera i shimmera, HNR-a, medijan vrijednosti fundamentalne frekvencije, te spektralnu mjeru CPP, ključnih za instrumentalnu procjenu (a)tipičnosti glasa. Tipičan glas je prema visini tona, intenzitetu, te boji glasa (timbru) u skladu s dobi i spolom (odnosno rodom) osobe čiji se glas procjenjuje, dok je atipičan glas onaj koji odstupa u istim temeljnim značajkama glasa u spomenutim

parametrima, a odražava se u poteškoćama ili potpunoj nemogućnosti ispunjavanja uobičajenih dnevnih vokalnih aktivnosti. Jitter, shimmer, te HNR upućuju na odstupanja u pravilnosti rada glasnica u parametrima frekvencije i intenziteta glasa, te u njegovim spektralnim karakteristikama. Uz spomenute se mjere preporučuje i primjena CPP mjere radi uspješnijega odjeljivanja atipičnih i tipičnih glasova, te mogućnosti primjene spomenute mjere i na govornim snimkama koje nisu visoke kvalitete.

Rezultati

Rezultati akustičke i spektralne analize glasa

Na temelju korpusa glasova primijenjene su akustičke i spektralne mjere za analizu glasa (Tablica 1 i 2). U korpusu atipičnih glasova tamnim (*bold*) su brojkama označene sve vrijednosti analiziranih parametara koje odstupaju od urednih (CPP granična vrijednost za fonaciju vokala - manja od 14,45 dB; vrijednost lokalnoga jittersa manja od 1 %, vrijednost lokalnoga shimmera manja od 0,35 dB; vrijednost HNR-a manja od 20 dB za vokal [a]).

Kao što je prikazano u Tablici 1, izrazito visoke vrijednosti fundamentalne frekvencije (F0), poput 316 Hz kod osobe s parezom glasnice, ukazuju na izrazitu vokalnu napetost, a vrijednosti CPP mjere znatno su niže od onih kod govornika u kontrolnoj skupini, što je potvrđeno i u drugim studijama.⁸⁻¹¹ S

druge pak strane, izrazito niske vrijednosti F0 za ženske glasove (npr. 101 Hz, 104 Hz, 79 Hz) ukazuju na atipično veliku masu glasnica (uslijed Reinkeova edema). Budući da mjere jitter, shimmer i HNR nisu apsolutni i neovisni indeksi vokalne patologije jer se oslanjaju na identifikaciju i praćenje promjena u fundamentalnoj frekvenciji, očekivano nisu bile primjenjive na glasove čije glasnice uopće nisu vibrirale. S druge pak strane CPP mjera pokazala se primjenjivom i kod teških oblika disfoniije kod kojih se nije moguće osloniti na kretanja fundamentalne frekvencije.¹² Također, CPP mjera znatno je osjetljivija mjera za procjenu disfoničnih glasova od drugih primijenjenih mjera, jer su svi atipični glasovi (prethodno slušno procijenjeni kao disfonični), bili ispodprosječnih vrijednosti CPP mjere, te stoga kategorizirani kao disfonični. Za teške oblike disfoniije, kao primjerice za prvi navedeni slučaj Reinkeova edema (Tablica 1; CPP=3,12), sve druge uobičajene mjere za disfonične glasove nisu bile primjenjive.

Kod pojedinih disfoničnih glasova (npr. uslijed nodula, Reinkeova edema) povišene vrijednosti shimmera ukazivale su na značajniju šumnost glasa, dok je kod druge skupine glasova (npr. Reinkeova edema) povišena vrijednost jittersa ukazivala na zamjetnu hrapavost glasa. Patološke vrijednosti HNR-a utvrđene su samo u skupini osoba s Reinkeovim edemom koje ukazuju na zamjetnu promuklost.

Tablica 1. Prikaz vrijednosti akustičke i spektralne analize atipičnih glasova
Table 1 Results of acoustic and spectral analysis of atypical voices

	CPPS (dB) /fonacija [a] phonation [a]	jitter (%)	shimmer (dB)	HNR (dB)	F0 (Hz)	spol/g ender
Vokalni noduli/ <i>vocal fold nodules</i>	11,17	0,564	0,43	32	268	ž/f
Pareza glasnice/ <i>vocal fold paresis</i>	10,03	0,392	0,258	36	312	ž/f
Pareza glasnice/ <i>vocal fold paresis</i>	10,43	0,563	0,31	35	316	ž/f
Papilom na glasnici/ <i>vocal fold papiloma</i>	3,12	-	-	-	-	m/m
Cista na glasnici i leukoplakija/ <i>vocal fold cyst and leukoplakia</i>	13,98	0,312	0,177	34	202	ž/f
	5,04	7,11	1,745	8,470	101	ž/f
	10,91	0,695	0	29	104	ž/f
Reinkeov edem/ <i>Reinke's edema</i>	4,02	-	-	-	-	ž/f
	11,83	0,75	0,883	27	101	ž/f
	10,5	1,335	0,531	17,96	79	ž/f

Tablica 2. Prikaz vrijednosti akustičkih i spektralnih mjera analize tipičnih glasova
 Table 2 Results of acoustic and spectral analysis of typical voices

	CPPS (dB) fonacija [a] phonation [a]	jitter (%)	shimmer (dB)	HNR (dB)	F0 (Hz)	spol/gender
1	16,45	0,191	0,206	24,34	138	m/m
2	15,43	0,408	0,155	30,84	103	m/m
3	19,71	0,211	0,193	27,51	143	m/m
4	19,76	0,323	0,152	30,78	99	m/m
5	16,95	0,513	0,273	28,34	126	m/m
6	16,62	0,376	0,231	32,65	187	ž/f
7	15,3	0,211	0,39	28,54	184	ž/f
8	15,48	0,188	0,225	31	270	ž/f
9	15,5	0,362	0,248	29,86	188	ž/f
10	19,27	0,275	0,284	33,63	175	ž/f

Statističkom analizom rezultata¹³ akustičke, te spektralne analize utvrđena je značajna visoka negativna korelacija između CPP-a i jitter-a (-0,8849), CPP-a i shimmer-a (-0,8724), te CPP-a i HNR-a (-0,8723). Što je bio teži stupanj disfoničnosti, to su vrijednosti CPP-a bile niže, dok su vrijednosti aperiodiciteta tona i intenziteta fundamentalne frekvencije bile više.

Utjecaj vrste govornoga materijala na vrijednosti CPP mjere

S obzirom na to da CPP analizira odnos aperiodičnoga i periodičnoga zvuka u glasu, očekivano je da se normativne vrijednosti razlikuju za različite govorne materijale. Prema tome, neophodno je uspoređivati govorne materijale iste ili različitih osoba u istovrsnim govornim stilovima, tj. zadacima, jer su granične vrijednosti CPP-a za različitu vrstu govornoga stila različite.

Tablica 3 prikazuje vrijednosti CPP mjere na primjeru jednoga disfoničnog glasa na različitim govornim materijalima: pri fonaciji vokala [a], čitanju fonemski uravnoteženoga teksta (*Sjeverni ledeni vjetar i sunce*), teksta za primjenu CPP-a (*Odaberi jedan dan*), te nefrikativnoga teksta (koji ne sadrži frikative s jakom spektralnom energijom u središnjem i visokom dijelu spektra⁵), posebno prilagođenom za primjenu spektralne mjere dugotrajnoga prosječnoga spektra (LTASS – Long-term Average Speech Spectrum).

Granične vrijednosti za CPP razlikuju se i s obzirom na korišteni program. U ovome je radu korišten program Praat³ i granične frekvencije CPP-a koje su utvrdili Murton i suradnici: 14,45 dB za fonacije, te 9,33 dB za čitači stil.¹² Drugi autori navode slične vrijednosti: 13,96 dB za fonacije i 8,37 za čitanje.¹⁴

Tablica 3. Prikaz vrijednosti CPP mjere na primjeru tri disfonična glasa na različitim govornim materijalima
 Table 3 CPP values of three dysphonic voices on different speech materials

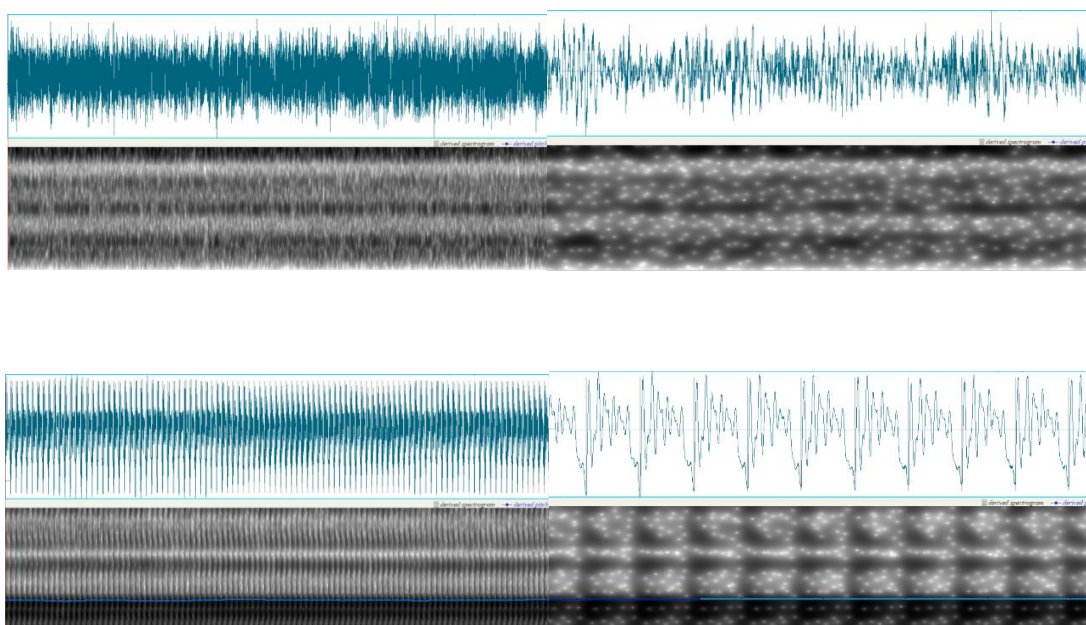
	CPP (dB) pri fonaciji [a]/ CPP (dB) of phonation [a]	CPP (dB) u čitanju fonemski uravnoteženoga teksta / CPP (dB) in reading phonemically balanced text	CPP (dB) u čitanju zvučnoga teksta / CPP (dB) in reading voiced text	CPP (dB) u čitanju nefrikativnoga teksta / CPP (dB) in reading non-fricative text
Cista na glasnici i leukoplakija/ vocal fold cyst and leukoplakia	13,98	9,56	10,51	10,04
Pareza glasnice/ vocal fold paresis	10,43	11,31	11,51	10,61
Pareza glasnice/ vocal fold paresis	8,06	6,45	6,51	6,43

Iz Tablice 3 vidljivo je da su vrijednosti CPP-a najviše u fonacijama vokala [a] u usporedbi s drugim vrstama govornih materijala (za koje je i granična vrijednost znatno niža jer se ispituje udio šuma u harmonično-neharmoničnom audio materijalu). S druge pak strane zvučni je tekst kod sva tri atipična glasa pokazao najviše CPP vrijednosti u odnosu na druge analizirane vrste tekstova. Spomenuti rezultat upućuje na veću osjetljivost ovoga govornog materijala u odnosu na druge analizirane.

Spektrogramski prikazi i CPP mjere atipičnih glasova

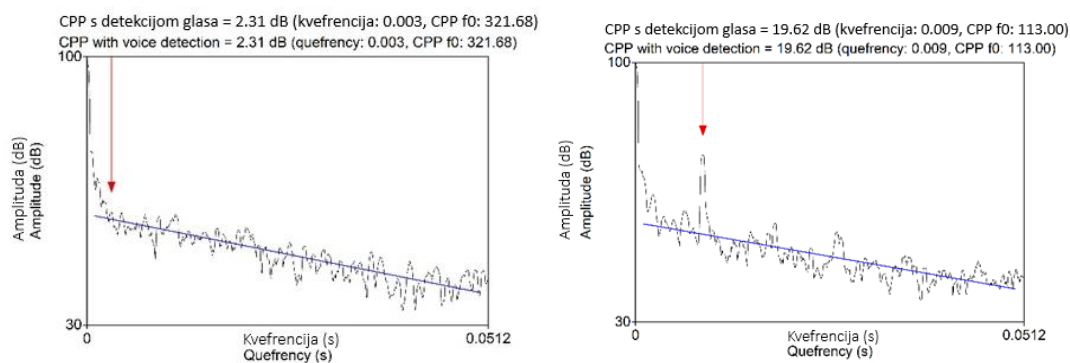
Analiza patoloških glasova može uključivati primjenu protokola za perceptivnu slušnu procjenu

kvalitete glasa (VPA, Protokol deskriptivnoga fonetskog opisa glasove kvalitete, GRBAS, Buffalo III itd.), raznovrsne akustičke, te spektralne mjere, a u znanstveno-istraživačkom i kliničkom radu teži se što većoj osjetljivosti i specifičnosti mjera i alata za procjenu glasa, uz istovremenu maksimalnu vremensku učinkovitost.^{7,18} Na *Slici 1* prikazani su spektrogramski prikazi (udio od 1 s lijevo i 10 ms desno) atipičnoga glasa (*vocal fold papiloma*) gore i tipičnoga glasa dolje. Temeljne razlike u spektralnim prikazima očituju se u harmoničnosti zvuka zdravoga glasa i neharmoničnosti zvuka atipičnoga, afoničnoga glasa koje su posebno izražene u valnome obliku (uzorak od 10 ms), te u kretanjima tona (plava linija). Na *Slici 2* prikazani su CPP prikazi atipičnoga glasa (*vocal fold papiloma*) lijevo i zdravoga glasa desno.



Slika 1. Spektrogramski prikaz atipičnoga glasa (gore) i zdravoga (tipičnoga) glasa (dolje) u uzorku od 1s (lijevo) i 10 ms (desno)

Figure 1 Spectrogram of atypical voice (top) and healthy (typical) voice (bottom) in a 1s sample (left) and 10 ms sample (right)



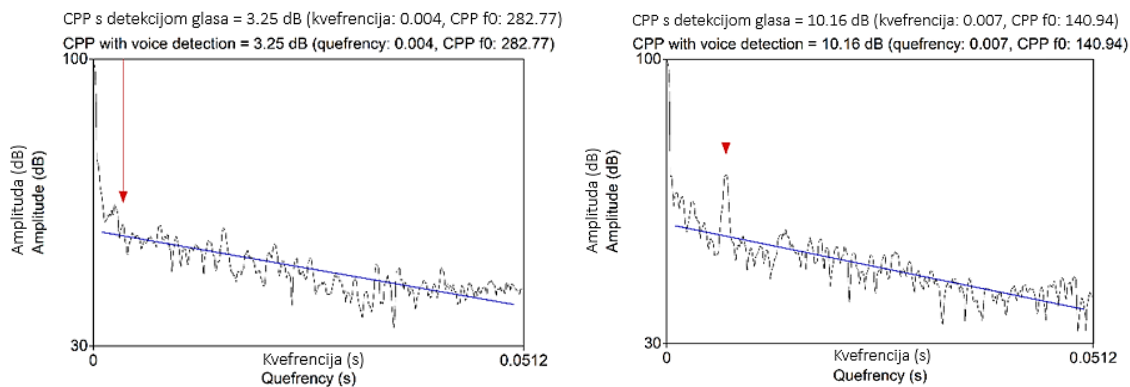
Slika 2. CPP prikazi atipičnoga muškoga glasa (lijevo) i zdravoga (tipičnoga) muškoga glasa (desno)
 Figure 2 CPP of atypical male voice (left) and healthy (typical) male voice (right)

Osim niske vrijednosti CPP-a (2,31 dB za afonični i 19,62 dB za zdravi glas), patološki se afoničan glas u odnosu na zdravi glas ističe i zastupljenošću brojnih vrhova sličnih amplituda na višestrukim frekvencijama bez definiranih intervala i obrazaca, dok kod zdravoga glasa na CPP prikazu preteže jedan istaknuti vrh u cepstrumu (cepstralnom vrhuncu) koji ima najveću i znatno višu amplitudu od drugih slabijih vrhova, te svojom istaknutošću odražava periodičnost u glasu² u odnosu na razinu pozadinskoga šuma.¹⁵⁻¹⁶

CPP mjere i prikazi u procjeni uspješnosti kirurškoga zahvata i terapijskih postupaka

Heman-Ackah i suradnici¹ preporučuju CPP kao opću mjeru disfonije, te najrobusniju akustičku mjeru težine disfonije, a napominju da može poslužiti i kao

prediktor disfonije. Fraile i suradnici¹⁷ ističu da može biti relevantna i za procjenu uspješnosti kirurških zahvata, kao i različitih terapijskih postupaka (npr. vokalne terapije) ili pak za procjenu napredovanja bolesti. Na Slici 3 vidljivi su CPP prikazi i mjere za ženski glas prije i poslije kirurškoga zahvata (uslijed medijalizacijske tireoplastike). Na uspješnost kirurškoga zahvata ukazuje znatno viša vrijednost CPP-a poslije kirurškoga zahvata (10,16 u odnosu na 3,25 prije kirurškoga zahvata), postojanje cepstralnoga vrhunca i bolja uravnoteženost preostalih dijelova cepstruma. Iako kvaliteta glasa poslije kirurškoga zahvata ne doseže karakteristike i vrijednosti CPP-a zdravih glasova, značajno poboljšanje postoperativno ukazuje na uspješnost kirurškoga zahvata kojim je postignut blago disfoničan glas, u odnosu na tešku disfoniju na granici afonije preoperativno.



Slika 3. CPP prikazi atipičnoga glasa ženske osobe prije kirurškoga zahvata medijalizacijske tireoplastike (lijevo) i poslije (desno)

Figure 3 CPP of atypical female voice before surgical procedure medialization thyroplasty (left) and after (right)

Rasprava

Rezultati ovoga rada ukazuju na uspješnije odjeljivanje zdravih i patoloških glasova pri primjeni CPP mjere u odnosu na mjere jitter, shimmer i HNR, što je potvrđeno i u drugim studijama,¹ a njezina se prednost ogleda i u pouzdanoj primjeni u nestudijskim uvjetima snimanja. Također, CPP mjera je, za razliku od uobičajenih mjera za procjenu kvalitete atipičnih glasova, primjenjiva i na teške oblike disfonije (prvi navedeni slučaj Reinkeova edema (Tablica 1)), što je utvrđeno i u drugim istraživanjima.¹ Vrijednosti CPP mjere pri analizi istoga glasa u različitim govornim zadacima uvelike su varirali, te je stoga nužno nadzirati uvjete snimanja i govorni materijal. Brojni autori^{1,12,17} naglašavaju da je od iznimne važnosti uspoređivati rezultate dobivene na istim govornim materijalima i zadacima,

te da je u kliničkom radu nužno s oprezom tumačiti vrijednosti CPP-a oko granične vrijednosti.¹²

Rezultati ovoga rada potvrdili su da je CPP mjera bolja metoda u objektivnoj analizi glasa, te da može biti korištena za prevenciju disfonije, kao i za procjenu uspješnosti kirurških zahvata te vokalne terapije, što je potvrđeno i u ranijim radovima.¹⁷ Heman-Ackah i suradnici¹ također preporučuju primjenu CPP mjere u kliničkom radu.

Procjena kvalitete glasa smatra se ključnim, ali kontroverznim dijelom procesa procjene u području patologije glasa²⁰ jer se multidimenzionalnost glasa očituje kroz fiziološke, biomehaničke i aerodinamičke mehanizme koji stoje u njegovoj podlozi. Stoga je za holistički opis glasovnih poremećaja s jedne strane nužna multidisciplinarnost, a s druge strane primjena različitih istraživačkih metoda.¹⁸⁻¹⁹ Uz nalaze nakon otorinolaringološkog

pregleda bolesnika, primjenom akustičkih i spektralnih analiza glasa, perceptivno-slušnih procjena kvalitete glasa, te samoprocjene glasa, stječe se sveobuhvatan uvid u opseg poremećaja glasa, te njihov utjecaj na kvalitetu života bolesnika.²¹

Zaključak

S obzirom na to da postoji povećana potreba za kvantifikacijom abnormalnosti u glasu¹, u kliničkom radu nužna je primjena jedinstvenoga parametra za procjenu kvalitete atipičnoga glasa. Zahtjevnost specifičnih uvjeta za snimanje govornika, te oslanjanje na fundamentalnu frekvenciju, činile su najčešće korištene mjere za procjenu disfonije nedovoljno robusnima i osjetljivima. U ovome je radu analizom tipičnih i atipičnih glasova utvrđeno da je CPP mjera primjenjiva kod svih stupnjeva disfonije, dok su preostale mjere bile učinkovite samo kod blagoga, te umjerenoga stupnja. Na različitim govornim materijalima utvrđeno je da je idealan govorni materijal u potpunosti zvučan, ali i da je na većemu korpusu nužno odrediti granične vrijednosti za različite vrste tekstova, te kategorizaciju disfoničnih glasova. Osim toga valja istaknuti da se CPP mjera pokazala učinkovitom i pri procjeni uspješnosti provedenih kirurških zahvata, a u budućem se kliničkom radu stoga može koristiti pri procjeni uspješnosti medikamentne i vokalne terapije, u praćenju tijeka bolesti, te kao mjera prevencije disfonije.

Rezultati istraživanja doprinose razumijevanju kompleksnosti ljudskog glasa, te razvoju dijagnostičkih metoda u kliničkoj praksi, a istraživanje naglašava potrebu za kvantifikacijom abnormalnosti glasa, što je ključno za poboljšanje kliničke prakse i individualizirane terapije. U konačnici ovaj znanstveno-stručni doprinos pruža temelje za daljnja istraživanja i razvoj dijagnostičkih alata koji će omogućiti precizniju evaluaciju glasovnih poremećaja, te poboljšati kvalitetu života osoba s poremećajima glasa.

Literatura

1. Heman-Ackah YD, Heuer RJ, Michael DD, et al. Cepstral peak prominence: a more reliable measure of dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112:324-33.
2. Hillenbrand J, Cleveland RA, Erickson RL. Acoustic correlates of breathy vocal quality. *J Speech Lang Hear R* 1994; 37:769-778.
3. Boersma P, Weenink D. Praat: doing phonetics by computer [računalni program]. Verzija 6.4.05. Dostupno na adresi: <http://www.praat.org/>. Datum pristupa: 11.11.2024.
4. Varošaneć-Škarić G, Bašić I, Biočina Z. Bazvuka: zvučna baza govora. [računalni programski paket]. Dostupno na adresi: <https://bazvuka.ffzg.unizg.hr/>. Datum pristupa: 11.11.2024.
5. Varošaneć-Škarić G, Stevanović S, Bašić I. Comparative perceptual evaluation and acoustic voice analysis of a transgender client male to female before and after laser-assisted voice adjustment surgery. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja* 2021; 57:40-55.
6. Andrews ML. *Manual of Voice Treatment: Pediatrics Through Geriatrics*. 3. izd. New York: Thomson Delmar Learning, 2006.
7. Boone DR, McFarlane SC, Von Berg SL, Zraick RI. *The Voice and Voice Therapy*. 10. izd. Hoboken, NJ: Pearson, 2020.
8. Hartl DM, Hans S, Vaissière J, Riquet M, Brasnu DF. Objective voice quality analysis before and after onset of unilateral vocal fold paralysis. *J Voice* 2001; 15:351-61.
9. Hartl DA, Hans S, Vaissière J, Brasnu DA. Objective acoustic and aerodynamic measures of breathiness in paralytic dysphonia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260:175-82.
10. Kumar BR, Bhat JS, Prasad N. Cepstral analysis of voice in persons with vocal nodules. *J Voice* 2010; 24:651-653.
11. Balasubramaniam RK, Bhat JS, Fahim III S, Raju III R. Cepstral analysis of voice in unilateral adductor vocal fold palsy. *J Voice* 2011; 25:326-329.
12. Murton O, Hillman R, Mehta D. Cepstral Peak Prominence Values for Clinical Voice Evaluation. *Am J Speech Lang Pathol* 2020; 29:1596-1607.
13. Microsoft Corporation. (2018). Microsoft Excel. Dostupno na adresi: <https://office.microsoft.com/excel>. Datum pristupa: 11.11.2024.
14. Delgado-Hernández J, León-Gómez NM, Izquierdo-Arteaga LM, Llanos-Fumero Y. Cepstral analysis of normal and pathological voice in Spanish adults. Smoothed cepstral peak prominence in sustained vowels versus connected speech. *Acta Otorinolaringol Esp (Engl. Ed.)* 2018; 69:134-140.
15. Awan S, Roy N. Acoustic prediction of voice type in women with functional dysphonia. *J Voice* 2005; 19:268-282.
16. Awan S, Roy N, Dromey C. Estimating dysphonia severity in continuous speech: Application of a multi-parameter spectral/cepstral model. *Clin Linguist Phon* 2009; 23:825-841.
17. Fraile R, Godino-Llorente JI. Cepstral peak prominence: A comprehensive analysis. *Biomed Signal Proces Control* 2014; 14:42-54.
18. Müller N, Ball M. *Research Methods in Clinical Linguistics and Phonetics: A Practical Guide*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2013.
19. Papakyritsis I. Acoustic Phonetics for the Speech Clinician. In: Ball M. Ed. *Manual of Clinical Phonetics*. London: Routledge, 2021.

20. Maryn Y, Roy N, De Bodt M, Van Cauwenberge P, Corthals P. Acoustic measurement of overall voice quality: a meta-analysis. *J Acoust Soc Am* 2009; 126:2619-2634.
21. Zehnhoff-Dinnesen A, Wiskirska-Woznica B, Neumann K, Nawka T. *Phoniatrics I Fundamentals – Voice Disorders – Disorders of Language and Hearing Development*. Heidelberg: Springer Berlin, 2020.

Respiratorna insuficijencija uzrokovana spindle-cell lipomom hipofarinksa – prikaz bolesnika i pregled literature

Respiratory insufficiency caused by spindle-cell lipoma of the hypopharynx – case report and literature review

Filip Miletić¹, Bojan Fanfani, Andrej Prus, Zoran Jurjević, Vladimir Bauer

Odjel za otorinolaringologiju, Opća bolnica Karlovac, Karlovac, Hrvatska

Sažetak

Spindle cell lipom gornjega dijela probavnog i dišnog puta rijedak je dobroćudni tumor koji se može različito klinički predstavljati. U radu je prikazan 44-godišnji bolesnik sa simptomima iznenadne respiratorne insuficijencije i asfiksije koja je regresirala kašljem. Kliničkom i dijagnostičkom obradom utvrđen je spindle-cell lipom lateralne stijenke hipofarinksa. Provedeno je kirurško liječenje u općoj anesteziji transcervikalnim pristupom, lateralnom faringotomijom. Iako je riječ o spororastućem i dobroćudnom tumoru hipofarinksa, veličina i pokretljivost tumora u ovisnosti o disanju, te položaju i aktivnosti bolesnika rezultirali su opstrukcijom dišnog puta, asfiksijom i potencijalnom mogućnošću gušenja.

Ključne riječi: spindle cell lipom, plemorfni lipom, tumor hipofarinksa

Summary

Spindle cell lipoma of the upper part of the digestive and respiratory tract is a rare benign tumor that can present itself clinically in different ways. This paper presents a 44-year-old patient with symptoms of sudden respiratory failure and asphyxia that regressed with coughing. Clinical and diagnostic procedure determined spindle-cell lipoma of the lateral hypopharyngeal wall. Surgical treatment under general anesthesia was carried out using transcervical approach, lateral pharyngotomy. Although it is a slow-growing and benign tumor of the hypopharynx, the size and mobility of the tumor depending on breathing and the position and activity of the patient resulted in airway obstruction, asphyxia and near-death.

Keywords: spindle cell lipoma, pleomorphic lipoma, hypopharyngeal tumor

Uvod

Prvi histološki verificiran lipom gornjega dijela probavnog i dišnog puta opisali su davne 1854. godine Holt, Fergusson i Partridge.¹ Prema podacima zadnje klasifikacije Svjetske zdravstvene organizacije o tumorima mekih tkiva i kosti iz 2020. godine, lipomi su podijeljeni u devet tipova: lipomi i lipomatoza, lipomatoza živca, lipoblastom i lipoblastomatoza, angioliipom, mioliipom, hondroidni lipom, spindle-cell lipom/pleomorfni lipom, spindle-cell/pleomorfni atipični lipomatozni tumor i hibernom.² Spindle-cell lipom prvi puta je opisao

Enzinger 1975. godine. Riječ je o dobroćudnom, spororastućem, subkutanom tumoru koji se najčešće pojavljuje u stražnjem dijelu vrata, gornjem dijelu leđa i ramenima, uglavnom kod starijih muškaraca. Gornji dio probavnog i dišnog puta izuzetno su rijetke lokalizacije lipoma, posebno spindle cell lipoma koji se lako može zamijeniti liposarkomom.^{3,4}

Prikaz bolesnika

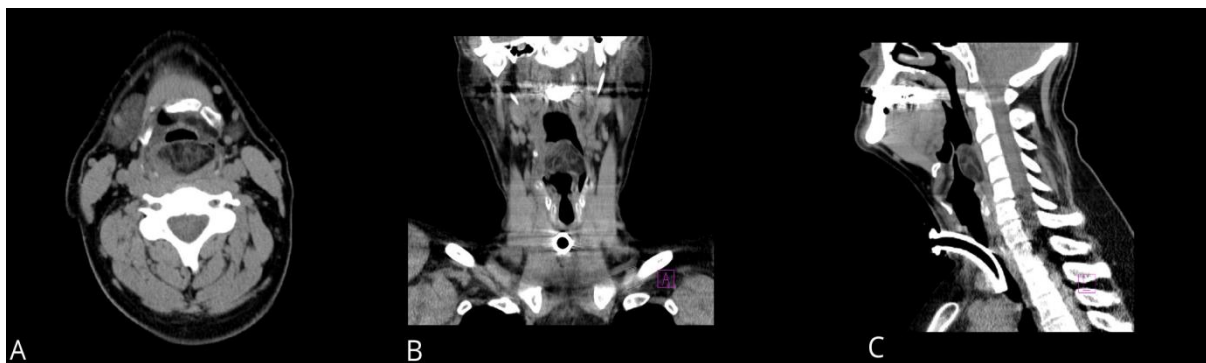
Muškarac u dobi od 44 godine požalio se nadležnom liječniku kako unatrag četiri mjeseca ima tegobe u vidu osjećaja globusa, nakupljanja sekreta u

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 2024-04-25; Ispravljeno/Revised 2024-09-17; Prihvaćeno/Accepted 2024-09-18

grlu, potrebe za nakašljavanjem i povremenih promjena glasa. Nadležni liječnik ordinirao je empirijsku terapiju inhibitorima protonske pumpe u trajanju od tri tjedna, no međutim, tegobe su i dalje perzistirale. Slikovito je opisao kako i dalje ima potrebu „izbaciti vrećicu iz grla“. U jednom navratu je, tijekom pranja automobila u pognutom položaju, osjetio iznenadnu nemogućnost disanja uz napad panike, osjećajući kao da će se ugušiti. Jakim iskašljavanjem, nakon otprilike pola minute, ponovno je prodisao, te se istog trenutka uputio u hitni prijam bolnice. Izmjereni vitalni parametri bili su uredni. U laboratorijskim nalazima nije bilo bitnih odstupanja, a rentgenska snimka prsnih organa u PA smjeru bila je uredna. Zatražen je konzilijarni otorinolaringološki pregled. Utvrđen je nespecifični edem desnog ventrikularnog nabora koji je parcijalno opstruirao dišni put. Na parenteralnu terapiju visokim dozama kortikosteroida i inhalacijama kombinacije ipratropij bromida i salbutamola došlo je do regresije edema. Zbog dosadašnjeg pušačkog staža preporučena je spirometrija i test bronhodilatacije. Bolesnik je s dijagnozom angioedema gornjeg dijela probavnog i dišnog puta otpušten kući uz preporuke uzimanja peroralnog antihistaminika, inhibitora protonske pumpe i antibiotika. U preporukama je zatraženo testiranje na C3 i C4 komplemente, alergološko testiranje na inhalatorne i nutritivne alergene, te pregled dermatologa zbog povremenog kožnog makuloznog osipa natkoljenica i potkoljenica koji u trenutku pregleda nije bio prisutan. Sljedećeg je dana na kontrolnom pregledu uočena opstrukcija desnog piriformnog sinusa uslijed edema sluznice koji je zahvaćao i sluznicu desnog ventrikularnog nabora. Preporučena je bolnička obrada koja je uključivala kompjutoriziranu tomografiju vrata uz primjenu kontrasta, te izravnu laringomikroskopiju i biopsiju. Bolesnik je do trenutka planirane hospitalizacije istoga dana u dva navrata imao tegobe. Tijekom poslijepodnevo vožnje biciklom osjetio je prolazni nedostatak zraka koji je regredirao nakon kraćeg odmora. Sljedeći puta je tijekom smijanja osjetio iznenadnu i potpunu nemogućnost disanja koja je ponovnim snažnim iskašljavanjem djelomično regredirala. Inspiratorni stridor je do dolaska u bolnicu regredirao. Pregledom u hitnoj ambulanti utvrđena je cistična tvorba supraglotisa, nejasnog ishodišta s gotovo potpunom opstrukcijom dišnog puta. Bolesnik je u hitnosti primljen na odjel. Nakon sterilnog pranja i pokrivanja operativnog polja, u lokalnoj anesteziji učinjena je traheotomija zbog prijeteće respiratorne insuficijencije. Potom je učinjena kompjutorizirana tomografija s kontrastom. Radiološki je opisana oštro ocrтана, hipodenzna, heterodenzna, avaskularna tvorba stražnje stijenke

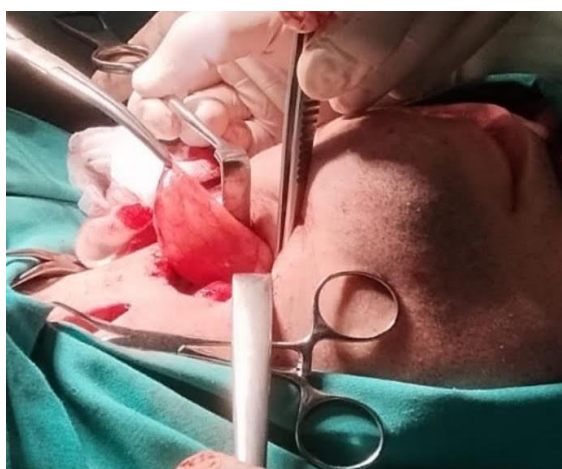
ždrijela denziteta masnog tkiva. Dimenzije tvorbe bile su 40 mm kranio-kaudalno, 38 mm latero-lateralno, 21 mm antero-posteriorno (Slika 1.). S obzirom na lokalni nalaz velikog tumora koji je u potpunosti opstruirao gornji dio probavnog i dišnog puta, te na ograničene mogućnosti kirurške manipulacije, nismo se odlučili za mikrolaringoskopiju u općoj anesteziji, te smo učinili ablaciju tumora u općoj anesteziji otvorenim kirurškom zahvatom, transcervikalnim pristupom i lateralnom faringotomijom (Slika 2.).

Bolesnik je intubiran kroz prethodno formiranu privremenu traheostomu. Nakon sterilnog pranja i pokrivanja operativnog polja, pristupilo se otvorenom kirurškom zahvatu. Učinjen je horizontalni rez kože desne strane vrata, formirani su subplatizmalni režnjevi, te su odmaknuti superiorno i inferiorno. Identificirani su *m. Sternocleidomastoideus* i infrahioidni mišići. Tupom disekcijom u području prednjeg ruba *m. Sternocleidomastoidea* odmaknuti su infrahioidni mišići kako bi se pristupilo karotidnoj ovojnici i njenom sadržaju. Skeletiziran je *n. Hypoglossus* u cijelom toku između *v. jugularis internae* i *a. Carotis internae*, te je odmaknut. *M. Constrictor pharyngis inferior*, te neurovaskularni snop gornjeg pola štitnjače su prikazani. Podvezana je *a. thyreoidea superior*. Kada su identificirani *n. hypoglossus* i *n. Laryngeus superior*, postavljene su granice operativnog polja u kojem se nalazi „prozor“ za lateralnu faringotomiju. Važna je prezervacija navedenih živčanih struktura radi očuvanja mehanizma gutanja. Učinjena je transekcija *m. Constrictor pharyngis inferior* iza stražnjeg ruba desnog krila štitne hrskavice, odnosno lateralna faringotomija, te je identificiran tumor hipofarinksa na široj bazi u području desne lateralne stijenke. Makroskopski je sadržavao masno tkivo. Po učinjenoj ablaciji tumora, minimalni defekt hipofarinksa je primarno rekonstruiran resorptivnim šavovima Novosyn 3-0. Postavljen je jedan kirurški dren i nazogastrična sonda. Rani postoperativni tijek protekao je uredno, bez komplikacija, kao i preostali boravak na odjelu. Medikamentozna terapija uključivala je parenteralnu primjenu antibiotika – cefazolina u jednoj dnevnoj dozi od 1 g kroz tjedan dana, kortikosteroida i analgetika. Trećeg postoperativnog dana odstranili smo dren, a četvrtog dana nazogastričnu sondu. Petog postoperativnog dana bolesnik je dekaniliran, a traheostoma je pokrivena tupferom, te je redovito previjana u procesu sekundarnog cijeljenja. Osmoga dana boravka na odjelu bolesnik je urednog lokoregionalnog nalaza i bez tegoba otpušten kući (Slika 3.).



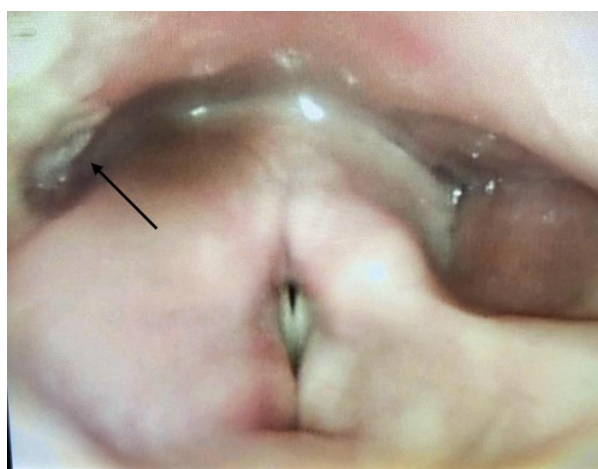
Slika 1. Preoperativna slika kompjutorizirane tomografije s prikazom tumorske tvorbe u hipofarinksu (A – aksijalni presjek, B – koronalni presjek, C – sagitalni presjek).

Figure 1 Preoperative computed tomography images showing tumor formation in the hypopharynx (A – axial view, B – coronal view, C sagittal view).



Slika 2. Transcervikalni pristup i prikaz tumora tijekom operacije

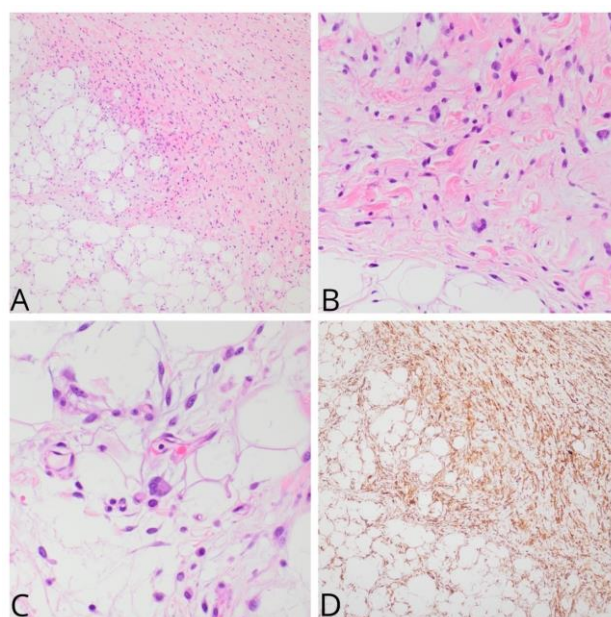
Figure 2 Transcervical approach and tumor presentation during surgery



Slika 3. Postoperativni nalaz gornjega dijela probavnog i dišnog puta. Strelicom je označeno mjesto ishodišta tumora prekriveno fibrinskim naslagama.

Figure 3 Postoperative view of upper aerodigestive tract. Arrow pointer indicates the site of the tumor origin covered with fibrin layer.

Patohistološki nalaz sadržavao je opis tumora veličine 5,5×3×2 cm, solidnog na prerezu, te bjelkasto-žute boje. Mikroskopski su opisane nakupine zrelih masnih stanica, te žarišne nakupine pretežito uniformnih vretenastih stanica uložene u miksoidnu stromu u kojoj su smješteni vrpčasti kolagen, te rijetki mastociti i multinuklearne, tzv. „floret-like“ stanice. Nekroza i signifikantna mitotska aktivnost nije nađena. Dodatna imunohistokemijska analiza utvrdila je difuznu i snažnu reaktivnost vretenastih tumorskih stanica na CD34, uz izostanak reaktivnosti na S100 i SMA, što odgovara dijagnozi spindle-cell/pleomorfog lipoma (Slika 4.). Bolesnika smo redovito kontrolirali narednih devet mjeseci fleksibilnom fiberoptičkom laringoskopijom, te nismo utvrdili recidiv odstranjenog lipoma hipofarinksa. Potrebno je daljnje redovito kliničko praćenje.



Slika 4. A) Tumor građen od manjih nakupina jednolikih

vretenastih stanica, zrelih masnih stanica, vrpčastih kolagenih vlakana i tzv. „florete like“ multinuklearnih orijaških stanica (HE $\times 100$). B) Prominentni snopovi vrpčastog kolagena, razbacanih jednoličnih vretenastih stanica uniformnih izduljenih jezgara, uz rijetke tzv. florete like multinuklearne orijaške stanice (HE $\times 200$). C) „Floret-like“ multinuklearna orijaška stanica smještena u centru vidnoga polja, okružena zrelim, masnim, jednoličnim i rijetkim pleomorfnim vretenastim stanicama, te rijetkim mastocitima (HE $\times 600$). D) Snažna citoplazmatska reaktivnost vretenastih i „florete-like“ orijaških stanica na CD34 (CD34 $\times 200$, MSIP).

Figure 4 A) Low power magnification of tumor composed of bland spindle cells arranged in small, aligned groups, mature fat, rosy collagen and floret-like multinucleated giant cells (HE $\times 100$). B) Medium power magnification with prominent thick rosy collagen bundles, bland randomly placed spindle cells with uniform elongated nuclei and few floret-like multinucleated giant cells (HE $\times 200$). C) Floret-like multinucleated giant cells in the center surrounded with mature fat cells, bland spindle cells, rare pleomorphic spindle cells and few mast cells (HE $\times 600$). D) Strong cytoplasmic reactivity of spindle and floret-like giant cells for CD34 (CD34 $\times 200$, MSIP).

Rasprava

Lipomi su najčešći mezenhimalni tumori. Neki autori smatraju da nastaju iz lipoblasta ili metaplazijom mišićnih stanica, dok drugi navode moguće obiteljske i endokrine čimbenike, traumu, infekciju i postojanje pridružene kronične bolesti. Čimbenici poput alkohola i pušenja nisu etiopatogenetski povezani s nastankom lipoma. Javljaju se sporadično ili u sklopu nasljednih bolesti poput nasljedne multiplelipomatoze, Gardnerovog sindroma i Madelungove bolesti. Zanimljiva činjenica jest da se lipomi češće javljaju u pretih osoba, osobito u slučaju brzog porasta tjelesne mase. Suprotno, kod gladovanja ili kaheksije, veličinom perzistiraju, što upućuje na to da masno tkivo u njima ne podliježe učincima katabolizma. Kod infraklavikularnih lokalizacija najčešće zahvaćena populacija su adipozne žene starije od 40 godina.⁴

Spindle cell lipom kao histološki podtip javlja se u samo 1,5% slučajeva svih lipoma.³ Najčešće lokalizacije su stražnji dio vrata, gornji dio leđa, ramena, noge, perineum i ingvinalna regija. Rjeđe se javljaju u području gornjega dijela probavnog i dišnog puta. U tim slučajevima u pravilu zahvaćaju mušku populaciju u dobi od 40 do 60 godina, uglavnom manje aktivne pojedince kod kojih dolazi do akumulacije masti u tijelu. Istraživanja su ukazala na povremenu prisutnost androgenih receptora u analiziranom tkivu tumora. Prema učestalosti pojavljivanja u hipofarinksu, nalazimo ih u području ariepiglotskog nabora, postkrikoidne regije, piriformnog sinusa, lateralne stijenke i aritenoida.^{4,5}

U grkljanu se u pravilu javljaju u području supraglotisa, gdje se i nalazi masno tkivo, najčešće u ventrikularnom naboru, potom ariepiglotskim naborima i epiglotisu.⁶ U jednom radu opisan je slučaj bolesnika sa spindle-cell lipomom koji se nalazio u području lijeve glasnice.⁷ Najveći do sada dokumentirani lipom veličine je 17 \times 4 cm s ishodištem u području orofarinksa.⁸

Lipomi i liposarkomi gornjega dijela probavnog i dišnog puta klinički se slično ponašaju. Stoga je definitivna patohistološka dijagnoza jedina mogućnost točne diferencijacije.⁴ Klinička praksa je pokazala da u slučaju recidiva ranije odstranjenog lipoma postoji mogućnost postojanja dobro diferenciranog liposarkoma.^{8,9} Spindle cell lipom histološki je građen od zrelih, uniformnih masnih stanica i vretenastih „spindle cell“ stanica koje imunohistokemijski pokazuju snažnu reaktivnost na CD34 i negativnost na S100. Upravo se prema histološkim karakteristikama jedino i može razlikovati u odnosu na zloćudnu varijantu – liposarkom, kod kojega postoji stanični polimorfizam, multivakuolarni lipoblasti, mitoze, bogata vaskularizacija i izrazito naglašen mukoidni matriks. Imunohistokemijski su pozitivni na S100 i vimentin.^{3,10}

Simptomi su različiti, a variraju ovisno o lokalizaciji. Najčešće se očituju progresivnom disfagijom, osjećajem globusa, promjenama u glasu, kašljem, stridorom i u krajnjem slučaju i asfiksijom. Diferencijalna dijagnoza uključuje unutrašnje laringocele i retencijske ciste.¹⁰

Radiološka dijagnostika od iznimne je važnosti kod lipoma visceralnih lokalizacija. Osnovne karakteristike kod analize snimki kompjutorizirane tomografije su homogenost tumora, tipični niski denzitet koji mjeri između 65 i 125 H i dobra ograničenost u odnosu na ostalo meko tkivo.⁶ Metoda je brza, te dostupnija u odnosu na magnetsku rezonanciju, s točnošću između 75%-90%.¹¹ U odnosu na kompjutoriziranu tomografiju, magnetska rezonancija osigurava bolju diferencijaciju mekih tkiva i nema štetnih učinaka ionizirajućeg zračenja. Također, može jednostavno prikazati ishodište tumora, za razliku od tomografije, gdje se često ishodište jasno ne prikazuje.¹² U jednom prikazu bolesnika navedeno je kako magnetska rezonancija nije detektirala lipomatozni tumor hipofarinksa unatoč jasnim, ranije navedenim prednostima dijagnostike.¹³

Prema dostupnim podacima medicinske baze podataka PubMed, objavljena su 64 rada o lipomima i liposarkomima gornjega dijela probavnog i dišnog puta, uglavnom, prikaza bolesnika s pregledom literature. Koristili smo se ključnim riječima: spindle cell lipoma, pleomorphic lipoma, hypopharyngeal

tumor. Izdvajamo najzanimljivije slučajeve u tablici (Tablica 1).

Liječenje uključuje endoskopsku radikalnu eksciziju tumora mikrolaringoskopijom u općoj anesteziji ili transoralnom robotskom kirurgijom (TORS). Transcervikalni pristup je invazivnija metoda koja produljuje oporavak bolesnika i boravak

u bolnici, ali je jednako dobro rješenje u slučaju velikog tumora i nemogućnosti dobre orijentacije tijekom endoskopskog pristupa. Opisana su tri pristupa: laringofisura, lateralna faringotomija, te transhioidni/infrahioidni pristup. U slučaju nedostatka opreme u manjim medicinskim centrima, metoda je izbora u liječenju.¹¹

Tablica 1. Karakteristike spindle-cell lipoma gornjega dijela probavnog i dišnog puta
Table 1 Characteristics of spindle cell lipoma of the upper aerodigestive tract

	Studija <i>Study</i>	Spol <i>Sex</i>	Lokalizacija tumora <i>Tumor localization</i>	Veličina tumora <i>Tumor size</i>	Znakovi bolesti <i>Presenting signs</i>	Kliničko praćenje nakon operacije/ <i>Follow up after surgery</i>
1	Liang et al. ³	M	piriformni sinus (lijevi)/ <i>piriform sinus (left)</i>	2,38×2,78×16,86 cm	Regurgitacija/ <i>regurgitation</i>	5 mjeseci/5 months
2	D'Antonio et al. ⁷	M	Lijeva glasnica/ <i>left vocal cord</i>	Nije dostupno/ <i>NA</i>	disfonija, stridor/ <i>dysphonia, stridor</i>	2 godine/2 years
3	Jabbr et al. ¹¹	M	piriformni sinus (desni)/ <i>piriform sinus (right)</i>	4,3×2,7×7,1 cm	Glas poput zvuka proizvedenog prilikom jedenja vrućeg krumpira, kašalj, „hot potato voice“, cough	1 mjesec/1 month
4	Jia et al. ¹²	Ž/F	hipofarinks/ <i>hypopharynx</i>	cca 7 cm	disfagija, gubitak tj. mase/ <i>dysphagia, weight loss</i>	Nije dostupno/ <i>NA</i>
5	Evcimik et al. ¹⁴	M	aritenoid (lijevi)/ <i>arytenoid (left)</i>	6×0,5 cm	globus, kašalj, regurgitacija/ <i>lump in the throat, cough, regurgitation</i>	6 mjeseci/6 months
6	Qin-Ying et al. ¹⁵	Ž/F	epiglotis/ <i>epiglottis</i>	Nije dostupno/ <i>NA</i>	parestezije/ <i>paresthesia</i>	4 godine/4 years
7	Peña-Valenzuela et al. ¹⁶	M	Krikofaringealna regija/ <i>crycopharyngeal region</i>	6×2,5×1,5 cm	disfagija/ <i>dysphagia</i>	1 godina/1 year
8	Tan et al. ¹⁷	M	valekula (desna)/ <i>vallecula (right)</i>	2,8×4 cm	disfagija/ <i>dysphagia</i>	1 mjesec/1 month
9	Wolf-Magele et al. ¹⁸	M	plica lingua epiglottica (lijeva)/ <i>plica lingua epiglottica (left)</i>	7×5 cm	dispneja/ <i>dyspnea</i>	Nije dostupno/ <i>NA</i>
10	Lee et al. ¹⁹	M	piriformni sinus (desni)/ <i>piriform sinus (right)</i>	5×3×0,5 cm	dispneja/ <i>dyspnea</i>	28 mjeseci/28 months

Kratice/abbreviations: cm – centimetar/centimeter; NA – not available/nije dostupno;

Literatura

Dostupnost podataka

Prikupljanje podataka nije bilo potrebno jer je ovo prikaz slučaja o liječenju bolesnika. Dodatni podaci dostupni su kod autora na zahtjev.

Sukob interesa

Autori nisu u financijskom ili bilo kojem drugom sukobu interesa.

Zahvala

Zahvaljujemo se prof. dr. sc. Hrvoju Čupiću na tumačenju patohistološke analize preparata.

1. Månsson I, Wilske J, Kindblom LG. Lipoma of the hypopharynx. A case report and a review of the literature. *J Laryngol Otol* 1978;92:1037-43.
2. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica* 2021;113:70-84.
3. Liang Z, Zang Y, Jing Z, Zhang Y, Cao H, Zhou H. Hypopharyngeal spindle cell lipoma: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e25782.
4. El-Monem MHA, Gaafar AH, Magdy EA. Lipomas of the head and neck: presentation variability and diagnostic work-up. *J Laryngol Otol* 2006;120:47-55.

5. Acquaviva G, Varakliotis T, Badia S, Casorati F, Eibenstein A, Bellocchi G. Lipoma of Piriform Sinus: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Otolaryngol* 2016;2016:2521583.
6. Som PM, Scherl MP, Rao VM, Biller HF. Rare presentations of ordinary lipomas of the head and neck: a review. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986;7:657-64.
7. D'Antonio A, Mottola G, Caleo A, Adesso M, Boscaino A. Spindle cell lipoma of the larynx. *Ear Nose Throat J* 2013;92:E9.
8. Mitchell JE, Thorne SJ, Hern JD. Acute stridor caused by a previously asymptomatic large oropharyngeal spindle cell lipoma. *Auris Nasus Larynx* 2007;34:549-52.
9. Sotirović J, Vukomanović-Djurđević B, Baletić N, Pavićević L, Bijelić D, Perić A. Recurrent lipomatous tumor of hypopharynx: case report and literature review. *Acta Clin Croat* 2014;53:365-8.
10. Cantarella G, Neglia CB, Civelli E, Roncoroni L, Radice F. Spindle cell lipoma of the hypopharynx. *Dysphagia* 2001;16:224-7.
11. Jabbr MS, Hamadi I, Fakoury MMA, Youssef GY. Lipoma of right pyriform sinus. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017219872.
12. Jia W, Navaratnam A, Lingam RK. Hypopharyngeal lipoma-A diagnostic work up. *Clin Case Rep* 2018;6:1887-1888.
13. Ioanidis KE, MacNeil SD, Tay KY, Wehrli B. An atypical lipomatous tumor mimicking a giant fibrovascular polyp of the hypopharynx: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6927.
14. Evcimik MF, Ozkurt FE, Sapci T, Bozkurt Z. Spindle cell lipoma of the hypopharynx. *Int J Med Sci* 2011;8:479-81.
15. Qin-Ying W, Shui-Hong Z, Yong-Cai L, Hai-Hong C. Spindle cell lipoma of the larynx: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21118.
16. Peña-Valenzuela A, García León N. Dysphagia caused by spindle cell lipoma of hypopharynx: presentation of clinical case and literature review. *Case Rep Otolaryngol* 2012;2012:107383.
17. Tan KS, Jalaluddin WMS. Lipoma of vallecula-a case report. *BJR Case Rep* 2016;2:20150460.
18. Wolf-Magele A, Schnabl J, Url C, Sedivy R, Sprinzl GM. Acute dyspnea caused by a giant spindle cell lipoma of the larynx. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128):146-9.
19. Lee HS, Koh MJ, Koh YW, Choi EC. Transoral robotic surgery for huge spindle cell lipoma of the hypopharynx. *J Craniofac Surg* 2013;24:1278-9.

Sumnja na hipofizitis izazvan kombiniranom terapijom ipilimumabom i nivolumabom u liječenju uznapredovalog karcinoma bubrega – prikaz bolesnika i pregled literature

Suspicion of hypophysitis induced by ipilimumab and nivolumab combination therapy for advanced renal cell carcinoma – Case report and literature review

Ivo Dilber¹, Milica Komšo², Julija Šerić³, Petar Mijić⁵, Mirisa Tokić¹,
Blanka Vinceljek⁵, Josipa Kokeza⁶

¹Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

²Odjel za neurologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

³Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

⁴Odjel za kliničku radiologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

⁵Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

⁶Klinika za plućne bolesti, KBC Split, Split, Hrvatska

Sažetak

Prema smjernicama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, kombinirana terapija ipilimumabom i nivolumabom odobrena je za liječenje uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica srednjeg ili visokog rizika. Otkrićem monoklonskih protutijela-inhibitora imunoloških kontrolnih točaka (ICI) u liječenju raka, produljen je medijan preživljenja kod pojedinih malignih bolesti, ali se istovremeno gotovo svakodnevno susrećemo sa specifičnim nuspojavama ovih lijekova. U našem radu prikazujemo bolesnika sa sumnjom na hipofizitis i posljedičnom adrenokortikalnom insuficijencijom kao nuspojavom kombiniranog liječenja ipilimumabom i nivolumabom, koji se u početku manifestirao kliničkom slikom akutnog moždanog udara. Zbog brzog pogoršanja kliničkog stanja bolesnika, posumnjalo se na imunološki posredovanu nuspojavu liječenja, te je *ex juvantibus* ordiniran hidrokortizon, nakon čega je došlo do kliničkog oporavka. U radu želimo naglasiti važnost specifičnog pristupa kod svih bolesnika liječenih ICI-jem, a posebno onih s nespecifičnim nuspojavama liječenja.

Ključne riječi: karcinom bubrega, imunoterapija, imunološki posredovane nuspojave, hipofizitis, hormonska nadomjesna terapija

Summary

According to the guidelines of the Croatian Health Insurance Institute, combined therapy with ipilimumab and nivolumab is approved for the treatment of advanced intermediate or high-risk renal cell carcinoma. With the discovery of monoclonal antibodies-immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer treatment, we are successful participants in the fight against cancer, but at the same time, we almost daily face specific side effects of these drugs. In our work, we present a patient with suspicion of hypophysitis and adrenocorticotrophic insufficiency as a side effect of combined treatment with ipilimumab and nivolumab, which initially presented with the clinical picture of acute stroke. Due to the rapid deterioration of the patient's clinical condition, a side effect of immunotherapy was immediately suspected and intravenous administration of hydrocortisone was prescribed, after which clinical recovery occurred. We would like to emphasize the importance of a specific approach in all patients treated with ICIs, especially those with nonspecific side effects of treatment.

Key words: renal cancer, immune related side effects, hypophysitis, hormone replacement therapy

Autor za dopisivanje / Author for correspondence: prim. Ivo Dilber, dr.med., Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23 000 Zadar E-mail: ivodilber81@gmail.com

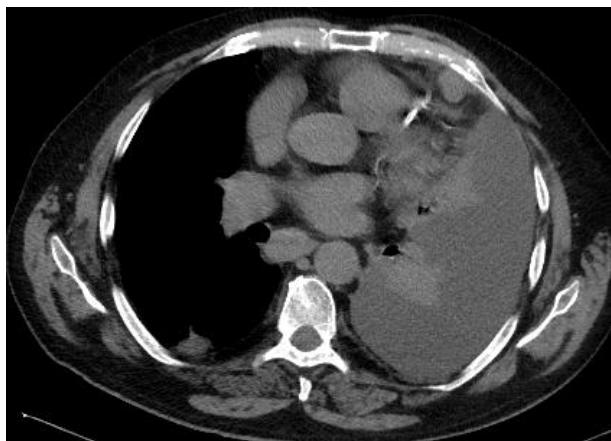
Primljeno/Received 2024-07-12; Ispravljeno/Revised 2024-11-09; Prihvaćeno/Accepted 2024-11-11

Uvod

Prema smjernicama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, kombinirana terapija ipilimumabom i nivolumabom odobrena je za liječenje uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica srednjeg ili visokog rizika. Otkrićem monoklonskih protutijela-inhibitora imunoloških kontrolnih točaka (ICI) u liječenju raka produljen je medijan preživljenja kod pojedinih malignih bolesti, ali se istovremeno gotovo svakodnevno susrećemo sa specifičnim nuspojavama ovih lijekova. U našem radu prikazujemo bolesnika sa sumnjom na hipofizitis i posljedičnom adrenokortikalnom insuficijencijom kao nuspojavom kombiniranog liječenja ipilimumabom i nivolumabom, koji se u početku manifestirao kliničkom slikom akutnog moždanog udara.

Prikaz bolesnika

Muškarac u dobi od 65 godina s anamnezom hipertenzije, dijabetesa i preboljelog infarkta miokarda primljen je na Odjel pulmologije zbog dispneje. Učinjena je višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) prsnog koša koja je pokazala opsežan pleuralni izljev lijevo s difuznim subpleuralnim nodulima mekoga tkiva i intratorakalnom limfadenopatijom (Slika 1A).

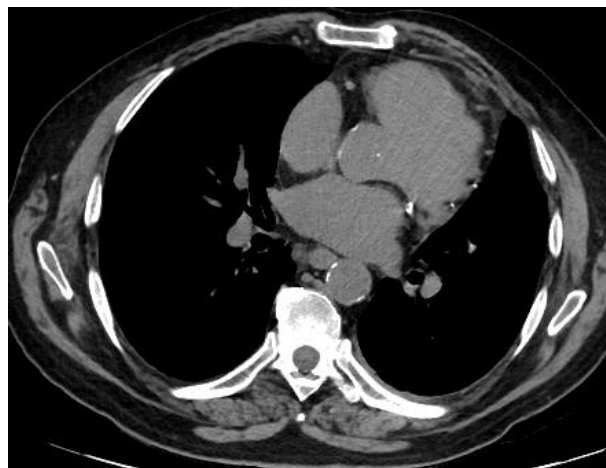


Slika 1A. MSCT toraksa pokazuje opsežni pleuralni izljev lijevo, uz subpleuralne mekotkivne noduse i intratorakalnu limfadenopatiju

Figure 1A MSCT scan of the chest shows left pleural effusion, subpleural soft tissue nodules and intrathoracic lymphadenopathy

Učinjena je invazivna pulmološka obrada kojom nije dokazana maligna bolest. Potom je učinjena pozitronska emisijska tomografija (PET) koja pokaže tumorski proces lijevoga bubrega s multiplim

sekundarnim lezijama pluća, hilarnih i medijastinalnih limfnih čvorova, uz obostrani pleuralni izljev. Nakon patohistološke potvrde svjetlostaničnog karcinoma bubrega, bolesnik je prema protokolu primio četiri ciklusa ipilimumaba i nivolumaba, u razdoblju od 28. siječnja do 1. travnja 2022. godine. Klinički je cijelo vrijeme bio dobro, bez nuspojava liječenja, uz uredne laboratorijske nalaze. Dijagnostička obrada (MSCT) nakon četiri ciklusa terapije pokazala je gotovo potpunu regresiju bolesti (Slika 1B).

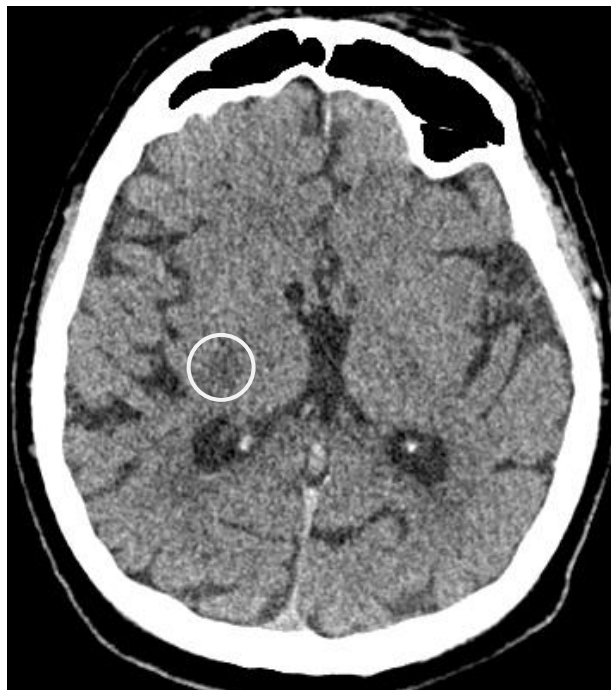


Slika 1B. Tri mjeseca nakon terapije: gotovo kompletan odgovor na terapiju

Figure 1B Three months after therapy: almost complete regression of the disease

Tri mjeseca nakon početka liječenja, 24. travnja 2022., bolesnik je primljen na Odjel neurologije zbog sumnje na akutni moždani udar. Bolesnik je razvio smetnje govora s povremenom dezorijentacijom u vremenu i prostoru. Pri prijemu urednih vitalnih parametara (SpO₂ 99%, arterijski krvni tlak 150/80 mmHg). MSCT snimka mozga pokazala je hipodenzitet u području bazalnih ganglija, što bi moglo odgovarati svježoj ishemijskoj leziji (Slika 1C). Drugoga dana hospitalizacije dolazi do naglog pogoršanja kliničkog stanja bolesnika u vidu dezorijentacije, povišene temperature (38,8°C) i pada arterijskog krvnoga tlaka (90/50 mmHg). Laboratorijske vrijednosti pokazale su porast upalnih parametara (C-reaktivni protein 500 mg/L, prokalcitonin 32 ng/mL) i pogoršanje bubrežne funkcije (kreatinin 699 mmol/L), zbog čega je bolesnik premješten u Jedinicu intenzivnog liječenja. Ordinirani su vankomicin i meropenem, te započeto kontinuirano liječenje hemodijalizom. Zbog sumnje na hipofizitis i posljedičnu adrenokortikalnu insuficijenciju kao moguću nuspojavu liječenja ICI-em, *ex juvantibus*, primijenjena je terapija hidrokortizonom. Nakon dva dana terapije kod

bolesnika se prati klinički oporavak, porast arterijskoga krvnog tlaka, smanjenje upalnih parametara i oporavak bubrežne funkcije.



Slika 1C. MSCT mozga ukazuje na hipodenzitet u bazalnim ganglijima desno (zaokruženo)

Figure 1C MSCT scan of the brain showed hypodensity in the right basal ganglia (encircled)

Vrijednosti laboratorijskih nalaza vađenih prije primjene hidrokortizona ukazivali su u prilog kliničke sumnje na hipofizitis (tablica 1).

Tablica 1. Laboratorijski nalazi
Table 1 Laboratory findings

Parametar <i>Parameter</i>	Vrijednost <i>Finding</i>	Referentni raspon <i>Reference range</i>
Adrenokortikotropni hormon <i>Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)</i>	0,7 pmol/L	(1,6-13,9)
Testosteron <i>Testosterone</i>	1,25 nmol/L	(6,68-25,70)
Juratnji kortizol <i>Morning cortisol</i>	68 nmol/L	(171-536)
Tiroid stimulirajući hormon <i>Thyroid stimulating hormone (TSH)</i>	12.600 mIU/L	(0,270-4.200)

Kontrolna dijagnostička obrada (MSCT) nakon tri mjeseca bila je stacionarna, dok je kontrolni MSCT

nakon dodatna tri mjeseca pokazao progresiju osnovne bolesti u kostima. Provedena je stereotaksijska ablativna radioterapija koštanih metastaza. Kontrolna dijagnostička obrada u siječnju 2023. godine ukazala je na daljnju progresiju bolesti na kostima i novonastale sekundarizme u jetri, zbog čega je bolesniku u terapiju uveden aksitinib. Nakon dva ciklusa MSCT je pokazao daljnju progresiju sekundarnih lezija u jetru i kosti. Provedeno je palijativno zračenja sekundarizma u području desnog sakruma. Tri mjeseca nakon provedenog palijativnog zračenja bolesnik je preminuo.

Rasprava

Izbor prve linije liječenja uznapredovalog karcinoma bubrega ovisi o čimbenicima rizika. Prema smjernicama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, kombinirana terapija ipilimumabom i nivolumabom odobrena je za liječenje uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica srednjeg ili visokog rizika. Nuspojave liječenja ICI-em su autoimune prirode i mogu zahvatiti bilo koji organski sustav.^{1,2,3} Najčešće zahvaćeni organi su koža, štitnjača, debelo crijevo, pluća i jetra.^{1,4} Većinom se radi o blagim nuspojava (1. i 2. stupnja), no u rijetkim slučajevima nuspojave mogu biti fatalne.¹ Hipofizitis se rijetko dijagnosticira u općoj populaciji, s godišnjom incidencijom manjom od 1:1.000.000.⁵ Značajno se češće javlja tijekom liječenja ICI-em, osobito u bolesnika liječenih ipilimumabom.^{1,3,5} Uglavnom se javlja 2-3 mjeseca nakon početka imunoterapije, ali se može pojaviti i u bilo koje drugo vrijeme tijekom liječenja.⁶ Prema de Fillete J. i suradnicima najveća incidencija hipofizitisa primijećena je kod kombiniranog liječenja ipilimumabom i nivolumabom (u rasponu od 8,8% do 10,5%).⁷ Prema radu Ladenhausera i suradnika, 137 bolesnika liječenih imunoterapijom razvilo je neku od nuspojava liječenja, dok je kod dvoje bolesnika zabilježen hipofizitis gradusa 4.⁴ Opisani su slučajevi hipofizitisa kod bolesnika liječenih kombinacijom ipilimumaba i nivolumaba s različitim nespecifičnim simptomima kao prvim znakovima nuspojave, a koji su se razvijali u različitim intervalima od početka liječenja. Neki od do sada opisanih bolesnika liječenih monoimunoterapijom ili dvojnomo imunoterapijom, prezentirali su se progresivnom glavoboljom bez fokalnih neuroloških ispada, mučninom, poremećajima vida, općom slabošću, uz poremećene vrijednosti hormona i elektrolitski disbalans, a navedeni su se simptomi razvijali već nakon jednog ili dva ciklusa imunoterapije, pa i do više mjeseci nakon početka liječenja.^{3,8,9,10} Za izdvojiti je prikaz

Doodnauth i suradnika u kojem je bolesnik liječen pembrolizumabom nakon šest mjeseci liječenja razvio hipofizitis kao nuspojavu liječenja¹¹. Prezentirao se općom slabošću, te promjenama u ponašanju, uz bolove u trbuhu i povraćanje. Uvidom u kliničku prezentaciju i loše stanje bolesnika, učinjene su laboratorijske pretrage među kojima se izdvajaju snižene vrijednosti serumskog natrija, kortizola, te ACTH. MSCT i MR mozga, kao i MSCT abdomena nisu ukazali na prisutnost patomorfološkog supstrata. Temeljem laboratorijskih pretraga bolesniku je dijagnosticirana sekundarna adrenalna insuficijencija uslijed hipofizitisa uzrokovanog pembrolizumabom. Liječen je hidrokortizonom uz koji dolazi do poboljšanja kliničke slike. Liječenje imunoterapijom je prekinuto, te se bolesnik dalje prati po onkologu i endokrinologu. Izdvajamo za primjer i opis prikaza bolesnika Feng Y. i suradnika koji se u tijeku liječenja kombinacijom ipilimumaba i nivolumaba prezentirao svrbežom kože, oticanjem lica i vrata, te suhoćom sluznice usta¹². Simptomi su se pojavili mjesec dana nakon početka liječenja, zbog čega je liječenje imunoterapijom prekinuto. U učinjenim nalazima se ističu snižene vrijednosti ACTH, kortizola, te TSH. Bolesniku je dijagnosticiran hipofizitis gradusa 2, te je započeto liječenje peroralnim prednizolonom. MR hipofize nije ukazao na patološki nalaz. Serijskim laboratorijskim pretragama u razdoblju od dva mjeseca od nastanka simptoma prati se postupni porast vrijednosti jetrenih transaminaza, niske vrijednosti kortizola, te ACTH. Zbog visokih vrijednosti jetrenih transaminaza učinjena je biopsija jetre koja je ukazala na hepatitis uzrokovan imunoterapijom. Bolesniku je trajno prekinuto liječenje imunoterapijom. Najčešći znakovi i simptomi hipofizitisa su mučnina, povraćanje, glavobolja, slabost, umor, hipotenzija i vrućica.^{1,3,8} Neki od navedenih simptoma povezani su s neurokompresijom, dok su drugi simptomi uzrokovani sekundarnom adrenalnom insuficijencijom.¹² Početni simptomi hipofizitisa su nespecifični, te stoga neprepoznavanje upale hipofize i posljedične pituitarne insuficijencije može dovesti do smrtnog ishoda. Nakon kliničke sumnje dijagnoza bolesti postavlja se na temelju endokrinološke obrade (ACTH, kortizol, TSH, tiroksin, testosteron) i magnetske rezonance (MR) hipofize.^{6,8} Kod bolesnika s postavljenom dijagnozom hipofizitisa ili sumnjom na hipofizitis i posljedičnu adrenokortikalnu insuficijenciju, potrebno je prekinuti liječenje ICI-em, te započeti hormonsku nadomjesnu terapiju.^{8,13} Zhou i suradnici¹⁴ u svom radu navode da je pojava nuspojava povezanih s imunološkim sustavom značajno povezana s boljim

odgovorom na ICI. Kod prikazanog bolesnika početni simptomi i nalazi dijagnostičke obrade upućivali su na akutni moždani udar. Razvoj kliničke slike potakao je sumnju na hipofizitis i posljedičnu adrenokortikalnu insuficijenciju kao imunološki posredovanu nuspojavu liječenja. Laboratorijski nalazi (ACTH, kortizol, testosteron, TSH) ukazivali su u prilog kliničke sumnje na hipofizitis. MR hipofize nije učinjena zbog lošeg općeg stanja bolesnika. Ovim prikazom želimo naglasiti važnost specifičnog pristupa kod svih bolesnika liječenih ICI-jem, a posebno onih s nespecifičnim nuspojavama liječenja.

Zaključak

Početni simptomi hipofizitisa su nespecifični i često ostaju neprepoznati. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde je ozbiljno stanje koje može dovesti do smrtnoga ishoda, te je stoga vrlo važno rano prepoznati akutnu adrenokortikalnu insuficijenciju i započeti odgovarajuće liječenje. Kako se broj indikacija za liječenje ICI-em svakodnevno povećava, možemo očekivati i povećanje imunoloških nuspojava, što može negativno utjecati na kvalitetu i trajanje života bolesnika. Ovim prikazom bolesnika želimo istaknuti važnost kontinuirane edukacije medicinskog osoblja svih struka, a posebice liječnika koji rade u hitnim službama, jer su oni često prvi kontakt s bolesnicima s novonastalim nuspojavama liječenja. Pravovremeno prepoznavanje i početno liječenje imunološki posredovanih nuspojava trebalo bi biti u domeni liječnika različitih specijalnosti. ESMO i NCCN smjernice za liječenje navedenih nuspojava dostupne su na internetskim stranicama. U Općoj bolnici Zadar preporuke su da se kod pojave imunološki posredovane nuspojave ili sumnje na istu, konzultira nadležni onkolog. Zbog same kompleksnosti pojedinih nuspojava liječenja imunoterapijom naši bolesnici sve češće zahtijevaju i multidisciplinarni pristup prilikom rješavanja istih.

Literatura

1. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:389-399.
2. Jessel S, Weiss SA, Austin M, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypophysitis and Patterns of Loss of Pituitary Function. *Front Oncol* 2022;12:836859.
3. Pachika PS, Khanam R, Faisal S, Ahmad T, Chandrasekhara Pillai A. Immunotherapy-Induced Anterior Hypophysitis. *Cureus* 2021;13:e16538.
4. Ladenhauser T, Golčić M, Urch K, Budisavljević A,

- Simetić L, Kovač Peić A, i sur. Nuspojave imunoterapije – podatci iz kliničke prakse deset onkoloških centara u Hrvatskoj. *Liječ Vjesn* 2022;144;supl 4:S107–S110.
5. Heck A, Winge-Main AK. Silent, isolated ACTH deficiency in malignant melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *BMJ Case Rep* 2021;14:e241981.
 6. du Payrat JA, Cugnet-Anceau C, Maillet D, et al. Checkpoint inhibitors-induced hypophysitis. *Bull Cancer* 2020;107:490-498.
 7. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res* 2019;51:145-156.
 8. Motonaga A, Nakanishi S, Tanaka K, Nishida S, Izumi K, Saito S. Hypophysitis induced by ipilimumab and nivolumab combination therapy for advanced renal cell carcinoma: A case report. *Urol Case Rep* 2021;38:101661.
 9. Chang, LS, Yialamas, M. Checkpoint inhibitor-Associated Hypophysitis. *J Gen Intern Med* 2018; 33: 125-127.
 10. Marlier, J., Cocquyt, V., Brochez, L, Van Belle S, Kruse V. Ipilimumab, not just another anti-cancer therapy: hypophysitis as side effect illustrated by four case-reports. *Endocrine* 2014;47:878-883.
 11. Doodnauth AV, Klar M, Mulatu YS, Malik ZR, Patel KH, McFarlane SI. Pembrolizumab-Induced Hypophysitis With Isolated Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Deficiency: A Rare Immune-Mediated Adverse Event. *Cureus* 2021;13:e15465.
 12. Feng Y, Chengyang L, Yuan Ji, et al. Nivolumab Combined With Ipilimumab Treatment Induced Hypophysitis and Immune-Mediated Liver Injury in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. *Front Oncol* 2022;12:801924.
 13. Kotwal A, Rouleau SG, Dasari S, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis: lessons learnt from a large cancer cohort. *J Investig Med* 2022;70:939-946.
 14. Zhou X, Yao Z, Yang H, Liang N, Zhang X, Zhang F. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2020;18:87.

Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica: prikaz bolesnika

Clear cell papillary renal cell tumor: a case report

Iva Škifić¹, Anja Stadnik¹, Ivan Vidić², Tomislav Sorić^{2,3,5},
Karolina Krstanac¹, Valerija Miličić^{3,4}

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

²Odjel za urologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

³Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

⁴Odjel za patologiju i citologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Hrvatska

⁵Odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Zadru, Zadar, Hrvatska

Sažetak

Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica, prethodno poznat kao svjetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica (ccpRCC), poseban je tip tumora bubrega prepoznat od strane Svjetske zdravstvene organizacije 2016. godine, a koji se odlikuje jedinstvenim kliničkim i histološkim karakteristikama. Ovdje prikazujemo 69-godišnjeg bolesnika kojem je slučajno otkriven tumor bubrega u sklopu pretraga rađenih za nevezane simptome. Bolesnik je podvrgnut uspješnoj parcijalnoj nefrektomiji, a patohistološka analiza potvrdila je svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica na temelju karakterističnih histoloških i imunohistokemijskih obilježja, uključujući snažan pozitivitet na citokeratin 7 (CK7) i ugljikovu anhidrazu IX (CAIX). Imunohistokemijska bojanja također su pokazala negativan nalaz na racemazu (AMACR), a pozitivan nalaz u cističnim dijelovima na CD10 i negativan nalaz na CD10 u solidnim dijelovima tumora. Genetska slika još uvijek nije potpuno razjašnjena, a specifične kromosomske abnormalnosti razlikuju ga od karcinoma bubrega. Molekularne studije sugeriraju mogućnost uključenosti puta hipoksijom induciranog faktora (HIF). Iako je općenito povezan s povoljnom prognozom, kontinuirana istraživanja ciljaju na razjašnjenje osnovne patobiologije i molekularnih mehanizama svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica radi poboljšanja dijagnostičke obrade i liječenja bolesnika.

Ključne riječi: svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica; svjetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica; svjetlostanični karcinom bubrežnih stanica; papilarni karcinom bubrežnih stanica; imunohistokemija

Summary

Clear cell papillary renal cell tumor, previously known as clear cell papillary renal cell carcinoma (ccpRCC), is a distinct type of kidney tumor recognized by the World Health Organization in 2016, characterized by unique clinical and histological features. This case report presents a 69-year-old male patient with an incidental finding of renal tumor during routine imaging for unrelated symptoms. The patient underwent a successful partial nephrectomy, and histopathological analysis confirmed clear cell papillary renal cell tumor based on distinct histological and immunohistochemical characteristics, including strong positivity for cytokeratin 7 (CK7) and carbonic anhydrase IX (CAIX). Immunohistochemistry also revealed negativity for racemase (AMACR), positivity in cystic parts for CD10, and negativity for CD10 in solid parts of the tumor. The genetic landscape remains elusive, with specific chromosomal abnormalities distinguishing it from other renal carcinomas. Molecular studies suggest a potential involvement of the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway. Although generally associated with a favorable prognosis,

Autor za dopisivanje / Author for correspondence: Iva Škifić, dr.med., KB Dubrava, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb. E-mail: skific.iva@gmail.com

Primljeno/Received 2024-07-01; Ispravljeno/Revised 2024-10-02; Prihvaćeno/Accepted 2024-11-04

ongoing research aims to clarify the underlying pathobiology and molecular mechanisms of clear cell papillary renal cell tumors for improved diagnostic processing and treatment of the patients.

Keywords: clear cell papillary renal cell tumor; clear cell papillary renal cell carcinoma; clear cell renal cell carcinoma; papillary renal cell carcinoma; immunohistochemistry

Uvod

Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica, prethodno poznat kao svjetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica (ccpRCC), poseban je tip tumora bubrega prepoznat od strane Svjetske zdravstvene organizacije 2016. godine. Do promjene u klasifikaciji iz karcinoma u tumor došlo je 2022. god. u 5. izdanju WHO-a zbog indolentne prirode ovoga tumora i sličnosti s benignim neoplazmama. Ovaj tumor dijeli histološke značajke s dva tipa karcinoma bubrega - svjetlostaničnim karcinomom bubrežnih stanica (ccRCC) i papilarnim karcinomom bubrega (pRCC), što zahtijeva precizne dijagnostičke kriterije, kako bi se izbjegla pogrešna dijagnostika. Svjetlostanični papilarni tumor bubrega pokazuje jedinstveno kliničko ponašanje i karakteristike, a obično se javlja između 18. i 88. godine života, srednja dob pojavnosti je 58,2 godina, bez preferencije za spol. Relativno je rijedak tumor, te čini 3 - 4% svih tumora bubrega i četvrti je po redu učestalosti, nakon karcinoma bubrega svijetlih stanica, papilarnog i kromofobnog karcinoma bubrega. Prvotno je povezan sa završnim stadijem bolesti bubrega, posebice sa stečenom cističnom bubrežnom bolesti, no može se pojaviti i spontano u prethodno zdravim bubrežima, bez znakova inaktivacije *VHL* gena ili gubitka kromosoma 3p, za razliku od svjetlostaničnog karcinoma bubrega (ccRCC).^{1,4,6,12}

Svjetlostanični papilarni tumor bubrega je manje poznat i relativno rijedak tumor bubrega. Morfološki može biti solidan ili cističan, a histološki ga karakterizira papilarna arhitektura s fibrovaskularnom stromom, niski nuklearni gradus, svijetla citoplazma, luminalna polarizacija jezgara i specifični imunohistokemijski profil. Imunohistokemijski je snažno pozitivan na citokeratin 7 (CK7) i CAIX, a negativan na CD10 i racemazu. Genetski profil je još uvijek relativno neistražen, bez jasno identificiranih mutacija poznatih za uzrok bolesti. Studije su identificirale različite kromosomske abnormalnosti poput monosomije kromosoma 16, 17 i 20, te trisomije kromosoma 10 i 12. Budući da je do sada prijavljen mali broj slučajeva, trenutna istraživanja obećavaju bolje razumijevanje ovoga tipa tumora.^{2,3,7}

Za razliku od drugih tipova karcinoma bubrega, svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica ima

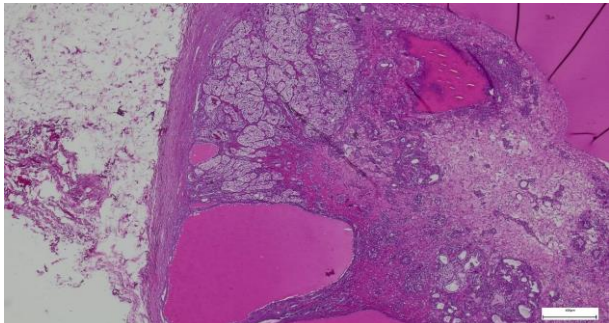
povoljniju prognozu bez rizika od metastaza.⁴ Ovdje prikazujemo slučaj bolesnika sa slučajno otkrivenim tumorom tijekom dijagnostičke obrade zbog nevezanih simptoma. Ovaj prikaz služi za analizu svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica, te za usporedbu njegovih histoloških i imunohistokemijskih karakteristika u odnosu na druge tipove bubrežnih karcinoma (svjetlostaničnog i papilarnog).

Prikaz bolesnika

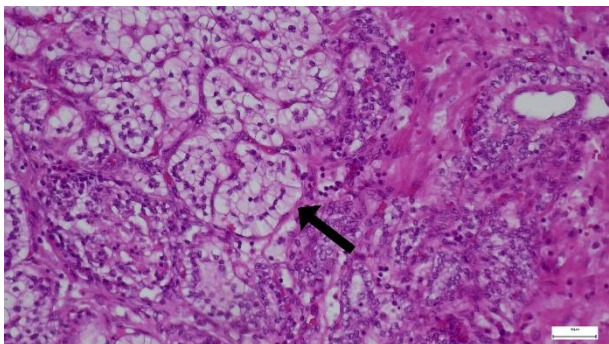
69-godišnji bolesnik upućen je na MSCT abdomena i zdjelice u sklopu obrade neuroloških simptoma. MSCT je pokazao normalnu jetru, žučni mjehur, slezenu, gušteraču i nadbubrežne žlijezde, te uvećanu prostatu. U segmentu L4/L5 opisana je apsolutna stenoza spinalnog kanala, a na segmentu L3/L4 disk hernija s kompresijom korijena živca. Bubrezi su bili normalne veličine, ali se na donjem polu desnoga bubrega vidjela ekspanzivna lezija promjera 8 mm (Slika 5. i 6.). U konzultaciji s urologom donesena je odluka za djelomičnu nefrektomiju desnoga bubrega s obzirom na veličinu i položaj tumora. Operacija je protekla bez komplikacija. Nakon operacije materijal je poslan na patohistološku analizu. Makroskopski, zaprimljen je bubreg veličine 1,4×1×1 cm, sa solidno-cističnim tumorom promjera 8 mm. Histološki, opisani tumor imao je oštre granice, omeđen fibroznom kapsulom, sastavljen od tubulopapilarnih struktura prekrivenih svijetlim stanicama nuklearnog gradusa II (WHO/ISUP 2022). Unutar tumorskoga tkiva nađene su i cistične formacije obložene kubičnim epitelnim stanicama. Tumor se sastojao od mješavine cističnih, solidnih i papilarnih dijelova, te svijetlih stanica niskog nuklearnog gradusa, a između tumorskih stanica se nalazila fibrovaskularna stroma (Slika 1.). Tumorske stanice pokazivale su karakterističnu luminalnu polarizaciju jezgara (engl. "piano key like") (Slika 2.).

Oko opisanog tumora histološki je bilo nešto renalnog parenhima s normalnim izgledom, te nešto masnoga tkiva. Imunohistokemijskim bojenjem otkrilo se da su tumorske stanice pozitivne na CK7 (Slika 3.), CAIX (Slika 4.), GATA3, a negativne na racemazu (AMACR). Također, imunohistokemijski je pokazano da je tumor pozitivan u cističnim dijelovima na CD10, a negativan na CD10 u solidnim

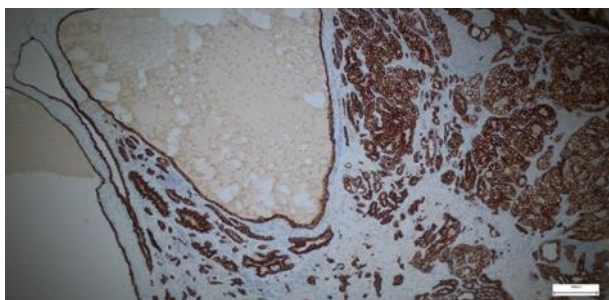
dijelovima tumora. Nalaz u pregledanom materijalu odgovarao je svjetlostaničnom papilarnom tumoru bubrežnih stanica. Bolesnik je dobro podnio kirurški zahvat, a postoperativni tijek bio je zadovoljavajući, pa je otpušten na kućnu njegu. Savjetovano mu je da se javi svom urologu radi daljnjeg praćenja.



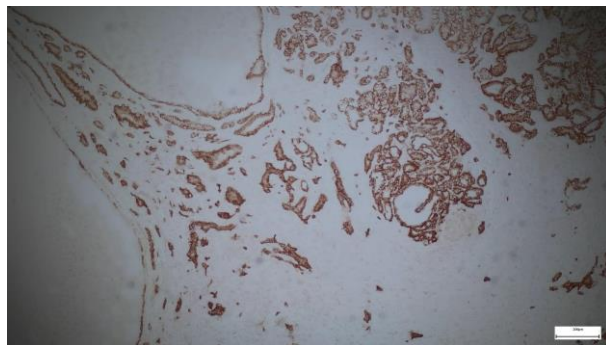
Slika 1. Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica, HE bojenje 25
Figure 1 Clear cell papillary renal cell tumor, HE stain 25x



Slika 2. Svjetle stanice s jezgrama tipa piana (→) HE 400x
Figure 2 Clear cells with piano key like nuclei (→) HE 400x



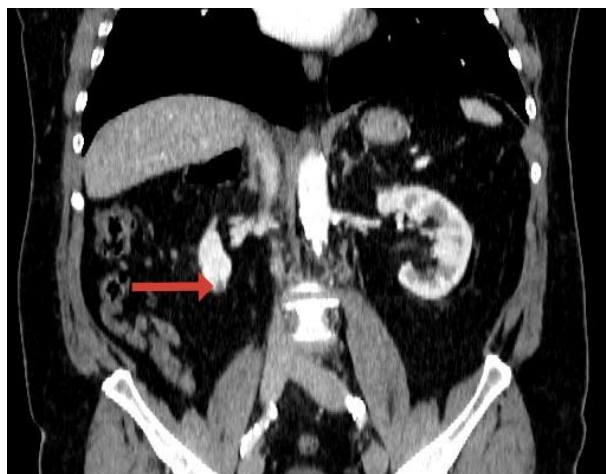
Slika 3. Imunohistokemijsko bojenje CK7, IHC 100x
Figure 3 Immunohistochemical staining CK7, IHC 100x



Slika 4. Imunohistokemijsko bojenje CAIX, IHC 100x
Figure 4 Immunohistochemical staining CAIX IHC 100x



Slika 5. MSCT nalaz, lezija 8 mm u donjem polu desnoga bubrega (→)
Figure 5 MSCT finding, an 8 mm lesion in the lower pole of the right kidney (→)



Slika 6. MSCT nalaz, lezija 8 mm u donjem polu desnoga bubrega (→)
Figure 6 MSCT finding, an 8 mm lesion in the lower pole of the right kidney (→)

Rasprava

Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica relativno je rijedak tip tumora bubrega, a dijeli morfološke karakteristike s nekim varijantama bubrežnih karcinoma kao što su svjetlostanični, papilarni i cistični karcinom bubrega, renalni angiomioidnomatozni tumor i sporadični RCC.²

Makroskopski, svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica može biti solidan ili cističan, povremeno sa spljoštenim perifernim cistama. Općenito su mali i dobro ograničeni tumori (unutar jasno definirane fibrozne kapsule), obično pojedinačni i unilateralni, ali su opisani i neki slučajevi multifokalnih i bilateralnih tumora. Multifokalni tumori mogu pokazivati različitu histološku sliku između različitih žarišta tumora unutar istog bubrega, a opisani su i neki slučajevi istovremeno prisutnog visokog stupnja ccRCC-a, što upućuje na potrebu za pažljivom procjenom slučajeva multifokalnih svjetlostaničnih papilarnih tumora bubrežnih stanica. Makroskopski, na prerezu ovaj tumor može biti tamnosmeđe, žućkaste ili crvenosmeđe boje. Nekroza nije opisana, ali u nekim slučajevima može biti vidljivo fokalno krvarenje.^{1,4,5}

Mikroskopski pokazuje različite papilarne formacije koje variraju od malih tupih papila do složenih granajućih struktura koje podsjećaju na ruku s prstima. Papile mogu biti jako guste, što nalikuje na solidni dio. Papilarnu arhitekturu, iako nije uvijek izražena, karakterizira nježna fibrovaskularna jezgra s jednim slojem stanica koje pokazuju specifični raspored jezgara. Kubične stanice koje pokrivaju papile imaju male do srednje velike uniformne jezgre koje su raspoređene horizontalno. Nuklearni gradus odgovara prema Fuhrmanovoj skali 1 ili 2, ponekad s velikim ili eozinofilnim stanicama. Lumeni tubula često sadrže proteinsku sekreciju, dok cistični prostori mogu sadržavati serosangvinoznu tekućinu ili koloidni materijal. U svjetlostaničnom papilarnom tumoru bubrežnih stanica ne nalaze se mitoze, pleomorfizam stanica ili hijalinski globuli, a također nisu nađeni pjenušavi makrofazi, talozi hemosiderina ili psamomska tjelešca. Do sada se ne opisuje vaskularna invazija, metastaze ili smrtni slučaj povezan sa svjetlostaničnim papilarnim tumorom bubrežnih stanica, što govori u prilog indolentne prirode tumora.^{4, 8-12} Stroma je tipično fibrozna s metaplazijom glatkih mišića koja se povezuje s kapsulom tumora. Elektronska mikroskopija pokazuje obilje glikogena s malo organela, što ukazuje na metabolizam s niskim udjelom lipida.¹

Imunohistokemijska analiza svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica pokazuje snažan pozitivitet na citokeratin (CK) 7 i citokeratin 34βE12

i jedinstveni uzorak bojenja u obliku čaše za karbonsku anhidrazu IX (CAIX). Također je pozitivan na parafibromin, što pomaže u razlikovanju od ccRCC-a i pRCC-a, te na vimentin, GLUT-1, HIF-1, PAX2, PAX8, CD133 i β-kenin.¹³ Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica negativan je na RCC-Ma i α-metilacil-CoA racemazu (AMACR).¹³ Imunohistokemijska analiza na CD10 obično je negativna u solidnim područjima, međutim, cistična područja epitela ponekad mogu pokazivati manju fokalnu pozitivnost. Također, negativan je na desmin, TFE3, TFEB i estrogenske/progesteronske receptore.^{1,13}

Genetski profil svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica ostaje relativno neistražen, bez identificiranih mutacija poznatih za uzrok bolesti. U istraživanjima su identificirane različite kromosomske abnormalnosti poput monosomije kromosoma 16, 17 i 20, te trisomije kromosoma 10 i 12.^{1,14-16} Značajne genetske karakteristike mogu se koristiti za razlikovanje svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica od karcinoma bubrežnih stanica (RCC), poput mutacija u genu VHL i gubitka kromosoma 3p.¹ Zabilježena je prisutnost mutacije VHL-a, no moguće je da pravi slučajevi svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica ne pokazuju abnormalnosti gena VHL-a.^{14, 17-22} Za razliku od papilarnog RCC-a ili svjetlostaničnog RCC-a, u svjetlostaničnom papilarnom tumoru bubrežnih stanica obično nedostaju specifične genetske promjene poput delecije kromosoma 3p ili polisomije kromosoma 7 i 17.¹ Opisana je i monosomija kromosoma 3 u nekim slučajevima svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica.²³ Molekularni mehanizam razvoja ovoga tumora može uključivati aktivaciju puta hipoksije-inducibilnog faktora (HIF), što je potencijalno neovisno o VHL-u. Takva pretpostavka bazira se na imunohistokemijskoj koekspresiji CAIX, HIF-1 i GLUT-1 bez modifikacije VHL gena.^{1,10,23} Metaboličke karakteristike ccRCC-a sugeriraju potencijalna odstupanja od tipičnog respiratornog metabolizma sa smanjenjem mitohondrijske DNA (mtDNA) i RNA, te visoke razine oksidativnog stresa, što odražava pomak od respiratornog metabolizma. Osim toga, ovi tumori pokazuju poseban metabolički fenotip karakteriziran nakupljanjem šećernog alkohola sorbitola. Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica pokazuje jedinstvene obrasce izražavanja nekodirane RNA u usporedbi s drugim podtipovima RCC-a, posebno uključujući obitelj miR-200 koja može igrati ulogu u suzbijanju napredovanja tumora. Općenito, svjetlostanični papilarni tumor bubrega karakteriziran je specifičnim molekularnim promjenama koje

doprinosu njegovom indolentnom ponašanju u odnosu na karcinome bubrega.^{1,2,7,12}

Zaključak

Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica relativno je rijedak tumor bubrega s općenito indolentnim ponašanjem i jedinstvenim genetskim karakteristikama, a pokazuje neke sličnosti s karcinomima bubrega poput ccRCC-a i pRCC-a. Višestruke studije pokazale su da su klinički ishodi i prognoza za bolesnike sa svjetlostaničnim papilarnim tumorom bubrežnih stanica vrlo povoljni. Još uvijek nema uvjerljivih dokaza o metastatskom potencijalu ili smrtnom ishodu povezanim s ovim tumorom.^{1,6,12}

U ovom prikazu opisujemo bolesnika s histološki i imunohistokemijski tipičnim značajkama svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica, potvrđujući dijagnozu, ali potrebna su daljnja istraživanja genetskih i molekularnih putova patogeneze radi lakšeg dijagnosticiranja i razlikovanja ovoga bubrežnog tumora od bubrežnih karcinoma.

Literatura

1. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A. Characteristics of Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma (ccpRCC). *Int J Mol Sci* 2021;23:151.
2. Patel S., Asarian A., Xia P. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a case report and literature review. *J Surg Case Rep* 2019;2019:rjz177.
3. Wang Y, Ding Y, Wang J, et al. Clinical features and survival analysis of clear cell papillary renal cell carcinoma: A 10-year retrospective study from two institutions. *Oncol Lett* 2018;16:1010-1022.
4. Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol* 2013;26:697-708.
5. Kuroda N, Ohe C, Kawakami F, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a review. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:7312-8.
6. Zhou H, Zheng S, Truong LD, Ro JY, Ayala AG, Shen SS. Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 consecutive nephrectomies for renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45:59-64.
7. Xu J, Reznik E, Lee HJ, et al. Abnormal oxidative metabolism in a quiet genomic background underlies clear cell papillary renal cell carcinoma. *Elife* 2019;8:e38986.
8. Aydin H, Chen L, Cheng L, et al. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1608-1621.
9. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008;3:1239-1245.
10. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol* 2011;24:1207-1220.
11. Alexiev BA, Drachenberg CB. Clear cell papillary renal cell carcinoma: Incidence, morphological features, immunohistochemical profile, and biologic behavior: A single institution study. *Pathol Res Pract* 2014;210:234-241.
12. Leroy X, Camparo P, Gnemmi V, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma is an indolent and low-grade neoplasm with overexpression of cyclin-D1. *Histopathology* 2014;6:1032-1036.
13. Deml KF, Schildhaus HU, Compérat E, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma and renal angiomyoadenomatous tumor: two variants of a morphologic, immunohistochemical, and genetic distinct entity of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39:889-901.
14. Massari F, Ciccarese C, Hes O, et al. The Tumor Entity Denominated "clear cell-papillary renal cell carcinoma" According to the WHO 2016 new Classification, have the Clinical Characters of a Renal Cell Adenoma as does Harbor a Benign Outcome. *Pathol Oncol Res* 2018;24:447-456.
15. Wolfe A, Dobin SM, Grossmann P, Michal M, Donner LR. Clonal trisomies 7,10 and 12, normal 3p and absence of VHL gene mutation in a clear cell tubulopapillary carcinoma of the kidney. *Virchows Arch* 2011;459:457-463.
16. Rao P, Monzon F, Jonasch E, Matin SF, Tamboli P. Clear cell papillary renal cell carcinoma in patients with von Hippel-Lindau syndrome--clinicopathological features and comparative genomic analysis of 3 cases. *Hum Pathol* 2014;45:1966-1972.
17. Morlote DM, Harada S, Batista D, Gordetsky J, Rais-Bahrami S. Clear cell papillary renal cell carcinoma: molecular profile and virtual karyotype. *Hum Pathol* 2019;91:52-60.
18. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70:93-105.
19. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol* 2011;24:1207-1220.
20. Behdad A., Monzon F., Hirsch M., et al.: Relationship between sporadic clear cell-papillary renal cell carcinoma (CP-RCC) and renal angiomyoadenomatous tumor (RAT) of the kidney: Analysis by virtual-karyotyping, fluorescent in situ analysis and immunohistochemistry (IHC) Lab. *Investig*

- 2011;91:179A.
21. Martignoni G., Brunelli M., Segala D., et al. VHL mutation, VHL methylation, chromosome 3p and whole genomic status in clear cell papillary renal cell carcinoma. *Lab Invest* 2013;93:233A.
22. Hes O, Compérat EM, Rioux-Leclercq N. Clear cell papillary renal cell carcinoma, renal angiomyoadenomatous tumor, and renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma relationship of 3 types of renal tumors: a review. *Ann Diagn Pathol* 2016;21:59-64. doi:10.1016/j.anndiagpath.2015.11.003
23. Shi SS, Shen Q, Xia QY, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological study emphasizing ultrastructural features and cytogenetic heterogeneity. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:2936-2942.

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 nedonošćadi. *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

