

# Utjecaj posttraumatskog stresnog poremećaja na sinonazalne simptome, bol i kvalitetu života u pacijenata s kroničnim rinosinitisom

---

Shejbal, Dražen

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:388500>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Dražen Shejbal

**UTJECAJ POSTTRAUMATSKOG  
STRESNOG POREMEĆAJA NA  
SINONAZALNE SIMPTOME, BOL I  
KVALITETU ŽIVOTA U PACIJENATA S  
KRONIČNIM RINOSINUITISOM**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2015.



UNIVERSITY OF ZAGREB

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Dražen Shejbal

**IMPACT OF POSTTRAUMATIC STRESS  
DISORDER ON SINONASAL SYMPTOMS,  
PAIN AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS  
WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2015.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Dražen Shejbal

**UTJECAJ POSTTRAUMATSKOG  
STRESNOG POREMEĆAJA NA  
SINONAZALNE SIMPTOME, BOL I  
KVALITETU ŽIVOTA U PACIJENATA S  
KRONIČNIM RINOSINUITISOM**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Davor Vagić

Zagreb, 2015.

## **Zahvale**

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Davoru Vagiću na strpljivom vođenju i praćenju tijekom izrade rada, savjetima i potpori u savladavanju teškoća.

Zahvaljujem se prof. dr. Livije Kalogjeri na pomoći i vođenju kroz eksperimentalne i stručne probleme otorinolaringologije, kao i na podršci u smišljanju i postavljanju vlastitih ideja.

Zahvaljujem se kolegama psihijatrima prim. dr. Ivanu Krpanu i Robertu Mariniću na izvrsnoj kolegijalnoj solidarnosti i pomoći u radu s pacijentima oboljelima od PTSP-a.

Zahvaljujem se profesorici sociologije Ivani Belužić Shejbal na pomoći u sociološkoj sferi rada, kao i na obiteljskom strpljenju i potpori.

## SAŽETAK

Kronični rinosinuitis (KRS) i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) bolesti su koje snažno utječu na kvalitetu života. Etiologija KRS je multifaktorijalna, s različitim upalnim mehanizmima koji izazivaju bolest. PTSP karakteriziran je stalnim i intenzivnim psihološkim stres reakcijama prema prethodnom traumatskom događaju koji je prouzročio bolest. Budući da su obje bolesti u Hrvatskoj i razvijenim zemljama učestale, očekivani komorbiditet je velik. KRS se dijagnosticira na temelju subjektivnog iskaza pacijenata i u ovom je radu istraživani utjecaj PTSP-a na subjektivni iskaz i povezanost s objektivnim CT parametrima, tako da je 30 pacijenata s KRS i 30 pacijenata s PTSP/KRS ispunjavalo SNOT-22 upitnik, VAS skalu i SF-36 test. Svima je učinjena CT snimka paranazalnih šupljina i bodovana je po Lund Mackayu. Odnos između upitnika i CT rezultata analiziran je regresijskom analizom. Rezultati testova PTSP/KRS i KRS skupina bolesnika uspoređivani su Student T testom. Za testiranje dobivenih razlika u vrijednostima kvalitativnih varijabli primijenio se  $\chi^2$  test. Pacijenti s PTSP-om i KRS-om pokazuju znatno lošiju kvalitetu života i rezultate SNOT-22 testa i pri tome postoji jasna podjela: ispitanici s dijagnozom PTSP/KRS i KRS ne razlikuju se u rezultatu na subskali fizičkih simptoma, dok na subskali emocija, umora i spavanja ispitanici s dijagnozom PTSP/KRS postižu statistički značajno više rezultate od ispitanika s dijagnozom KRS. Time se pacijenti s PTSP/KRS svrstavaju u skupinu s težim kroničnim rinosinuitisom i izlažu riziku dodatnih, a nepotrebnih dijagnostičkih postupaka. Kod pacijenata s KRS koji ne reagiraju na liječenje, potrebno je revidirati dijagnozu, a jedna od diferencijalnih dijagnoza je i PTSP.

# IMPACT OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER ON SINONASAL SYMPTOMS, PAIN AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS

## Introduction

Chronic rhinosinusitis (CRS) impairs the quality of life similar to diabetes or heart disease. In the USA, 15% of the population suffers from this condition, and it is responsible for 13 million visits to a physician and 2 million hospitalizations each year. CRS was the most common diagnosis of all the head and neck diseases for 361 veteran returning from the Gulf War. Posttraumatic stress disorder (PTSD) is the fourth most frequent psychiatric diagnosis in the USA, affecting 10% of males and 18% of females. The vast majority of PTSD patients in Croatia are diagnosed with combat-related PRSD, which is clinically more severe than the PTSD caused by other forms of trauma. Given that both diseases are frequent in Croatia and other developed countries, the expected comorbidity of PTSD and CRS is great.

The etiology of CRS is multiple, with different inflammatory mechanisms that can lead to the development the disease. The pathophysiology of the disease is intertwined with numerous predisposing factors such as allergies, nonallergic hyperactivity, asthma, ciliary dyskinesia, and anatomic deformations.

PTSD is a psychiatric disorder caused by a prior traumatic event. There are three main symptom clusters of PTSD: 1. (1) persistent re-experience of the event that caused the trauma; (2) persistent avoidance of stimuli that remind one of the event; and (3) increased emotional arousal. The pathoanatomic background of the aforementioned symptoms is a disorder in the synthesis of neurotransmitters in the hippocampus and amygdala.

CRS is a disease that is diagnosed on the basis of subjective symptoms, which means that only anamnesis and clinical examination are needed for the diagnosis. An objective method like computed tomography is widely accepted, but it is insufficient in monitoring a patient's condition because it correlates poorly with subjective symptoms. The scoring of CT results by Lund–Mackay provides the best correlation of CT results and subjective sinonasal symptoms; however, this correlation is lost with nonnasal sinonasal symptoms, including pain. Objectivization is also possible according to endoscopic grading, which is widely accepted, but it is dependent on the physician's subjective assessment. Due to these weaknesses in these objective methods, evaluation by subjective tests provides the most

valuable information about the course of the disease, therapy success, and the effects of the disease on each patient's quality of life.

Pain and fatigue are the two most common nonnasal sinonasal symptoms. With the detailed diagnosis and treatment of patients with facial pain as the obstinate symptom, we most often eliminate CRS as the cause of pain, and reach a neurological diagnosis. So far, the effect of PTSD on chronic orofacial pain was identified, it has also been identified that males with PTSD are not the only ones who exhibit intense chronic pain; their spouses also report experiencing pain, often in the form of headaches.

With patients who report fatigue, it should be taken into consideration that 46% of patients with chronic fatigue syndrome (CFS) suffer from nonallergic chronic rhinosinusitis, and that 26% of patients with CRS suffer from chronic fatigue syndrome.

The fact that the main pathophysiological changes of PTSD and CFS take place in the central nervous system (particularly in the amygdala and hypothalamus) was the starting point for our hypothesis that enhanced sensitivity to facial pain, systemic sensitivity to pain, disturbed sleep and fatigue worsen the results of sinonasal tests and quality of life tests in patients with PTSD and CRS. The correlation of CFS and CRS is well researched; the deterioration of symptoms in comorbid conditions is interpreted as having systematic nociceptive dysfunction that is not conditioned by local inflammatory response in the sinonasal area; rather, this pain arises from the central nervous system and the opioid system of the posterior horns of the spinal cord.

It is also known that PTSD and CFS symptoms are similar to those noted in many "wartime" syndromes (soldier's heart, shellshock, Gulf War syndrome) and "peacetime" syndromes (fibromyalgia, somatization disorders, and multiple chemical sensitivities).

### Objective and hypotheses

The aim of our study is to determine the influence of posttraumatic stress disorder symptoms on chronic rhinosinusitis and the quality of life and pain in the orofacial area. The aim is also to explore the connection between the parameters of quality of life and orofacial pain with CT findings of paranasal cavities in patients with CRS and CRS and PTSD.

The hypothesis is that due to increased sensitivity to pain, disturbed sleep and fatigue in patients that also suffer from PTSD and CRS, there is an additional deterioration of the CRS symptoms. Patients with mild forms of the CRS and PTSD as comorbidity are to be classified in the group with severe CRS, which exposes them to the risk of additional and unnecessary



therapeutic and diagnostic procedures; and secondly, in patients with the symptoms of CRS that do not respond to treatment, it is necessary to revise the diagnosis, and one of the differential diagnosis is the PTSD.

## Respondents and methods

The study included 30 patients with chronic rhinosinusitis and 30 patients with post-traumatic stress disorder and chronic rhinosinusitis. Chronic rhinosinusitis was diagnosed on the basis of diagnostic guidelines from the European Position on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS). The criteria are that the disease lasts longer than 12 weeks, the existence of two or more symptoms, one of which must be a blockage / obstruction / congestion or nasal / postnasal secretion. Other possible symptoms include pain or pressure in the face and smell disorder.

The diagnosis was completed with endoscopic findings and CT testing according to Lund Mackay, where the inclusion criterion was a score equal or greater than 5 on the worse side. Excluded were patients who had been on systemic corticosteroids a month prior to study entry, patients with acute respiratory inflammation, or any systemic disease that affects the protocol of the research.

Posttraumatic stress disorder was diagnosed on the basis of three main groups of symptoms that characterize PTSD: 1. (1) persistent re-experience of the event that caused the trauma; (2) persistent avoidance of stimuli that remind one of the event; and (3) increased emotional arousal.

Both groups filled the SF-36, SNOT-22 and VAS questionnaire.

SNOT-22 (the Sino-Nasal Outcome Test 22) questionnaire evaluates the severity of sinonasal and some general symptoms and their influence on the quality of life of patients. The relationship between the questionnaire and CT testing was analyzed by regression analysis. Test results of PTSD / CRS and the CRS groups of patients were compared with a Student's t-test.  $\chi^2$  test was used to test the resulting differences in values of qualitative variables.

## Results

The average age of respondents was 50 years, while the youngest participant was 22 and the oldest 78 years. Groups of respondents with the PTSD and CRS diagnosis achieved

statistically significant differences on all measures of the SF36 questionnaire. Respondents diagnosed with PTSD achieved significantly higher scores on the total score of the SNOT-22 questionnaire than the patients diagnosed with CRS: PTSD/KRS 66.2 and CRS 44.8 ( $t=5.658$ ;  $p<0.01$ ). Respondents diagnosed with CRS showed greater problems with clogged nose ( $t = -2.834$ ,  $p <0.01$ , and greater loss of smell and taste ( $t = -2.625$ ;  $p <0.05$ ).

While respondents who have a diagnosis of PTSD / CRS statistically significantly differ from patients diagnosed with CRS, in a way that they show greater problems with dizziness, pain or pressure in the face. They also show greater difficulty falling asleep, have more problems with waking up at night, and lack of good sleep. Respondents with PTSD / CRS often state that they wake up tired, that they are tired, they also give higher estimates of reduced work efficiency, pronounced lack of concentration, helplessness, anxiety, irritability, sadness and confusion. All these differences were determined by a t-test for independent samples with a  $p<0.01$ .

When we make a comparison of CRS and PTSD/CRS respondents considering the division into two subscales of the SNOT-22 test, so that the questions from 1-12 constitute the scale of "physical symptoms" and from 13-22 the scale "emotions, fatigue, sleep", respondents with a diagnosis of PTSD/CRS and CRS do not differ on the outcome of the subscale of physical symptoms ( $t = 0.271$ ;  $p> 0.05$ ), while on the subscale of emotion, fatigue and sleep respondents diagnosed with PTSD/CRS achieve significantly higher scores than respondents with a diagnosis of CRS ( $t = 7.842$ ;  $p <0.01$ ).

When the CRS and PTSD/CRS groups are compared on the VAS scale only by using nasal questions (2, 3, 4, questions from the VAS questionnaire) then the respondents diagnosed with PTSD/CRS and CRS differ significantly given the nasal questions on the VAS scale (chi-square = 7.051;  $p <0.05$ ). The largest number of patients diagnosed with CRS are categorized as severe ( $N = 20$ ), while only one respondent was in the category of mild. For respondents with a diagnosis of PTSD, most of them are in the medium category ( $N = 17$ ).

Pain constitutes a special group of statistical processing. First we separated all the questions in the questionnaire related to pain; SNOT question no. 12, VAS questions number 1, 5, 7, questions SF-36 SF-07 and SF-08. Afterwards, there was a divisions to high and low perception of pain by separating the respondents that had results of questions about pain greater than the median for those questions (median = 20), thus obtaining two groups with "high perception of pain" and "low perception of pain". It was found that 80% of respondents in the PTSD/CRS group have a high perception of pain, while 80% of the respondents in the

CRS group have a low perception of pain. The respondents diagnosed with PTSD/CRS differ with respect to the amount of pain perception in the result on the SF-36 pain scale, and the overall Lund Mackay result. The respondents with a higher perception of pain achieve significantly higher scores on the pain scale of the questionnaire SF-36 ( $t = -4.953$ ;  $p < 0.01$ ). The respondents with high perception of pain also achieve higher overall Lund Mackay scores ( $t = -2.776$ ;  $p < 0.05$ ).

Macropathological differences: In the CRS group 16 patients had nasal polyps, 14 did not, in PTSD/CRS group 12 patients had nasal polyps and 18 did not.

## Discussion

Results suggest that symptoms of obstruction in patients with a high Lund Mackay score draw attention to the sinonasal area and with excessive focusing of attention interfere with emotional interpretation of pain. There is a positive feedback between the sensory, affective and cognitive components of psychogenic and chronic pain, where any component can induce and maintain chronic pain. This creates a model of mutually supportive pain and PTSD. With mechanisms of dissociation, anxiety sensitivity and a model of mutually supportive chronic pain, pain becomes a leading symptom in patients with PTSD/CRS. Psychogenic and psychosomatic pains are here hardly distinguishable from each other even more so as one does not exclude the other and they can complement each other.

Respondents diagnosed with PTSD achieve significantly higher scores on the total score of the SNOT-22 questionnaire than the patients diagnosed with CRS. SNOT-22 shows a clear division between the two diagnoses; subjects diagnosed with CRS show greater difficulties with nasal obstruction and loss of smell and taste, while subjects with a diagnosis of PTSD show greater difficulties with dizziness, pain or pressure in the face, and have difficulties with falling asleep, waking up at night, and lack of sleep. Also, they wake up tired, have reduced work efficiency, have problems with concentration, they are disturbed, sad and helpless. The study, which examined the impact of depression and anxiety in the CRS has also found a great impact of both diseases on the overall SNOT-22 score, but also a strict division of influence; depression has increased the nasal symptoms scores, and anxiety has increased the scores related to emotions, fatigue and sleep. Our results confirm the results of that study, and PTSD as an anxiety disorder affects the issues related to fatigue, emotions and sleep (in SNOT-22 from 12 to 22). Study of the ENT Department of the University Clinical Hospital Center

"Sestre Milosrdnice" examined the impact of stress on the symptoms of CRS. Stress has been investigated by the Measure of Perceived Stress scale (MPS), an inclusion criterion for the CRS was a VAS score equal to or greater than 3 in the two main sinonasal symptoms. The respondents with higher stress scores also had higher scores on the SNOT-22 test. In this context our group confirms the trend, where the PTSD diagnosis was one of the end results of stress deterioration, and as such has deteriorated the SNOT-22 scores.

Results of the SF-36 test in all subscales were worse in patients with PTSD/CRS.

If patients have a stress-induced glucocorticoid resistance, then the patients are at risk of unnecessary diagnostic and therapeutic procedures, and the opposite, in CRS patients who do not respond to therapy, it is necessary to revise the diagnosis and one of the possible comorbidity diseases is PTSD. The pain itself in the PTSD/CRS group is a part of the emotional component of the overall form of chronic psychogenic pain, where the pain is caused by turning emotional attention to sinonasal area obstructed by polyposis or thickened mucous membranes (high Lund Mackay score). This differs PTSD from the chronic fatigue syndrome in which there is a feeling of nasal obstruction with no real objective indicators of obstruction. Our results suggest the benefits of surgery for PTSD/CRS patients with high scores on the issues of pain, in which the Lund Mackay score is high because re-enabled nasal patency could reduce pain. The emphasis is on the operative therapy, because if there is a stress-induced corticosteroid resistance, treatment with corticosteroids would not give any benefits.

A similar pattern of symptoms with comorbidity of PTSD and CRS is also shown by chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and multiple chemical sensitivity. Our study confirms the results of previous studies that have shown a stress pattern and anxiety on the SNOT-22 test; increased results non-nasal symptoms; fatigue, emotions and sleep. Depression has a different pattern as it worsens the sinonasal symptoms. One can consider that the SNOT-22 in questionable diagnostic cases should be viewed through two subscales, while the SF-36 can also be helpful, it also exacerbates the results of pain subscales and subscales that along with physical requirements also demand mental engagement.

Using the quality of life tests we can diagnose the comorbidity of CRS and PTSD because patients with comorbidity show significantly worse scores on emotion subscales of sleep and fatigue on the SNOT-22 test, report more pain in questions about pain in all three used tests and show a better result on the VAS scale of nasal symptoms.

Tests of subjective symptoms and quality of life components reverse the paradigm of modern medicine in which technological advances in diagnostics and their use is imperative.

Diagnostic tests of the quality of life and symptoms return us to an archaic way of not only diagnosis but also of understanding the well-being of treatment. Archaic here is not in a negative context because it brings us back to the fundamental principles of Hippocrates' understanding of the health of an individual. The questionnaires instrumentalize the anamnesis and put the focus on real patient problems in the context of the overall social experience.

Tests of subjective symptoms and quality of life components help in the diagnosis and monitoring of diseases as a simple, cheap and effective diagnostic tool.

## Conclusions

Based on the results of this research we can arrive to the following conclusions.

Patients with chronic rhinosinusitis and posttraumatic stress disorder have significantly lower quality of life, as measured by the SF-36 test, than the patients with chronic rhinosinusitis. The division of the SNOT-22 test on two subscales has diagnostic value in distinguishing between chronic rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis and comorbid posttraumatic stress disorder because patients with chronic rhinosinusitis and posttraumatic stress disorder had significantly worse results on the SNOT-22 test; at the same time there is a clear division: respondents diagnosed with CRS/PTSD and the CRS do not differ in the result on the subscales of physical symptoms, while on the subscales of emotion, fatigue and sleep respondents diagnosed with CRS/PTSD achieve significantly higher scores than subjects with diagnosed CRS.

Obstruction of the paranasal sinuses and nasal cavities is associated with a stronger pain in patients with CRS/PTSD because respondents diagnosed with CRS/PTSD with high perception of pain also achieve higher overall Lund Mackay scores. This would, due to corticosteroid resistance induced by stress, make surgery of the nasal obstruction a treatment of choice in this group of patients.

If for diagnosing and determining the disease severity we use the VAS scale, which along with questions about sinonasal symptoms has questions about general health and symptoms, then

there is no statistically significant difference between the CRS and PTSD/CRS patients. If we use a VAS scale with only nasal symptoms then the groups are statistically different, CRS patients are mostly classified as severe form of disease and PTSD/CRS as medium severe form of disease.

Based on the VAS scale, SNOT-22 test and SF-36 test, therapeutic options in patients with poor results can be determine more precisely because the PTSD/CRS patients are at risk of unnecessary diagnostic and therapeutic procedures aimed only at treating the CRS. On the contrary, in CRS patients who do not respond to therapy, it is necessary to revise the diagnosis and one of the possible diseases of comorbidity is PTSD.

## **KLJUČNE RIJEČI**

Kronični rinosinuitis, posttraumatski stresni poremećaj, SNOT-22, VAS, SF-36, vrednovanje kompjuteriziranom tomografijom, orofacijalna bol, ozbiljnost bolesti, stres.

## SADRŽAJ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Uvod.....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1. Komorbiditet.....   | 2         |
| 1.2. Kronični rinosinuitis.....  | 3         |
| 1.3. Anatomija i fiziologija.....  | 6         |
| 1.4. Kronični rinosinuitis i bol.....  | 9         |
| 1.4.1. Patofiziologija kronične boli i kronični rinosinuitis.....                | 11        |
| 1.4.2. CGRP kao prototip mehanizma kronične boli.....                            | 15        |
| 1.5. Sindrom kroničnog umora, kronični sinuitis i PTSP.....                      | 17        |
| 1.6. Posttraumatski stresni poremećaj.....                                       | 19        |
| 1.6.1. Stres.....  | 19        |
| 1.6.2. Definicija i dijagnoza posttraumatskog stresnog poremećaja.....           | 19        |
| 1.6.3. Neurobiologija posttraumatskog stresnog poremećaja.....                   | 21        |
| 1.7. Posttraumatski stresni poremećaj i bol.....                                 | 24        |
| 1.8. Dušični oksid, stres i terapijska rezistencija.....                         | 29        |
| 1.9. Kvaliteta života i kronični rinosinuitis .....                              | 31        |
| 1.9.1. Patofiziologija utjecaja kroničnog rinosinuitisa na kvalitetu života..... | 33        |
| 1.10. Utjecaj posttraumatskog stresnog poremećaja na kvalitetu života.....       | 35        |
| 1.11. Klinička upotrebljivost testova kvalitete života.....                      | 36        |
| <b>2. Cilj i hipoteza.....</b>   | <b>38</b> |
| <b>3. Ispitanici i postupci.....</b>   | <b>40</b> |
| <b>4. Rezultati.....</b>   | <b>43</b> |
| 4.1. Demografski podaci i pouzdanosti.....                                       | 44        |
| 4.2. Lund Mackay.....  | 53        |
| 4.3. SF-36.....  | 56        |
| 4.4. SNOT-22.....  | 59        |
| 4.5. VAS.....  | 67        |



|  |            |
|--|------------|
| 4.6. Bol.....  | 69         |
| <b>5. Rasprava.....</b>                                      | <b>76</b>  |
| <b>6. Zaključci.....</b>                                     | <b>93</b>  |
| <b>7. Literatura.....</b>                                    | <b>95</b>  |
| <b>8. Životopis autora s popisom objavljenih radova.....</b> | <b>111</b> |

## Popis kratica

CT - kompjuterizirana tomografija  
KRS- kronični rinosinitis  
PTSP- posttraumatski stresni poremećaj  
EPOS- europske smjernice za liječenje kroničnog rinosinitisa  
TGF- $\beta$ 1 transformirajući faktora rasta  $\beta$ 1  
MHC - glavnim kompleksima histokompatibilnosti  
SAE- stafilokok aureus enterotoksin  
CGRP- calcitonin gene related peptide  
NO- dušični oksid  
TRP - transient receptor potential  
TRPA- transient receptor potential anakrynin1 receptor  
TRPM8- transient receptor potential melastatin 8 receptor  
ASIC- acid sensing ion channels  
nAChR- nicotinic acetylcholine receptor  
FESS-funkcionalna endoskopska sinusna kirurgija  
NGF- nerve growth factor  
VIP - vazoaktivni intestinalni peptid  
BDNF- brain derived neurotrophic factor  
NANC- nonadrenergički nonkolinergički sustav  
IgE – imunoglobulin E  
IgA - imunoglobulin A  
IgG - imunoglobulin G  
IgM - imunoglobulin M  
Th 1 - T pomoćnički limfocit tipa 1  
Th 2 - T pomoćnički limfocit tipa 2  
IL 2 - interleukin 2  
IL 4 - interleukin 4  
IL 5 - interleukin 5  
IL 6 - interleukin 6  
IL 8 - interleukin 8  
IL 10 - interleukin 10  
INF gama - interferon gama

GM-CSF – granulocitno makrofagni stimulirajući faktor

TNF alfa – tumor nekrotizirajući faktor

RANTES - Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted

VAS- vizualno analogna skala

SF-36 - Medical Outcomes Study Short Form

SNOT 22 - Sinonasal Outcome test 22

GABA- gama aminomaslačna kiselina

DSM- dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje

CRF- faktor oslobađanja kortikotropina andrenokortikotropni hormon

ACTH- andrenokortikotropni hormon

HHA- hipotalamo hipofizna osovina

NMDA- n-metil-d-aspartat

iNOS- inducibilna dušična oksidne sintetaze

HRQoL- kvaliteta života vezana uz zdravlje

MKB- Međunarodna klasifikacija bolesti

## **1. UVOD**

### 1.1. Komorbiditet

Postojanje više od jedne bolesti u liječenih više je pravilo nego iznimka. Komorbiditet povećava mortalitet, pogoršava kvalitetu života i povećava troškove zdravstvene zaštite.

Konsenzus definiranja komorbiditeta ne postoji. Najjednostavnija definicija komorbiditeta, postojanje više od jedne bolesti, nije u potpunosti primjenjiva. Primjerice, depresija i tjeskoba nisu dva odvojena entiteta, već dio spektra jednog stanja. Kada kod pacijenta postoji više bolesti, a ne postoji uzajamni utjecaj, u tom se slučaju koristi termin multimorbiditet. Jednostavnost definicije komorbiditeta kao stanja gdje dvije združene bolesti bitno jače pogoršavaju stanje bolesnika no svaka bolest pojedinačno gubi se u višeznačnosti tumačenja pojma stanja. Ukoliko se pojam stanja upotrebljava za potrebe istraživanja, može se raditi o biokemijskom parametru, nasuprot tome, društveno-medicinsko razmatranje smještati će pogoršanje stanja u vrlo širok okvir kulture življenja, mobilnosti i interpersonalnih odnosa.

Postojanjem dviju bolesti kod jedne osobe nameću se dva osnovna pitanja: gdje je zajednička etiološka podloga i koji je njen utjecaj na kliničku sliku i samim time na liječenje cjelokupnog stanja pacijenta (1).

Proučavajući komorbiditet potrebno je postaviti primarnu dijagnozu, ovdje je to kronični rinosinuitis (KRS), i drugu bolest koja čini komorbiditet, posttraumatski stresni poremećaj (PTSP).

## 1.2. Kronični rinosinitis

Rinosinitis upala je nosne sluznice i sluznice paranazalnih šupljina. Patofiziologija bolesti isprepliće se s brojnim predisponirajućim faktorima poput alergije, nealergijske hiperreaktivnosti, astme, cilijarne diskinezije i anatomskih deformacija. Dijagnoza kroničnog rinosinitisa (KRS) postavlja se prema preporukama European Position on Rhinosinusitis and Nasal polyps (EPOS). Bolest traje dulje od 12 tjedana, s postojanjem dvaju ili više simptoma od kojih jedan mora biti začepljenost/opstrukcija/kongestija ili nazalna/ postnazalna sekrecija. Ostali mogući simptomi su bol ili pritisak u licu i poremećaj njuha. Bolest se treba potvrditi nalazom endoskopije ili CT -a (2). Definicija bolesti temelji se na subjektivnom iskazu pacijenta, stoga je KRS sinonim za heterogenu skupinu bolesti koje dijele isti uzorak simptoma (3). Odnos subjektivnih mjera težine bolesti mjereno ocjenjivanjem pojedinačnih simptoma i rezultatom upitnika kvalitete života te objektivne procjene težine bolesti (stupanj rinosinitisa prema više metoda ocjenjivanja CT snimaka, brojanjem upalnih stanica, mjerenjem upalnih markera u homogenizatu tkiva ili ispirku) u kroničnom sinusitisu ne korelira značajno, što nam govori u prilog više fenotipova i endotipova bolesti (4).

Dodatna fenotipska podjela na KRS s polipozom i na KRS bez polipoze ima makropatološku razdjelnicu, polipozu, potom i neke kliničke osobine; pacijenti s polipozom imaju bolju kvalitetu života unatoč lošijem CT i endoskopskom nalazu, manje osjećaju facijalnu bol i imaju lošiji osjet njuha (5). Unutar oba entiteta nalaze se različite endotipske podgrupe, kod polipoze eozinofilna infiltracija nalazi se u alergijskih bolesnika, astmatičara, aspirinske intolerancije i mikotičkog rinosinitisa. Neutrofilna infiltracija nalazi se u Azijata i u cističnoj fibrozi. Mala upalna infiltracija i jaki edem nađeni su kao nuznalaz kod obdukcija u malih, prednjom rinoskopijom nedetektibilnih entrokoanalnih polipa. Razumijevanje fenotipova i endotipova pomaže kod određivanja specifične terapije (4,5).

KRS bez polipoze histološki karakterizira fibroza, zadebljana kolagena vlakna, zadebljana bazalna membrana, hiperplazija vrčastih stanica, subepitelijalni edem i infiltracija mononuklearima. KRS s polipozom karakterizira jak edem strome s depozitima albumina, formacija pseudocista i subepitelijalna i perivaskularna stanična infiltracija i rjeđe raspoređena kolagena vlakna. Razlike u kvaliteti i kvantiteti kolagena vezane su uz transformirajući faktora rasta  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ). KRS bez polipoze ima veću koncentraciju TGF- $\beta 1$  u sluznici nosa i paranazalnih šupljina u kojima je odgovoran za proliferaciju fibroblasta i ekstracelularnog matriksa, samim time i kolagena. TGF- $\beta 1$  smatra se jednim od ključnih

markera u razlikovanju polipoznog i KRS bez polipoze (6). Infiltracija eozinofilima prisutna je u KRS bez polipoze, no u puno manjoj mjeri nego u polipozi. Suprotno tome, koncentracija mijeloperoksidaze, stanica bojanih na mijeloperoksidazu i interleukina-8 (IL-8), povećana je u obje podskupine KRS, ukazujući da su i neutrofili uključeni u patofiziologiju nastanka polipoze. Polipoza koja se javlja u pacijenata s cističnom fibrozom i u Azijata uglavnom se temelji na infiltraciji neutrofilima, bez obilježja metabolizma i medijatora koje proizvode eozinofili, dokazujući da za nastanak nosne polipoze nije presudna infiltracija eozinofilima (7, 8). IL-8 izražen je u oba navedena fenotipa KRS-a, no ima ga značajno više u bolesnika s kroničnim rinosinitisom bez polipoze, kao i interferona gama (9).

Nosni polipi sami produciraju poliklonalne IgE imunoglobuline, imaju vlastite limfoidne folikularne strukture, pa se KRS s polipozom s obzirom na uzorak IgE izoliranog iz polipa, naspram uzorka IgE u serumu, može razvrstati u tri grupe: 1. grupa bez specifičnog IgE u serumu i s niskim ukupnim IgE u serumu, 2. grupa s povišenom koncentracijom ukupnog IgE u serumu, postojanjem određenih specifičnih IgE protutijela na inhalatorne alergene i pozitivnim kožnim testom koji korelira s specifičnim IgE protutijelima, i 3. grupa s povišenim ukupnim IgE, poliklonalnim specifičnim IgE protutijelima koja samo dijelom koreliraju s pozitivnim kožnim testom na inhalatorne alergene. Treća skupina povezana je sa *Staphylococcus aureus* enterotoksinom (SAE) ukazujući da je i infekcija uključena u patofiziologiju nosne polipoze (8). *Staphylococcus aureus* stalno kolonizira oko 20-30% nosne sluznice u ljudi, gdje luči SAE. SAE ima sposobnost izazivanja masivne imunološke reakcije direktno premošćući kompleks tkivne kompatibilnosti (MHC) na T i B limfocitima. Tako pokreće nespecifičnu masovnu imunološku reakciju koju karakterizira povišena koncentracija eozinofila i imunoglobulina E (IgE), koja je neovisna o izlaganjima alergenima u osoba osjetljivih na alergen (9). Mehanizam odgovoran je za trajnu degranulaciju mastocita i podržavajuću upalu kojoj je rezultat KRS s polipozom, osobito u pacijenata sa Samterovim trijasom kojeg čine astma, preosjetljivost na aspirin i druge nesteroidne antireumatike te nosna polipoza (10).

KRS bez polipoze karakteriziran je žljezdanom hipertrofijom i povećanom sekrecijom mukoznog sekreta (11). IgE u serumu je snižen, smanjena je koncentracija IgG1-IgG4 imunoglobulina uz statistički značajno veći broj pozitivnih kožnih testova na inhalatorne alergene. Pretpostavlja se da je zbog te specifične imunodeficijencije smanjena mogućnost održavanja sluznice sinusa sterilnom pa je hipertrofija sluznice i žlijezda kompenzatorni nespecifični mehanizam obrane (12).

Tvar P, CGRP (calcitonin gene related peptide) i neurokinin ne oslobađaju se u nosnim

polipima jer polipi u KRS nisu inervirani (13).

Bolesnici s astmom i kroničnim rinosinuitisom predstavljaju poseban fenotip bolesti koji se naziva bolest ujedinjenih dišnih putova. Koncentracija biljega aktivacije upalnih stanica i IgE-a u ispirku sinusa statistički je značajno viša u ispitanika s astmom nego u grupi samo s kroničnim rinosinuitisom. Grupa s astmom ima mnogo veću infiltraciju eozinofilima, značajna je i korelacija između protutijela IgE i triptaze u sinusnom ispirku, što ukazuje da se mastociti kod astmatičara aktiviraju IgE-om, a mastociti u kroničnom rinosinuitisu neovisnim putem. Razina aktivacije mastocita u astmatičara i neastmatičara ista je (4).



### 1.3. Anatomija i fiziologija

Čovjek u reakciji s okolinom stječe neposredna saznanja direktnom pozornošću, zamjećivanjem stvari, živih bića i pojava, a osim zamjećivanja, čovjek razmjenjuje informacije i energiju s okolinom i na nesvjesnom nivou, u svrhu preživljavanja i održavanja metaboličkih funkcija. Osnova interreakcije je osjetni organ, receptor. Za interreakciju potrebna je kemijska ili fizikalna promjena, energetska signal određene kvalitete i kvantitete koji će postati adekvatan ako je imao interreakciju s receptorom i prosljeđen je dalje, da bi bio obrađen i potaknuo druge fiziološke procese. Najmanji intenzitet podražaja, to jest najmanja energija kojom se receptor pobuđuje na daljnju reakciju, naziva se pragom podražaja. Prag podražaja to je niži što je osjetljivost receptora veća. Trajanje podražaja vremenski je interval, odnosno interreakcija receptora apliciranim podražajem. Sam vremenski interval podražaja može biti kontinuiran, diskontinuiran i repetitivan. Da bi se uopće izazvala početna reakcija receptora, podražaj mora djelovati neko vrijeme, a svako osjetno područje ima specifične vremenske normative za nužnu minimalnu dužinu ekspozicije podražaja. Trajanje podražaja djeluje na promjenu doživljaja intenziteta osjeta ili reakcije. Osjet ne nastaje u trenutku kada je receptor podražen. Nakon nekog vremena ta se pojava vremenskog razvoja receptora naziva latencija. Ukoliko se podražaj naglo prekine, doživljaj neće odjednom nestati. Usprkos objektivnom prekidu podražaja, osjet će se još jedno vrijeme doživljavati. Takvu pojavu nazivamo vremenskim zaostajanjem ili perzistencijom osjeta. Traje li osjet duže vremena pa makar bio i neugodan ili teže podnosiv, s vremenom ćemo se na njega naviknuti zahvaljujući vremenskoj adaptaciji na podražaj. Prekomjerni podražaj receptora ili osjetnog puta dovest će do iscrpljivanja receptora i receptor će prestati primati, provoditi i elaborirati podražaj. Umor osjetnog organa može biti privremen, ako se receptor oporavi i regenerira, no može nastati i suprotan proces, trajne patološke promjene na receptoru, parcijalne ili totalne (14).

Nos je mjesto kontakta organizma s vanjskim svijetom pa osim kondicioniranja udahnutog zraka, služi specifičnoj i nespecifičnoj imunosti. Elementarna je funkcija nosa dovesti zrak u pluća. Bogato ožiljen i inerviran nos nije samo statična cijev nego vrlo brz i efikasan regulator tlaka, pri tom složenim nazopulmonalnim refleksima regulira i kapacitet pluća. Nos je organ njuha, a zajedno s paranazalnim šupljinama ima ulogu u fonaciji (15).

Bogato inervirana nazalna sluznica mjesto je međudjelovanja neurotransmitera i staničnih parakrinih i autokrinih molekula na stanice epitela, žilnih struktura superficijalne lamine proprije, submukoznih žlijezda, dubokih venskih sinusoida, neurona i imunskih stanica (16).

Hrskavično koštana pregrada dijeli nos na dvije šupljine. Lateralni zid nosne šupljine tvore tri nosne školjke, gornja srednja i donja, i svaka čini gornji dio pripadajućeg nosnog hodnika koji prema medijalno široko komuniciraju s nosnom šupljinom. Direktni kontakt neurokranija s vanjskim svijetom odvija se na krovu nosnih šupljina, kribiformnoj ploči, gdje njušni živac kao direktni izdanak mozga prolazi svojim njušnim nitima u nos.

Arterijska opskrba potječe od unutarnje karotidne arterije, preko prednje i stražnje etmoidne arterije te vanjske karotidne arterije preko arterije sfenopalatine. Ogranci unutarnje i vanjske karotidne arterije anastomoziraju na mnogo mjesta, a jedno od njih je i Kiesselbachov pleksus, mjesto čestog krvarenja iz nosa na prednjem dijelu nosne pregrade (17).

Paranasalni sinusi šupljine su u kostima lica. Veličina im varira, a frontalni sinus unutar fizioloških normi može i nedostajati. Etmoidni sinusi čine sačasti sustav međusobno odijeljen koštanim lamelama, smješten u lateralnoj nosnoj stijenci i straga, prema bazi lubanje gdje se nastavljaju u sfenoidne sinuse smještene u trupu sfenoidne kosti. Čeljusni sinusi smješteni su u gornjoj čeljusti i korijenovi gornjih zuba utiskuju se u dno sinusa. Sfenoidni sinusi i stražnje etmoidne celule otvaraju se u gornji nosni hodnik, čeljusni i frontalni sinusi te prednje etmoidne celule u srednji nosni hodnik, a u donji nosni hodnik otvara se nazolakrimalni duktus, izvod suznih žlijezda oka. Sama funkcija paranazalnih šupljina i dalje ostaje nerazjašnjena. Šerčer, prosuđivanjem teorija o smanjenju težine lubanje, ulazi u rezonanciji glasa, vlaženju udahnutog zraka, regulaciji intranazalnog tlaka, kaže: „Pitanje čemu služe sinusi, potpuno je analogno pitanju čemu služi prostor između četiri noge stola. Noge stola imaju funkciju da drže vodoravnu ploču stola u određenoj visini, ali prostor između nogu stola nema nikakvu funkciju... Tako je i s pobočnim šupljinama nosa. Stupovi i zidovi koji ograničuju te šupljine služe važnim statičkim funkcijama; prostori između tih stupova mogu se doduše upotrijebiti i za koju korisnu svrhu, kao npr. za proširenje olfaktičkog epitela kod makrozmatkih životinja, ali u čovjeka nemaju nikakve posebne funkcije“ (18). Ballenger daje značaj paranazalnim šupljinama kao izvoru nekontaminirane sluzi koja razrjeđuje nosnu sluz onečišćenu udahnutim zrakom (19). Čeljusni sinusi najveći su izvor dušičnog oksida (NO) u organizmu, proizvode ga stanice epitela sinusa i spada u posebnu izoformu NO stvorenog preko inducibilne NO sintetaze. Disanjem na nos u organizam ulazi velika koncentracija NO iz sinusa, smanjujuću plućni otpor, djelujući baktericidno, virucidno i protiv neprijateljskih stanica. Time se može objasniti važnost nosnog disanja kod mehaničke ventilacije, tehnika relaksacije, zatim u patologiji hrkanja te učestalih infekcija u Kartagenerovu sindromu, cističnoj fibrozi i kroničnoj upali sinusa (20,21).

Trigeminalni živac peti je i najveći od moždanih živaca. To je miješani živac s osjetnim,

simpatičkim i parasimpatičkim živcima, izlazi iz ventrolateralne strane ponsa. Senzorni živci prenose osjet s lica, oglavka, dijela vanjskog uha i slušnog hodnika, nosne šupljine, usta, zuba, čeljusnog zgloba, nazofarinksa, moždanih ovojnica prednje i srednje lubanjske jame. Iz ponsa ulazi u petrozni dio temporalne kosti na čijem vršku ulazi u trigeminalni ganglij. Pseudounipolarne stanice ganglije daju tri grane: oftalmičku, maksilarnu i mandibularnu (22). Drugi neuron ovog puta nalazi se u kralježničkoj moždini i od tamo prenosi se u više moždane centre, do trećeg neurona u mozgu gdje provedeni impulsi bivaju komponentama asocijativnog, svjesnog događaja (23).

Kemijski stimuli koji potiču ugodne i neugodne trigeminalne senzacije bitni su kao upozorenje na potencijalno opasne tvari, i pokreću protektivne reflekse uključujući kašalj, vazodilataciju i smanjenu frekvenciju disanja. U nosu takve senzacije prenose većim dijelom C, a manjim dijelom A delta vlakna. Porodica TRP (transient receptor potential) receptora igra glavnu ulogu u detektiranju kemijskih iritansa (24). Signal se prenosi u neurone drugog reda smještene u nukleusu kaudalisu trigeminalnog ganglija, dalje u ventroposteriornu talamičku jezgru i potom u moždanu koru. Cijelim putem dolazi do oslobađanja CGRP-a (Calcitonin Gene Related Peptide) i tvari P (25). Uz TRP porodicu receptora trigeminalni živac ima još i TRP anakrynin1 receptore (TRPA), TRP melastatin 8 receptore (TRPM8), acid sensing ion channels (ASIC) receptore i nicotinic acetylcholine receptore (nAChR) koji također reagiraju na kemijske iritanse i promjenu kiselosti sluznice nosa (24).

#### 1.4. Kronični rinosinuitis i bol

Facijalna bol nije sinonim za kronični rinosinuitis, iako većina pacijenata, a i mnogo liječnika, misli suprotno. Bol se može javiti u fazi akutne egzacerbacije bolesti, u sklopu općeg algickog sindroma, ili zbog akutne opstrukcije sinusnih ušća (26). Osobitost akutne upale sinusa jednostrana je bol u licu ili zubima. Bol u kroničnom rinosinuitisu nije vodeći simptom, difuznija je, promjenljivog, uglavnom manjeg intenziteta, teško određive lokalizacije i često karaktera pritiska (27,28). Ukoliko facijalna bol ili glavobolja potječe od rinosinuitisa, endoskopija nosa potvrdit će dijagnozu vizualiziranjem edema ili gnoja. Ključni anamnestički podatak može biti smanjeni intenzitet osjeta njuha, a u prethodnom dužem periodu treba ispitati postoje li faze egzacerbacije boli povezane s pojavom nosnih simptoma ili se bol pojačava ili javlja pri uronu, slijetanju i spuštanju s veće nadmorske visine (29).

Dijagnozu otežavaju činjenice da 80% pacijenata s gnojnim iscjerkom nema facijalnu bol, djeca s kroničnim rinosinuitisom, unatoč postojanju gnoja u nosnim kavumima, također ne referiraju bol, a 40% pacijenata s migrenom ima barem jedan sinonazalni simptom, najčešće unilateralan. Većina facijalne boli jest vaskularne prirode i spontano regredira unatrag 72 sata, što unosi dodatnu zabunu. Ukoliko se ordinira antibiotik, tada se regresija tumači antimikrobnim djelovanjem (30,31).

Studija Westa i Jonesa obradila je 973 ispitanika koji su obrađeni kao otorinolaringološki pacijenti zbog simptoma rinosinuitisa i/ili facijalne boli. Kronični rinosinuitis kao uzrok boli nađen je u 11% pacijenata s kroničnim rinosinuitisom, a u skupini facijalne boli KRS nije bio uzrokom boli. Većina pacijenata u kojih KRS nije bio uzrok boli dobro je reagirala na ordiniranu neurološku farmakoterapiju (32). Navedena studija daje uvid u problematiku diferencijalne dijagnoze boli s kojom se susreće otorinolaringolog; većina pacijenata s facijalnom boli, a bez dodatnih nazalnih subjektivnih ili objektivnih pokazatelja bolesti sinusa zahtijeva neurološku obradu i terapiju kako bi se izbjegla nepotrebna kirurška terapija. Nosna polipoza nema glavobolju za vodeći simptom, no ukoliko postoji, ona dobro reagira na funkcionalnu endoskopsku kirurgiju (FESS), ali u ovom slučaju terapija se poduzimala kod pacijenata s klinički i radiološki dobro vidljivim polipima (33).

Liječnik se u dijagnosticanju i praćenju bolesti mora oslanjati na subjektivni iskaz pacijenta. Pri tome su od pomoći testovi, koji će bodovati iskazane pacijentove simptome, simptome koji potječu od same bolesti, upale sinusa i o tome kako ti simptomi utječu na kvalitetu života: opće stanje pacijenta. Takvo ispitivanje uključuje i specifične i generičke testove kvalitete života jer kompjutorizirana tomografija paranazalnih šupljina, kao široko prihvaćena

objektivna metoda dijagnosticiranja, slabo korelira sa subjektivnim simptomima; ili, patološka zasjenjenja na CT snimci sinusa dat će nam malo informacija o težini same bolesti i o njenom utjecaju na opće stanje pacijenta (34,35). Zbog toga što na krajnji rezultat specifičnih testova kvalitete života u kroničnom rinosinuitisu utječu i sinonazalne tegobe (opstrukcija, slijev, iscjedak) i nenazalni sinonazalni simptomi (bol, umor, spavanje, razdražljivost), kronični rinosinitis i može biti „skup bolesti koje dijele isti uzorak simptoma“ (3). Testiranje CT nalaza po Lund Mackayju pokazuje najbolju korelaciju CT nalaza i subjektivnih sinonazalnih simptoma, no ta se korelacija gubi kod nenazalnih sinonazalnih simptoma, a osobito kod facijalne boli pa tako opsežan CT nalaz ne predmnijeva i uzročnu vezu tog nalaza s facijalnom boli (36).

#### 1.4.1. Patofiziologija kronične boli i kronični rinosinitis

Akutna, kratkotrajna bol, zaštitni je mehanizam koji upozorava na oštećenje tkiva. Ukoliko se normalna funkcija tkiva obnovi, bol nestaje. Jednom kada ozljeda zacijeli, a bol ostane, bol više nije zaštitna. Nociceptori su receptori zaslužni za bolni odgovor na štetnu noxu-podražaj, bilo da je ona mehanički, termički, kemijski ili podražaj specifičnom supstancom nastalom in vivo u sluznici nosa. Nociceptori su gole živčane okončine visokog praga podražaja, no u patološkim uvjetima mogu se aktivirati podražajima nižeg intenziteta ili različitim tvarima iz drugih izvora koje u fiziološkim uvjetima ne bi bile algogene (37). Impulsi bolnog podražaja prenose se u središnji živčani sustav perifernom granom primarnog aferentnog živca do ganglija u dorzalnim korijenovima u kojima se nalazi tijelo živca. Središnja grana iz tijela u gangliju prenosi podražaj u jednu od lamina kralježničke moždine gdje se aktivira sekundarni neuron osjetnog puta. Debljina grane (aksona) i njena mijeliziranost regulira brzinu provođenja impulsa i njen prag podražaja. Što je vlakno deblje u fiziološkim uvjetima brže provodi impuls i ima manji prag okidanja. Svaka vrsta vlakna ima svoju vrstu neurona u ganglijima dorzalnog korijena, a arhitektoniku njihovih raspodjela nazivamo „laminama“ (38).

Tri vrste vlakana zaslužna su za nocicepciju nosne sluznice: tanka mijelizirana Delta vlakna, C tanka nemijelizirana vlakna i Abeta debela mijelizirana vlakna (kojih ima najmanje), vezana su uglavnom za periorbitu i pojačavaju bol kod perkusije upaljenih sinusa. Kod oštećenja tkiva prva oštra bol uzrokovana je stimulacijom tankih Delta mijeliziranih vlakana, druga bol trajnija je, tupa i uzrokovana stimulacijom tankih nemijeliziranih C vlakana.

Nocicepcija ima četiri faze 1. transdukcija, u kojoj se fizikalni ili kemijski podražaj pretvara u živčanu aktivnost, 2. transmisija, provođenje bolnog podražaja do drugog neurona u kralježničkoj moždini 3. modulacija, obrada boli u centrima kralježničke moždine i višim centrima (ovom se obradom informacija priprema za obradu u mozgu) i 4. percepcija, prijenos boli u moždanu koru i obrada svjesnog osjećaja boli. Kronična bol nastaje kada se stvore uvjeti za trajno održavanje bolnog impulsa bilo gdje na četiri komponente bolnog puta. Mehanizam tog održavanja stalno je oštećenje tkiva samoodržavajućom upalom na nivou transdukcije ili promjenama u perifernim receptorima i daljim centralnim aksonalnim putevima, ili kombinacijom navedenih mehanizama. Krajnji je rezultat da se bol održava iako se mehanizam koji je izazvao bolni impuls ugasio (39).

Procesi koji kod kroničnog rinosinitisa mogu održavati bol i međusobno se isprepliću uzrokovani su neuralnom plastičnošću. Kod neuralne plastičnosti senzorni se neuroni

mijenjaju funkcionalno, strukturalno ili kemijski i pri tom se modificira njihova provodljivost. Uzroci neuralne plastičnosti različiti su vanjski utjecaji koji rezultiraju upalnom boli, perifernom senzitivacijom, centralnom senzitivacijom, ektopičkom aktivnosti i simpatičkom podražavajućom boli (38). Svi ovi procesi mogu uzrokovati kroničnu bol u kroničnom rinosinuitisu.

Neurogena upala može uzrokovati bol. Neurogena upala nastaje nakon podražaja nociceptora alergenima te mehaničkim ili kemijskim podražajima. Rezultira klasičnim upalnim simptomima: bol, toplina, crvenilo, oteklina i poremećaj funkcije. Prvotni, glavni aksonski refleks pokreće i tzv. antidromični put; impulsi nociceptora prije ulaska u CNS vraćaju se natrag, antidromički u terminalni živčani ogranak, potiču otpuštanje neuropeptida, koji potom uzrokuju ili podržavaju neurogenu upalu (40). Postoje određene razlike u putovima neurogene upale obzirom na medijatore i izvršna tkiva, obzirom na okidač upale, a često se uzročnici pa tako i putovi upale isprepliću. Ova interreakcija može objasniti kako psihički poremećaji i sama psiha mogu modulirati alergijske i nealergijske upalne putove u nosu (41).

Tablica 1. Medijatori neurogene upale, preuzeto iz reference 42.

| <b>Neurotropini</b>                      | <b>Neuropeptidi</b>                    |
|--|--|
| Nerve growth faktor (NGF)                | Calcitonin gene related peptide (CGRP) |
| Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) | Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP)  |
| Neurotrophin (NT)-3                      | Neuropeptid Y (NPY)                    |
| Neurotrophin-4/5                         | Tahikinini (tvar P, neurokinin A i B)  |
| Neurotrophin 6 i 7                       |  |

Tahikinini bili su klasificirani kao neuropeptidi zbog svoje raširenosti u centralnom i perifernom živčanom sustavu, a sadašnje ime zaslužili su otkrićem da su izraženi u svim tkivima. Predstavljaju ekscitatorne neurotransmitere nonadrenergičkog nonkolinergičkog sustava (NANC). Izlučuju se na podražaja kapsaicinom i cigaretnim dimom.

Neuropeptidi su kratkoživeće molekule te stoga djeluju na mjestu lučenja i da bi održali djelovanje potrebna je kontinuirana proizvodnja (42).

Ekstravazacija albumina ne događa se u neurogenoj upali nosne sluznice izazvanoj iritansima,

što sugerira neaktivnost parasimpatikusa (16).

Aktivacija TRPV 1 receptora (transient receptor potential 1) na C vlaknima i manjim dijelom keratinocitima i stanicama respiratornog epitela uzrokuje ulazak kalcija u neuron posljedičnim oslobađanjem tahikinina (supstance P, CGRP i neurokinina A). Ciljna tkiva ovih tahikinina su imunosne stanice, endotelne, epitelne i stanice glatkih mišića, a krajnji rezultat upalni simptomi. Aktivacija citokina IL1beta, IL6, IL8 i nekrotizirajućeg tumorskog čimbenika alfa (TNFalfa) iz mastocita, epitelnih i imunih stanica podržava i održava upalu. Okidač upale može biti alergijska reakcija, fizikalni podražaj ili kemijski iritans, a jedan od najpoznatijih i najproučavanijih, koji je našao terapijsku ulogu u liječenju nespecifičnog rinitisa je kapsaicin. TRPV1 receptori u centru su interesa zbog razvoja novih lijekova za liječenje kronične boli (43).

Kod alergijom posredovane neurogene upale aktiviraju se H1 receptori uzrokujući svrbež, pojačanu propusnost krvnih žila i kolinergičkim putem izazvanu žljezdanu sekreciju. Impuls preko prvog neurona ide u talamus i dalje talamokortikalnim putovima u više centre, čineći zaseban put, bitno drugačiji od puta aktivacije C vlakana iritansima (16). Održavanju neurogene alergijske upale pridonose neurotropini: Nerve growth factor (NGF), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), te neurotropin (nT)-3, 4/5, 6 i 7. Oslobađaju se najvećim dijelom iz neurona, no u neurogenoj upali njihovo izvorište mogu biti imunosne i stanice okolnih tkiva. Fiziološka razgradnja neuropeptida neuropeptidazama i vremenom smanjeno stvaranje vodi u brzo smanjenje njihove koncentracije, naspram neurotropina koji su konstantno izraženi u tkivu tijekom alergijske upale. Neuropeptidi su tako važni za ranu fazu interakcije neurogene i alergijske upale, dok neurotropini tu interakciju podržavaju. Neurotropini potiču stvaranje neuropeptida, privlače mastocite i uzrokuju njihovu degranulaciju, uzrokuju kemotaksiju eozinofila. Taj uzročno posljedični krug interakcije neuronske (neuropeptidi, neurotropini) i alergijske upale naziva se imunosnom plastičnoću te se njome objašnjava psihosomatsko obilježje alergijskih upala. Neurotropni dovode do umnožavanja i grananja živčanih vlakana u upaljenom području čime se povećavaju resursi neuroimune reakcije i održavaju simptomi poput nadražajnog kašlja, boli, svrbeža i kihanja (41,44,45).

Produkti neurogene upale mogu direktno djelovati na nociceptore, a procesi periferne senzitivacije smanjuju prag aktivacije nociceptora s posljedičnom pojačanom podražljivošću membrane aferentnog neuronalnog završetka. Upala može promijeniti fenotip alfa beta vlakana, koja inače ne prenose bol, no ekspresijom tvari P počinju prenositi bolne impulse. Centralna senzitivacija odvija se u centralnom živčanom sustavu gdje se transkripcijom gena mijenja i fenotip, mijenja se i lučenje neutropina i neuropeptida i njihovih receptora:



vaniloidnih receptora, receptora natrijskih kanala i receptora za bradikinin. Novostvoreni parakrini i autokrini milje može se anterogradno prenijeti na periferiju i povećati količinu neurotransmitera i receptora na periferiji (38). Time se krug započet neurogenom upalom: oštećenje periferije-promjene središnjeg živčanog sustava (psiha) - oštećenje periferije zatvara i podržava.

Periferna senzitivacija nastaje kada medijatori upale aktiviraju intracelularne mehanizme čime dolazi do umnožavanja broja provodnih i voltažnih kanala na periferiji živca, uglavnom TRPV 1 termalnih i ASIC receptora. Smanjuje se prag okidanja živca čime on postaje ekscitabilniji. Rezultat je osjet boli na podražaj koji nije bolan (alodinija) i pojačavanje bolnog podražaja (hiperalgezija) i nakon što je upalni proces zaliječen. Moguć je i obrnuti proces, periferna desenzitivacija, koja je karakteristična za dugotrajniju stimulaciju C vlakana kapsaicinom; neuropeptidi sintetizirani u jezgri neurona prenose se u neuronalnim vezikulama duž aksona, oslobađaju na periferiji i uzrokuju neurogenu upalu i bol, no kada je količina oslobođenih neuropeptida veća od proizvodnje u jezgri, produkcija slabi, neurogena upala jenjava, bol nestaje (46).

Centralna senzitivacija uzrokuje bol koja se temelji na presinaptičkoj facilitaciji koja aktivacijom dodatnih interneurona povećava broj funkcionalno aktivnih sinaptičkih veza. Dodatne sinaptičke veze kalcijске kanale drže duže otvorenima, akcijski potencijal duže traje, podražaj je jači, bolniji i duži (47). Centralna senzitivacija navedenog tipa proces je koji se odvija u neuronima drugog reda i trećeg reda, u stražnjem rogu kralježnične moždine ili talamusu. Promjene uključuju i promjene u sintezi neurotransmitera i neuromodulatora te promjene u gustoći kalcijjskih kanala (48). Uloga C vlakana u centralnoj senzitivaciji prijenos je neuropeptidida iz jezgre C neurona duž aksona i oslobađanja u centralnom živčanom sustavu gdje se događaju procesi sinaptičke facilitacije ili redukcije inhibicije (49). Osim u stražnjim rogovima kralježnične moždine procesi senzitivacije odvijaju se i u amigdalama, prednjem cingulatnom girusu i prefrontalnom korteksu čime se bol upliće i u kognitivne procese, promjene raspoloženja, straha i ovisnosti (50). Senzitivacijski mehanizmi mogu dovesti do plastičnih promjena u centralnom živčanom sustavu i producirati bol neovisno o podražaju s periferije te reflektirati bol izvan mjesta od koje je noksa krenula (23).

Neki neurotransmiteri koji se oslobađaju kod periferne i centralne senzitivacije zajednički su s neuropeptidima neurogene upale. Kapsaicinom stimulirana sluznica nosa u zdravih ispitanika i u ispitanika s alergijskim rinitisom oslobađa tvar P, CGRP, neurokinin, no navedeni peptidi se ne oslobađaju u pacijenata s nosnom polipozom jer polipi u KRS nisu inervirani. Stoga pacijenti s nosnom polipozom u manjem postotku iskazuju facijalnu bol (51).

Mehanizmi koji mogu dovesti do facijalne boli i u pacijenata s polipozom su Abeta reorganizacija, ektopička aktivnost i simpatička podržavajuća bol te poremećaji u centralnoj silaznoj inhibiciji. Navedeni mehanizmi boli možda su samo posljedica podražaja nekada postojećeg živčanog završetka, a u sadašnjosti, bol se odražava bilo gdje centralno od aksona ili se periferni impuls dovodi drugdje s periferije, a centralno se priključuje u područje prvotne ozlijede.

Proces Abeta reorganizacije odvija se u laminama II i III stražnjih rogova koje inače sadržavaju samo Abeta i C vlakna. Ukoliko C vlakna propadnu, u teoriji zbog polipoze nosa, Abeta vlakna zauzimaju njihovo mjesto. Tako se ne bolni senzorički proprioceptivni i termički impulsi Abeta vlakana s periferije obrađuju u području stražnjih rogova koji inače prenose bol pa se primarno nebolan podražaj transformira u bolan (52).

Ektopička aktivnost i simpatička podržavajuća bol nastaje zbog propadanja ili oštećenja živčanih završetaka. Ektopička aktivnost nastaje zbog posttraumatskog umnožavanja kalijevih kanala što dovodi do jače podražljivosti i lakšeg okidanja živca. Simpatička podržavajuća bol nastaje zbog ozljeda simpatičkih živaca u stražnjem rogu, do koje može doći i netraumatskim putem, poglavito starenjem. To rezultira pojavom i umnažanjem sinaptičkih alfa norepinefrinskih nociceptora na periferiji koji zamjenjuju nebolne podražaje bolnim (23).

Centralna silazna inhibicija svojom neefikasnošću može biti uzrok boli. Bol izazvana bilo kojim mehanizmom može se blokirati centralnom silaznom inhibicijom čime mozak blokira bol svojim opioidnim i neopiodnim silaznim spregama. Silazni centralni neuroinhibitorni neurotransmiteri su serotonin, GABA (gama aminomaslačna kiselina) i norepinefrin. Kronična bol može biti rezultat neefikasne silazne inhibicije (53,54,55).

#### 1.4.2. CGRP kao prototip mehanizma kronične boli

CGRP oslobođen u perifernim senzoričkim C vlaknima, zajedno s tvari P i neurikininom A uzrokuje vazodilataciju djelujući izravno na glatku muskulaturu krvnih žila. Neurogenom upalom oslobođen CGRP, kao i CGRP oslobođen neuralnom lezijom Adelta i C vlakana, pokreće mehanizme senzitivacije i modulacije boli u gangliju dorzalnog korijena kralježnične moždine, trigeminalnom i vagalnom gangliju. Ovdje se oslobađa tvar P i L- glutamat u sklopu plastičnih promjena sinapsi te uzrokuje i podržava kroničnu bol i pojačanu osjetljivost na bol. Smanjenjem koncentracije CGRP-a u stražnjem rogu produžene moždine smanjuje se i pojačana osjetljivost na bol u upalnoj i neuropatskoj boli. Dalje centralni putovi CGRP neurona idu u amigdale gdje bol dobiva asocijativnu komponentu, bitna je za procese

učenja i straha. Projekcije u jezgre talamičkog trakta i inzularni kompleks potiču autonomne, motorne i emocionalne odgovore vezane za bol. Blokada CGRP receptora u navedenim područjima blokira i reakcije vezane za emotivnu nadogradnju boli (54). TRPV1 (transient receptor potential vanilloid receptor) receptori su neurona koji oslobađaju CGRP i kao takvi igraju ključnu ulogu u upalnim i neupalnim bolnim stanjima. Jednostrano izazvanom upalom i hiperalgezijom maseteričnog mišića povećava se broj TRPV1 receptora i CGRP mRNA u upaljenom području. Hiperalgezija bez upale i bez povišenja koncentracije TRPV1 i CGRP mRNA javlja se i u simetričnom kontralateralnom području, ta kontralateralna bolnost može se spriječiti blokiranjem TRPV1 funkcije u hipokampusu ukazujući na ulogu hipokampalnih TRPV1 receptora u etiopatogenezi upalom uzrokovane facijalne boli i izvan upalnog područja (55). CGRP je upleten u patofiziologiju boli na svim razinama; od periferije do centara u mozgu te silazno k periferiji preko silaznih inhibitornih mehanizama.

Navedeno navodi na zaključak da bol u kroničnom rinosinuitisu može biti uzrokovana stalnim podražajem perifernih senzoričkih živaca samoodržavajućom neurogenom upalom te modulacijom neurogene upale i neuralnog perifernog oštećenja u višim dijelovima živčanog sustava, osobito u stražnjim rogovima kralježnične moždine i amigdalama, hipotalamusu i inzularnom kompleksu.

### 1.5. Sindrom kroničnog umora, kronični sinusitis i PTSP

Sindrom kroničnog umora u velikom postotku zadovoljava kriterije za kronični rinosinuitis, iako klinički kriteriji nisu dokazani histološki ili CT-om (56).

26% pacijenata s KRS-om ima sindrom kroničnog umora, dok je u općoj populaciji incidencija 2% (11). Grupa pacijenata koja ima istovremeno KRS i sindrom kroničnog umora značajno je osjetljivija na perkusiju iznad sinusa nego skupina koja ima samo KRS. To nam ukazuje na nepoznat faktor generalizirane hiperalgezije i nociceptivne disfunkcije svojstven samo sindromu kroničnog umora koji se razlikuje se od trigeminalne hiperalgezije u akutnom rinosinuitisu. Alergija nije povezana s povećanom bolnom osjetljivošću jer nema razlike u osjetljivosti na bol između skupine s KRS-om/sindromom kroničnog umora i KRS bez sindroma kroničnog umora s obzirom na alergijski kutani test. Osjetljivost na perkusiju iznad sinusa, KRS i sindrom kroničnog umora značajno su povezani entiteti. Isto ispitivanje navodi četiri ključna faktora u pozitivnoj vezi s bolnom osjetljivošću u pacijenata koji imaju samo KRS: 1. sustavna osjetljivost na bol, 2. ženski spol, 3. komorbiditet sa sindromom kroničnog umora i 4. lošiji rezultati rinosinuitis testova (57).

Pacijenti s KRS-om i sindromom kroničnog umora imaju i specifičnu hiperreaktivnu reakciju na stimulaciju nosne sluznice s hipertoničnom otopinom. Bol inducirana hipertoničnom otopinom jača je nego u zdravih, a jednako je jaka kao u oboljelih od akutnog sinusitisa i alergijskog rinitisa. Jača „prva bol“ implicira jači podražaj tankih mijeliziranih Adelta vlakana, moguću smanjenu inhibiciju boli u stražnjim rogovima kralježnične moždine ili pojačanu centralnu aktivaciju CNS a. Također je za sve tri bolesti karakteristična jača sekrecija albumina, osjećaj nosne blokade i postnazalnog cijeđenja. Kod sindroma kroničnog umora dolazi do pojačane mukozne sekrecije, a smanjene serozne sekrecije. Niti sekrecija albumina niti mucina u sindromu kroničnog umora nije ovisna o povećavanju zasićenosti hipertonične otopine kao što je to povećanje prisutno u akutnom i alergijskom rinosinuitisu. Sve navedeno navodi na zaključak da osjetljivost na bol, ali i osjećaj začepljenosti nosa i postnazalno slijevanje u sindromu kroničnog umora nisu povezani s upalnim odgovorom kao u akutnom sinusitisu i alergijskom rinitisu (56).

Bol u kroničnom rinosinuitisu nastala od produkata upale patofiziološki bitno razlikuje od boli u sindromu kroničnog umora, koji, zadovoljavajući kliničku definiciju za KRS praktički postaje njegovom podskupinom. Pacijenti sa sindromom kroničnog umora imaju sve sinoanazalne simptome, pojačanu osjetljivost na bol, minimalne promjene na CT u i slabo reagiraju na farmakološku terapiju namijenjenu KRS-u (11,58).

Kod PTSP-a i sindroma kroničnog umora glavne patofiziološke promjene odvijaju se u CNS u, ponajviše u amigdalama i hipotalamusu, a oba poremećaja dijele i niz sličnih ili istih simptoma koji se isprepliću u mnogim ratnim („soldier's heart“, „shell shock“, „Gulf war syndrome“) i mirnodopskim (fibromialgija, somatizirajuće bolesti, multipla kemosenzitivnost) sindromima (59).

## 1.6. Posttraumatski stresni poremećaj

### 1.6.1. Stres

Stres ugrožava integritet jedinke mijenjanjem uskog raspona fizioloških granica homeostaze. Podražaj-stresor pokreće stresnu reakciju koja uključuje adaptacijske, fiziološke i bihevioralne reakcije kako bi se postigla zaštita od prijetnje. Ishod stresa ovisi o sposobnosti odupiranja organizma, obilježjima stresora i ličnosti te društvenim okolnostima. Organizam pobuđivanjem adaptacijskih mehanizama lakše prebrođuje akutni nego kronični stres.

Kronični stresori, zbog dugotrajnosti, lakše izazivaju bolest iscrpljivanjem adaptacijskih mehanizama i maladaptivnom senzibilizacijskom prilagodbom. Ponovni susret s prvotnim ili novim stresorom za jedinku koja je već pod utjecajem kroničnog stresa bitno će pojačati reakciju na stres i povećati mogućnost maladaptacije.

Proživljavanje psihičkog stresa ovisi o subjektivnoj procjeni njegova značenja te zahtijeva minimum kognitivne funkcije. Subjektivna procjena ovisi i o širem socijalnom kontekstu stresora, obilježjima ličnosti (optimizam-pesimizam, dominantnost-submisivnost) te genskoj podlozi i životnom iskustvu. Poznati podražaj zahtijeva manju adaptabilnu reakciju, brže se vrednuje i procjenjuje pa se može shvatiti kao prijetnja ili bezopasna situacija. Prijetnja nepoznatog uzroka dovodi do stanja tjeskobe i pobuđenosti sve dok se uzrok ne prepozna i ne odredi mu se stupanj ugroze (60).

### 1.6.2. Definicija i dijagnoza PTSP-a

Posttraumatski stresni poremećaj predstavlja recidivirajuća, nametljiva sjećanja na teški traumatizirajući događaj koji je nastao nakon izloženosti ili svjedočenja životno ugrožavajućim iskustvima. PTSP se svrstava u skupinu anksioznih poremećaja, a karakteristika mu je odgođeni ili produljeni odgovor na stresogeni događaj i uključuje jednakomjerno neurobiološku disregulaciju i psihološku disfunkciju (61,62). PTSP uzrokovan ratnom traumom najčešće je teži oblik bolesti nego PTSP uzrokovan drugim oblicima traume (63). Drugi oblici traume mogu biti kriminalni i seksualni napadi, prirodne katastrofe, obiteljsko nasilje, teško zanemarivanje u djetinjstvu, trauma povezana s obavljanjem posla ili svjedočenje traumatskom događaju. Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje (DSM-IV) postoje tri skupine karakterističnih simptoma (tablica 2).

Tablica 2. Skupine karakterističnih simptoma PTSP –a, preuzeto iz Kozarić-Kovačić D, Kovačić Z, Rukavina L. Posttraumatski stresni poremećaj. Medix. 2007;71:102-106.

|  |
|--|
| <b>Ponovno proživljavanje traume (najmanje jedan simptom):</b> |
| 1. Aktualna i intruzivna uznemirujuća prisjećanja              |
| 2. Aktualni uznemirujući snovi                                 |
| 3. Ponašanje ili osjećaji kao da se događaji ponovno zbivaju   |
| 4. Intenzivni psihološki distres                               |
| 5. Fiziološka reaktivnost                                      |
| <b>Izbjegavanje i povlačenje (najmanje tri simptoma):</b>      |
| 1. Izbjegavanje misli, osjećaja i razgovora                    |
| 2. Izbjegavanje podsjetnika na traumatu                        |
| 3. Psihogeni amnezija  |
| 4. Jako reducirani interes za aktivnosti                       |
| 5. Strani i otuđujući osjećaji                                 |
| 6. Ograničeni afekt  |
| 7. Osjećaj uskraćene budućnosti                                |
| <b>Pojačana pobudljivost (najmanje dva simptoma):</b>          |
| 1. Poteškoće spavanja  |
| 2. Iritabilnost ili iskazi ljutnje                             |
| 3. Otežano koncentriranje                                      |
| 4. Hipervigilantnost   |
| 5. Pojačani odgovori na trzaj                                  |

Ponovno proživljavanje traumatskog događaja ima dva obrasca. Kod intruzivnog obrasca osoba proživljava traumatski događaj prisjećajući se traumatskog događaja u mislima ili slikama. Prisjećanje osoba ne priziva voljno, no svjesna je okolnosti samog prisjećanja. Kod „flashbackova“ (bljeskovi sjećanja, proživljene slike) proživljavanje događaja događa se na nesvjesnom planu, osoba gubi razliku između sadašnjosti i vremena iz kojeg priziva događaj. Ukupno psihičko stanje osobe karakterizira tupost, gubitak empatije i emocija pa i prema bliskim osobama; prevladava otuđenost. Stalan nemir i pobuđenost uzrokuje poteškoće u spavanju i uspavlivanju, a strah od gubitka kontrole vodi u pretjeranu pažnju na vanjske podražaje izvan realističkog očekivanog stupnja vanjske prijetnje.

PTSP najčešće se javlja s velikim depresivnim poremećajem, anksioznim poremećajem, paničnim poremećajem, alkoholizmom, ovisnošću o opijatima i poremećajem ličnosti (62).

Dijagnostika PTSP-a komplicirana je jer je temeljena na samom iskazu pacijenta; u čestom je komorbiditetu pa dijagnozu PTSP-a nije teško simulirati. Pri dijagnostici PTSP-a potrebno je primijeniti što više različitih metoda procjene i uvesti dijagnostičke kriterije svih područja

rada; kliničkog, forenzičkog i istraživačkog. U Hrvatskoj se u svakodnevnom kliničkom radu koriste dijagnostički kriteriji prema MKB, za razliku od istraživačkih kriterija prema DSM-IV.

Tablica 3. Dijagnostički kriteriji PTSP-a, prema MKB 10 prikazani su u tablici 3.

(preuzeto iz: Kozarić-Kovačić D, Kovačić Z, Rukavina L. Posttraumatski stresni poremećaj. *Medix*.2007;71:102-106.)

---

**Kriterij A: Traumatski događaj**

Osoba je bila izložena traumatskom događaju ili situaciji iznimno jake ugroženosti ili katastrofalne prirode (kraćeg ili duljeg trajanja) koja može izazvati sveprožimajuću uznemirenost kod gotovo svake osobe.

---

**Kriterij B: Ponovno proživljavanje događaja**

Perzistentno proživljavanje događaja mora biti prisutno u najmanje jednom od sljedećeg:

- 1) ponavljajućim intruzivnim sjećanjima
- 2) ponovnim doživljavanjima događaja /flashback/
- 3) ponovnim doživljavanjima događaja u snovima
- 4) osjećajima intenzivne psihološke uznemirenosti u situacijama izloženosti okolnostima koje podsjećaju ili su povezane s traumatskim događajem

---

**Kriterij C: Izbjegavanje**

Osoba pokazuje ili preferira izbjegavanje situacija i okolnosti koje podsjećaju ili su povezane s traumatskim događajem. Izbjegavanje nije bilo prisutno prije izlaganja traumatskom događaju.

---

**Kriterij D: Stalni simptomi pojačane pobuđenosti**

Jedno od sljedećeg mora biti prisutno:

- 1) nemogućnost prisjećanja, djelomično ili potpuno, značajnih aspekata događaja ili razdoblja izlaganja traumatskom događaju
- 2) perzistirajući simptomi pojačanje psihološke osjetljivosti i pretjerane uznemirenosti koje nisu postojale prije izlaganja traumatskom događaju i koje se izražavaju u najmanje dvoje od sljedećeg:
  - a. teškoće usnivanja i održavanja spavanja
  - b. razdražljivost ili napadi ljutnje
  - c. teškoće koncentracije
  - d. hipervigilnost
  - e. pretjerana reakcija prestrašenosti

---

**Kriterij E: Trajanje**

Kriteriji B, C, i D moraju biti zadovoljeni u periodu razdoblju do 6 mjeseci nakon izloženosti traumatskom događaju. Početak poremećaja slijedi nakon traume s razdobljem latencije od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci (ali malokad prelazi razdoblje od 6 mjeseci). Izuzetno rijetko može se postaviti dijagnoza PTSP-a i nakon 6 mjeseci od događaja ako je prisutna tipična klinička slika.

*\*Istraživački kriteriji MKB 10 klasifikacije preporučuju se za dijagnosticiranje PTSP-a jer su u odnosu na MKB 10 kriterije precizniji i velikim dijelom se podudaraju s DSM IV kriterijima (Preuzeto iz Dijagnostičkih i terapijskih smjernica Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH za liječenje PTSP-a)*

### 1.6.3. Neurobiologija PTSP-a

Neurobiološke promjene u PTSP-u zahvaćaju hipotalamo-hipofizno-adrenalnu (HHA) osovinu. Disregulacija neurotransmitera i neuropeptida zahvaća dijelove mozga odgovorne za osjećaj straha, uznemirenosti i tjeskobe. Pogođene su i funkcije spavanja, emocija, memorije i



pažnje (64).

Nakon izloženosti stresu neuroni paraventricularne hipotalamičke jezgre izlučuju faktor oslobađanja kortikotropina (CRF) koji transportiran u prednju hipofizu oslobađa adrenokortikotropni hormon (ACTH), a on, posljedično, glukokortikoide iz nadbubrežnih žlijezda. Hipokampus i prefrontalni korteks djeluju inhibitorno na HHA osovinu, dok amigdale i monoaminergičke jezgre produžene moždine stimuliraju HHA osovinu na način da stimuliraju CRF iz hipotalamičke paranuklearne jezgre. Patofiziologija PTSP-a počiva na činjenici da plastične promjene glukokortikoidnih i mineralokortikodnih receptora hipokampusa direktno utječu na HHA osovinu, a uz to hipokampus se smanjuje redukcijom dendritičkog grananja, smanjenom neurogenezom i samim odumiranjem neurona. Navedene promjene posljedice su ponajviše prolazne hiperkortizolemije kojoj koncentracija i trajanje ovisi o dobi, genetskoj predispoziciji i vrsti stresora (65,66). Kronični stres s početnim visokim koncentracijama kortizola aktivira receptore visokog i niskog afiniteta na neuronima hipokampusa. Tim putem koči se niz kognitivnih procesa i pojačava se inhibitorni učinak hipokampusa na HHA osovinu (67,68). Negativna povratna sprega i mehanizam pojačane osjetljivosti na glukokortikoide uzrokuju sniženu koncentraciju kortizola u kroničnom PTSP-u. Pojačano lučenje hipotalamičkog CRF-a dovodi do smanjene aktivnosti CRF receptora hipofize, dovodeći do pojačane senzitivnosti cijele osovine na buduće eventualne stresore. Pojačano lučenje CRF u suprotnosti je s hipokortizolemijom pa se pretpostavlja da je taj CRF ekstrapitalamičkog porijekla. Povećana koncentracija CRF dovodi se u vezu s psihotičkim reakcijama u oboljelih od PTSP- a pa se CRF1 antagonisti razmatraju kao jedna od terapijskih opcija (69).

Noradrenalin kao jedan od najvažniji neurotransmitera stresa, pokreće tjelesne reakcije zaslužne za reakciju suočavanja sa stresom. Locus ceruleus kao najvažniji noradrenergički izvor noradrenalina u CNS povezanošću s amigdalama, hipokampusom, hipotalamusom, periakveduktalnom sivom tvari i talamusom odgovoran je za niz psihičkih adaptabilnih reakcija na stres koje se sinkroniziraju s tjelesnim fiziološkim odgovorima. Povišena koncentracija noradrenalina u PTSP-u odgovorna je za pojavu bljeskova sjećanja, uznemirenosti, pojačanog odgovora na trzaj i prizivanja sjećanja na strah.

Disfunkcija opioida zaslužna je za osjećaj tuposti i bezvoljnosti, dopamin za paranoju i nespavanje, kortizol ima utjecaja na probleme s memorijom, gama aminomaslačna kiselina (GABA) za anksioznost, a n-metil-d-aspartat (NMDA) za probleme s proživljavanjem straha i probleme s novonastalom memorijom (70).

Hipokampus kao najplastičniji dio CNS u PTSP-u je smanjenog volumena, osim u djece s

PTSP-om gdje mu je volumen normalan (71,72). U umjerenom stresu kortizol umjerene koncentracije veže se na mineralokortikoidne receptore visokog afiniteta na hipokampusu prolazno mu povećavši aktivnost, time se objašnjava kako umjereni stres poboljšava kongnitivne sposobnosti, osobito memoriju. Suprotno tome, jaka trajnije povišena koncentracija kortizola veže kortizol pored mineralokortikodnih i na glukokortikoidne receptore hipokampusa, dolazi do smanjenja aktivnosti hipokampusa, počinju se poticati i egzocitotoksične promjene; reducira se broj dendritičkog grananja i dendritičkih izdanaka, a pogođena je i neurogeneza (67). Smanjenje hipokampusa znači i poremećaje u njegovoj funkciji; u sklopu PTSP-a direktno je odgovoran za odgovor na stres utjecajem na HTA osovinu, no i direktnim utjecajem na kongnitivne funkcije, deklarativnu memoriju, kontekstualni pristup aspektima straha, osobito generalizacije straha i poteškoće u razlikovanju štetnog od neštetnog (68). Za razliku od hipokampusa, amigdale ne pokazuju fizičke promjene, no dokazana im je hiperaktivnost tijekom prezentacije traumatskih opisa i obrazaca koje je osoba proživjela, kao i kod obrazaca koji nemaju veze sa stresorom poput prikaza lica s različitim emocionalnim izrazima (73,74). Medijalni prefrontalni korteks ima inhibitorni utjecaj na amigdale tijekom stresa i jačih emotivnih reakcija. Smanjen volumen anteriornog cingularnog korteksa, dijela medijalnog prefrontalnog korteksa u pozitivnom je odnosu sa smanjenom aktivnosti tog dijela mozga u pacijenata s PTSP-om tijekom prezentiranja prisjećajućih traumatskih događaja kao i kod prikazivanja lica s emotivnim obrascem straha (74,75).

Snažno oslobađanje stresogenih hormona i neurotransmitera rezultira prekomjernim konsolidiranjem tragova traumatskih događaja i sjećanja u memoriji, pojava koja se naziva superkondicioniranje. Tako nastaje podloga za kasniju eskalaciju latentnog u manifestni PTSP s ponovnim hormonskim i neurotransmitterskim disbalansom. Model objašnjava odloženi početak PTSP-a i po nekoliko mjeseci nakon trauma (76). Hormonska i neurotransmitterska neravnoteža suprimira produkciju Th-2 citokina, uzrokujući tako prevagu Th-1 citokina. Klasičan put aktivacije komplemента je pojačan, a alternativni put je suprimiran u svom inicijalnom stadiju aktivacije (77). Povećana je koncentracija C-reaktivnog proteina, IL-1b te IL-6 i IL-6 receptora dok je koncentracija IL-4 je snižena (78,79,80,81).

### 1.7. Posttraumatski stresni poremećaj i bol

Patogenezu bolesti određuje zemljopisni okvir, biološko okruženje (patogeni organizmi), genski fond i društveni čimbenici. Zbog društvenih činitelja patogeneza je podložna vlastitom vremenskom trenutku, ovisno o raspodjeli prethodnih bolesti i iskustvu koja je na temelju njih zajednica stekla (82). Natjecanje i borba uvjeti su koji prethode evolucijskom procesu, a boli i patnja cijena su koja se plaća stvaranju bića koja imaju uvid u vlastito porijeklo, stoga su bol i psihotrauma sastavni dio ljudske evolucije (83). Ako se PTSP promatra s povijesno-kulturološkog aspekta, tada je vidljivo da PTSP u svoju somatizacijsku, bolnu simptomatologiju „povlači“ i simptome koje mu nameće kultura određenog vremena (84). Psihička simptomatologija PTSP-a kao ratne psihotraume može se pratiti od antičkih zapisa, no somatizacijska slika PTSP-a izrazito je povijesno promjenjiva, obilježena snažnim kulturnim i epohalnim pečatom (85). Psihosomatika PTSP-a vremenski prolazi kroz različita nazivlja: stupor, nostalgija, šok od bliskog sraza s projektilom, neurastenija, iritabilno srce, dispepsija bez vrijeda, efekt Agent Orangea... Svaki od ovih naziva reflektira i određeni dio strahova tadašnjice prema određenim zdravstvenim problemima. Novovjekovni Gulf War Syndrome i sindrom 09/11 reflektiraju strahove od modernog terorizma, zagađenja, nuspojava lijekova i teorija urota farmaceutske industrije. Kultura sama proizvodi nova medicinska objašnjenja često gubeći kritičnost i uvid u vremenski kontinuum. S druge strane ovom kulturološkom organizmu stoji medicina koja svojim uskim pogledom nerado prihvaća bilo kakav odmak od uskih fizioloških i patofizioloških smjernica svog biološkog organizma, čovjeka, zanemarujući njegovu kulturološku komponentu. Medicina tako svojim razvojem i promjenama mijenja dijelove ljudskog tijela koja su joj u središtu interesa, mijenjajući tako i potencijalna sijela medicinski neobjašnjivim sindromima, čija se neobjašnjivost upravo crpi iz kulture; stvara se siva zona od koje zazire i kultura i medicina. Sivilo predstavlja liječničku stvarnost, koju medicina teško shvaća, gubitkom fokusa raspršenih po specijalnostima i subspecijalnostima, pa se na PTSP-u i komorbiditetu lomi jedan od najvećih nedostataka moderne medicine: razumijevanja kulture i patogeneze.

Bol je primarni neugodni osjet koji se teško zaboravlja, njime se lako manipulira i lako se može svjesno ili nesvjesno uplesti u kognitivne obrasce. Pod utjecajem kulture, doživljaj boli može se mijenjati i uplitati u biološke procese te kao što je nekada u centru pažnje bilo srce ili probavni trakt, danas se pažnja poklanja imunološkom i centralnom živčanom sustavu. Liječnici i bolesnici skloniji su naglašavanju dijagnoza i simptoma koje ih u tom trenutku okupiraju ili reflektiraju popularne stavove, a svaki otorinolaringolog praktičar potvrdit će

činjenicu da mu je svakodnevni posao utvrditi boli li glava od sinusa, a sinusi od propuha. Samim time glavobolja, facijalna bol i paranazalni sinusi našli su se u interesnoj zoni kulture koja snažno utječe na PTSP (59,84,85).

Prema vrlo jednostavnoj i praktičnoj definiciji kronična bol je bol koja traje duže od razložnog i očekivanog vremena potrebnog za liječenje zahvaćenog tkiva. Psihogeni, idiopatski ili atipični bol u potpunosti je prouzročena psihičkim čimbenicima i ubraja se u skupinu somatoformnih poremećaja. Psihosomatska bol nije neposredno prouzročena psihičkim ili psihološkim čimbenicima, ali težina, kronicitet i održavanje poremećaja pod direktnim su utjecajem stresa i psihološke nadogradnje. Kako i kronične boli s jasnim somatskim etiološkim čimbenikom uzrokuju sekundarne psihičke poremećaje, teško je razlikovati čistu psihogenu bol od somatske boli jer nisu uzajamno isključive. Fizička bol fluktira u jačini, osjetljiva je na okolišne utjecaje, spoznaju, pažnju i suosjećanje. Bol koja se ne mijenja po jačini, i nije osjetljiva na navedeno vjerojatno nije psihogena. Poremećaji spavanja, uključujući i poremećaje zbog opstrukcije gornjih dišnih putova, smanjuju prag boli, pa mogu biti bitan čimbenik u pojavi kronične boli (86).

Bolesnici s PTSP-om, ratnim i mirnodopskim, osam puta češće boluju od nekog oblika kronične boli, i dva puta češće no bolesnici s dijagnosticiranom tjeskobom. Kod 88% bolesnika s PTSP-om glavobolja je vodeći bolni simptom, a ako je PTSP uzročnoj traumi bila pridružena i fizička trauma, samo 9% takvih pacijenata referira kroničnu bol u prethodno ozlijeđeno mjesto (87).

Uzorak bolnog podražaja karakterističan je za PTSP i čini ga : 1. povišen prag boli, 2. povećana osjetljivost na bol iznad praga boli, 3. nepromijenjena osjetljivost na vremensku sumaciju 4. normalan prag za osjet toplo/hladno (88).

Ukoliko intenzitet podražaja postupno pojačamo od nedetektibilnog prema bolnom, pacijentima s PTSP-om treba jači podražaj u usporedbi sa zdravim ispitanicima da bi bol kao takvu osjetili. Trenutak kada osjet iskazuju bolnim nazivamo prag boli, i kažemo da je u PTSP pacijenata prag boli povišen.

Kada se bolni podražaj aplicira odmah iznad praga boli mjereno VAS ljestvicom, bolesnici s PTSP-om javljat će veću osjetljivost na bol, intenzitet boli će percipirati jačim nego kontrolna zdrava populacija.

Podražaji istog intenziteta koji se apliciraju frekvencijom većom od 0,3 Hz-a, vremenski se sumiraju, navijaju se (od engleskog „wind up“), dovode do bolnog podražaja iako inicijalni, prvi podražaj nije bolan. Vremenska sumacija uvjetovana je procesima senzitivacije neurona drugog i trećeg reda, smještenih u kralježničkoj moždini i centralnom živčanom sustavu.

Nema razlike u bolnom podražaju u pacijenata s PTSP-om u usporedbi sa zdravim ispitanicima kod boli vremenske sumacije (87). Bolni implus sumira se u Delta vlaknima, ali ne i u C vlaknima, kojima je obrazac upravo suprotan, opetovanim bolnim podražajem visoke frekvencije intenzitet boli će se smanjivati i na kraju iščeznuti (princip desenzitizacije na kojemu se temelji spomenuta terapija kapsaicinom) (89).

Ponovljeno; navedeni uzorak osjetljivosti na bol karakterističan je samo za PTSP i čini ga: 1. povišen prag boli, 2. povećana osjetljivost na bol iznad praga boli 3. nepromijenjena osjetljivost na vremensku sumaciju 4. normalan prag za osjet toplo/hladno.

Normalan prag osjetljivosti za toplo i hladno navodi na zaključak da poremećaj osjeta boli karakterističan za PTSP nije uzrokovan senzornom polineuropatijom (88).

Hiposenzitivnost na bol, to jest, povišen prag za bol objašnjava se disocijacijom kao strukturalnom fragmentacijom mentalnog procesa. Disocijacija je psihološki obrambeni mehanizam pri kojem su identitet, sjećanja, ideje, osjećaji ili percepcije odvojeni od svjesne spoznaje i ne mogu se dozvati u pamet ili voljno doživjeti. Disocijativni mehanizmi povezani su s poremećajima pažnje kako u mirnom tako i u emocijama nabijenom stanju. Ispitivanje praga podražaja je metoda ovisna o vremenu reakcije (pritiskanje prekidača) pa poremećaji koncentracije i pažnje u disocijaciji dovode do kasnijeg reagiranja u ispitanika s PTSP-om, čime se registrira povišen prag za bol (87).

Pojačana bol iznad praga podražaja objašnjava se pobuđenošću inhibitornih opioidnih i neopiodnih mehanizama stresom inducirane analgezije. Time je izazvana smanjena osjetljivost podražajima do praga boli, no kada bol prijeđe prag, reakcija osjetljivosti na bol puno je jača nego u zdravih ispitanika (88).

Kod raščlanjivanja simptoma PTSP-a sadržanih u glavnim skupinama PTSP simptoma i povezivanjem s orofacijalnom boli, vidi se da su glavni simptomi PTSP-a koji pojačavaju probleme vezane uz kroničnu orofacijalnu bol izbjegavanje suočavanja s problemima, tupost i disfornija, a najmanji utjecaj ima uznemirenost i ponovno proživljavanje traumatskih sjećanja. Suprotno uvriježenom vjerovanju poremećaji spavanja nemaju direktan utjecaj na kroničnu orofacijalnu bol u PTSP-u, već je ta povezanost nađena samo preko uznemirenosti kao glavnog simptoma (90). Funkcionalnim oslikavanjem mozga kod bolnih podražaja toplinom nađeni su aberantni obrasci aktiviranja u hipokampusu, amigdalama i inzuli (91).

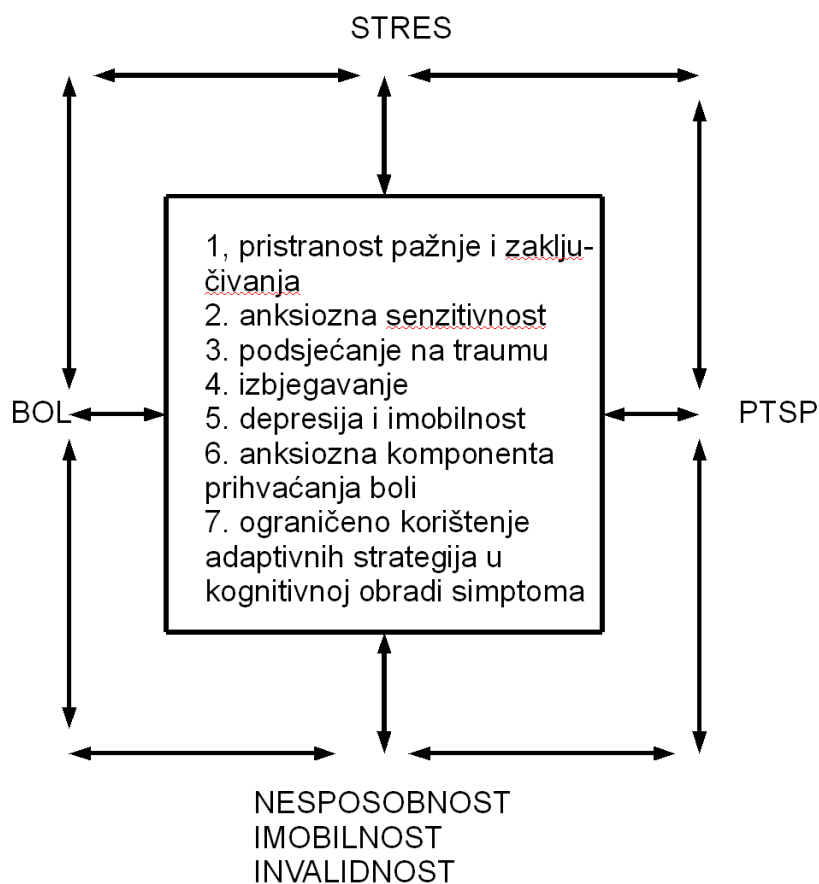
Amigdale kao središte emocionalnog pamćenja proizvode anksioznost i aktiviraju patološke obrasce suočavanja s boli koji su uglavnom svedeni na izbjegavajuće ponašanje u bolnim situacijama ili u situacijama koje podsjećaju bolna iskustva. S obzirom na to da kronična bol i PTSP potencijalno dijele isti biološki supstrat, odnos između boli i PTSP-a je obostran,

samoodržavajući; bol može služiti kao okidač bilo kojem simptomu iz skupine PTSP simptoma, kao i obrnuto (92). Emocionalna interpretacija boli u PTSP -u pripisuje se dvama mehanizmima, već opisanoj disocijaciji i anksioznoj osjetljivosti. Anksiozna osjetljivost predstavlja strah da će promjene povezane s anksioznošću poput lupanja srca, znojenja, derealizacija, mišićne napetosti i glavobolje imati negativne socijalne, tjelesne ili mentalne posljedice. Može se javiti i sam strah od anksioznosti ili boli, strah da su navedeni simptomi siguran put u ludilo. Povećan intenzitet boli koji se javlja u PTSP-u dio je emotivnog obrasca prema kojem se bol shvaća kao nerealna prijetnja i/ili podsjećanja na traumu koja je izazvala PTSP. Tako bolni podražaj služi kao okidač uznemirenosti i poticanju katastrofičnog stava prema boli, samim time i straha od boli. Rezultat je puno jača bol nego u kontrolnoj populaciji.

Osnova razumijevanja kronične boli i pojačane osjetljivost za bol činjenica je da se navedeni mehanizmi međusobno ne isključuju. Postoji pozitivna povratna sprega između osjetnih, afektivnih i kognitivnih sastavnica boli pa bilo koja komponenta može potaknuti i održavati kroničnu bol (87).

Prekomjerno usmjeravanje pozornosti, anksiozna osjetljivost, podsjećanje na traumu, izbjegavanje, depresija, kriva percepcija boli i manjak kognitivnih sposobnosti za adaptivnu strategiju, međusobno su ovisni sa stresom, kroničnom boli, posttraumatskim stresnim poremećajem i invalidnošću (u smislu imobilizacije).

Pozitivna povratna sprega svih nabrojanih sastavnica naziva se međusobno podržavajućim modelom kronične boli i PTSP-a (slika 1.) (93). KRS, PTSP i kultura međusobno se nadopunjuju podržavajući navedeni model sa somatizacijskim, afektivnim i kognitivnim komponentama. Pozitivnom povratnom spregom između osjetnih, afektivnih i kognitivnih sastavnica psihogene i kronične boli podržava se ili izaziva bol. Psihogeni i psihosomatski bol ovdje su teško razlučive jedna od druge tim više što jedna drugu ne isključuju i mogu se međusobno nadopunjavati (86,93).



Slika 1. Model međusobno podržavajuće kronične boli i PTSP-a. Preuzeto iz Sharp TJ, Harvey AG. Chronic Pain and Posttraumatic Stress Disorder: Mutual Maintenance? Clin Psychol Rev. 2001 Aug;21(6):857-77.

## 1.8. Dušični oksid, stres i terapijska rezistencija

Dušični oksid (NO) proizvodi se u organizmu u tri izoforme, ovisno o tome koja ga forma enzima NO sintetaze producira konverzijom iz l- arginina u l-citrulin. Tradicionalno, NO sintetaze dijele se ovisno o tkivima u kojima nastaju i je li im rad ovisan o intracelularnoj koncentraciji kalcija. Kalcij ovisne su tip 1 ili neuronalna sintetaza te tip 3, endotelijalna sintetaza i sinteza im je stalna u navedenim tkivima. Sintetaza tip 2 zove se inducibilnom jer je inducirana upalom, proizvode je leukociti i makrofazi upalnog područja, producibilnost joj se smanjuje pod djelovanjem kortikosteroida. Kasnije je otkriveno da tip 2 sintetaza postoji u više izoformi i da je pored navedenih upalnih stanica proizvode i epitelne stanice čeljusnih sinusa te astrociti i glija stanice u CNS-u. Fiziološka uloga tip 2 sintetaze bila bi proizvoditi velike količine NO čiji fiziološki učinci na pluća, obrambene funkcije dišnog sutava i čini se i na psihičko opuštanje daju veliku važnost nosnom disanju i konačno etabliraju čeljusne sinuse kao organe s fiziološkom funkcijom (20,21). Upalno proizveden NO u astmi čimbenik je kortikosteroidne rezistencije u istoj bolesti. Obzirom da oko 20% pacijenata s kroničnim rinosinitisom slabo reagira na terapiju, za pretpostaviti je da je u podlozi otpornosti na liječenje kortikosteroidna rezistencija. Osim upalno izazvane rezistencije, moguća je i rezistencija zbog stresa (94).

Glukokortikosteroidna rezistencija poznata je u roditelja djece oboljele od raka, partnera u oboljelih od karcinoma dojke i osoba koje pate od osamljenosti. Jednostavni pokazatelj glukokortikoidne rezistencije jest stalnost omjera leukocita i limfocita na ordinirane kortikosteroide. U osoba bez glukokortikoidne rezistencija broj leukocita bi se povećao, a broj limfocita smanjio. Krajnji rezultat glukokortikoidne rezistencije u upaljenom području povećanje je koncentracije IL-6, IL-1beta i TNF alfa, čime se upala pogoršava, produžuje i podržava (95).

Studije na životinjskom modelu PTSP-a pokazale su da početna hipertizolemija u stresu pokreće povećanu koncentraciju inducibilne dušične oksidne sintetaze (iNOS) porijeklom iz mikroglija stanica i astrocita hipokampusa. Povećana koncentracija tako proizvedenog NO izaziva kortikosteroidnu rezistenciju s posljedičnim povećanjem oslobađajućeg faktora kortikotropina (CRF). Lijekovi koji blokiraju iNOS blokiraju i neke simptome PTSP-a. Proučavan je i utjecaj IL-6 stvorenog u CNS na životinjski model temporomadibularne disfunkcije i boli i stresa u štakora (96). Upala masetera neće izražavati bol ukoliko je IL-6 samo lokalno izražen, lokalno izazvanom upalom mišića, no ako se stresom inducira povišena koncentracija IL-6 u serumu porijeklom iz CNS, javlja se bol. Dakle, stres povećava



kortikosteroidnu rezistenciju preko centralnih mehanizama i time može utjecati na slabiji odgovor KRS-a na terapiju. Nadalje, IL-6 porijeklom iz CNS odgovoran je u kombinaciji s lokalno stvorenim IL-6 za pojavu boli u upaljenom području, što bi moglo objasniti povećanu učestalost kronične boli u pacijenata s PTSP-om, kao i pojačanu bol u pacijenata s KRS-om i PTSP-om (97).

NO proizveden u stresu povećava glukokortikosteroidnu rezistenciju, koncentraciju lokalnog upalnog i serumskog IL-6, što bi u konačnici dalo slabiji odgovor na terapiju KRS pacijenata u stresu zajedno s jačom lokalnom bol, kroničnom boli i samoodržavajućom upalom.

## 1.9. Kvaliteta života i kronični rinosinitis

Kvalitetu života percipiramo s gledišta osobnog položaja u životu, kroz kontekst kulture i sustava vrijednosti. Razmjerna je u odnosu na ciljeve pojedinca, njegova očekivanja, standarde i interese (98). Kvaliteta života nije vezana samo za zdravstveno stanje; duboko je isprepletena osobnim iskustvom i upravo ta individualnost čini kvalitetu života teško mjerljivom (99). Kvaliteta života vezana uz zdravlje (eng. Health Related Quality of Life, HRQoL) predstavlja subjektivnu procjenu zdravlja i blagostanja, i kao takva, razlikuje se od ostalih fenomena kvalitete života, kao na primjer dohodak, sloboda ili okoliš. HRQoL je promjenjiva kategorija koja ima svoj kvalitativan tijek kao i sama bolest, ovisna je o subjektivnom shvaćanju samog zdravstvenog stanja, kao i o dobi, obrazovanju, tjelesnim i mentalnim sposobnostima te kulturnom okruženju. Definira se kroz dva glavna područja: psihosocijalno i fizičko zdravlje (100).

Kvaliteta života mjeri se testovima, najčešće u formi upitnika, ili u formi vizualnih ljestvica i sustava ocjenjivanja. Nedostatak „zlatnog standarda“ najveće je ograničenje mjerenju kvalitete života, zbog neujednačene kvalitete života u različitim populacijama, regijama i kroz vrijeme (101).

Osnovni kriteriji koje upitnici kvalitete života moraju zadovoljavati su pouzdanost (reliability), valjanost (validity), osjetljivost na promjenu situacije (responsiveness) i izvodljivost (feasibility) (102).

Pouzdanost nam govori o odsutnosti slučajne ili sustavne greške u testu. Unutrašnja pouzdanost (konzistencija) pokazuje kako se pojedine stavke testa odnose među sobom. Ta osobina determinirana je izračunom Cronbach alfa (raspon od 0-1). Test retest pouzdanost (reproducibilnost) pokazuje stabilnost testa kroz vrijeme opetovanim testiranjima. Upitnici dobre reproducibilnosti dat će pod istim okolnostima slične rezultate kroz ponavljani vremenski period. Ova osobina upitnika može se testirati pomoću t-testa, Pearsonovog testa ili Spearmanovog testa. Test je ispravne valjanosti ako mjeri ono čemu je namijenjen. Postoji više podkategorija valjanosti. Konstruktivna valjanost znači da upitnik mjeri varijable u skladu s teoretskim i kliničkim očekivanjima studije. Konvergentna validnost reflektira stupanj korelacije s ostalim instrumentima istog koncepta. Diskriminacijska valjanost sposobnost je testa da razluči grupe ispitanika s bolešću koju ispituje od onih bez bolesti. Sadržajna valjanost znači primjerenost i pouzdanost stavaka od kojih se sastoji instrument ispitivanja.

Osjetljivost na promjenu situacije sposobnost je upitnika da promjenu koja se pojavi u vremenskom razdoblju ispitivanja detektira.

Izvodljivost ovisi od ispitanikove sposobnosti i spremnosti da razumije i ispuni upitnik. Može se ocijeniti prethodnim testiranjem pacijenata s bolešću koja se ispituje (100).

Temeljni pristupi mjerenju kvalitete života su generički instrumenti, kojima se procjenjuje općenita kvaliteta života, a kako zahvaćaju više dimenzija, kvalitete života mogu se koristiti u svrhu određivanja međukulturalnih, demografskih i zdravstvenih razlika.

SF-36 je HRQoL upitnik zdravstvenog statusa koji se sastoji od 36 pitanja koja se odnose na zdravlje kroz osam domena: tjelesno funkcioniranje, ograničenja zbog fizičkog zdravlja, tjelesni bolovi, opće zdravlje, vitalnost, socijalno funkcioniranje, ograničenja zbog emocionalnih problema i psihičko zdravlje (tjelesno funkcioniranje, ispunjavanje tjelesne uloge, tjelesni bolovi, cjelokupno zdravlje, vitalnost, socijalno funkcioniranje, ispunjavanje emocionalne uloge, mentalno zdravlje i promjena zdravlja). Koristi se u istraživanjima opće i specifične populacije u svrhu usporedbe relativnog bremena bolesti. Upotreba mu je definirana uz istraživačko pitanje čime se eliminira istoznačnost u odnosu na ispitivanu populaciju. Osnovna mu je prednost u medicinskim istraživanjima ta što izvrsno uspoređuje kvalitetu života s obzirom na različite bolesti (103). Hrvatska verzija SF-36 pokazala se pouzdanom i učinkovitom u ispitivanju subjektivnog zdravlja u republici Hrvatskoj (104,105). Za bolest specifični testovi koriste se pri procjeni kvalitete života u osoba s određenim Kroničnim bolestima i u osoba sa sličnim simptomima, daju nam uvid u bitnu razliku između objektivne i subjektivne dimenzije pacijentova zdravlja. Fiziološka mjerenja i laboratorijski parametri, kao objektivni pokazatelji nisu dobro mjerilo pacijentova psihičkog stanja i zadovoljstva. Primjerice, pacijenti istih kliničkih kriterija različito vrednuju svoje stanje i kod ocjenjivanja daju različite ocjene emocionalnog aspekta kvalitete ili aktivnosti svakodnevnog života. Stoga se instrumenti za procjenu kvalitete života sve više upotrebljavaju u praćenju kliničke učinkovitosti zdravstvenih intervencija i planiranja troškova zdravstvenih sustava (101).

SNOT-22 je specifični test koji je od 2009. godine preporučen za vrednovanje i praćenje Kroničnog rinosinuitisa. Sadrži 22 pitanja koja se mogu podijeliti u dvije skupine; sinonazalne simptome i opće simptome vezane za emocije, spavanje i umor. Na kraju ispunjavanja testa ispitanici mogu, od 22 pitanja odabrati i do pet pitanja s tegobama koje im najviše utječu na kvalitetu života (106,107).

Vizualno analogne ljestvice specifični su testovi kvalitete života na kojem ispitanici vizualno, na ljestvici od 1 do 10 cm određuju stupanj tegoba. Prednost VAS-a je brzina i lakoća

upotrebe, što ih čini pristupačnima u svakodnevnoj kliničkoj upotrebi. Pokazuju srednju do jaku korelaciju s SF-36 testom u ispitivanim populacijama (108,109). EPOS 2012 smjernice prema procjeni ozbiljnosti simptoma na VAS ljestvici rinosinitis klasificiraju na blagi (VAS 0-3), umjereni (VAS >3-7) i jaki (VAS > 7-10) rinosinitis (110).

#### 1.9.1. Patofiziologija utjecaja kroničnog rinosinitisa na kvalitetu života

Studije koje obrađuju kvalitetu života u alergijskom rinitisu, brojnije su od onih o ostalim rinitisima i rinosinitisu, no osnovni patofiziološki princip djelovanja vjerojatno je univerzalan (100). Glavni patološki supstrat koji remeti kvalitetu života je mehanički utjecaj nosne opstrukcije na disanje u snu. Manjom mjerom remećenju sna u kroničnom rinosinitisu doprinosi i direktan utjecaj histamina, IL1beta, IL 4, TNF i tvari P na cirkadijarni ritam. Histamin regulira cikluse budnosti i spavanja, memorije, kongnitivne sposobnosti, uzbuđenja i budnosti (111). IL-1beta i IL-4 produžuju latenciju REM faze spavanja i smanjuju latenciju usnivanja, pa kao i tvar P smanjuju kvalitetu sna (112,113,114). Koncentracija bradikinina u nosu, neovisno o bolestima nosne sluznice, veća je prije i poslije spavanja u pacijenata s opstruktivnom bolešću spavanja (115,116). Nosna opstrukcija najjača je ujutro; tada zbog najmanje razine kortizola u plazmi i najveće koncentracije eozinofila u sluznici. Smanjenje prohodnosti nosa povezano s posturacijom horizontalnog položaja tri puta je veće u pacijenata s alergijskim rinitisom nego u zdravih pacijenata (117,118). San u pacijenta s alergijskim rinitisom karakteriziran je povišenim krvnim tlakom i tahikardijom. Poremećene su sve faze sna, otežano je usnivanje, češće je buđenje noću, a poremećaj utječe i na san partnera. Sve navedeno dovodi do prekodnevne pospanosti s daljom reperkusijom na radnu sposobnost i koncentraciju (117,119).

Pacijenti s nosnom polipozom dva puta učestalije boluju od poremećaja spavanja (120). Oslabljen njuh česta je tegoba u pacijenata s KRS-om, više u onih s polipozom. Histopatološke promjene pozitivno koreliraju s promjenama njuha, za razliku od opstruktivnih smetnji, koje na njuh nemaju utjecaj (121). Oslabljen njuh i kronični rinosinitis povezani su s depresijom. Četvrtina pacijenata s KRS-om liječi se i od depresije. Depresija je ovdje vjerojatno nezavisna varijabla komorbiditeta jer se liječenjem, kirurškim i farmakološkim KRS-a, ne postiže i poboljšanje depresije (122). SF-36 test u anosmičkih pacijenata pokazuje smanjenu kvalitetu života u socijalnom funkcioniranju, vitalnosti, mentalnom i općem zdravlju (123).

Od svih bolesti nosa i paranazalnih šupljina, seksualna funkcija najviše je pogođena u KRS-u (124,125). Kronični rinosinitis, iako nije životno ugrožavajuća bolest, umanjuje kvalitetu

života usporedivo s kongestivnom srčanom bolešću, anginom pektoris, kroničnom opstruktivnom bolesti pluća ili lumboishalgijom. Prosječni rezultat specifičnog SNOT-22 testa za zdravu populaciju je 7, a prijeoperativni kod kroničnog rinosinitisa je 42 (126). Bolju kvalitetu života imaju pacijenti s polipozom nego oni bez polipoze (127). Dijagnozu KRS-a postavljamo na temelju iskaza pacijenta, njegovih subjektivnih tegoba, a dijagnostičkim metodama postizemo bolji uvid u tijek bolesti, diferencijalnu dijagnozu i komorbiditet. Rezultati dijagnostičke obrade ne koreliraju s rezultatima QoL testova, stoga su nam rezultati ozbiljnosti bolesti koje pacijent određuje na VAS ljestvici ti kojima klasificiramo težinu kroničnog rinosinitisa (128). Simptomi koji se svakodnevno upliću u život bolesnika, za njega imaju svakako veću vrijednost nego rezultati dijagnostičke obrade (129).

### 1.10. Utjecaj posttraumatskog stresnog poremećaja na kvalitetu života

PTSP snažno utječe na sve sfere QoL. Tjelesna mobilnost, mogućnost samopomoći i njege, dnevne aktivnosti, bol, tjeskoba i depresija znatno su izraženiji u PTSP-u nego u zdravoj populaciji (130). Borbom uzrokovan PTSP teža je bolest i više utječe na socijalne sfere pacijentova okoliša; povećana je agresija, poremećeni su odnosi s bližnjima i prijateljima, više je problema s nezaposlenošću, preranim umirovljenjem i kriminalnim aktivnostima (131). kronična bol, najviše glavobolja, izraženiji su u partnera oboljelih od PTSP-a (132). Kod djece žrtava Holokausta, QoL je i danas bitno smanjen u tjelesnim, psihičkim i društvenim sferama (133). PTSP tako bitno financijski opterećuje zajednicu i to ne samo kroz zdravstvenu skrb (134).

Ozbiljnost simptoma neke bolesti, pa tako KRS-a i PTSP-a, ovisit će o okolišu u kojem pojedinac živi, kulturnom određenju, osobinama oboljelog, što uključuje i mentalno zdravlje. Međuodnos izražen je u stvarnoj dijagnostici i u testovima kvalitete života. Naime i dijagnosticirana i nedijagnosticirana psihička bolest utjecat će na rezultat testova i tako se snažno uplesti ozbiljnost bolesti, utjecati na njen tijek i liječenje (135). Kroonična bol, poteškoće spavanja i usnivanja i umor pogoršavaju rezultate i specifičnih i generičkih testova kvalitete života i samim time KRS svrstavaju u težu skupinu. Poboljšanje bolesti u pacijenata s komorbiditetom KRS-a i PTSP-a vjerojatno se neće postići samo liječenjem KRS-a. PTSP može biti i neprepoznat kao komorbiditet (136).

### 1.11. Klinička upotrebljivost testova kvalitete života

Bolesnikova percepcija liječenja, izlječenja i poboljšanja zdravlja postaje važno mjerilo uspješnosti liječenja i medicinske politike. Utjecaj tegoba KRS-a na svakodnevni život s gledišta pacijenta mnogo je važniji nego CT nalaz ili endoskopski vidljiv mali polip u OMC-u. Zbog toga su upitnici kvalitete života postali glavno mjerilo uspješnosti liječenja KRS-a i usporedbe efikasnosti dijagnostičkih metoda i znakova (100). Bez obzira na odsutnost korelacije između subjektivnih i objektivnih pokazatelja koji bi stupnjevali težinu bolesti, bolest je potrebno pratiti i preko objektivnih parametara jer se praćenjem obiju parametara može objektivno procijeniti odgovor na terapiju, što je osobito upotrebljivo u kliničkim studijama: povećava se stupanj dokaza učinkovitosti terapije i bez primjene placebo kontrolirane i nasumične skupine (4).

Brojne studije pokazale su poboljšanje kvalitete života nakon kirurškog liječenja kroničnog rinosinitisa. Od 45 studija koje su ispitivale poboljšanje kvalitete života nakon kirurške terapije, sve su pokazale poboljšanje (137), 86 pacijenata s KRS-om, polipima i astmom pokazalo je poboljšanje svih aspekata mjerenih u s pet dodatnih pitanja modificiranom SNOT-22 testu (138). Unatoč brojnosti istraživanja, osim prvih i revizijskih zahvata, nisu nađeni drugi prediktivni faktori za poboljšanje QoL nakon FESS-a (139). Rješavanje mehaničke opstrukcije OMC-a izazvano polipima, poboljšava funkciju nosnog disanja, nazalnog i postnazalnog slijeva, njuha i spavanja (33).

Poboljšanje kvalitete života nakon farmakoterapije nije tako dobro dokumentirano kao nakon FESS-a. Također, nedostaju podaci o efikasnosti raznih metoda liječenja. Usporedbu kirurškog i farmakološkog liječenja komplicira činjenica da je kirurško rezervirano za uznapredovale slučajeve bolesti, a sama uznapredovalost procjenjivala se različitim subjektivnim i objektivnim metodama (100).

Liječenje intranazalnim kortikosteroidima poboljšava subjektivni osjećaj naspavanosti, bez utjecaja na apnea/hipopnea indeks i polisomnografske osobitosti spavanja (119). Liječenje oralnim, a nakon 14 dana intranazalnim kortikosteroidima poboljšava kvalitetu života u svim SF-36 domenama (140). Polipi nisu prediktor slabije učinkovitosti kirurškog ili farmakološkog liječenja; poboljšanje u SNOT-22 jednako je u obje skupine liječenih, a poboljšanje u SF-36 testu poboljšalo se u svim domena, osim tjelesnog funkcioniranja (141). Ukoliko je u komorbiditetu s KRS-om sindrom kroničnog umora, liječenje s nazalnim kortikosteroidima neće donijeti poboljšanje niti sinonazalnih niti općih uz sindrom kroničnog

umora vezanih simptoma (58).

Subjektivni simptomi slabo koreliraju s nalazom kompjutorizirane tomografije analizirajući pojedinačno simptome vizualno analognom ljestvicom (34). Nađena je povezanost između histoloških značajki upale u sluznici i jačine upale procijenjene CT-om (142). Najbolja korelacija subjektivnih simptoma i CT-a postiže se ukoliko se CT testira po Lund Mackayju, no i ovdje se korelacija gubi u nenazalnim sinonazalnim simptomima (143,144). Korelacija se javlja ako se izdvoji specifična populacija, pacijenti s nosnom polipozom su kandidati za FESS. Zahvaćenost nosnih kavuma i OMC-a ključna je za pozitivnu korelaciju CT- a i subjektivnih nazalnih simptoma, pa tako opsežniji CT nalaz u tih pacijenata ima prediktivnu vrijednost (33). Povezanost subjektivnih nazalnih simptoma i endoskopskog nalaza po Lund Kennedy-u također je najviša u pacijenata s polipozom i povezuje se s razrješenjem opstrukcije nosa (145). Izraženost tkivne eozinofilije pozitivno korelira s težinom subjektivnih simptoma (33,146,147).



## **2. CILJ I HIPOTEZA**

Cilj je našeg istraživanja utvrditi utjecaj posttraumatskog stresnog poremećaja na simptome kroničnog rinosinuitisa te na kvalitetu života i bol u orofacijalnom području. Cilj je i istražiti povezanost parametara kvalitete života i orofacijalne boli s CT nalazom paranazalnih šupljina u pacijenata s KRS-om i KRS-om i PTSP-om.

Hipoteza jest da zbog pojačane osjetljivosti na bol, poremećenog spavanja i umora u pacijenata koji istovremeno boluju od PTSP-a i KRS-a, dolazi do dodatnog pogoršavanja simptoma KRS-a. Pacijenti s lakšim oblicima KRS-a i s PTSP-om kao komobriditetom, svrstavaju se u skupinu s težim KRS-om, što ih izlaže riziku dodatnih, a nepotrebnih terapijskih i dijagnostičkih postupaka; i drugo, u pacijenata sa simptomima KRS-a koji ne reagiraju na liječenje, potrebno je revidirati dijagnozu, a jedna od diferencijalnih dijagnoza je i PTSP.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

Istraživanjem je obuhvaćeno 30 bolesnika s kroničnim rinosinuitisom i 30 bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem i kroničnim rinosinuitisom. Kronični rinosinuitis dijagnosticirao se na temelju dijagnostičkih smjernica iz European Position on Rhinosinitis and Nasal Polyps (EPOS). Kriteriji su da bolest traje dulje od 12 tjedana, postojanjem dva ili više simptoma od kojih jedan mora biti začepljenost/opstrukcija/kongestija ili nazalna/postnazalna sekrecija. Ostali mogući simptomi su bol ili pritisak u licu i poremećaj njuha (31). Dijagnoza je upotpunjena endoskopskim nalazom i CT testiranjem po Lund Mackayju, gdje je inkluzivni kriterij rezultat veći ili jednak 5 na lošijoj strani. Isključeni su bolesnici koji su bili na sustavnoj kortikosteroidnoj terapiji mjesec dana prije ulaska u istraživanje, bolesnici s akutnom respiratornom upalom ili bilo kojom sustavnom bolesti koja utječe na protokol istraživanja.

Posttraumatski stresni poremećaj dijagnosticirao se na temelju tri glavne skupine simptoma koji karakteriziraju PTSP: 1. stalno proživljavanje događaja koji je uzrokovao traumu 2. pokušaj izbjegavanja situacija koje podsjećaju na traumu 3. pojačana razdražljivost.

Obje skupne ispunjavale su SF- 36, SNOT -22 i VAS upitnik. SF-36 upitnik mjeri status općeg zdravlja sadrži 36 pitanja koja reprezentiraju devet zdravstvenih koncepata, tako što je 35 pitanja grupirano u 8 podskupina, a jedno pitanje se postavlja samostalno. Podskupine su tjelesno funkcioniranje, ograničenje zbog fizičkog zdravlja, tjelesni bolovi, opće zdravlje, vitalnost, socijalno funkcioniranje, ograničenje zbog emocionalnih problema i psihičko zdravlje. Pitanje koje se promatra samostalno odnosi se na promjenu zdravlja u godini koja je prethodila ispitivanju, za razliku od pitanja iz podskupina koja se odnose na prethodni mjesec. Rezultati se izražavaju u postotcima (103).

VAS upitnik služi za ispitivanje trenutnog stanja pacijenata. Sadrži 18 pitanja od kojih se 12 odnosi na sinonazalne simptome, a preostalih šest na opće simptome. Osnovno pitanje vezano uz simptome jest: „Koliko su izraženi problemi uz navedeni simptom u ovom trenutku?“ Sinonazalni simptomi su: glavobolja, začepljenost nosa, curenje nosa, slijevanje iz nosa u grlo, osjećaj punoće u licu, bol u licu, zubobolja, suzenje, kašalj, krvarenje iz nosa i kruste u nosu. Preostalih šest simptoma jest: opće zdravlje, zamaranje, povišena temperatura, mučnina, povraćanje i proljevasta stolica. Pacijenti određuju tegobe prema vizualno-analognom ljestvici, a boduju se od 0 do 10 (136).

SNOT-22 (The Sino-Nasal Outcome Test 22) upitnik vrednuje ozbiljnost sinonazalnih i nekih općih simptoma na kvalitetu života pacijenata. Upitnik ima 22 pitanja, a pacijent između njih odabire do pet tegoba koje najviše utječu na kvalitetu života. Rezultati svih pitanja se zbrajaju, veći rezultat znači i veće tegobe, a maksimalan zbroj je 110. Rezultat za opću

populaciju je oko 30 bodova (100).

Skoriranjem po Lund Mackayu ocjena 0 znači da nema zahvaćenosti paranazalnih šupljina, 1 znači da je šupljina zahvaćena djelomično a 2 u potpunosti. Ostiometalni kompleks obzirom na zahvaćenost ocjenjuje se ocjenom 2 ili 0, znači nema djelomične zahvaćenosti ostiomeatalnog kompleksa. Ocjenjuju se maksilarni, prednji etmoidni, stražnji etmoidni, sfenoidni i frontalni sinusi te osteomeatalni kompleks, posebno lijevostrano, posebno desnostrano. Ukupni rezultat može varirati od 0-24 boda (34).

Odnos između upitnika i CT testiranja analiziran je regresijskom analizom. Rezultati testova PTSP-/KRS i KRS skupina bolesnika uspoređivani su Student T testom. Za testiranje dobivenih razlika u vrijednostima kvalitativnih varijabli primijenio se  $\chi^2$  test.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1 Demografski podaci i pouzdanosti

Tablica 4. Raspodjela muških i ženskih ispitanika

|        | Frekvencije | Postotak |
|--------|-------------|----------|
| muško  | 54          | 90,0     |
| žensko | 6           | 10,0     |
| Total  | 60          | 100,0    |

U istraživanju sudjeluje 90% muških i 10 % ženskih ispitanika

Tablica 5. prosječna dob ispitanika

|     | N  | Minimum | Maksimum | Aritmetička sredina | Std. devijacija |
|-----|----|---------|----------|---------------------|-----------------|
| dob | 60 | 22      | 78       | 49,83               | 10,655          |

Prosječna dob ispitanika je 50 godina, dok je najmlađi ispitanik imao 22, a najstariji 78 godina.

Tablica 6. Odnos ispitanika naspram dijagnoze

|          | Frekvencije | Postotak |
|----------|-------------|----------|
| PTSP/KRS | 30          | 50,0     |
| KRS      | 30          | 50,0     |
| Total    | 60          | 100,0    |

Točno 50% ispitanika imalo je dijagnozu PTSP-a a 50 % dijagnozu KRS

Tablica 7. Raspodjela dijagnoza po spolu

|        |        | dijagnoza |     | ukupno |
|--------|--------|-----------|-----|--------|
|        |        | PTSP/KRS  | KRS |        |
| spol   | muško  | 27        | 27  | 54     |
|        | žensko | 3         | 3   | 6      |
| Ukupno |        | 30        | 30  | 60     |

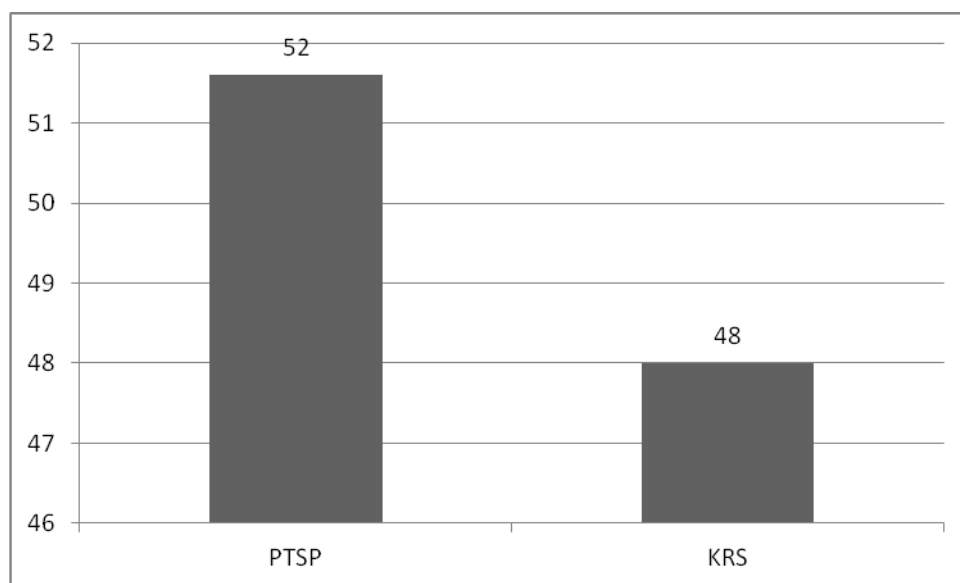
Dijagnoze su ravnomjerno raspoređene i po spolu, pri čemu jednak broj muškaraca (N=27) ima dijagnozu PTSP i KRS, te je ista situacija i kod žena (N=3)



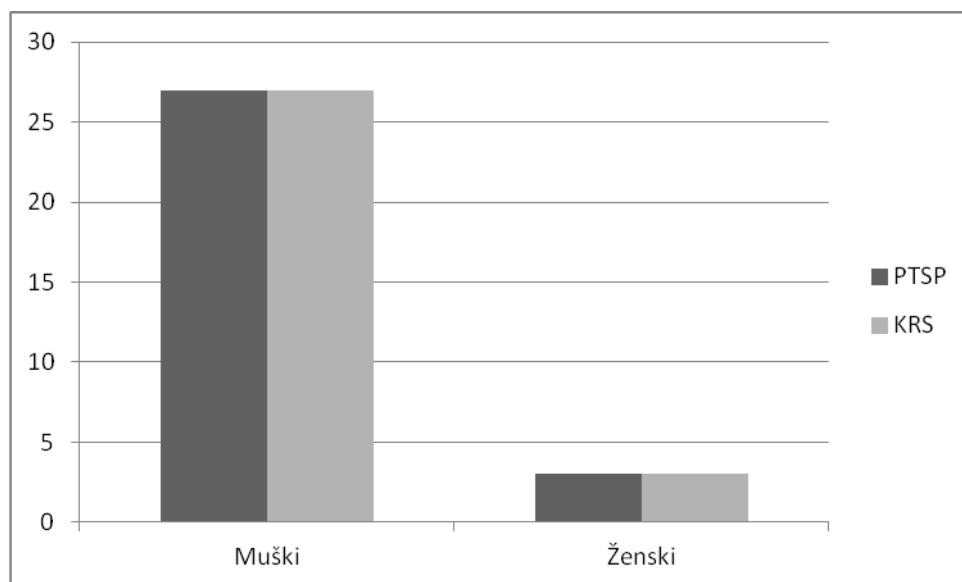
Tablica 8. razlika u dobi ispitanika

|     |          | N  | Aritmetička sredina | Std. devijacija | t     | df     | p    |
|-----|----------|----|---------------------|-----------------|-------|--------|------|
| dob | PTSP/KRS | 30 | 51,60               | 6,371           | 1,291 | 39,353 | ,204 |
|     | KRS      | 30 | 48,00               | 13,649          |       |        |      |

Rezultati t-testa na nezavisnim uzorcima pokazuju da postoji razlika u dobi ispitanika, s obzirom na dob ( $t=1,291$ ;  $p>0,05$ ). Prosječna dob ispitanika koji boluju od PTSP/KRS-a je 51,6 godina a od KRS a 48 godina.



Slika 2. grafički prikaz razlika u dobi u odnosu na dijagnoze



Slika 3. grafički prikaz raspodjela dijagnoza po spolu

Dijagnoze su ravnomjerno raspoređene i po spolu, pri čemu jednak broj muškaraca (N=27) ima dijagnozu PTSP/KRS i KRS, kao i jednak broj žena (N=3)

Pouzdanosti

Tablica 9. Pouzdanost SNOT-22

|                           | Cronbach alfa | Broj varijabli | N  | Min | Max | Arit. Sredna | Std. Dev. | Kolmogorov-Smirnov Z | P     | Koef. Asimetrije* |
|---------------------------|---------------|----------------|----|-----|-----|--------------|-----------|----------------------|-------|-------------------|
| Ukupni rezultat – SNOT 22 | 0,882         | 22             | 60 | 17  | 91  | 55,57        | 18,093    | 0,549                | 0,924 | 0,006             |

\*Koeficijent asimetrije: engl. skewness

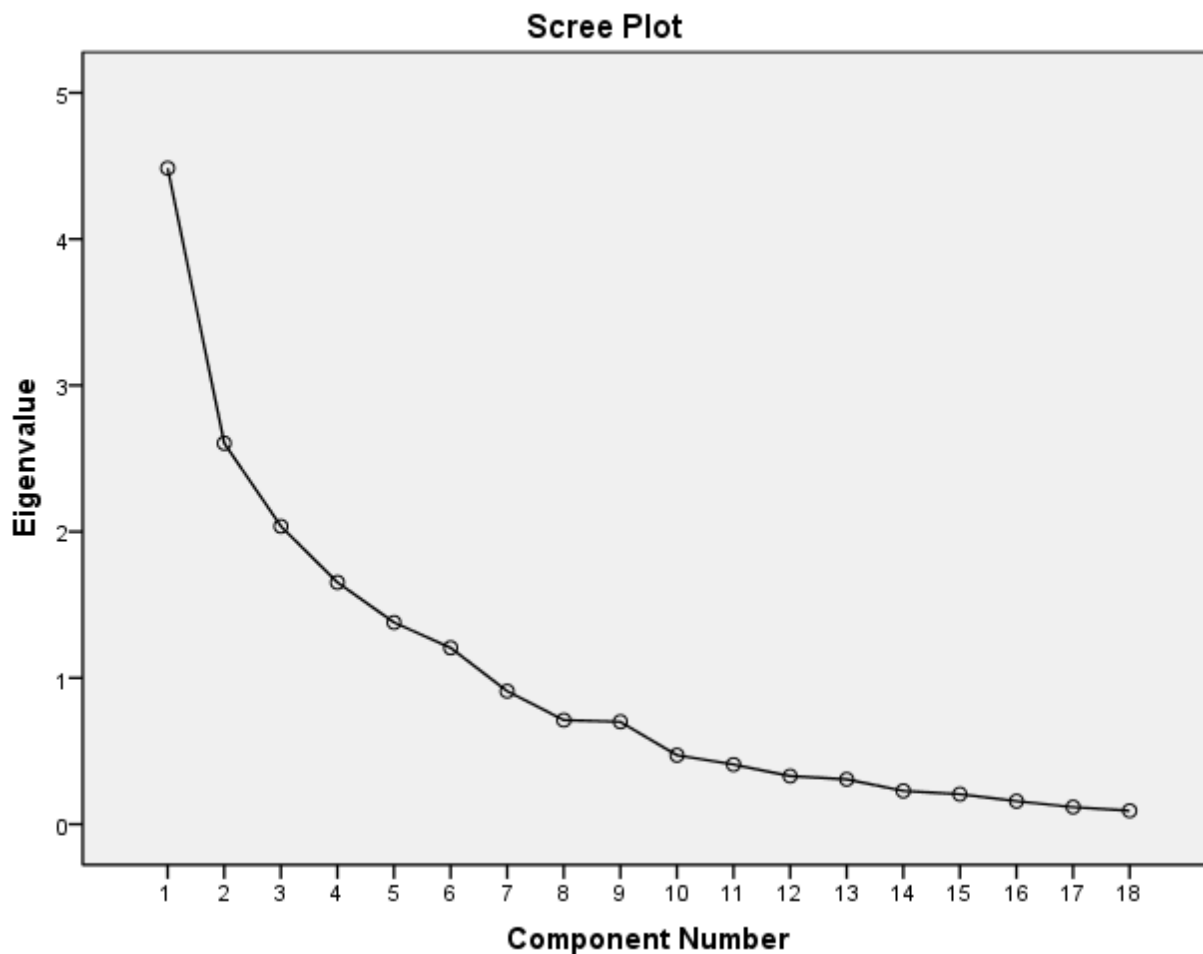
Visoka pouzdanost (Cronbach alfa =0,882) ukazuje na dobru unutarnju homogenost skale SNOT-22. Prosječna vrijednost ostvarena na ukupnom rezultatu iznosi 55,57.

Raspodjela rezultata ne odstupa od normalne distribucije (Z=0,549; p>0,05)

Tablica 10. Pouzdanost VAS

|                     | Cronbach alfa | Broj varijabli | N  | Min  | Max  | Mean | Std. Devijacija | Kolmogorov-Smirnov Z | P    | Koef. asimetrije |
|---------------------|---------------|----------------|----|------|------|------|-----------------|----------------------|------|------------------|
| Ukupni rezultat VAS | 0,728         | 18             | 60 | 0,56 | 6,00 | 2,99 | 1,136           | 0,518                | 0,95 | 0,194            |

Relativno visok koeficijent pouzdanosti ukazuje na dobru unutarnju homogenost VAS skale (Cronbach alfa=0,728). Prosječni postignuti rezultat na skali nalazi se u donjem rasponu skale i iznosi  $M=2,99$  (što bi značilo da ispitanici imaju malo tegoba). Također i variranje rezultata je vrlo malo ( $Sd=1,136$ )



Slika 4. Grafički prikaz Kolmoorov Smirnov testa faktorske analize VAS skale

Na temelju rezultata Kolmoorov Smirnov testa vidljivo je da je raspodjela rezultata normalna ( $Z=0,518$ ;  $p>0,05$ ). Plot prikaz, koji je rezultat faktorske analize i pokazuje vrlo jasne saturacije na prvoj glavnoj komponenti i dosta jasnu jednofaktorsku strukturu

Tablica 11. Pouzdanost SF-36 testa sa podljestvicama

|  | Cronbach alfa | N varijabli | N  | Minimum | Maksimum | Mean  | Std. Devijacija | Kolmogo-rov-Smirnov Z | P     | Koef. asimetrije |
|--|---------------|-------------|----|---------|----------|-------|-----------------|-----------------------|-------|------------------|
| Fizičko funkcioniranje                 | 0,877         | 10          | 60 | 5       | 100      | 64,25 | 24,561          | 0,734                 | 0,655 | -0,190           |
| Ograničenje zbog fizičkog zdravlja     | 0,932         | 4           | 60 | 0       | 100      | 31,50 | 42,399          | 2,747                 | 0,000 | 0,795            |
| Tjelesni bolovi                        | 0,894         | 2           | 60 | 0       | 100      | 59,42 | 27,065          | 1,277                 | 0,077 | 0,222            |
| Opće zdravlje                          | 0,890         | 5           | 60 | 5       | 95       | 48,58 | 26,056          | 0,998                 | 0,272 | 0,122            |
| Vitalnost                              | 0,944         | 4           | 60 | 0       | 100      | 49,67 | 27,384          | 1,397                 | 0,040 | 0,028            |
| Socijalno funkcioniranje               | 0,869         | 2           | 60 | 0       | 100      | 62,33 | 33,864          | 1,423                 | 0,035 | -0,367           |
| Ograničenje zbog emocionalnih problema | 0,927         | 3           | 60 | 0       | 100      | 30,28 | 42,324          | 2,681                 | 0,000 | 0,902            |
| Mentalno zdravlje                      | 0,942         | 5           | 60 | 0       | 100      | 56,62 | 26,585          | 1,155                 | 0,139 | -0,061           |
| Promjena zdravlja                      | /             | 1           | 60 | 0       | 100      | 42,50 | 29,936          | 1,931                 | 0,001 | -0,064           |

Koeficijenti pouzdanosti svih 7 skala su visoki te se kreću u rasponu od 0,869 do 0,944. Visoki Cronbach alfa koeficijenti ukazuju na dobru unutarnju homogenost skala.

Teorijski raspon svih skala je od 0 do 100, te je on istraživanjem ostvaren na svim skalama osim na mjeri općeg zdravlja, na kojoj se ostvareni raspon kreće od 5 do 95, te na mjeri fizičkog zdravlja gdje se raspon kreće od 5 do 100, čime je ostvaren ostvaren je teorijski maksimum ali nije i minimum.

Prosječne vrijednosti skala ukazuju na najviše postignute vrijednosti na skalama Fizičkog funkcioniranja ( $M=64,25$ ) i socijalnog funkcioniranja ( $M=62,33$ ), dok su najniže vrijednosti postignute na skalama ograničenja zbog emocionalnih problema ( $M=30,28$ ), i ograničenje zbog fizičkog zdravlja ( $M=31,50$ )

Temeljem rezultata Kolmogorov Smirnov testa, vidljivo je da raspodjela rezultata većine skala ne odstupa od normalne ( $p>0,1$ ). Odstupanja od normaliteta vidljiva su na mjerama ograničenja zbog fizičkog zdravlja ( $Z=2,747$ ;  $p<0,01$ ), te na mjeri ograničenje zbog emocionalnih problema ( $Z=2,681$ ;  $p<0,01$ ). Temeljem pokazatelja asimetričnosti (Skewness statistik) vidljivo je da su obje skale pozitivno asimetrične, odnosno većina se rezultata grupira u donjim vrijednostima skale.

Mjera promjene zdravlja ne predstavlja kompozitnu mjeru, već se rezultat temelji na rezultatu samo jedne čestice upitnika, čiji su rezultati blago negativno asimetrični.

## 4.2 Lund Mackay

Tablica 12. Prosječna vrijednost Lund Mackay CT skoriranja

|                               | N  | Minimum | Maksimum | Aritmetička sredina | Std. devijacija |
|-------------------------------|----|---------|----------|---------------------|-----------------|
| Ukupni rezultat lijeva strana | 60 | 2,00    | 12,00    | 6,7833              | 2,57163         |
| Ukupni rezultat desna strana  | 60 | 3,00    | 12,00    | 6,8167              | 2,48720         |
| Ukupni rezultat               | 60 | 7,00    | 24,00    | 13,6000             | 4,53312         |

Prosječna vrijednost postignuta na ukupnom rezultatu iznosi 13,6, dok je najmanji rezultat 7, a najveći 24.



Tablica 13. Usporedba ispitanika s KRS om i PTSP om obzirom na Lund Mackay skor

|                 | dijagnoza | N  | Aritmetička sredina | Std. devijacija | t      | df | p    |
|-----------------|-----------|----|---------------------|-----------------|--------|----|------|
| Ukupni rezultat | PTSP/KRS  | 30 | 12,6667             | 4,19633         | -1,616 | 58 | ,111 |
|                 | KRS       | 30 | 14,5333             | 4,73238         |        |    |      |

Ne postoje razlike između ispitanika s dijagnozom KRS i dijagnozom PTSP/KRS u rezultatu na Lund Mackay ( $t=-1,616$ ;  $p>0,05$ )

Tablica 14. Korelacije rezultata Lund Mackaya, SNOT 22, VAS, i skala SF-36

|                                    | Ukupni Lund Mackay rezultat |          |                |
|------------------------------------|-----------------------------|----------|----------------|
| Ukupni Lund Mackay                 | <b>r</b><br>1               | <b>p</b> | <b>N</b><br>60 |
| Ukupni SNOT                        | ,130                        | ,321     | 60             |
| VAS ukupni                         | ,077                        | ,577     | 60             |
| Fizičko funkcioniranje SF-36       | -,023                       | ,860     | 60             |
| Ispunjavanje fizičke uloge SF-36   | -,126                       | ,337     | 60             |
| Bol SF-36                          | ,250                        | ,054     | 60             |
| Cjelokupno zdravlje SF-36          | ,045                        | ,731     | 60             |
| Vitalnost SF-36                    | ,036                        | ,782     | 60             |
| Socijalno funkcioniranje SF-36     | ,113                        | ,390     | 60             |
| Ispunjenje emocionalne uloge SF-36 | ,216                        | ,098     | 60             |
| Mentalno zdravlje SF-36            | ,170                        | ,194     | 60             |

Niti jedna mjera nije značajno povezana s rezultatom na Lund Mackayu skoriranju

## 4.3 SF-36

Tablica 15. rezultati SF-36 testa svi ispitanici

|                              | N  | Minimum | Maksimum | Aritmetička sredina | Std. devijacija |
|------------------------------|----|---------|----------|---------------------|-----------------|
| Fizičko funkcioniranje       | 60 | 5,00    | 100,00   | 64,2500             | 24,56098        |
| Ispunjavanje fizičke uloge   | 60 | ,00     | 100,00   | 31,5000             | 42,39943        |
| Bol                          | 60 | ,00     | 100,00   | 59,4167             | 27,06461        |
| Cjelokupno zdravlje          | 60 | 5,00    | 95,00    | 48,5833             | 26,05554        |
| Vitalnost                    | 60 | ,00     | 100,00   | 49,6667             | 27,38406        |
| Socijalno funkcioniranje     | 60 | ,00     | 100,00   | 62,3333             | 33,86434        |
| Ispunjenje emocionalne uloge | 60 | ,00     | 133,33   | 30,8333             | 43,45864        |
| Mentalno zdravlje            | 60 | ,00     | 100,00   | 56,6167             | 26,58475        |

Tablica 16. SF-36 i odnos PTSP/KRS i KRS

|                              | Dijagnoza | Aritmetička sredina | Std. Devijacija | t       | df     | p    |
|------------------------------|-----------|---------------------|-----------------|---------|--------|------|
| Fizičko funkcioniranje       | PTSP      | 48,3333             | 18,11521        | -6,575  | 58     | ,000 |
|                              | KRS       | 80,1667             | 19,36417        |         |        |      |
| Ispunjavanje fizičke uloge   | PTSP      | 15,8333             | 30,43034        | -3,058  | 49,584 | ,004 |
|                              | KRS       | 47,1667             | 47,15498        |         |        |      |
| Bol                          | PTSP      | 41,5000             | 17,17807        | -6,829  | 53,626 | ,000 |
|                              | KRS       | 77,3333             | 23,04356        |         |        |      |
| Cjelokupno zdravlje          | PTSP      | 30,8333             | 18,98653        | -7,200  | 58     | ,000 |
|                              | KRS       | 66,3333             | 19,20548        |         |        |      |
| Vitalnost                    | PTSP      | 29,3333             | 18,60355        | -8,604  | 58     | ,000 |
|                              | KRS       | 70,0000             | 18,00383        |         |        |      |
| Socijalno funkcioniranje     | PTSP      | 39,5833             | 29,19231        | -7,014  | 58     | ,000 |
|                              | KRS       | 85,0833             | 20,25147        |         |        |      |
| Ispunjenje emocionalne uloge | PTSP      | 9,4444              | 26,05378        | -4,354  | 58     | ,000 |
|                              | KRS       | 52,2222             | 47,08624        |         |        |      |
| Mentalno zdravlje            | PTSP      | 35,3333             | 16,57862        | -10,420 | 58     | ,000 |
|                              | KRS       | 77,9000             | 15,02722        |         |        |      |

Skupine ispitanika s PTSP i KRS dijagnozom postižu statistički značajne razlike na svim mjerama upitnika SF36. S obzirom na formirane subskale, može se zaključiti da ispitanici s dijagnozom PTSP postižu statistički značajno niže rezultate na skali fizičkog funkcioniranja od ispitanika s dijagnozom KRS ( $t=-6,575$ ;  $p<0,01$ ). Također ispitanici s dijagnozom PTSP, postižu niže rezultate od ispitanika s dijagnozom KRS i na podljestvicama ispunjavanja fizičke uloge ( $t=-3,058$ ;  $p<0,01$ ), boli ( $t=-6,829$ ;  $p<0,01$ ) cjelokupnog zdravlja ( $t=-7,200$ ;  $p<0,01$ ), vitalnosti ( $t=-8,604$ ;  $p<0,01$ ), socijalnog funkcioniranja ( $t=-7,014$ ;  $p<0,01$ ), subskali ispunjena emocionalne uloge ( $t=-4,354$ ;  $p<0,01$ ) i mentalnog zdravlja ( $t=-10,420$ ;  $p<0,01$ )

## 4.4 SNOT-22

Tablica 17. SNOT rezultati, svi ispitanici

|             | N  | Minimum | Maksimum | Arit.sredina | Std. Devijacija |
|-------------|----|---------|----------|--------------|-----------------|
| Ukupni SNOT | 60 | 17,00   | 91,00    | 55,5667      | 18,09332        |

Minimalni rezultat SNOT-22 testa za sve ispitanike je 17 a maksimalni 91. Srednja vrijednost je 55,5.

Tablica 18. SNOT 22 i odnos KRS i PTSP

|             | Dijagnoza | Aritmetička sredina | Std. Devijacija | t     | df | p    |
|-------------|-----------|---------------------|-----------------|-------|----|------|
| Ukupni SNOT | PTSP/KRS  | 66,2667             | 14,85547        | 5,658 | 58 | ,000 |
|             | KRS       | 44,8667             | 14,43830        |       |    |      |

Ispitanici s dijagnozom PTSP postižu statistički značajno više rezultate na ukupnom rezultatu upitnika SNOT od ispitanika s dijagnozom KRS ( $t=5,658$ ;  $p<0,01$ ).

Tablica 19. usporedba KRS i PTSP/KRS ispitanika kroz prvih 7 pitanja SNOT 22 testa

|  |          | N  | Aritmetička sredina | Standardna devijacija | t      | df     | p           |
|--|----------|----|---------------------|-----------------------|--------|--------|-------------|
| 1. Potreba za ispuhivanjem nosa              | PTSP/KRS | 30 | 3,467               | 1,074                 | ,000   | 58     | 1,000       |
|  | KRS      | 30 | 3,467               | 1,008                 |        |        |             |
| 2. Kihanje                                   | PTSP/KRS | 30 | 2,467               | 1,224                 | ,439   | 58     | ,662        |
|  | KRS      | 30 | 2,333               | 1,124                 |        |        |             |
| 3. Curenje nosa                              | PTSP/KRS | 30 | 3,300               | 1,343                 | -1,199 | 44,341 | ,237        |
|  | KRS      | 30 | 3,633               | ,718                  |        |        |             |
| 4. Začepljenost nosa                         | PTSP/KRS | 30 | 3,467               | 1,224                 | -2,834 | 58     | <b>,006</b> |
|  | KRS      | 30 | 4,200               | ,714                  |        |        |             |
| 5 Gubitak mirisa i okusa                     | PTSP/KRS | 30 | 2,300               | 1,745                 | -2,625 | 58     | <b>,011</b> |
|  | KRS      | 30 | 3,500               | 1,796                 |        |        |             |
| 6. Kašalj                                    | PTSP/KRS | 30 | 2,167               | 1,262                 | ,808   | 58     | ,423        |
|  | KRS      | 30 | 1,900               | 1,296                 |        |        |             |
| 7. Slijevanje niz stražnju stijenku ždrijela | PTSP/KRS | 30 | 3,000               | 1,509                 | -1,292 | 58     | ,201        |
|  | KRS      | 30 | 3,467               | 1,279                 |        |        |             |

Tablica 19b. usporedba KRS i PTSP/KRS ispitanika kroz pitanja 8 - 14 SNOT -22.

|                             |          | N  | Aritmet.<br>sredina | sd    | t      | df     | p           |
|-----------------------------|----------|----|---------------------|-------|--------|--------|-------------|
| 8. Gust iscjedak iz nosa    | PTSP/KRS | 30 | 2,267               | 1,639 | -1,538 | 58     | ,129        |
|                             | KRS      | 30 | 2,833               | 1,177 |        |        |             |
| 9. Osjećaj punoće uha       | PTSP/KRS | 30 | 3,000               | 1,390 | 1,027  | 58     | ,309        |
|                             | KRS      | 30 | 2,633               | 1,377 |        |        |             |
| 10. Vrtoglavica             | PTSP/KRS | 30 | 1,900               | 1,807 | 3,069  | 49,160 | <b>,003</b> |
|                             | KRS      | 30 | ,700                | 1,149 |        |        |             |
| 11. Bol u uhu               | PTSP/KRS | 30 | 1,133               | 1,383 | 1,634  | 58     | ,108        |
|                             | KRS      | 30 | ,600                | 1,133 |        |        |             |
| 12. Bol ili pritisak u licu | PTSP/KRS | 30 | 2,867               | 1,306 | 3,768  | 58     | <b>,000</b> |
|                             | KRS      | 30 | 1,533               | 1,432 |        |        |             |
| 13. Poteškoće usnivanja     | PTSP/KRS | 30 | 3,967               | 1,450 | 6,701  | 58     | <b>,000</b> |
|                             | KRS      | 30 | 1,433               | 1,478 |        |        |             |
| 14. Buđenje noću            | PTSP/KRS | 30 | 4,033               | 1,402 | 5,307  | 58     | <b>,000</b> |
|                             | KRS      | 30 | 1,967               | 1,608 |        |        |             |



Tablica 19c. usporedba KRS i PTSP/KRS ispitanika kroz pitanja 15 - 22 SNOT- 22.

|  |          | N  | Aritm.<br>sred. | Stand. Dev. | t     | df | p           |
|--|----------|----|-----------------|-------------|-------|----|-------------|
| 15. Nedostatak dobrog sna                      | PTSP/KRS | 30 | 3,867           | 1,306       | 6,045 | 58 | <b>,000</b> |
|  | KRS      | 30 | 1,700           | 1,466       |       |    |             |
| 16. Budim se umoran/umorna                     | PTSP/KRS | 30 | 3,633           | 1,450       | 5,974 | 58 | <b>,000</b> |
|  | KRS      | 30 | 1,467           | 1,358       |       |    |             |
| 17. Umor                                       | PTSP/KRS | 30 | 3,000           | 1,509       | 3,751 | 58 | <b>,000</b> |
|  | KRS      | 30 | 1,600           | 1,380       |       |    |             |
| 18. Smanjena radna učinkovitost                | PTSP/KRS | 30 | 3,567           | ,971        | 5,482 | 58 | <b>,000</b> |
|  | KRS      | 30 | 1,933           | 1,311       |       |    |             |
| 19. Smetnje koncentracije                      | PTSP/KRS | 30 | 3,267           | 1,363       | 4,890 | 58 | <b>,000</b> |
|  | KRS      | 30 | 1,533           | 1,383       |       |    |             |
| 20. Bespomoćnost, uznemirenost, razdražljivost | PTSP/KRS | 30 | 3,667           | 1,213       | 9,047 | 58 | <b>,000</b> |
|  | KRS      | 30 | ,900            | 1,155       |       |    |             |
| 21. Tuga                                       | PTSP/KRS | 30 | 3,067           | 1,437       | 7,359 | 58 | <b>,000</b> |
|  | KRS      | 30 | ,667            | 1,061       |       |    |             |
| 22. Zbunjenost                                 | PTSP/KRS | 30 | 2,867           | 1,332       | 6,327 | 58 | <b>,000</b> |
|  | KRS      | 30 | ,867            | 1,106       |       |    |             |

Ispitanici s dijagnozom KRS iskazuju veće poteškoće s začepljenosti nosa ( $t=-2,834$ ;  $p<0,01$ ), te veći gubitak mirisa i okusa ( $t=-2,625$ ;  $p<0,05$ ).

Dok ispitanici koji imaju dijagnozu PTSP/KRS statistički se značajno razlikuju od ispitanika s dijagnozom KRS, na način da iskazuju veće poteškoće s vrtoglavicom, s boli ili pritiskom u licu. Također iskazuju veće poteškoće usnivanja, veće probleme s buđenjem noću, nedostatak dobrog sna. Ispitanici oboljeli od PTSP/KRS češće iskazuju da se bude umorni, da su umorni, veće procjene daju i na smanjenoj radnoj učinkovitosti, izraženije su smetnje koncentracije, bespomoćnost, uznemirenost, razdražljivost, tuga i zbunjenost. Sve navedene razlike utvrđene su t-testom za nezavisne uzorke te im je  $p<0,01$ .

Tablica 20. usporedba KRS i PTSP/KRS ispitanika obzirom na podjelu na dvije subskale SNOT-22 testa, pitanje od 1-12 čine skalu "Fizički simptomi", od 13-22 skalu "Emocije, umor, spavanje".

|                              | Dijagnoza | Aritmet.<br>Sred. | Stan.<br>Devijacija | t     | df | p    |
|------------------------------|-----------|-------------------|---------------------|-------|----|------|
| Fizički<br>simptomi          | PTSP/KRS  | 31,3333           | 8,42956             | ,271  | 58 | ,788 |
|                              | KRS       | 30,8000           | 6,74869             |       |    |      |
| Emocije,<br>umor<br>spavanje | PTSP/KRS  | 34,9333           | 10,88477            | 7,842 | 58 | ,000 |
|                              | KRS       | 14,0667           | 9,69157             |       |    |      |

Ispitanici s dijagnozom PTSP/KRS i KRS ne razlikuju se na rezultatu na subskali fizičkih simptoma ( $t=0,271$ ;  $p>0,05$ ), dok na subskali emocija, umora i spavanja ispitanici s dijagnozom PTSP/KRS postižu statistički značajno više rezultate od ispitanika s dijagnozom KRS ( $t=7,842$ ;  $p<0,01$ )

Tablica 21a. frekvencije odabira 5 najizraženijih simptoma, s obzirom na podijeljene subskale analiza PTSP/KRS

## Dijagnoza PTSP/KRS

|                         | Ukupne frekvencije | Ukupni postotak |
|-------------------------|--------------------|-----------------|
| Fizički simptomi        | 32                 | 27,35           |
| Emocije, umor, spavanje | 85                 | 72,65           |

Tablica 21.b frekvencije odabira 5 najizraženijih simptoma, s obzirom na podijeljene skale, dijagnoza KRS

|                         | Frekvencije | Ukupni postotak |
|-------------------------|-------------|-----------------|
| Fizički simptomi        | 70          | 84,34           |
| Emocije, umor, spavanje | 13          | 15,66           |

Pacijenti s dijagnozom PTSP/KRS obzirom na pet najizraženijih simptoma i njihovo grupiranje u skupine „Fizički simptomi“ i „Emocije umor spavanje“, odabrali su 73% simptoma iz skupine Emocije umor spavanje. Pacijenti skupine KRS odabrali su „Fizičke simptome“ u 84% slučajeva odabira simptoma.

Tablica 22. usporedba SNOT –22 testa i skoriranja po Lund Mackayu, svi ispitanici

| Ukupni Lund Mackay rezultat                    | r           | p    |
|--|-------------|------|
| 1. Potreba za ispuhivanjem nosa                | ,225        | ,084 |
| 2. Kihanje                                     | ,053        | ,687 |
| 3. Curenje nosa                                | ,198        | ,130 |
| 4. Začepljenost nosa                           | <b>,314</b> | ,015 |
| 5. Gubitak mirisa i okusa                      | <b>,454</b> | ,000 |
| 6. Kašalj                                      | ,073        | ,581 |
| 7. Slijevanje niz stražnju stijenku ždrijela   | ,251        | ,053 |
| 8. Gust iscjedak iz nosa                       | <b>,381</b> | ,003 |
| 9. Osjećaj punoće uha                          | <b>,385</b> | ,002 |
| 10. Vrtoglavica                                | ,012        | ,927 |
| 11. Bol u uhu                                  | ,224        | ,085 |
| 12. Bol ili pritisak u licu                    | -,116       | ,376 |
| 13. Poteškoće usnivanja                        | -,120       | ,360 |
| 14. Buđenje noću                               | -,021       | ,360 |
| 15. Nedostatak dobrog sna                      | ,023        | ,862 |
| 16. Budim se umoran/umorna                     | -,074       | ,577 |
| 17. Umor                                       | ,007        | ,955 |
| 18. Smanjena radna učinkovitost                | -,050       | ,702 |
| 19. Smetnje koncentracije                      | -,019       | ,883 |
| 20. Bespomoćnost, uznemorenost, razdražljivost | -,070       | ,955 |
| 21. Tuga                                       | -,146       | ,264 |
| 22. Zbunjenost                                 | -,098       | ,458 |

Od ukupno 22 varijable samo su 4 mjere statistički značajno povezane s ukupnim rezultatom na Lund Mackayu-u. Što su problemi ispitanika za začepljenošću nosa gori, to je i viši ukupni Lund Mackay rezultat ( $r=0,314$ ;  $p<0,05$ ). Također, što je gubitak mirisa i okusa veći, to je i viši rezultat ispitanika na Lund Mackayu ( $r=0,454$ ;  $p<0,01$ ). Rezultati pokazuju i da što su izraženiji problemi s gustim iscjetkom iz nosa ( $r=0,381$ ;  $p<0,01$ ) i što je osjećaj punoće uha veći ( $r=0,385$ ;  $p<0,01$ ), viši je rezultat i na Lund Mackay mjeri.

## 4.5. VAS

Tablica 23. ukupni VAS, svi ispitanici

|            | N  | Minimum | Maksimum | Aritmetička sredina | Std. devijacija |
|------------|----|---------|----------|---------------------|-----------------|
| VAS ukupni | 60 | ,56     | 6,00     | 2,9926              | 1,13600         |

Tablica 24. rezultati VAS skale, raspodjela po KRS i PTSP/KRS ispitanicima

|            | Dijagnoza | N  | Aritm. sredina | Std. Devijacija | t     | df | p    |
|------------|-----------|----|----------------|-----------------|-------|----|------|
| VAS ukupni | PTSP/KRS  | 30 | 3,1611         | 1,23464         | 1,152 | 58 | ,254 |
|            | KRS       | 30 | 2,8241         | 1,02097         |       |    |      |

Ne postoje statistički značajne razlike u ukupnom rezultatu na upitniku VAS s obzirom na dijagnozu ispitanika ( $t=1,152$ ;  $p>0,05$ )

Tablica 25. VAS skala usporedna KRS i PTSP/KRS skupine, samo pitanja o nazalnim simptomima (2, 3, 4, pitanja iz VAS upitnika)

|                                    |         | dijagnoza |     | ukupno                |
|------------------------------------|---------|-----------|-----|-----------------------|
|                                    |         | PTSP/KRS  | KRS |                       |
| Klasifikacija ozbiljnosti simptoma | blago   | 2         | 1   | 3                     |
|                                    | srednje | 17        | 10  | 27                    |
|                                    | jako    | 9         | 21  | 30                    |
| Total                              |         | 28        | 30  | 60                    |
|                                    | Value   | df        |     | Asymp. Sig. (2-sided) |
| Pearson Chi-Square                 | 7,051   | 2         |     | ,029                  |

Ispitanici s dijagnozom PTSP/KRS i KRS razlikuju se statistički značajno obzirom na nazalna pitanja u skali VAS (hi kvadrat=7,051;  $p<0,05$ ).

Najveći broj ispitanika s dijagnozom KRS nalazi se u kategoriji jako (N=20), dok je samo jedan ispitanik u kategoriji blago. Kod ispitanika s dijagnozom PTSP-a, najviše ih je u kategoriji srednje (N=17).

#### 4.6 Bol

Bol čini posebnu skupinu statističke obrade. Prvo su odvojena sva pitanja iz upitnika vezana za bol; SNOT pitanje br. 12 , VAS pitanje broj 1, 5, 7., SF-36 sf-07 i sf-08 pitanja. Nakon toga izvršena je podjela na visoku i nisku percepciju boli tako što su izdvojeni ispitanici kod kojih su rezultati u pitanjima o boli veći od medijana za ta pitanja ( medijan=20), tako su dobivene dvije skupine «visoka percepcija boli» i «niska percepcija boli».



Tablica 26. pitanja o boli iz SNOT 22, VAS i SF-36 testova, usporedba s Lund Mackay rezultatima. Ispitanika u obje skupine ima 30.

|                                    |                    | Ukupni Lund Mackay rezultat |       |
|------------------------------------|--------------------|-----------------------------|-------|
|                                    |                    | PTSP/KRS                    | KRS   |
| Bol ili pritisak u licu<br>SNOT-22 | Pearson korelacija | ,061                        | -,146 |
|                                    | Sig. (2-tailed)    | ,750                        | ,450  |
| Glavobolja VAS                     | Pearson korelacija | ,059                        | -,074 |
|                                    | Sig. (2-tailed)    | ,759                        | ,704  |
| Osjećaj punoće u<br>licu VAS       | Pearson korelacija | -,047                       | -,149 |
|                                    | Sig. (2-tailed)    | ,805                        | ,442  |
| Bol u licu VAS                     | Pearson korelacija | ,037                        | -,194 |
|                                    | Sig. (2-tailed)    | ,845                        | ,312  |
| Tjelesni bolovi<br>SF-36           | Pearson korelacija | ,205                        | ,139  |
|                                    | Sig. (2-tailed)    | ,277                        | ,472  |
| Ometanje rada zbog<br>bolova SF-36 | Pearson korelacija | ,069                        | ,114  |
|                                    | Sig. (2-tailed)    | ,718                        | ,555  |

Niti jedna mjera boli nije povezana s rezultatom u Lund Mackayu. Sve korelacije i u skupini ispitanika s dijagnozom PTSP/KRS i dijagnozom KRS imaju značajnost veću od 0.

Tablica 27. Podjela na visoku i nisku percepciju boli, izdvojeni su ispitanici kod kojih su rezultati u pitanjima o boli veći od medijana za ta pitanja ( medijan=20), tako su dobivene dvije skupine «visoka percepcija boli» i «niska percepcija boli».

|                        | PTSP/KRS    |          | KRS         |          |
|------------------------|-------------|----------|-------------|----------|
|                        | Frekvencija | Postotak | Frekvencija | Postotak |
| niska percepcija boli  | 6           | 80,0     | 24          | 20,0     |
| visoka percepcija boli | 24          | 20,0     | 6           | 80,0     |
| ukupno                 | 30          | 100,0    | 30          | 100,0    |

80 % ispitanika u PTSP/KRS skupini ima visoku percepciju boli, dok 80% ispitanika KRS skupine ima nisku percepciju boli.

Razlike s obzirom na rezultate u testovima:

Tablica 28a. Ispitanici PTSP/KRS podskupine “visoka percepcija boli” i “niska percepcija boli”, usporedba sa podljestvicama testa SF-36, SNOT-22 i VAS skale.

|                              | Bol kategorije         | Mean    | Std. Deviation | t      | df | p     |
|------------------------------|------------------------|---------|----------------|--------|----|-------|
| Fizičko funkcioniranje       | niska percepcija boli  | 48,3333 | 17,17345       | ,000   | 28 | 1,000 |
|                              | visoka percepcija boli | 48,3333 | 23,38090       |        |    |       |
| Ispunjavanje fizičke uloge   | niska percepcija boli  | 13,5417 | 28,53218       | -,820  | 28 | ,419  |
|                              | visoka percepcija boli | 25,0000 | 38,72983       |        |    |       |
| Bol                          | niska percepcija boli  | 35,7292 | 13,15623       | -4,953 | 28 | ,000  |
|                              | visoka percepcija boli | 64,5833 | 10,77226       |        |    |       |
| Cjelokupno zdravlje          | niska percepcija boli  | 27,7083 | 15,80996       | -1,880 | 28 | ,071  |
|                              | visoka percepcija boli | 43,3333 | 26,58320       |        |    |       |
| Vitalnost                    | niska percepcija boli  | 26,6667 | 18,09796       | -1,613 | 28 | ,118  |
|                              | visoka percepcija boli | 40,0000 | 18,16590       |        |    |       |
| Socijalno funkcioniranje     | niska percepcija boli  | 36,4583 | 29,00447       | -1,181 | 28 | ,248  |
|                              | visoka percepcija boli | 52,0833 | 28,95758       |        |    |       |
| Ispunjenje emocionalne uloge | niska percepcija boli  | 7,6389  | 21,83002       | -,753  | 28 | ,457  |
|                              | visoka percepcija boli | 16,6667 | 40,82483       |        |    |       |
| Mentalno zdravlje            | niska percepcija boli  | 33,8333 | 16,25789       | -,991  | 28 | ,330  |
|                              | visoka percepcija boli | 41,3333 | 18,00741       |        |    |       |

Tablica 28b. Ispitanici PTSP/KRS podskupine “visoka percepcija boli” i “niska percepcija boli”, Lund Mackay, SNOT-22 i VAS skale.

|                    | Bol kategorije         | Mean    | Std. Deviation | t      | df | p    |
|--------------------|------------------------|---------|----------------|--------|----|------|
| Ukupni Lund Mackay | niska percepcija boli  | 11,7083 | 3,66510        | -2,776 | 28 | ,010 |
|                    | visoka percepcija boli | 16,5000 | 4,27785        |        |    |      |
| Ukupni SNOT        | niska percepcija boli  | 66,4167 | 15,20274       | ,109   | 28 | ,914 |
|                    | visoka percepcija boli | 65,6667 | 14,70601       |        |    |      |
| VAS ukupni         | niska percepcija boli  | 3,0880  | 1,35469        | -,642  | 28 | ,526 |
|                    | visoka percepcija boli | 3,4537  | ,52047         |        |    |      |

Ispitanici s dijagnozom PTSP/KRS-a, razlikuju se s obzirom na visinu percepcije boli u rezultatu na SF-36, skala boli, te na ukupnom Lund Mackay rezultatu. Ispitanici s višom percepcijom boli, postižu statistički značajno više rezultate na skali boli upitnika SF-36 ( $t=-4,953$ ;  $p<0,01$ ). Ispitanici s visokom percepcijom boli postižu i više rezultate na ukupnom rezultatu na Lund Mackay ( $t=-2,776$ ;  $p<0,05$ )

Tablica 29a. ispitanici s dijagnozom KRS, podskupine “visoka percepcija boli” i “niska percepcija boli”, usporedba sa podljestvicama testa SF-36.

|                              | Bol kategorije         | Mean    | Std. Deviation | t      | df | p    |
|------------------------------|------------------------|---------|----------------|--------|----|------|
| Fizičko funkcioniranje       | niska percepcija boli  | 74,1667 | 28,35783       | -,844  | 28 | ,406 |
|                              | visoka percepcija boli | 81,6667 | 16,91839       |        |    |      |
| Ispunjavanje fizičke uloge   | niska percepcija boli  | 33,3333 | 51,63978       | -,798  | 28 | ,431 |
|                              | visoka percepcija boli | 50,6250 | 46,49246       |        |    |      |
| Bol                          | niska percepcija boli  | 46,2500 | 8,32917        | -4,989 | 28 | ,000 |
|                              | visoka percepcija boli | 85,1042 | 18,42256       |        |    |      |
| Cjelokupno zdravlje          | niska percepcija boli  | 57,5000 | 18,90767       | -1,273 | 28 | ,213 |
|                              | visoka percepcija boli | 68,5417 | 19,02396       |        |    |      |
| Vitalnost                    | niska percepcija boli  | 61,6667 | 22,06052       | -1,282 | 28 | ,211 |
|                              | visoka percepcija boli | 72,0833 | 16,74078       |        |    |      |
| Socijalno funkcioniranje     | niska percepcija boli  | 83,7500 | 26,63409       | -,177  | 28 | ,861 |
|                              | visoka percepcija boli | 85,4167 | 19,03467       |        |    |      |
| Ispunjenje emocionalne uloge | niska percepcija boli  | 52,7778 | 56,19081       | ,032   | 28 | ,975 |
|                              | visoka percepcija boli | 52,0833 | 45,92382       |        |    |      |
| Mentalno zdravlje            | niska percepcija boli  | 71,3333 | 15,88290       | -1,206 | 28 | ,238 |
|                              | visoka percepcija boli | 79,5417 | 14,69096       |        |    |      |

Tablica 29b. ispitanici s dijagnozom KRS, podskupine “visoka percepcija boli” i “niska percepcija boli”, usporedba Lund Mackay, SNOT 22 i VAS.

|                       |                           |         |          |       |    |      |
|-----------------------|---------------------------|---------|----------|-------|----|------|
| Ukupni Lund<br>Mackay | niska percepcija<br>boli  | 14,8333 | 5,81091  | ,171  | 28 | ,866 |
|                       | visoka<br>percepcija boli | 14,4583 | 4,56812  |       |    |      |
| Ukupni SNOT           | niska percepcija<br>boli  | 53,8333 | 16,12968 | 1,761 | 28 | ,089 |
|                       | visoka<br>percepcija boli | 42,6250 | 13,41904 |       |    |      |
| VAS ukupni            | niska percepcija<br>boli  | 3,3426  | 1,36328  | 1,415 | 28 | ,168 |
|                       | visoka<br>percepcija boli | 2,6944  | ,90697   |       |    |      |

Ispitanici s dijagnozom KRS, razlikuju se s obzirom na percepciju boli u ukupnom rezultatu na subskali boli upitnika SF-36. Ispitanici s visokom percepcijom boli postižu više rezultate na skali boli od ispitanika s niskom percepcijom boli ( $t=-4,989$ ;  $p<0,01$ ).

Makropatološke razlike: u KRS skupini 16 pacijenata je imalo nosnu polipozu, 14 nije, u PTSP/KRS skupini 12 pacijenata je bilo s nosnom polipozom a 18 bez nje.

## **5. RASPRAVA**

Stanice imunostava i stanice centralnog živčanog sustava dijele receptore neurotransmitera, neuropeptida i hormona. Time je omogućena komunikacija povratnom spregom između periferije organizma i CNS-a, uključujući i međudjelovanje autonomnog živčanog sustava na emocije i kognitivne funkcije. Informacije o upalnim procesima na periferiji organizma prenose se citokinima do CNS-a i pokreću reakcije koje se očituju prilagodbenim i metaboličkim promjenama. Obrnuto, psihičke i kognitivne reakcije izazivaju promjene na periferiji, koje se mogu očitovati i kao psihosomatske bolesti (148). Nos kao organ može djelovati na sve razine osjeta i svijesti čovjeka, bilo svojom vanjštinom, osjetom njuha, neuroendokrinim mehanizmima sluznice i nekim manje istraženim ili samo teoretskim djelovanjima: putem vomeronazalnog živca ili nultog kranijalnog živca (nervus terminalis) (149). Šerčer u poglavlju "Psihički faktori u otorinolaringologiji" piše: "Psihički faktori imaju veliko značenje naročito u otorinolaringologiji, jer je glava dio čovječjeg tijela koji ima dominantan položaj. Ali ne smijemo promatrati područje glave samo s estetskog stanovišta; to područje zauzima dominantan položaj i s funkcionalnog i s socijalnog stajališta". Nadalje, u poglavlju "Psihički faktori kod bolesti nosa i paranazalnih sinusa" navodi povezanost sluznice nosa, neuroendokrinog sustava i psihičkih bolesti (150). Kognitivna povezanost ogleda se u činjenici da se svaki nosni simptom, poput boli ili otežanog disanja može uplesti u psihičku bolest te povratnim spregama pogoršati i psihičku bolest i pojačati simptom koji je to pogoršanje potaknuo (93).

Prevalencija KRS-a u Europskoj Uniji je između 7% i 27% (151). Kronični rinosinuitis u Sjedinjenim Američkim Državama odgovoran je za 13 milijuna posjeta liječniku godišnje, te za dva milijuna hospitalizacija, smatra se da od njega boluje 15% stanovništva (152). Kod vojnika povratnika iz Zaljevskog rata kronični rinosinuitis bio je najčešća dijagnoza (153). PTSP je četvrta dijagnoza po učestalosti među psihijatrijskim bolestima i od njega boluje 18% muškaraca i 10% žena. Podatci su iz SAD-a, gdje su obje bolesti najbolje epidemiološki istražene, no slični su podacima iz Zapadne Europe (154). Prema podacima Vlade Republike Hrvatske milijun ljudi bilo je izravno izloženo ratnom, stresu pa se pretpostavlja da je kod izbjeglica i prognanika prevalencija PTSP-a 25-50% a među braniteljima 25-30% (62).

Incidencija PTSP-a koji nije uzrokovan ratnim zbivanjima u stalnom je porastu, još od industrijske revolucije parostroja. Ozlijede na radu, ozlijede u prometu, potom ulično i obiteljsko nasilje, kriminal, povećana zloupotreba droga povećavaju i incidenciju PTSP-a, samim time i povećan je komorbiditet PTSP-a i KRS-a (84,85).

Obje bolest, i KRS i PTSP dijagnosticiramo na temelju iskaza pacijenata. Subjektivni iskazi redovito se događaju u kontekstu društvenih interakcija između pacijenata, liječnika,



medicinskog osoblja ili istraživača što otežava standardiziranje rezultata. Prednost ispitivanja kvaliteta života u bolesti (HRQL), koja je dio cjelokupne kvalitete života (QoL), je u uvidu u stvarno stanje bolesti. Naime, testovi kvalitete života sagledavaju bolest u širem, socijalnom kontekstu. Percepcija samog pacijenta usmjerena je na njegovo stvarno stanje i percepcija tog stanja promjenljivo suodnosi s fiziološkim parametrima i dijagnostičkim nalazima, rezultirajući fenomenom da dva pacijenta s istim nalazima imaju značajno drugačije rezultate ocjene kvalitete svakodnevnog života (100,101).

Specifični testovi, poput SNOT-22 i VAS vrijedni su alati dijagnostike i praćenja učinkovitosti terapije u KRS-u, no upravo zbog mogućnosti da ih bolesti komorbiditeta, dijagnosticirane ili nedijagnosticirane, mijenjaju, pouzdanost im je umanjena.

Pacijenata s KRS-om koji ne reagiraju na uobičajenu terapiju ima oko 20%, gdje se rezistencija može tumačiti i rezistencijom kortikosteroidnih receptora. Stres je jedan od uzroka kortikosteroidne rezistencije. Glukokortikosteroidna rezistencija izražena je u roditelja djece oboljele od raka, partnera osoba oboljelih od raka i usamljenih osoba (94). Kronični stres povećava rizik od pojave atopijskih respiratornih bolesti poput alergijskog rinitisa i astme, te pogoršava tijek samih bolesti. Utjecaj stresa na KRS ispitivan je kod subpopulacije KRS pacijenata bez polipoze koji teško reagiraju na terapiju. Korelacija između MPS ljestvice koja mjeri emocionalne, okolišne i kognitivne aspekte stresa i simptoma SNOT 22 visoko je podudarna. Pacijenti s jačim postnazalnim slijevom, iscjetkom, kašljem, smetnjama spavanja, umorom i tugom imaju više rezultate u domeni stresa. Istovremeno korelacija između CT nalaza i SNOT-22 nije signifikantna (155).

Neurogena upala može biti povezana s kroničnim rinosinitisom, mada je njena uloga jasnije povezana s rinitisima. Kako polipi nisu inervirani, u njima nema metabolita neurogene upale (156). Psihoimunoneurološka ispitivanja opisuju tri modela u koje bi se mogla uklopiti reakcija PTSP-a i KRS-a; metabolizam dušikovog oksida (NO) u stresu te CGRP i tvari P u neurogenoj upali.

Metabolizam NO u stresu povećava glukokortikoidnu rezistenciju, promovira IL-6 kao glavni patološki upalni citokin na periferiji i u CNS, rezultat čega je kortikosteroidna rezistencija, bol u upaljenom području i perzistentna upala. Kod komorbiditeta KRS-a i PTSP-a to bi značilo da KRS pacijenti s izraženim stresom slabije reagiraju na terapiju i imaju izraženiju facijalnu bol. Kao promotor boli u upaljenom području maseteričnog mišića navodi se kombinacija u stresu lokalno stvorenog IL-6 s pojavom stresnog IL-6 u serumu, porijeklom iz CNS-a (97).

CGRP oslobođen u perifernim senzoričkim C vlaknima, zajedno s tvari P i neurikininom A uzrokuje vazodilataciju djelujući izravno na glatku muskulaturu krvnih žila. Neurogenom

upalom oslobođen CGRP, kao i CGRP oslobođen neuralnom lezijom Adelta i C vlakana, pokreće mehanizme senzitivacije i modulacije boli u gangliju dorzalnog korijena kralježnične moždine, trigeminalnom i vagalnom gangliju. Ovdje se oslobađa tvar P i L- glutamat u sklopu plastičnih promjena sinapsi te uzrokuje i podržava kroničnu bol i pojačanu osjetljivost na bol.

Smanjenjem koncentracije CGRP-a u stražnjem rogu produžene moždine smanjuje se i pojačana osjetljivost na bol u upalnoj i neuropatskoj boli. Dalje centralni putovi CGRP neurona idu u amigdale gdje bol dobiva asocijativnu komponentu, bitna je za procese učenja i straha. Projekcije u jezgre talamičkog trakta i inzularni kompleks potiču autonomne, motorne i emocionalne odgovore vezane za bol. Blokada CGRP receptora u navedenim područjima blokira i reakcije vezane za emotivnu nadogradnju boli (54). TRPV1 (transient receptor potential vanilloid receptor) receptori su neurona koji oslobađaju CGRP i kao takvi igraju ključnu ulogu u upalnim i neupalnim bolnim stanjima. Jednostrano izazvanom upalom i hiperalgezijom maseteričnog mišića povećava se broj TRPV1 receptora i CGRP mRNA u upaljenom području. Hiperalgija bez upale i bez povišenja koncentracije TRPV1 i CGRP mRNA javlja se i u simetričnom kontralateralnom području, ta kontralateralna bolnost može se spriječiti blokiranjem TRPV1 funkcije u hipokampusu ukazujući na ulogu hipokampalnih TRPV1 receptora u etiopatogenezi upalom uzrokovane facijalne boli i izvan upalnog područja (55). CGRP i tvar P upleteni su u patofiziologiju boli na svim razinama od periferije do centara u mozgu, te silazno ka periferiji preko silaznih inhibitornih mehanizama. Bol u kroničnom rinosinuitisu može biti uzrokovana stalnim podražajem perifernih senzoričkih živaca samoodržavajućom neurogenom upalom te modulacijom neurogene upale i neuralnog perifernog oštećenja u višim dijelovima živčanog sustava, osobito u stražnjim rogovima kralježnične moždine, amigdalama, hipotalamusu i inzularnom kompleksu. Amigdale, hipotalamus i inzularni kompleks bitni su za emotivnu strukturu boli koja uključuje i reakciju na strah i stres. Daljom obradom svjesnog u kortikalnim centrima bolni podražaj postaje u potpunosti obrađen. Centralno blokiranje CGRP-a u hipotalamusu izravno djeluje na jačinu upale na periferiji čime se zatvara krug: upala na periferiji (KRS) - emocije i kognitivne funkcije hipotalamusa i viših moždanih centara - upala na periferiji (KRS) (54).

Umor, kao simptom, ima 84% pacijenata s dijagnozom KRS u studiji od 322 ispitanika (157). Sindrom kroničnog umora podudara se u nekim simptomima s KRS-om i s PTSP-om. Četvrtina pacijenata s KRS ima sindrom kroničnog umora, dok je u općoj populaciji incidencija 2%, isto tako četvrtina pacijenata s sindromom kroničnog umora zadovoljava

kriterije za PTSP (11, 158). PTSP-u je u uzrok trauma, kod sindroma kroničnog umora uzrok je manje jasan no nađena je povezanost s neugodnim događajima, traumatičnosti u djetinjstvu i dugotrajnom zlostavljanju (92). Simptomi sindroma kroničnog umora i KRS-a su sinonazalne tegobe, bol i pritisak u licu, postnazalni slijev i slabija prohodnost nosa, s tim da su u sindromu kroničnog umora promjene paranazalnih šupljina na CT-u minimalne. Nociceptorna disfunkcija ogleda se u testu provokacije povećanjem zasićenosti hipertonične otopine: bol u sindromu kroničnog umora i akutnog rinosinutisa jača je no u zdravih ispitanika i u pacijenata s alergijskim rinitisom. Trajanje boli kod provokacije povećanjem zasićenosti hipertonične otopine jednaka je u alergijskom rinitisu, sindromu kroničnog umora i akutnom sinuitisu, no sekrecija albumina i mucina u kroničnom umoru ne povećava se statistički značajno zasićenjem što sugerira slom parasimpatičkog dijela u senzoričko parasimpatičkom luku. Također koncentracija lizozima i mucina ne pokazuje korelaciju, pa uzorak smanjene serozne sekrecije i minimalno povećane mukozne sekrecije na provokaciju postupnim povećanjem zasićenosti hipertonične otopine karakterističan je za sindrom kroničnog umora (57). Navedeni uzorak ukazuje da sinonazalni simptomi u sindromu kroničnog umora, uključujući postnazalno slijevanje i opstrukciju, ne potječu od upale, već obzirom i na sistemnu hiperalgeziju, od centralnih mehanizama, počevši od stražnjih rogova kralježnične moždine, a opstrukcija može počivati na povećanju koncentracija supstance P, uzrokovane neuralnim faktorom rasta, u C vlaknima i nekim alfa beta vlaknima, gdje se normalno taj peptid ne nalazi. Posljedica je osjet začepljenosti nosa bez stvarnih objektivnih pokazatelja opstrukcije. Fenotip sindroma kroničnog umora i KRS-a je izostanak upale i hipertrofija sluznice zbog hipertrofije žljezdanog epitela bez polipoze. Baraniuk zaključuje da zadebljanje sluznice (bez upale i polipa) spada pod kompenzatorne mehanizme nespecifične imunosti, jer je u istih bolesnika smanjena produkcija određenih imunoglobulina pa je fenotip naveden kao sindrom kroničnog umora/imunodeficijencija/KRS (12,56). Sposobnost sindroma kroničnog umora da imitira KRS dokazuje da je KRS heterogena skupina bolesti koja dijeli isti uzorak simptoma.

Dijagnoza sindroma kroničnog umora postavlja se na temelju velikih i malih kriterija. Dva su velika kriterija, prvi je neobjašnjiv prekodnevni umor koji traje šest mjeseci a ne prolazi upola na smanjenje prekodnevnih aktivnosti i produženjem odmora. Drugi veliki kriterij je odsutnost kliničkih znakova koji bi mogli opravdati umor. Devet malih kriterija je: bolovi u zglobovima, problemi s memorijom i pažnjom, difuzne glavobolje, subfebrilne temperature, bolovi u mišićima, limfadenopatija, napor praćen jakim neobjašnjivim umorom, grlobolja, nekrepljujući san (159). Simptomi alergijskog rinitisa prisutni su u 15-30% pacijenata s

sindromom kroničnog umora. Liječenje nazalnim kortikosteroidom u ovih pacijenata ne poboljšava niti sindrom umora niti nosnu opstrukciju, s tim da se predmnijevano smanjenje umora temeljilo na hipotetskom poboljšanju nosnog disanja u snu i time manjim prekodnevnim umorom. Jedini simptom koji se popravio na intranazalne kortikosteroide je prekodnevna pospanost (58). Markeri upale poput IgE, lizozima, leukocitne elastaze i eozinofilnog kationičnog proteina nisu povišeni u pacijenata sa sindromom kroničnog umora a niti u pacijenata s idiopatskim/vazomotornim rinitisom. Nekoliko je mogućih objašnjenja 1. pacijenti sa sindromom kroničnog umora i simptomima rinitisa imaju kortikosteroidnu rezistenciju, 2. simptomi rinitisa nisu upalnog porijekla kao u alergičara ili u pacijenata s cističnom fibrozom, 3. moguće je da sindrom kroničnog umora i idiopatski/vazomotorni rinitis imaju istu patofiziološku osnovu nazalnih simptoma (160, 161).

KRS ispitanici naše studije iskazuje nižu kvalitetu života u podljesticama "Ispunjenje emocionalne uloge" i "Ispunjenje tjelesne uloge" u SF-36 testu, te je moguće da je to sniženje utjecaj neotkrivenog sindroma kroničnog umora (tablica 30.).

Zbog sličnosti s PTSP-om sindrom kroničnog umora nazivaju i "mirnodopskim PTSP-om", no u sindromu kroničnog umora ne nalazi se egzaktni, jedinstveni traumatski etiološki događaj. Obje bolesti preklapaju se i s nizom simptoma koji se nazivaju "nerazjašnjeni simptomi nakon rata i terorizma". Uzroci njihovih nerazjašnjenja su mnogostruki: konfuzna terminologija koja opisuje simptome, metodološki problemi obrade podataka (napr. klasifikacija katastrofičnog događaja), uplitanje kulture i masovnih medija na formiranje medicinskog i kulturološkog stava prema samom simptomu. Obzirom na nerazjašnjenost simptoma formirali su dodatni entiteti, naziva ih se poremećajima ili sindromima, ne bolestima. Međusobno se preklapaju u simptomatologiji i epidemiologiji a zajedničko im je da se događaju nakon katastrofičnog ratnog ili terorističkog zbivanja, mada se mogu javiti i u mirnodopskoj populaciji. Pored PTSP-a i sindroma kroničnog umora tu bi spadala fibromijalgija, somatizacijski poremećaj i multipla kemijska senzitivnost. Navedeni poremećaji povezani su simptomima umora, vrtoglavice, muskuloskeletalne boli, grlobolje, poteškoćama disanja, glavoboljom, poremećajima spavanja, bolovima u prsištu, gastrointestinalnim tegobama, depresijom, tjeskobom, osjećajem otuđenosti.

Poteškoćama u kliničkom i laboratorijskom definiranju i dijagnosticiranju navedenih poremećaja pridružuje se i glad za otkrićem novih bolesti. Otežana dijagnostika otežava i terapiju, no preventivna djelovanja u smislu odabira populacije koje bi se mogla suočiti s neprimjerenim događajem i pripremama na događaj pokazala se uspješnija od djelovanja nakon događaja. Uspješno djelovanja nakon traume uključuje edukaciju i demistifikaciju

"neobjašnjivih poremećaja" i izbjegavanje uvlačenja pogođene populacije u nepotrebne terapijske i dijagnostičke postupke (59). Postoje teorije da se sprega kulture i somatskih simptoma PTSP-a ponajbolje ogleda u povijesnom razvoju kliničke slike PTSP-a. Naime, dok su psihičke tegobe PTSP-a, sadržane u današnjim klusterima simptoma, poznate i nepromijenjene od najstarije povijesti, fizički simptomi bolesti mijenjali su se kroz vremenski i kulturni kontinuum. Imena koja je PTSP imao kroz povijest ogleda i njegove somatske metamorfoze: nostalgia neurasthenia, soldier's heart, irritable heart, psychogenic rheumatism, shell shock, gas hysteria, neurocirculatory neurasthenia, non ulcer dyspepsia, effects of Agent Orange, post vietnam syndrome. Sam PTSP nastavlja i dalje, pa se smatra da se zbog straha od novih oružja, terorizma, zavjera farmaceutske industrije danas PTSP krije dijelom, ili u cijelosti i iza naziva Desert Storme Syndrome, Gulf War syndrome, fibromialgija, sindrom kroničnog umora, kemijske senzitivnosti (84,85). Navedene nove teorije imaju uporište u postfrojdističkom pojmu etnopsihijatrije uveden polovinom prošlog stoljeća. Etnopsihijatrija tumači da sama kultura ukazuje na obrasce ponašanja i odabir simptoma pojedinca kao razrješenja stresne situacije. Unatoč većem ili manjem sukobu kulture i tako formiranog ponašanja, kultura stavlja na raspolaganje "zbirku obrambenog oružja" u obliku predstrukturalnih simptoma. Kamen kušnje mentalnog zdravlja u tom slučaju nije prilagodba po sebi, već sposobnost individue da u pristupu uzastopnim ponovnim prilagodbama ne izgubi osjećaj svog vlastitog kontinuiteta u vremenu. Stoga su i kulturni mehanizmu u liječenju etnopsihijatrijskih poremećaja terapijski učinkovitiji od psihološke terapije (162).

Jedna od glavnih somatizacijskih obilježja današnjeg PTSP-a je kronična bol i to u obliku glavobolje, i moguće je da je ona produkt kulturoloških mehanizama. Glavobolja je i najčešći kronični bolni sindrom u supruge pacijenata oboljelih od PTSP-a (132). Problem komorbiditeta PTSP/KRS u našoj studiji je što su obje bolesti kronične, dijagnosticirane u kasnoj fazi (svi naši ispitanici imaju ratni PTSP) pa su slijedom prethodno opisanog najdjelotvornije terapijske opcije ne samo van djelovanja otorinolaringologa, već i psihijatra, te spadaju u domenu šireg socijalnog djelovanja.

Temeljem objektivnih parametara KRS je fenotipiziran obzirom na upalne, makropatološke, genetske i alergijske parametre no ključno je da subjektivni simptomi, koji velikim djelom počivaju na neurogenoj upali i promjenama u CNS-u, osobito promjenama u iNOS metabolizmu, metabolizmu IL-6, CGRP, tvari P, i TNF alfa, slični su simptomima PTSP-a, fibromijalgijom, sindromom kroničnog umora i multiplom kemijskom senzitivnošću i ta međusobna sličnost širi potencijalni spektar fenotipa i komorbiditeta KRS-a.

Bol nije vodeći simptom u KRS-u, i facijalna bol nije sinonim za KRS. Studija Westa i Jonesa obradila je 973 ispitanika koji su obrađeni kao otorinolaringološki pacijenti zbog simptoma rinosinuitisa i/ili facijalne boli. Praćeni su dvije godine i dva mjeseca, 679 (70%) imalo je rinosinuitis (240 alergijski rinosinuitis bez polipoze, 217 nazalnu polipozu, 67 idiopatski rinitis), a samo 119 (18%) imalo je uz rinosinuitis i facijalnu bol. Od 119 pacijenata s facijalnom boli i rinosinuitisom 76 je imalo bol povezanu sa sinonazalnom bolešću, a preostalih 43 nije reagiralo na terapiju sinonazalne bolesti, već na terapiju neuroloških bolesti, znači da je 11 % pacijenata s rinosinuitisom imalo bol koja je bila sinusogene prirode.

Od 409 pacijenata samo s facijalnom boli, 101 (25%) imao je normalnu endoskopiju nosa i uredan CT nalaz paranazalnih šupljina. U skupini s normalnom endoskopijom i CT nalazom, 35 pacijenta imalo je segmentalnu bol srednjeg lica, 30 imalo je atipičnu facijalnu bol, 16 tenzionu glavobolju, tri sindrom temporomandibularne disfunkcije i boli, jedan pacijent imao je trigeminalnu neuralgiju. Dijagnoza u ovoj skupini s facijalnom boli i normalnim rinosinusnim nalazima postavljena je u 99 pacijenata i niti jedan nije imao bol zbog rinosinuitisa.

Facijalnu bol i patološki endoskopski nalaz imalo je 175 od 409 ispitanika: 76 njih imalo je bol zbog rinosinuitisa; 24 gnojni polipozni sinusitis, 32 gnojni rinosinuitis, 14 nazalnu polipozu, 18 cjelogodišnji alergijski rinitis, a 40 nespecifične endoskopske znakove sinonazalne bolesti, poput jednostranog edema prednjeg dijela srednje nosne školjke, no bez gnoja. Preostalih 67 pacijenata iako je imalo patološki endoskopski i CT nalaz, nije reagiralo na medikamentoznu i kiruršku terapiju, već samo na neurološku terapiju, što znači da je zadebljana sluznica na CT-u kod njih bila nuznalaz (32).

Studija je dokazala da bol nije karakteristična za KRS, pogotovo u odsutnosti sinonazalnih simptoma (iscjedak, prohodnost ostiomeatalnog kompleksa, edem), ta da pacijente se facijalnom boli treba obraditi i neurološki.

Devijacija septuma i kontaktne točke tradicionalno su smatrane uzrokom boli no dokazano je da kontaktne točke nisu dobar prediktor facijalne boli. Kod razrješenja kontaktnih točaka operacijom može doći do privremenog poboljšanja simptoma, no tegobe se nakon određenog vremena vraćaju. Poboljšanje se u ovim slučajevima smatra placebo efektom ili neuroplastičnoću (163).

Kronična bol česta je u pacijenata s PTSP-om i uglavnom nije vezana za mjesto ozlijede ukoliko je ozljeda uzrokovala PTSP. Glavobolja je u 88% pacijenata s kroničnom boli i PTSP-om vodeći simptom. (87). Između 10% i 50 % pacijenata koji su se liječili od kronične boli u tercijarnim ustanovama zadovoljavaju kriterije za PTSP a pacijenti koji imaju izraženu

muskuloskletnu bol ima četiri puta veće šanse da kod traume razviju PTSP (164). Komorbiditet u PTSP-u je visok, smatra se da oko 80 % pacijenata ima još jednu psihijatrijsku dijagnozu, najčešći su depresivni poremećaji, anksiozni poremećaji, bolesti ovisnosti i somatoformni poremećaji. Komorbiditet umnogome povećava mogućnost povezivanja s drugim simptomima iz klastera simptoma i ti mnogostruki mehanizmi mogu pogoršavati bol i PTSP. Bol u PTSP u može uzrokovati nelagodu, pojačati stres, bezvoljnost i nemoć i može biti podsjetnik na traumu. PTSP pacijenti naspram boli imaju pristranost pažnje koja može voditi u amplifikaciju boli. Sve to opet može voditi u uznemirenost, pokušaj izbjegavanja same traume i svega što na nju podsjeća čime se širi uzorak mogućih uznemirujućih situacija. Tako je stvorena pozitivna povratna sprega između osjetnih, afektivnih i kognitivnih sastavnica psihogene i kronične boli, gdje bilo koja komponenta može potaknuti i održavati kroničnu bol. Tako nastaje model međusobno podržavajuće boli i PTSP- ( slika 1.) (93). Tradicionalno vjerovanje da su sinusi jedan od vodećih razloga glavobolje postavili su glavobolju, facijalnu bol i paranazalne sinuse u interesnu zonu kulture koja snažno utječe na PTSP. Naša studija je dokazala da se bol promovira kao simptom u komorbiditetu KRS-a i PTSP-a povećanim skorom Lund mackaya, čime može bitno pogoršati obje bolesti.

Bol je teško objektivizirati, stoga podaci o boli u testovima simptoma i kvalitete života imaju izrazito dijagnostičko i diferencijalno dijagnostičko značenje. Statistički značajna povezanost četiri varijable SNOT-22 i Lund Mackay testiranja nađena je u našem radu. Viši Lund Mackay rezultat statistički je značajno veći kod problema sa začepjenošću nosa, gubitkom mirisa i okusa, gustog iscjetka iz nosa i zagušenošću uha. Navedeni rezultati ocrtavaju tegobe koje izaziva polipoza jednostavnim mehaničkom popunjenošću nosa i paranazalnih šupljina. Bol kao posebno ispitivani parametar povezali smo s visokim ukupnim rezultatom u Lund Mackayju, podijelivši ispitivanu populaciju na skupinu „niske percepcije boli“ i skupinu „visoke percepcije boli“, tako da smo izdvojili ispitanike kod kojih su rezultati u pitanjima o boli veći od medijana za ta pitanja (medijan=20). Rezultati ukazuju da simptomi opstrukcije u pacijenata s visokim Lund Mackay rezultatom, vraćaju pozornost na sinonazalno područje i prekomjernim umjeravanjem pozornosti upliću se u emocionalnu interpretaciju boli. Prosječna vrijednost Lund Mackaya za sve ispitanike u našem istraživanju je 13,6 (7-24) i nema statistički značajne razlike između dvije ispitivane skupine. Vrijednosti preko 12 po Lund Mackay skoriranju smatraju se patološkima (34).

Reagiranje na bol u PTSP-u ima svoje osobitosti. Očuvani osjet za toplo i hladno ukazuje da se ne radi o senzornoj polineuropatiji (88). Očuvan "wind up" fenomen, to jest pojava da se ne

bolni podražaji ako su repetitivni frekvencijom od 0,3 Hz-a doživljavaju kao bolni, govore nam da je očuvana vremenska sumacija u neuronima drugog i trećeg reda, dakle da je neurotransmitterski sustav od periferije prema centralnom živčanom sustavu uredan. Prag boli, za razliku od sindroma kroničnog umora, u pacijenata s PTSP-om je povišen. Povišen prag za bol objašnjava se disocijacijom kao strukturalnom fragmentacijom mentalnog procesa. Disocijacija je psihološki obrambeni mehanizam pri kojem su identitet, sjećanja, ideje, osjećaji ili percepcije odvojeni od svjesne spoznaje i ne mogu se dozvati u pamet ili voljno doživjeti. Disocijativni mehanizmi povezani su s poremećajima pažnje kako u mirnom tako i u emocijama nabijenom stanju (87). Ispitivani pacijenti sindrom kroničnog umora/KRS imali su minimalne promjene paranazalnih šupljina na CT-u (57). Navedeno bi govorilo u prilog da je bolni osjet u PTSP/KRS skupini modificiran poremećajima pažnje i emocija, a ne produktima neurogene upale ili kao u sindromu kroničnog umora sistemnom preosjetljivosti na bol. Studija koja je proučavala povezanost simptoma iz klastera PTSP simptoma našla je da je orofacijalna bol povezana s uznemirenošću kao glavnim simptomom PTSP-a (90). Tako se teorijski može objasniti shema kronične boli u PTSP-u gdje bi okidač bila kronična upala paranazalnih šupljina s visokim Lund Mackay skorom (slika 1.) (93).

Ispitanici s dijagnozom KRS/PTSP-a postižu statistički značajno više rezultate u ukupnom rezultatu SNOT-22 upitnika od ispitanika s dijagnozom KRS-a. SNOT-22 pokazuje i jasnu podjelu između dviju dijagnoza; ispitanici s dijagnozom KRS-a iskazuju veće poteškoće sa začepljenosti nosa i gubitkom mirisa i okusa, dok ispitanici s dijagnozom KRS/PTSP-a pokazuju veće poteškoće s vrtoglavicom, boli ili pritiskom u licu, imaju poteškoće usnivanja, bude se noću, imaju nedostatak dobrog sna, bude se umorni, imaju smanjenu radnu učinkovitost, imaju smetnje koncentracije, uznemireni su tužni i bespomoćni. Studija koja je proučavala utjecaj depresije i anksioznosti na KRS također je našla veliki utjecaj obje bolesti na ukupan rezultat SNOT-22 testa, no i strogu podjelu utjecaja; depresija je povećala rezultat nazalnih simptoma, a anksioznost rezultate vezane za emocije, umor i spavanje (135). Naši rezultati potvrđuju rezultate navedene studije, pa PTSP kao anksiozni poremećaj djeluje na pitanja vezana za umor, emocije i san (u SNOT-22 od 12. do 22). Studija ORL klinike KBC Sestre milosrdnice ispitala je utjecaj stresa na simptome KRS- a (155). Stres je ispitan Mjerom psihološkog stresa (Measured of Perceived Stress ljestvice - MPS), inkluzijski kriterij za KRS bio je VAS rezultat jednak ili veći od 3 u dva glavna sinonazalna simptoma. Ispitanici s višim rezultatima stresa imali su i više rezultate u SNOT-22 testu. Komparirajući rezultate između alergijskih i nealergijskih pacijenata razlika u SNOT-22 testu nađena je samo u postnazalnom slijevu, koji je bio jači u alergičara. Kod ispitivanja utjecaja ispitanika s



visokim rezultatima stresa, statistički značajno lošiji rezultati nađeni su u podgrupama SNOT-22 testa: kašalj, postnazalno slijevanje, gusti iscjedak iz nosa, punoća uha, vrtoglavica, umorno buđenje, umor, smanjena produktivnost, tuga i facijalna bol. Studija je potvrdila: žene imaju lošije rezultate SNOT-22 testa od muškaraca (155). Kompariranje s našom studijom otežano je jer u našoj studiji nismo radili fenotipizaciju i endotipizaciju KRS-a, imamo manje ženskih ispitanika i nismo koristili test priređen mjerenju mentalnog zdravlja. Naši su ispitanici jasno grupirani po stresnom uzorku u SNOT –22 testu, dok bi kod Tomljenovića i suradnika raspodjela bila mješovita, anksiozno-depresivna, s tim da postoji jaka korelacija facijalne boli i depresije. U sljedećoj tablici prikazani su dostupni podaci iz triju studija koje se bave stresom, jedne studije koja je mjerila SNOT-22 u općoj populaciji i KRS pacijenata prije FESS operacije. Prema EPOS 2012 smjernicama, SNOT-22 pokazuje u zdravih dobrovoljaca vrijednost 7, preopertivno 42, te bolje rezultate u pacijenata s polipozom, unatoč lošijem CT nalazu i rezultatima endoskopije nosa (126, 127).

Tablica 29. Usporedba rezultata SNOT 22 testa opće populacije, KRS-a i psihičkih bolesti iz triju različitih studija

| <b>Prvi autor, dijagnoze ispitivane populacije (broj reference)</b> | <b>SNOT-22 ukupni rezultat</b> |
|---|--------------------------------|
| Shejbal, KRS (disertacija)  | 45                             |
| Shejbal, PTSP/KRS (disertacija)                                     | 66                             |
| Nanayakkara i sur, KRS/anxio/depres (135)                           | 35                             |
| Poetker i sur. KRS/preopertivni FESS (127)                          | 42                             |
| Poetker i sur. zdravi dobrovoljci (127)                             | 7                              |
| Tomljenović i sur. zdravi dobrovoljci (154)                         | 15,5                           |
| Tomljenović i sur. KRS i stres (154)                                | 31,8                           |

Naša studija ima podjednak rezultat SNOT- 22 u KRS skupini kao i Poetker i suradnici, što govori u prilog da ispitivana populacija zadovoljava kriterije za FESS. Naši PTSP/KRS ispitanici imaju upadljivo loš rezultat u SNOT-22 testu, lošiji i od skupine s visokim stres rezultatom kod Tomljenovića. Osnovna razlika tih dviju skupina jest da je u našoj studiji inkluzivni kriterij bila dijagnoza, a kod Tomljenovića rezultat testa koji testira stres, dakle kod

Tomljenovića su obrađivani pacijenti samo s dijagnozom kroničnog rinosinuitisa koji ne reagiraju na terapiju. Naša skupina u ovom kontekstu potvrđuje trend, gdje bi PTSP dijagnoza bila jedan od krajnjih rezultata pogoršanja stresa, i kao takva pogoršala i SNOT-22 rezultat. Upadljiva je i razlika u zdravim dobrovoljcima kod Poetkera i Tomljenovića, kod Tomljenovića se radilo o zaposlenicima Klinike na kojoj je ispitivanje izvršeno. Rezultati sugeriraju, uz komorbiditet, i utjecaj okružja i uvjeta u kojima su testiranja vršena.

Svi naši KRS/PTSP ispitanici imaju uzrok traume zbog ratnih zbivanja. Ratni, borbeni PTSP teže je bolest u smislu onesposobljavanja i refrakternosti na terapiju (165). Prevalu muškaraca kod dijagnoze ratnog PTSP-a navodi naše a i druga istraživanja (63,134,166). Proživljavanje više ratnih stresogenih situacija produžuje trajanje PTSP-a, otežava oporavak i pogoršava kliničku sliku (134). Osim ratnih događanja, uzrok borbenog PTSP-a je sudjelovanje u borbenim misijama i ozlijede koje pri tom nastaju, tako nastali borbeni PTSP najčešći je u razvijenim zemljama nepogođenim ratom, pa je za očekivati da će i u Hrvatskoj tako uzrokovani PTSP imati veliki udjel u incidenciji (167). Vremensko trajanje PTSP-a nije ograničeno niti u liječenih, niti samoizlječenjem, tako da je PTSP još prisutan kao dijagnoza u sudionika II svjetskog rata ( tada djeca) i Vijetnamskog rata (133,168). Deset godina nakon traume trećina pacijenata liječila se od PTSP-a bez obzira na dob, spol i imovinski status uključujući i status umirovljenja (63). Mirnodopski PTSP, osim nasilja, vezan je za ozlijede u slobodno vrijeme, u prometu i na radu te pri boravku u jedinicama intenzivne skrbi. Omjer muškaraca i žena podjednak je kod ovog tipa traume, a sama težina PTSP a nije vezana za ozbiljnost ozlijede, hospitalizaciju niti dužinu boravka u bolnici (130). Komorbiditet je viši u ratnom PTSP-u (80%), naspram mirnodopskog (30%) (62).

Kvaliteta života bitno je narušena u oboljelih od PTSP-a, a faktor rizika za nižu kvalitetu života u ratnom PTSP-u je doživljaj više ratnih traumi i ta je povezanost neovisna o socijalnom okružju. Kvaliteta života niža je no u pacijenata oboljelih od depresije, alkoholizma i shizofrenije. Osim sveukupnog nezadovoljstva životom, kvaliteta života niža je i obzirom na zaposlenost, financijsku situaciju, slobodno vrijeme, fizičko i mentalno zdravlje. Studija koja je proučavala kvalitetu života američkih vojnika povratnika iz Afganistana i Iraka oboljelih od PTSP-a, prosječne dobi 34 godine, našla je da je kvaliteta života lošija u 75% ispitanih, usporedba je bila s zdravom populacijom iste dobi (166). Starija životna dob, samoća, okolišni uvjeti življenja otegotni su za kvalitetu života, a sve to rezultira i povećanim troškovima liječenja u učestaliju potrebu za traženjem liječničke pomoći. Viši nivo obrazovanja povezan je s boljom prognozom i lakšim oblikom PTSP-a, boljom kvalitetom života, s tim da se ovdje ne radi o socioekonomskoj dobrobiti koju nosi obrazovanje već o

moćnosti suočavanja s bolešću (134). Slabija kvaliteta života nađena je i u mirnodopskom PTSP-u, bez obzira na vrstu ozljeđivanja, s tim da se posljedice ozljeđivanja nisu ukalkulirale u rezultate kvalitete života. Niska kvaliteta života nađena je i u ozljeđenih u dječjoj dobi (130).

Rezultati SF-36 testa u svim podljestvicama lošiji su u pacijenata s PTSP-om/KRS-om. Tablica 30. prikazuje rezultate u subskalima naše ispitivane populacije u usporedbi s uobičajenom populacijom, bolesnika s fibromialgijom i kroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Podljestvica „Tjelesno funkcioniranje“ u SF-36 testu uključuje pitanja o tjelesnoj snazi i kondiciji, dok podljestvica „Ispunjavanje tjelesne uloge“ pretpostavlja radnu aktivnost, kao međuodnos tjelesnog i psihičkog zdravlja. Podljestvicu „Vitalnost“ čine pitanja „Koliko ste se vremena u protekla četiri tjedna osjećali puni života, bili puni energije, osjećali iscrpljenim, osjećali umornim“. KOPB (Kronična opstruktivna plućna bolest) jedina je skupina bolesti iz navedene tablice koja ima lošije rezultate od PTSP/KRS ispitanika u tjelesnim rezultatima, u pitanjima koja uključuju i psihičko zdravlje skupina PTSP/KRS je lošija. Usporedba KRS iz naše studije s prosječnom populacijom pokazuje da KRS populacija iskazuje nižu kvalitetu života u podljestvicama "Ispunjenje emocionalne uloge" i "Ispunjenje tjelesne uloge". Obje podljestvice povezane su s emotivnim stanjem ispitanika, „ispunjenje tjelesne uloge“ pored fizičkog zahtjeva i mentalni napor. Četvrtina pacijenata s KRS om ima depresiju kao komorbiditet te bi taj komorbiditet mogao utjecati i na niže vrijednosti KRS skupine u te dvije podljestvice (122). KRS po drugim istraživanjima u SF-36 testu bitno narušava kvalitetu života, najveći utjecaj je u sferi socijalnog funkcioniranja gdje narušava kvalitetu života više od kroničnog srčanog zatajenja, angine pektoris ili križobolje (169). PTSP/KRS skupina u usporedbi s fibromialgijom pokazuje slične rezultate u podljestvicama „ispunjavanje tjelesne uloge“, bol i vitalnost dok je u ostalim podljestvicama PTSP/KRS skupina bitno lošija što se podudara grubim opisom iz drugih istraživanja da je PTSP „fibromialgija s psihičkim poteškoćama“ (59). Zanimljivo je da umor i tjelesni bolovi, koji su više izraženi u KRS pacijenata no u općoj populaciji, pokazuju poboljšanje nakon FESS operacije, ali najčešće bez utjecaja na cjelokupnu kliničku sliku (170).

Tablica 30. Usporedna podljestvica SF-36 testa prosječne populacije te pacijenata s dijagnozom KRS-a, PTSP-a/KRS-a, fibromialgije i KOPB-a. Podatci su uzeti iz reference 103.

| SF-36 podljestvica           | Prosječna populacija (103) | KRS Disertacija | PTSP/KRS disertacija | Fibromialgija (103) | KOPD (103) |
|------------------------------|----------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|------------|
| Tjelesno funkc.              | 70                         | 80              | 48                   | 62                  | 23         |
| Ispunjavanje tjelesne uloge  | 63                         | 47              | 30                   | 33                  | 10         |
| Bol                          | 65                         | 77              | 41                   | 39                  | 59         |
| Cjelokupno zdravlje          | 53                         | 66              | 31                   | 60                  | 35         |
| Vitalnost                    | 52                         | 70              | 29                   | 33                  | 41         |
| Društveno funkcioniranje     | 73                         | 85              | 40                   | 61                  | 53         |
| Ispunjenje emocionalne uloge | 72                         | 52              | 26                   | 54                  | 41         |
| Mentalno zdravlje            | 61                         | 77              | 35                   | 68                  | 59         |

VAS analogna ljestvica prema smjernicama EPOS-a dijeli kronični rinosinuitis na blagi (VAS 0-3), umjereni (VAS >3-7) i jaki (VAS > 7-10) rinosinuitis (103). Korelacija VAS ljestvice i kvalitete života nepouzdana je, no smatra se da VAS iznad pet znatno utječe na kvalitetu života (108). Nestandardizirani su i VAS testovi, u ovoj studiji, korištena je VAS ljestvica sa

18 pitanja koja je korištena i u nekim prijašnjim istraživanjima (171). Na slici 2. vidi se raspodjela rezultata po pitanjima, počevši od prvog prema osamnaestom. Početna pitanja vezana su uz glavobolju i sinonazalne simptome; da bi VAS ljestvica završila s pitanjima općeg zdravlja (opće zdravlje, zamaranje, povišena temperatura, mučnina, povraćanje, proljevasta stolica). VAS ljestvica korištena je da bi se odredili trenutačni simptomi. Kod korištenja ljestvice sa 18 pitanja nema statistički značajne razlike između ispitanih skupina, no kada se izdvoje samo „nazalna pitanja“ (začepljenost nosa, curenje nosa, slijevanje iz nosa u grlo) tada se ispitane skupina značajno razlikuju, većina PTSP/KRS ispitanika nalazi se u skupini srednje, dok se najviše KRS ispitanika nalazi u skupini jako.

Obje bolesti, i KRS i PTSP, dijagnosticiraju se na temelju iskaza pacijenata, i kod komorbiditeta te dvije bolesti i SNOT-22 i SF-36 pokazuju znatno lošije rezultate. Mjerenjem VAS ljestvicom, ukoliko se koriste samo nazalni simptomi, KRS pokazuje lošije rezultate. Rezultati SNOT- 22 testa lošiji su nego u kandidata za FESS, stoga je u pacijenata s komorbiditetom KRS-a i PTSP-a potrebno pažljivo razmotriti terapijske i dijagnostičke opcije. Ukoliko u pacijenata postoji stresom izazvana glukokortikoidna rezistencija, tada su pacijenti izloženi riziku nepotrebnih dijagnostičkih i terapijskih procedura, obrnuto kod KRS pacijenata koji ne reagiraju na terapiju, potrebno je revidirati dijagnozu i jedna od mogućih bolesti komorbiditeta je i PTSP. Sama bol u PTSP/KRS skupini dio je emotivne komponente cjelokupnog obrasca kronične psihogene boli, gdje je bol izazvana skretanjem emotivne pozornosti na sinonazalno područje opstruirano polipozom ili zadebljanom sluznicom (visok Lund Mackay rezultat). Time se PTSP razlikuje od sindroma kroničnog umora kod kojeg postoji osjećaj opstrukcije nosa bez stvarnih objektivnih pokazatelja opstrukcije (12,56,57). CT mjeri drugačije aspekte KRS-a kao bolesti za razliku od testova kvalitete života. Stoga CT sam po sebi ne može biti indikacija za FESS. Osim što skoriranje zasjenjenja CT snimke slabo kolerira s subjektivnim simptomima nije nađena niti koleracija anatomske lokalizacije facijalne boli (172). Naši rezultati sugeriraju dobrobit operacije PTSP/KRS pacijenata s visokim rezultatima na pitanjima o boli, u kojih je Lund Mackay visok jer bi im ponovno omogućena nosna prohodnost mogla smanjiti bol. Naglasak je na operativnoj terapiji, jer ukoliko postoji stresom inducirana kortikosteroidna rezistencija, liječenje kortikosteroidima ne bi donijelo dobrobit.

Studija koja je proučavala liječenje KRS-a u trajanju minimum četiri tjedna definirala je zatajenje terapije kao perzistiranje ili povratak simptoma ili potrebu za kirurškim liječenjem bolesti. Terapijske opcije bile su oralni antibiotici, oralni kortikosteroidi, nazalni kortikosteroidi te naizmjenično ukapavanje u nos dekonjestiva i fiziološke otopine. Terapija

je zakazala u 18% pacijenata a 31% je trebalo kirurški zahvat. Uloga stresa u tih pacijenata može se samo pretpostaviti, pogotovo obzirom na naše rezultate, jer najizraženiji prediktor zatajenja terapije bio je pritisak u licu ili bol (173). Učinak rinosinusne kirurgije na poboljšanje specifičnih simptoma i opće kvalitete života (mjereno specifičnim i generičkim testovima kvalitete života) promovira opstrukciju kao simptom čije razrješenje najviše doprinosi poboljšanju kvalitete života, također dobrobit operacije je veća kod KRS sa polipozom što je i logično obzirom na mehaničku opstrukciju nosa polipima. Glavobolja je također simptom za koji se navodi poboljšanje (174,175). Topički kortikosteroidi u terapiji KRS bez polipoze donose poboljšanje i dobru kontrolu simptoma u većine od 590 pacijenata u deset studija. Veću dobrobit od liječenja u odnosu na sinonazalne simptome imali su pacijenti kojima je terapija aplicirana endosinusalno, nije bilo razlike u kvaliteti života i nuspojavama među grupama obzirom na način aplikacije kortikosteroida (176). Liječenje KRS-a specifično za fenotip sugerirano je za alergijske pacijente, posebno za aspirinsku senzitivnost, potom gastroezofagealni refluks, no naglašava se i potreba revidiranja dijagnoze i mogućnost da druge bolesti oponašaju KRS (177).

Naše ispitivanje potvrđuje rezultate dosadašnjih ispitivanja koja su pokazala obrazac stresa i anksioznosti u SNOT-22 testu; povećani su rezultati nesinonazalnih simptoma; umora, emocija i spavanja. Depresija ima drugačiji uzorak jer pogoršava sinonazalne simptome. Nameće se zaključak da SNOT-22 u dvojbjenim dijagnostičkim slučajevima treba sagledavati kroz dvije podljestvice, dok SF-36 također može biti od pomoći, u njemu su pogoršani rezultati podljestvica boli i podljestvica koje uz tjelesne zahtjeve zahtijevaju i mentalni angažman. Pomoću testova kvalitete života može se dijagnosticirati komorbiditet KRS i PTSP jer pacijenti s komorbiditetom pokazuju znatno lošije rezultate na podljestvici emocija spavanje i umora u SNOT-22 testu, iskazuju jaču bol na pitanjima o boli u sva tri upotrebljena testa a na VAS ljestvici nazalnih simptoma pokazuju bolji rezultat.

Podjela SNOT na dvije ili više podljestvica, bilo u kliničke, bilo u istraživačke svrhe, sugerirana je i ranije. Osim na dvije subskale, kako smo mi podijelili test, postoji i podjela na četiri skale. SNOT-20 test prethodio je SNOT-22 testu u kojem su dodana dva rinološka pitanja: otežano disanje na nos i osjet njuha i okusa. Time SNOT-22 test pokriva široko područje rinoloških, emocionalnih i fizičkih problema (107).

Dva su glavna mehanizma međudjelovanja KRS i PTSP-a: svaki neugodni simptom jedne ili druge bolesti zbog međudjelovanja povratnim spregama mehanizmom anksiozne senzitivnosti dovodi do pogoršanja stanja, nadalje, stres kortikosteroidnom rezistencijom otežava liječenje KRS-a. Sličan obrazac simptoma sa komorbiditetom PTSP-a i KRS-a pokazuju i sindrom

kroničnog umora, fibromialgija i multipla kemijska senzitivnost koje ujedno čine i potencijalne nove fenotipove KRS-a (59,136,178,179).

Definiranje ozbiljnosti simptoma važno je za izbor terapije i za evaluaciju uspješnosti terapijskih postupaka. Prednost SF-36 testa je što može uspoređivati kvalitetu života između više bolesti, no izvrstan je dijagnostički instrument za mjerenje efikasnosti terapije u KRS –u (169). SNOT-22 test specifičan je test koji izvrsno obuhvaća nosne simptome i cjelokupno zdravlje, no zbog svoje dužine oduzima dosta vremena. Nasuprot njemu, VAS skala nazalnih simptoma je jednostavan instrument kojim se brzo može odrediti ozbiljnost bolesti pa je ozbiljnost kroničnog rinosinuitisa izvedena upravo trodiobom VAS skale, a rezultat veći od 5 ozbiljno narušava kvalitetu života (180). Utjecaj KRS-a i PTSP-a na kvalitetu života je velik, no za razliku od PTSP-a i akutnog rinosinuitisa, radovi koji ispituju utjecaj na kvalitetu života obitelji oboljelih od KRS ne postoje (181). Testovi subjektivnih simptoma i sastavnica kvalitete života obrću paradigmu moderne medicine u čijem je svijetu tehnološki napredak dijagnostike i njegova upotreba imperativ. Dijagnostika testovima kvalitete života i simptoma povratak je arhaičnom načinu ne samo dijagnostike već i shvaćanja dobrobiti liječenja. Arhaično pri tom ne koristimo u negativnom kontekstu jer nas vraća temeljnim Hipokratovim načelima shvaćanja zdravlja individue. Upitnicima se instrumentalizira anamnezu i u žižu stavlja stvarne bolesnikove tegobe u kontekst cjelokupnog socijalnog doživljaja. Testovi subjektivnih simptoma i sastavnica kvalitete života pomažu u dijagnostici i praćenju bolesti kao jednostavan, jeftin i učinkovit dijagnostički instrument.

## **6. ZAKLJUČCI**



Na temelju rezultata ovog istraživanja mogu se izvesti slijedeći zaključci.

Bolesnici s kroničnim rinosinitisom i posttraumatskim stresnim poremećajem imaju značajno nižu kvalitetu života, mjereno SF-36 testom, od bolesnika s kroničnim rinosinitisom.

Podjela SNOT-22 testa na dvije podljestvice ima dijagnostičku vrijednost u razlikovanju kroničnog rinosinitisa i komorbiditeta kroničnog rinosinitisa i posttraumatskog stresnog poremećaja jer bolesnici s kroničnim rinosinitisom i posttraumatskim stresnim poremećajem postižu značajno lošije rezultate u SNOT-22 testu; pri tom postoji jasna podjela: ispitanici s dijagnozom KRS-a/PTSP-a i KRS-a ne razlikuju se u rezultatu na podljestvici tjelesnih simptoma, dok na podljestvici emocija, umora i spavanja ispitanici s dijagnozom KRS-a/PTSP-a postižu statistički značajno više rezultate od ispitanika s dijagnozom KRS-a.

Opstrukcija paranazalnih sinusa i nosnih šupljina povezana je s jačom boli u bolesnika s KRS-om/PTSP-om jer ispitanici s dijagnozom KRS-a/PTSP-a s visokom percepcijom boli, postižu i više rezultate na ukupnom rezultatu na Lund Mackay testiranju. Time bi zbog moguće kortikosteroidne rezistencije izazvane stresom kirurško rješavanje nosne opstrukcije bila terapija izbora u ovoj skupini bolesnika.

Ako se u dijagnostici i određivanju težine bolesti koristi VAS ljestvica koja uz sinonazalne tegobe ima i pitanja općeg zdravlja i simptoma, tada nema statistički značajne razlike između KRS i PTSP/KRS bolesnika. Ukoliko se koristi VAS ljestvica samo s nazalnim simptomima tada se skupine statistički značajno razlikuju, KRS bolesnici svrstavaju se većinom u teži oblik bolesti, a PTSP/KRS u srednje težak oblik bolesti.

Na temelju VAS ljestvice, SNOT-22 testa i SF-36 testiranja, može se preciznije odrediti terapijska opcija u pacijenata s lošim rezultatima jer su PTSP/KRS pacijenti izloženi riziku nepotrebnih dijagnostičkih i terapijskih procedura usmjerenih samo na liječenje KRS-a. Obrnuto, kod KRS pacijenata koji ne reaguju na terapiju, potrebno je revidirati dijagnozu i jedna od mogućih bolesti komorbiditeta je i PTSP.

## **7. LITERATURA**

1. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *Ann Fam Med* 2009 Jul-Aug;7(4):357-63.
2. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EP3OS 2007: European Position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. A Summary for Otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2007 Jun;45(2):97-101.
3. Tomassen P, Van Zele T, Zhang N, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Gevaert P, Bachert C. Pathophysiology of Chronic Rhinosinusitis. *Proc Am Thorac Soc* 2011 Mar;8(1):115-20.
4. Vagić D. Odnos upalne stanične infiltracije o biljega aktivacije upalnih stanica u bolesnika s kroničnim čeljusnim rinosinitisom (Disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet; 2008, str. 73-79.
5. Banerji A, Piccirillo JF, Thawley SE, Levitt RG, Schechtman KB, Kamper MA, Hamilos DL. Chronic Rhinosinusitis Patients with Polyps or Polypoid Mucosa Have a Greater Burden of Illness. *Am J Rhinol* 2007 Jan-Feb;21(1):19-26.
6. Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, Gevaert P, Holtappels G, De Ruyck N, Cuvelier C, Van Cauwenberge P, Bachert C. TGF-Beta Signaling and Collagen Deposition in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Aug;124(2):253-9, 259.e1-2.
7. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal Polyposis: From Cytokines to Growth. *Am J Rhinol* 2000 Sep-Oct;14(5):279-90.
8. Claeys S, Van Hoecke H, Holtappels G, Gevaert P, De Belder T, Verhasselt B, Van Cauwenberge P, Bachert C. Nasal Polyps in Patients with and Without Cystic Fibrosis: A Differentiation by Innate Markers and Inflammatory Mediators. *Clin Exp Allergy* 2005 Apr;35(4):467-72.
9. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, van Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus Aureus Colonization and IgE Antibody Formation to Enterotoxins Is Increased in Nasal Polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Oct;114(4):981-3.
10. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, Cuvelier C, Cauwenberge P, Bachert C. Organization of Secondary Lymphoid Tissue and Local IgE Formation to Staphylococcus Aureus Enterotoxins in Nasal Polyp Tissue. *Allergy* 2005 Jan;60(1):71-9.
11. Malekzadeh S, Hamburger MD, Whelan PJ, Biedlingmaier JF, Baraniuk JN. Density of Middle Turbinate Subepithelial Mucous Glands in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Sep;127(3):190-5.
12. Baraniuk JN, Maibach H. Pathophysiological Classification of Chronic Rhinosinusitis.

Respir Res 2005 Dec;19;6:149.

13. Gungor A, Barody FM, Naclerio RM, White SR, Corey JP. Decreased Neuropeptide Release May Play a Role in the Pathogenesis of Nasal Polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 Nov;121(5):585-90.

14. Juras Z. Principi i kriteriji primjene individualnih slušnih aparata kod starijih nagluhih osoba. (Disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 1977, str. 1-15.

15. Šercer A. Otorinolaringologija I. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1966:233.

16. Baraniuk JN, Marck SJ. New Concepts of Neural Regulation in Human Nasal Mucosa. *Acta Clin Croat* 2009 Mar;48:65-73.

17. Maves MD. Surgical Anatomy of the Head and Neck. U: Bailey BJ, Johnson JT, ur. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006, str. 7-8.

18. Šercer A. Otorinolaringologija I. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1966, str. 201.

19. Ballenger JJ. Anatomy of the Nose and Paranasal Sinuses. U: Ballenger JJ, Snow JB, ur. *Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery*. 15. izd. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996, str. 8.

20. Lundberg JO, Weitzberg E, Rinder J, Rudehill A, Jansson O, Wiklund NP, Lundberg JM, Alving K. Calcium-Independent and Steroid-resistant Nitric Oxide Synthase Activity in Human Paranasal Sinus Mucosa. *Eur Respir J* 1996 Jul;9(7):1344-7.

21. Lundberg JO. Nitric Oxide and the Paranasal Sinuses *Anat Rec (Hoboken)*. 2008 Nov;291(11):1479-84.

22. Finkel AJ. Headache and Facial Pain. U: Bailey BJ, Johnson JT, ur. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006, str. 247-8.

23. Sessle BJ. Acute and Chronic Craniofacial Pain: Brainstem Mechanisms of Nociceptive Transmissions and Neuroplasticity, and their Clinical Correlates. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11(1):57-91.

24. Saunders C, Li WY, Patel TD, Munday JA, Silver WL. Dissecting the Role of TRPV1 in Detecting Multiple Trigeminal Irritants in Three Behavioral Assays for Sensory Irritation. *F1000Research* 2013; 2:74

25. Meng J, Ovsepian SV, Wang J, Pickering M, Sasse A, Aoki K, Lawrence GW, Dolly JO. Activation of TRPV1 Mediates Calcitonin Gene-Related Peptide Release, which Excites Trigeminal Sensory Neurons and is Attenuated by a Retargeted Botulinum Toxin with Anti-

- Nociceptive Potential. *J Neurosci* 2009 Apr 15;29(15):4981-92.
26. Fahy C, Jones NS. Nasal Polyposis and Facial Pain. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 2001 Dec;26(6):510-3.
27. Jones NS, Cooney TR. Facial Pain and Sinonasal Surgery. *Rhinology* 2003 Dec;41(4):193-200.
28. Kalogjera L. Glavobolje u otorinolaringologiji. *Medix* 2005 Jun;59:97-101.
29. Cady RK, Schreiber CP. Sinus Problems as a Cause of Headache Refractoriness and Migraine Chronification. *Current Pain and Headache Reports* 2009 Aug;13(4):319-25.
30. Clifton NJ, Jones NS. Prevalence of Facial Pain in 108 Consecutive Patients with Paranasal Mucopurulent Discharge at Endoscopy. *J Laryngol Otol* 2007 Apr;121(4):345-8.
31. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps (EPOS) 2012. *Rhinology*. 2012; Suppl. 23:95.
32. West B, Jones NS. Endoscopy-Negative, Computed Tomography-Negative Facial Pain in a Nasal Clinic. *Laryngoscope* 2001 Apr;111:581-6.
33. Grgić MV. Prediktori učinkovitosti kirurškog liječenja polipoznog sinuitisa (Disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet; 2009, str. 30-56.
34. Bhattacharyya N. A Comparison of Symptom Scores and Radiographic Staging Systems in Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005 Mar-Apr;19(2):175-9.
35. Chester AC, Sindwani R. Symptom Outcomes in Endoscopic Sinus Surgery: A Systematic Review of Measurement Methods. *Laryngoscope* 2007 Dec;117(12):2239-43.
36. Shields G, Seikaly H, LeBoeuf M, Guinto F, LeBoeuf H, Pincus T, Calhoun K. Correlation Between Facial Pain or Headache and Computed Tomography in Rhinosinusitis in Canadian and U.S. subjects. *Laryngoscope* 2003 Jun;113(6):943-5.
37. Mravak-Stipetić M. Diferencijalna dijagnostika boli u bolestima oralne sluznice. U: Valentić Peruzović M, Jerolimov V, ur. Temporomandibularni poremećaji-multidisciplinarni pristup. Zagreb: Stomatološki fakultet sveučilišta u Zagrebu i Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2007, str. 41-50.
38. Bach-Royecki L. Antinociceptivno djelovanje botulinum toksina A (Disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet; 2006 str. 5-16.
39. Eide PK, Rabben T. Trigeminal Neuropathic Pain: Pathophysiological Mechanisms Examined by Quantitative Assessment of Abnormal Pain and Sensory Perception. *Neurosurgery* 1998 Nov;43(5):1103-10.
40. Baudoin T, Kalogjera L, Ries M, Zurak K. Građa i inervacija respiratorne sluznice nosa. *Symp. Otorhinolaryngol* 1996;31:53-62.

41. Pfaaf O, Raap U, Holz M, Horman K, Klimek L. Pathophysiology of Itching and Sneezing in Allergic Rhinitis. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(3-4935-40.
42. Mostafa GA. Neurogenic Inflammation and Allergy. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol* 2009; 7(2):45-58.
43. Veronesi B, Oortgiesen M. The TRPV1 Receptor: Target of Toxicants and Therapeutics. *Toxicological Sciences*. 2006;89(1):1-3.
44. Hoyle GW, Graham RM, Finkelstein JB, Nguyen KP, Gozal D, Friedman M. Hyperinnervation of the Airways in Transgenic Mice Overexpressing Nerve Growth Factor. *Am J Respr Cell Mol Biol* 1998;18: 149-57.
45. Levi-Montalcini R. The Nerve Growth Factor 35 Years Later. *Science* 1987;237: 1154-62.
46. Lacroix JS, Landis BN. Neurogenic Inflammation of Upper Airway Mucosa, *Rhinology* 2008; 46:163-165.
47. Pokrajac N. Više funkcije živčanog sustava. Zagreb. Medicinski fakultet Zagreb; 1986. Str. 52-55.
48. Costigan M, Scholtz J, Woolf CJ. Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Ann Rev Neurosci* 2009; 32:1-32
49. Sarin S, Undem B, Sanico A, Togias A. The Role of the Nervous System in Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; Nov;118(5):999-1016.
50. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: Aetiology, Symptoms, Mechanisms, and Management. *Lancet* 1999 Jun 5;353(9168):1959-64.
51. Gungor A, Baroody FM, Naclerio RM, White SR, Corey JP. Decreased Neuropeptide Release May Play a Role in the Pathogenesis of Nasal Polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 Nov;121(5):585-90.
52. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G. The Diagnostic Criteria for Small Fibre Neuropathy: From Symptoms to Neuropathology. *Brain* 2008 Jul;131:1912-25.
53. Watkins LR, Hutchinson MR, Milligan ED, Maier SF. "Listening" and "talking" to Neurons: Implications of Immune Activation for Pain Control and Increasing the efficacy of Opioids. *Brain Res Rev* 2007 Nov;56(1):148-69.
54. Benarroch EE. CGRP: Sensory Neuropeptide with Multiple Neurologic Implications. *Neurology* 2011 Jul 19;77(3):281-7.
55. Simonić-Kocijan S. Povezanost temporomandibularnih poremećaja i orofacijalne boli s promjenama u ekspresiji TRPV1 ionskih kanala. U: Orofacijalna bol i temporomandibularni poremećaji : zbornik radova s V. znanstvenog skupa o temporomandibularnim poremećajima

- održanog 17. veljače 2012. u Zagrebu u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti. Zagreb : Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Razred za medicinske znanosti, 2012. str. 63-76.
56. Naranch K, Park YJ, Repka-Ramirez MS, Velarde A, Clauw D, Baraniuk JN. A Tender Sinus Does Not Always Mean Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Nov;127(5):387-97.
57. Baraniuk JN, Petrie KN, Le U, Tai CF, Park YJ, Yuta A, Ali M, Vandebussche CJ, Nelson B. Neuropathology in Rhinosinusitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Jan 1;171(1):5-11.
58. Sujani S, Kakumanu SS, Mende CN, Lehman EB, Hughes K, Craig TJ. Effect of Topical Nasal Corticosteroids on Patients with Chronic Fatigue Syndrome and Rhinitis. *J Am Osteopath Assoc* 2003 Sep;103(9):423-7.
59. Clauw DJ, Engel CC Jr, Aronowitz R, Jones E, Kippen HM, Kroenke K, Ratzan S, Sharpe M, Wessely S. Unexplained Symptoms After Terrorism and War: an Expert Consensus Statement. *J Occup Environ Med* 2003 Oct;45(10):1040-8.
60. Sabioncello A. Imunoreaktivnost u osoba izloženih akutnom i kroničnom stresu. U: Boranić M (ur.): *Psihoneuroimunologija: povezanost imunskog sustava s živčanim i endorinim sustavom*, Zagreb: Školska knjiga; 2008. Str.79-99.
61. Posttraumatski stresni poremećaj. U: Ivančević Ž, Ur. hrvatskog izdanja. *MSD priručnik dijagnostike i terapije: The Merck Manual*. 2. Hrv. Izd. Split: Placebo; 2010, str. 1678.
62. Kozarić-Kovačić D, Kovačić Z, Rukavina L. Posttraumatski stresni poremećaj. *Medix* 2007;71:102-106.
63. Arbanas G. Patients with Combat-Related and War-Related Posttraumatic Stress Disorder 10 Years After Diagnosis. *Croat Med J* 2010;51:209-14.
64. Pivac N, Kovačić Kozarić D, Deželjin M, Mustapić M, Muck-Šeler D. Neurobiologija posttraumatskog stresnog poremećaja. U: Kozarić-Kovačić D, Marinić I, Perajica T, ur. *Zbornik radova simpozija Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju poremećaja uzrokovanih stresom*. Rabac: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2006, str. 23.
65. Felmingham K, Williams LM, Whitford TJ, Falconer E, Kemp AH, Peduto A, Bryant RA. Duration of Posttraumatic Stress Disorder Predicts Hippocampal Grey Matter Loss. *Neuroreport* 2009 Oct 28;20(16):1402-6.
66. Kroes MC, Rugg MD, Whalley MG, Brewin CR. Structural Brain Abnormalities Common to Posttraumatic Stress Disorder and Depression. *J Psychiatry Neurosci* 2011 Jul;36(4):256-65.
67. Medina JJ. Neurobiology of PTSD- part I. *Psychiatric Times* 2008 Jan;8:29-33.
68. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder. *CNS Spectr*. 2009

Jan;14(1 Suppl 1):13-24.

69. Baker DG, West SA, Nicholson WE, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, Bruce AB, Orth DN, Geraciotti TD Jr. Serial CSF Corticotropin-Releasing Hormone Levels and Adrenocortical Activity in Combat Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. *Am J Psychiatry* 1999 Apr;156(4):585-8.
70. Strawn JR, Geraciotti TD Jr. Noradrenergic Dysfunction and the Psychopharmacology of Posttraumatic Stress Disorder. *Depress Anxiety* 2008;25(3):260-71.
71. Rinne-Albers MA, van der Wee NJ, Lamers-Winkelmann F, Vermeiren RR. Neuroimaging in Children, Adolescents and Young Adults with Psychological Trauma. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013 Dec;22(12):745-55.
72. Gold AL, Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, Metzger LJ, Dougherty DD, Alpert NM, Fischman AJ, Pitman RK. Decreased Regional Cerebral Blood Flow in Medial Prefrontal Cortex During Trauma-Unrelated Stressful Imagery in Vietnam Veterans With Post-Traumatic Stress Disorder. *Psychol Med* 2011 Dec;41(12):2563-72.
73. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, Medial Prefrontal Cortex, and Hippocampal Function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci* 2006 Jul;1071:67-79.
74. Armony JL, Corbo V, Clément MH, Brunet A. Amygdala Response in Patients With Acute PTSD to Masked and Unmasked Emotional Facial Expressions. *Am J Psychiatry* 2005 Oct;162(10):1961-3.
75. Schmahl C, Berne K, Krause A, Kleindienst N, Valerius G, Vermetten E, Bohus M. Hippocampus and Amygdala Volumes in Patients with Borderline Personality Disorder With or Without Posttraumatic Stress Disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009 Jul;34(4):289-95.
76. Jakovljević M. Biološki aspekti posttraumatskog stresnog poremećaja. U: Gregurek R, Klain E, ur. Posttraumatski stresni poremećaj, hrvatska iskustva. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.
77. Hovhannisyan LP, Mkrtychyan GM, Sukiasian SH, Boyajyan AS. Alterations in the Complement Cascade in Post-Traumatic Stress Disorder. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010 Feb 21;6(1):3.
78. Miller RJ, Sutherland AG, Hutchison JD, Alexander DA. C-Reactive Protein and Interleukin- 6 Receptor in Post-Traumatic Stress Disorder: A Pilot Study. *Cytokine* 2001;13:253-255.
79. Tucker P, Ruwe WD, Masters B, Parker DE, Hossain A, Trautman RP, Wyatt DB. Neuroimmune and Cortisol Changes in Selective Serotonin Reuptake Inhibitor and Placebo Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*. 2004 Jul 15;56(2):121-8.



80. Maes M, Lin A, Delmeire L, Maes M, Lin AH, Bonaccorso S, Goossens F, Van Gastel A, Pioli R, Delmeire L, Scharpé S. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 Receptor Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder Following Accidental Man-Made Traumatic Events. *Biol Psychiatry* 1999, 45(7):833-839.
81. Baker DG, Ekhaton NN, Kasckow JW, Hill KK, Zoumakis E, Dashevsky BA, Chrousos GP, Geraciotti TD Jr. Plasma and Cerebrospinal Fluid Interleukin-6 Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder. *Neuroimmunomodulation* 2001;9(4):209-17.
82. Grmek MD. Bolesti u osvit zapadne civilizacije. Zagreb: Globus; 1989. Str. 13.
83. Antunes JL. Čitajući „Smrt Ivana Iljiča“, razmišljanja jednog liječnika. Izbor eseja. Zagreb: naklada Jesenski i Turk; 2012. Str. 101.
84. Crocq MA, Crocq L. From Shell Shock and War Neurosis to Posttraumatic Stress Disorder: A History of Psychotraumatology. *Dialogues Clin Neurosci* Mar 2000; 2(1): 47–55.
85. Jones E. Historical approaches to post-combat disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006 Apr 29;361(1468):533-42.
86. Buljan D, Kovak Mufić A. Nespecifična kronična orofacijalna bol. Orofacijalna bol i temporomandibularni poremećaji : zbornik radova s V. znanstvenog skupa o temporomandibularnim poremećajima, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Razred za medicinske znanosti; 2012 veljača str. 17; Zagreb, Hrvatska.
87. Defrin R, Ginzburg K, Solomon Z, Polad E, Bloch M, Govezensky M, Schreiber S. Quantitative Testing of Pain Perception in Subjects With PTSD-Implications for the Mechanism of the Coexistence Between PTSD and Chronic Pain. *Pain* 2008 Aug 31;138(2):450-9.
88. Kraus A, Geuze E, Schmahl C, Greffrath W, Treede RD, Bohus M, Vermetten E. Differentiation of Pain Ratings in Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder. *Pain* 2009 Jun;143(3):179-85.
89. Raymond SA, Thalhammer JG, Popitz-Bergez F, Strichartz GR. Changes in Axonal Impulse Conduction Correlate With Sensory Modality in Primary Afferent Fibers in the Rat. *Brain Res* 1990 Sep 3;526(2):318-21.
90. Cyders MA, Burriss JL, Carlson CR. Disaggregating the Relationship Between Posttraumatic Stress Disorder Symptom Clusters and Chronic Orofacial Pain: Implications for the Prediction of Health Outcomes with PTSD Symptom Clusters. *Ann Behav Med* 2011 Feb;41(1):1-12.
91. Geuze E, Westenberg HG, Jochims A, de Kloet CS, Bohus M, Vermetten E, Schmahl C. Altered Pain Processing in Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. *Arch Gen Psychiatry*

2007 Jan;64(1):76-85.

92. Roy-Byrne P1, Smith WR, Goldberg J, Afari N, Buchwald D. Post-Traumatic Stress Disorder Among Patients With Chronic Pain and Chronic Fatigue. *Psychol Med* 2004 Feb;34(2):363-8.

93. Sharp TJ, Harvey AG. Chronic Pain and Posttraumatic Stress Disorder: Mutual Maintenance? *Clin Psychol Rev* 2001 Aug;21(6):857-77.

94. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D, Gevaert P, Hox V, Kalogjera L, Lund V, Mullol J, Papadopoulos NG, Passalacqua G, Rondón C, Scadding G, Timmermans M, Toskala E, Zhang N, Bousquet J. Uncontrolled Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis: Where Do We Stand Today? *Allergy* 2013 Jan;68(1):1-7.

95. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, Turner RB. Chronic Stress, Glucocorticoid Receptor Resistance, Inflammation, and Disease Risk. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 Apr;109(16):5995-9.

96. Oosthuizen F, Wegener G, Harvey BH. Nitric Oxide as Inflammatory Mediator in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): Evidence From an Animal Model. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005 Jun;1(2):109-23.)

97. Simonić-Kocijan S, Uhac I, Tariba P, Fugosić V, Pavčić DK, Lajnert V, Braut V. Alterations in the Masseter Muscle and Plasma IL-6 Level Following Experimentally Induced Occlusal Interference and Chronic Stress- A Study in Rats. *Coll Antropol* 2012 Jun;36(2):651-5.

98. De Silva MJ, Lee L, Fuhr DC, Rathod S, Chisholm D, Schellenberg J, Patel V. Estimating the Coverage of Mental Health Programmes: A Systematic Review. *Int J Epidemiol* 2014 Apr;43(2):341-53.

99. Piccirillo JF, Merritt MG Jr, Richards ML. Psychometric and Clinimetric Validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Jan;126(1):41-7.

100. Schalek P. Rhinosinusitis - Its Impact on Quality of Life. U: Marseglia GL, Caimmi DP, ur. Peculiar Aspects of Rhinosinusitis. 1.izd. Rijeka: InTech; 2011, str. 3-21.

101. Golubić R. Domene kvalitete života kao prediktori radne sposobnosti bolničkih zdravstvenih djelatnika (Disertacija). Zagreb. Medicinski fakultet; 2010, str. 16-18.

102. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring Health Related Quality of Life. *Ann Intern Med* 1993;118:622-9.

103. Schlenk EA, Erlen JA, Dunbar-Jacob J, McDowell J, Engberg S, Sereika SM, Rohay JM, Bernier MJ. Health-Related Quality of Life in Chronic Disorders: A Comparison Across

Studies Using the MOS SF-36. *Qual Life Res* 1998 Jan;7(1):57-65.

104. Juresa V, Ivanković D, Vuletić G, Babić-Banaszak A, Srcek I, Mastilica M, Budak A. The Croatian Health Survey SF-36: I. General Quality of Life Assessment. *Coll Antropol* 2000 Jun;24(1):69-78.

105. Maslić Sersić D, Vuletić G. Psychometric Evaluation and Establishing Norms of Croatian SF-36 Health Survey: Framework for Subjective Health Research. *Croat Med J* 2006 Feb;47(1):95-102.

106. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP: Psychometric Validity of the 22-Item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009;34(5):447-54.

107. Browne JP, Hopkins C, Slack R, Cano SJ: The Sino-Nasal Outcome Test(SNOT): can we make it more clinically meaningful? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(5):736-41.

108. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ: The Relationship Between Subjective Assessment Instruments in Chronic Rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45(2):144-7.

109. Kremer B. Quality of Life Scales in Allergic Rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 Jun;4(3):171-6.

110. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012. *Rhinology* 2012; Suppl. 23:5.

111. Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K, Sakurada Y, Itoh M, Watanabe T, Yanai K. Roles of Histamine in Regulation of Arousal and Cognition: Functional Neuroimaging of Histamine H1 Receptors in Human Brain. *Life Sci* 2002 Dec 20;72(4-5):409-14.

112. Mullington JM, Heinze-selch D, Pollmacher T. Mediators of Inflammation and Their Interaction with Sleep: Relevance for Chronic Fatigue Syndrome and Related Conditions. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:2012-10.

113. Krouse HJ, Davis JE, Krouse JH. Immune Mediators in Allergic Rhinitis and Sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:607-13.

114. Lieb k, Ahlvers K, Dancker K, Strohsbush S, Riencke M, Feige B, Berger M, Riemann D, Voderholzer U. Effects of Neuropeptide Substance P on Sleep, Mood, and Neuroendocrine Measures in Healthy Young Men. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:1041-9.

115. Kramer MF, de la Chaux R, Fintelmann R, Rasp G. NARES: A Risk Factor for Obstructive Sleep Apnea? *Am J Otolaryngol* 2004 May-Jun;25(3):173-7.

116. Hatipoğlu U, Rubinstein I. Inflammation and Obstructive Sleep Apnea Syndrome Pathogenesis: A Working Hypothesis. *Respiration*. 2003 Nov-Dec;70(6):665-71.

117. Santos CB, Pratt EL, Hanks C, McCann J, Craig TJ. Allergic Rhinitis and Its Effect on Sleep, Fatigue, and Daytime Somnolence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 Nov;97(5):579-86.
118. Rundcrantz H. Postural Variations of Nasal Patency. *Acta Otolaryngol* 1969 Nov;68(5):435-43.
119. Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C. Nasal Congestion Secondary to Allergic Rhinitis as a Cause of Sleep Disturbance and Daytime Fatigue and the Response to Topical Nasal Corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998 May;101(5):633-7.
120. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, El Hasnaoui A. Nasal Polyposis in France: Impact on Sleep and Quality of Life. *J Laryngol Otol*. 2005 Jul;119(7):543-9.
121. Kalogjera L, Džepina D. Management of Smell Dysfunction. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012 Feb;2.
122. Brandsted R, Sindwani R. Impact of Depression on Disease-Specific Symptoms and Quality of Life in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2007 Jan-Feb;21(1):50-4.
123. Smeets MA, Veldhuizen MG, Galle S, Gouweloos J, de Haan AM, Vernooij J, Visscher F, Kroeze JH. Sense of Smell Disorder and Health-Related Quality of Life. *Rehabil Psychol* 2009 Nov;54(4):404-12.
124. Benninger MS, Benninger RM. The Impact of Allergic Rhinitis on Sexual Activity, Sleep, and Fatigue. *Allergy Asthma Proc* 2009 Jul-Aug;30(4):358-65.
125. Léger D, Annesi-Maesano I, Carat F, Rugina M, Chanal I, Pribil C, El Hasnaoui A, Bousquet J. Allergic Rhinitis and Its Consequences on Quality of Sleep: An Unexplored Area. *Arch Intern Med* 2006 Sep 18;166(16):1744-8.
126. Gillett S, Hopkins C, Slack R, Browne JP. A Pilot Study of the SNOT 22 Score in Adults With No Sinonasal Disease. *Clin Otolaryngol* 2009 Oct;34(5):467-9.
127. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. Outcomes of Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis Associated with Sinonasal Polyposis. *Am J Rhinol* 2007 Jan-Feb;21(1):84-8.
128. Lund VJ. Health Related Quality of Life in Sinonasal Disease. *Rhinology* 2001 Dec;39(4):182-6.
129. Schalek P, Otruba L, Hahn A. Quality of Life in Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Validation of the Czech Version of SNOT-22 Questionnaire. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010 Mar;267(3):473-5.

130. Haagsma JA, Polinder S, Olf M, Toet H, Bonsel GJ, van Beeck EF. Posttraumatic Stress Symptoms and Health-Related Quality of Life: A Two Year Follow up Study of Injury Treated at the Emergency Department. *BMC Psychiatry* 2012 Jan 9;12:1.
131. Bravo-Mehmedbasić A, Kucukalić A, Kulenović AD, Suljić E. Impact of Chronic Posttraumatic Stress Disorder on the Quality of Life of War Survivors. *Psychiatr Danub* 2010 Sep;22(3):430-5.
132. Koić E, Francišković T, Mužinić-Masle L, Đorđević V, Vondraček S, Pripić J. Chronic Pain and Secondary Traumatization in Wives of Croatian War Veterans Treated for Posttraumatic Stress Disorder. *Acta Clin Croat* 2002;41:295–306.
133. Amir M, Lev-Wiesel R. Time Does Not Heal All Wounds: Quality of Life and Psychological Distress of People who Survived the Holocaust as Children 55 Years Later. *J Trauma Stress* 2003 Jun;16(3):295-9.
134. Priebe S, Matanov A, Janković Gavrilović J, McCrone P, Ljubotina D, Knezević G, Kucukalić A, Francisković T, Schützwohl M. Consequences of Untreated Posttraumatic Stress Disorder Following War in Former Yugoslavia: Morbidity, Subjective Quality of Life, and Care Costs. *Croat Med J* 2009 Oct;50(5):465-75.
135. Nanayakkara JP, Igwe C, Roberts D, Hopkins C. The impact of mental health on chronic rhinosinusitis symptom scores. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013 Mar;270(4):1361-4.
136. Shejbal D, Vagić D, Stevanović S, Koić E, Kalogjera L. Impact of Posttraumatic Stress Disorder on Sinonasal Symptoms and Quality of Life in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:847-52.
137. Smith TL, Batra PS, Seiden AM, Hannley M. Evidence Supporting Endoscopic Sinus Surgery in the Management of Adult Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. *Am J Rhinol* 2005 Nov-Dec;19(6):537-43.
138. Proimos E, Papadakis CE, Chimona TS, Kiagiadaki D, Ferekidis E, Yiotakis J. The Effect of Functional Endoscopic Sinus Surgery on Patients with Asthma and CRS With Nasal Polyps. *Rhinology* 2010 Sep;48(3):331-8.
139. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, Loehrl TA, Mace JC, Fong KJ, James KE. Determinants of Outcomes of Sinus Surgery: A Multi-Institutional Prospective Cohort Study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Jan;142(1):55-63.
140. Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, Mullol J. Nasal Polyposis and Its Impact on Quality of Life: Comparison Between the Effects of Medical and Surgical Treatments. *Allergy* 2005 Apr;60(4):452-8.
141. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, Saleh HA, Khalifa MA. Impact of Chronic

Rhinosinusitis Therapy on Quality of Life: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Rhinology* 2010 Sep 1;48(3):305-11.

142. Bhattacharyya N. Relationship Between Mucosal Inflammation, Computed Tomography, and Symptomatology in Chronic Rhinosinusitis Without Polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117(7):517-22.

143. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3):35-40.

144. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay Staging System for Chronic Rhinosinusitis: How is it Used and What Does it Predict? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 Oct;137(4):555-61.

145. Mace J, Michael YL, Carlson NE, Litvack JR, Smith TL. Effects of depression on quality of life improvement after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2008 Mar;118(3):528-34.

146. Baudoin T, Kalogjera L, Geber G, Grgić M, Cupić H, Tiljak MK. Correlation of Histopathology and Symptoms in Allergic and Non-Allergic Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008 Jun;265(6):657-61.

147. Ling FT, Kountakis SE. Important Clinical Symptoms in Patients Undergoing Functional Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2007 Jun;117(6):1090-3.

148. Boranić M, Sabioncello A, Gabrilovac J. Psihoimunoneurologija: regulacija imunosti na razini organizma kao cjeline. *Liječ Vjesn* 2008;130:62-67.

149. Shejbal D. Nos, psiha, emocije. *Airnews* 2011;2:40-41.

150. Šercer A. Otorinolaringologija II. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1966:241-243.

151. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, Gjomarkaj M, Forsberg B, Gunnbjornsdottir M, Minov J, Brozek G, Dahlen SE, Toskala E, Kowalski ML, Olze H, Howarth P, Krämer U, Baelum J, Loureiro C, Kasper L, Bousquet PJ, Bousquet J, Bachert C, Fokkens W, Burney P. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):91-8.

152. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. *Natl Health Stat Report*. 2008;8:1–29.

153. Ladich ER, Lewin-Smith MR, Specht CS, Moroz AL, Kalasinsky VF, Mullick FG. A histopathological study of head and neck specimens from a cohort of Persian Gulf War military veterans. *Mil Med*. 2002;167(10): 864–867.

154. Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and

- posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(7): 626–632.
155. Tomljenović D, Pinter D, Kalogjera L. Perceived Stress and Severity of Chronic Rhinosinusitis in Allergic and Non-Allergic Patients. *Allergy and Asthma Proceedings*. Sep/Oct 2014 sep/oct;5:398-403.
156. Lacroix JS. Chronic rhinosinusitis and neuropeptides. *Swiss Med Wkly*. 2003 Nov 1;133(41-42):560-2.
157. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2003 Jan-Feb;17(1):27-32.
158. Eglinton R, Chung MC. The relationship between posttraumatic stress disorder, illness cognitions, defence styles, fatigue severity and psychological well-being in chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res*. 2011 Jul 30;188(2):245-52.
159. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *International Chronic Fatigue Syndrome Study Group*. *Ann Intern Med*. 1994;121:953-959.
160. Baraniuk JN, Clauw D, Yuta A, Ali M, Gaumond E, Upadhyayula N, Fujita K, Shimizu T. Nasal secretion analysis in allergic rhinitis, cystic fibrosis, and nonallergic fibromyalgia/chronic fatigue syndrome subjects. *Am J Rhinol*. 1998 Nov-Dec;12(6):435-40.
161. Numata T, Konno A, Hasegawa S, Hanazawa T, Nagata H, Motosugi H, Terada N. Pathophysiological features of the nasal mucosa in patients with idiopathic rhinitis compared to allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999 Aug;119(4):304-13.
162. Devereux G. Ogleđi iz opće etnopsihijatrije. Zagreb: Naprijed; 1992. Str.55-85.
163. Harrison L, Jones NS. Intranasal contact points as a cause of facial pain or headache: a systematic review. *Clin. Otolaryngol*. 2013 Feb;38(1):8-22.
164. Sharp TJ. The prevalence of post-traumatic stress disorder in chronic pain patients. *Curr Pain Headache Rep*. 2004 Apr;8(2):111-5.
165. Sayer NA, Spont M, Nelson DB, Clothier B, Murdoch M. Changes in psychiatric status and service use associated with continued compensation seeking after claim determinations for posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 2008 Feb;21(1):40-8.
166. Gellis LA, Mavandadi S, Oslin DW. Functional quality of life in full versus partial posttraumatic stress disorder among veterans returning from Iraq and Afghanistan. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(3).
167. Connorton E, Perry MJ, Hemenway D, Miller M. Occupational trauma and mental illness combat, peacekeeping, or relief work and the national co-morbidity survey replication.

- J Occup Environ Med. 2011 Dec;53(12):1360-3.
168. Zatzick DF, Marmar CR, Weiss DS, Browner WS, Metzler TJ, Golding JM, Stewart A, Schlenger WE, Wells KB. Posttraumatic stress disorder and functioning and quality of life outcomes in a nationally representative sample of male Vietnam veterans. *Am J Psychiatry*. 1997 Dec;154(12):1690-5.
169. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Jul;113(1):104-9
170. Chester AC, Antisdell JL, Sindwani R. Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 May;140(5):633
171. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, Menger DJ, Lehtonen MT, Toppila-Salmi SK, Vento SI, Hytönen M, Hellings PW, Kalogjera L, Lund VJ, Scadding G, Mullol J, Fokkens WJ. Lack of Efficacy of Long-Term, Low-Dose Azithromycin in Chronic Rhinosinusitis: A Randomized Controlled Trial. *Allergy* 2011 Nov;66(11):1457-68.
172. Holbrook EH, Brown CL, Lyden ER, Leopold DA. Lack of significant correlation between rhinosinusitis symptoms and specific regions of sinus computer tomography scans. *Am J Rhinol*. 2005 Jul-Aug;19(4):382-7.
173. Lal D, Scianna JM, Stankiewicz JA. Efficacy of targeted medical therapy in chronic rhinosinusitis, and predictors of failure. *Am J Rhinol Allergy*. 2009 Jul-Aug;23(4):396-400.
174. Georgalas C, Cornet M, Adriaensen G, Reinartz S, Holland C, Prokopakis E, Fokkens W. Evidence-based surgery for chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 Apr;14(4):427.
175. Bunzen DL, Campos A, Leão FS, Morais A, Sperandio F, Caldas Neto S. Efficacy of functional endoscopic sinus surgery for symptoms in chronic rhinosinusitis with or without polyposis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006 Mar-Apr;72(2):242-6.
176. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Craig JC, Harvey RJ. Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8):CD009274.
177. Ferguson BJ, Otto BA, Pant H. When surgery, antibiotics, and steroids fail to resolve chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009 Nov;29(4):719-32.
178. Pall ML. Common etiology of Posttraumatic Stress Disorder, Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome and Multiple Chemical Sensitivity via Elevated Nitric Oxide/Peroxynitrite. *Med Hypotheses* 2001 Aug;57(2):139-45.
179. Haley RW. Is Gulf War Syndrome Due To Stress? The Evidence Re-examined. *Am J Epidemiol* 1997 Nov 1;146(9):695-703.
180. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship



between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007 Jun;45(2):144-7.

181. Berdeaux G1, Hervié C, Smajda C, Marquis P. Parental quality of life and recurrent ENT infections in their children: development of a questionnaire. Rhinitis Survey Group. *Qual Life Res*. 1998 Aug;7(6):501-12.

## **7. ŽIVOTOPIS I POPIS OBJAVLJENIH RADOVA**

Dražen Shejbal rođen je 1968. godine u Pakracu. Osnovnu i srednju školu završio je u Daruvaru, maturirao je kao medicinski radnik općeg smjera u Medicinskoj školi u Bjelovaru. Diplomirao je na Višoj medicinskoj školi u Zagrebu 1994. godine - smjer inženjer medicinske radiologije, a 1995. godine diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Godine 1995. radi kao inženjer medicinske radiologije u Domu zdravlja Daruvar. Dvogodišnji pripravnički staž obavio je od 1996. do 1998. godine u KB Merkur, Zagreb. Od 1998. do 2001. radi kao obiteljski liječnik s cjelodnevnom pripravnosti u Pakračkoj Poljani. Od 2006. godine zaposlen je kao jedini otorinolaringolog u Općoj županijskoj bolnici Pakrac. Godine 2013. zapošljava se na ORL odjelu OŽB Varaždin.

Magistrirao je s temom „Lipoproteini u stanovništvu Hrvatske“ na Prirodoslovno matematičkom fakultetu u Zagrebu 2002. godine. Godine 2006. završio je Poslijediplomski stručni studij Medicinskog fakulteta, Zagreb, u sklopu specijalizacije iz otorinolaringologije i maksilofacijalne kirurgije u KB „Sestre milosrdnice“, Zagreb. Godine 2012. odobrena mu je tema doktorske disertacije na Stomatološkom fakultetu u Zagrebu.

Objavio je četiri znanstvena rada citirana u Current Contest bazi (CC). Objavio je i jedan CC stručni rad i jedno CC kongresno priopćenje, te devet radova u časopisima ostalih indeksacija; u zbornicima skupova s međunarodnom recenzijom ima 18 radova te 12 sažetaka u zbornicima s domaćih skupova. Sudjelovao je u jednom sveučilišnom projektu. Godine 2012. primljen je u suradničko zvanje predavača Zdravstvenog veleučilišta u Zagrebu kao predavač polja temeljnih medicinskih znanosti, grana fiziologija.

Current Contest publikacije:

1. **Shejbal D**, Drviš P, Bedeković V. *Thermography Measured Effect of Capsaicin, Methylprednisolone and Mitomycin on the Survival of Random Skin Flaps in Rats*. *Skin Research and Technology* 2012;18:157–161 (članak, znanstveni rad).
2. **Shejbal D**, Bedeković V, Čupić H. *Giant Congenital Nevus with Plexiform Neurofibroma and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor*. *Fetal and Pediatric Pathology* 2012; 31:230–235 (članak, stručni rad).

3. Orešković Z, **Shejbal D**, Bičanić G, Kekić B. *Influence of Pathological Profile of Lipoproteins and Fibrinogen on Pathogenesis Sudden Sensorineural Hearing Loss*. Journal of Laryngology et Otology 2011; 125(3):258-61 (članak, znanstveni rad).
4. Dobrić I, Drviš P, Petrović I, **Shejbal D**, Brčić L, Blagaić AB, Batelja L, Sever M, Kokić N, Tonkić A, Zoričić I, Miše S, Starešinić M, Radić B, Jakir A, Babel J, Ilić S, Vukšić T, Jelić I, Anić T, Seiwerth S, Sikirić P. *Prolonged Esophagitis After Primary Dysfunction of the Pyloric Sphincter in the Rat and Therapeutic Potential of the Gastric Pentadecapeptide BPC 157*. Journal of Pharmacological Sciences 104 (2007) (1):7-18 (članak, znanstveni rad).
5. Petrović I, Dobrić I, Drviš P, **Shejbal D**, Brčić L, Blagaić AB, Batelja L, Kokić N, Tonkić A, Miše S, Baotić T, Starešinić M, Radić B, Jakir A, Vukšić T, Anić T, Seiwerth S, Sikirić P. *An Experimental Model of Prolonged Esophagitis with Sphincter Failure in the Rat and the Therapeutic Potential of Gastric Pentadecapeptide BPC 157*. Journal of Pharmacological Sciences 102 (2006) (3):269-77 (članak, znanstveni rad).

#### Current contest kongresno priopćenje

1. Petrović I, Dobrić I, Drviš P, **Shejbal D**, Batelja L, Brčić L, Boban Blagaić A, Kokić N, Tonkić A, Miše S, Baotić T, Starešinić M, Anić T, Seiwerth S, Sikirić P. *Prolonged Esophagitis in Rat: Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 (PLD116, PL14736, Pliva) Relation to Critical Period for Threatening Outcome and Failure of Lower Esophageal and Pyloric Sphincter*. Digestion. Arakawa, Tetsuo (ur.). Basel : Karger AG, 2006. 73(suppl.2) 48 (sažetak, znanstveni rad).

#### Science Citation Index

1. **Shejbal D**, Vagić D, Stevanović S, Koić E, Kalogjera L. *Impact of Posttraumatic Stress Disorder on Sinonasal Symptoms and Quality of Life in Patients with Chronic Rhinosinusitis*. Patient Preference and Adherence 2012; 6: 847 -52 (članak, znanstveni rad).

Radovi u ostalim časopisima

1. **Shejbal Dražen**, Grgić Marko, Trotić Robert, Mihael Ries. *Apsces vrata uzrokovan infekcijom salmonelom- prikaz slučaja*. Med Jad 2010;40(1-2):45-47 (članak, stručni rad).
2. **Shejbal Dražen**; Stevanović, Siniša; Koić Elvira, Kalogjera Livije. *Impact of Posttraumatic Stress Disorder in Patients with Chronic Rhinosinusitis on Symptom Scores in Sinonasal Outcome Test 22*. Acta Clin Croat. 45 (2009) 110 (kongresno priopćenje, znanstveni rad).
3. **Shejbal Dražen**. *Akutne respiratorne infekcije gornjih dišnih putova*. Med Fam Croat. 1 (2007), (15);53-57 (članak, pregledni rad).
4. Drviš, Petar; Čupić, Hrvoje; Baudoin, Tomislav; Kalogjera, Livije; Ivkić, Mirko; **Shejbal, Dražen**. *Patohistologic Study on Mucosal Morphology of Chronic Maxillary Sinusitis*. Acta Clinica Croatica. 43 (2004), 2; 219-222 (članak, znanstveni rad).
5. **Shejbal, Dražen**; Bedeković, Vladimir; Ivkić, Mirko; Kalogjera, Livije; Alerić, Zorica; Drviš, Petar. *Strategies in the Treatment of Keloid and Hypertrophic Scars*. Acta Clinica Croatica. 43 (2004), 4; 417-422 (članak, stručni rad).
6. **Shejbal, Dražen**; Zorica, Alerić; Barač, Ivan; Odošajić, Željko; Zurak, Krešo; Bedeković, Vladimir; Ivkić, Mirko; Šimunjak, Boris; Globlek Dubravka. *Evolution of the Neck Dissection Philosophy*. Acta Clinica Croatica. 43 (2004), 2; 235-236 (kongresno priopćenje, znanstveni rad).
7. Švaić, Srećko; Boras, Ivanka; Dović, Damir; Suša, Mirela; Drviš, Petar; **Shejbal, Dražen**. *Infracrvena termografija - drugi par očiju*. EGE, Energetika, Gospodarstvo, Ekologija, Etika. 1 (2004), 1; 94-96 (članak, pregledni rad).
8. **Shejbal, Dražen**; Ivkić, Mirko; Bedeković, Vladimir; Kalogjera, Livije; Janušić, Renato. *Laryngeal Transplantation*. Libri onkologici. 31 (2003), 1-3; 87-91 (članak, stručni rad).
9. **Shejbal, Dražen**. *Nos, psiha, emocije*. Airnews. 2 (2011) 40-41 (članak, pregledni rad).

Radovi u zbornicima skupova s međunarodnom recenzijom

1. **Shejbal, Dražen**; Stevanović, Siniša; Koić Elvira, Kalogjera Livije. *Impact of Posttraumatic Stress Disorder in Patients with Chronic Rhinosinusitis on Symptom Scores in Sinonasal Outcome Test 22*. Abstract Book of the 7th Symposium on Experimental Rhinology and Immunology of the Nose – SERIN, Dubrovnik, November 13th –15th, 2008 (znanstveni rad).
2. Drviš, Petar; **Shejbal, Dražen**; Svaić, Srećko; Boras, Ivanka; Suša, Mirela; Pegan, Boris; Kalogjera, Livije. *The Use of IR Thermography for Evaluation of Cutaneous Flap Survival*. 14 th International Conference on Termal Engineering and Termogrammetry (THERMO) . Imre Benko (ur.).Budimpešta : MATE Secreteriat, 2005 (znanstveni rad).
3. Boras, Ivanka; Drviš, P.; Muftić, Osman; **Shejbal, D.**; Suša, Mirela; Švaić, Srećko. *Numerical Modeling for Heat Conduction in Human Tissue by Means of Thermography*. Ergonomics 2004 / Mijović, Budimir (ur.). Zagreb, 2004. 51-58 (znanstveni rad).
4. Orešković, Zrinka, **Shejbal, Dražen**; Kekić, Branko. *Sudden Hearing Loss, Fibrinogen and Cholesterol*. Abstract book, 1st Macedonian congress of oto rhino laryngology. Ohrid, 2005. 32 (znanstveni rad).
5. **Shejbal, Dražen**; Alerić, Zorica; Barač, Ivan; Odošić, Željko; Zurak, Krešimir; Šimunjak, Boris; Bedeković, Vladimir; Ivkić, Mirko. *Evolution in the Phylosophy of Neck Dissection*. Book of Abstracts. 1st Macedonian Congress of Otorhinolaryngology. Ohrid, Makedonija, 2005 (znanstveni rad).
6. **Shejbal, Dražen**; Drviš, Petar; Pegan, Boris; Kalogjera, Livije; Bedeković, Vladimir; Barač, Ivan. *The Influence of Methylprednisolon and Gastric Pentadecapeptide on Cutaneous Flap Survival* . XVIII IFOS World Congress / Kotby, Nasser ; Passali, Desiderio ; Grote, Jan J. ; Bellussi, Luisa (ur.). Rim, Italija, 2005 (znanstveni rad).
7. Drviš, Petar; **Shejbal, Dražen**; Švaić, Srećko; Boras, Ivanka; Šundov, Igor; Suša, Mirela; Bedeković, Vladimir; Kalogjera, Livije; Petrović, Igor; Sikirić, Predrag. *Evaluation of Cutaneous Flap Survival by IR Thermography*. Proceedings of 7th International Conference on Quantitative Infrared Thermography / Buchlin, J.-M. (ur.). Brisel, Belgija : Von Karman Institute for Fluid Dynamics, 2004. J.4.1-J.4.9 (znanstveni rad).

8. Drviš, Petar; Baudoin, Tomislav; Kalogjera, Livije; Zurak, Krešo; Jelaska, Aida; **Shejbal, Dražen**. *Endosinusal Treatment of Chronic Maxillary Sinusitis*. Abstract book of 5th European Congress of OtoRhinoLaryngology-Head and Neck surgery. Rodos, Grčka, 2004. 146 (znanstveni rad).
9. Baudoin, Tomislav; **Shejbal, Dražen**; Grgić, Marko; Drviš, Petar; Stevanović, Siniša. *Liječenje juvenilnog angiofibroma metodom endoskopske sinusne kirurgije*. Abstract book of World Congress of Pediatric Surgery. Zagreb, 2004. 681 (stručni rad).
10. **Shejbal, Dražen**; Baudoin, Tomislav; Geber, Goran; Drviš, Petar; Stevanović, Siniša. *Cementirajući fibrom etmoidnog sinusa*. Abstract book of World Congress of Pediatric Surgery. Zagreb, 2004. 680 (stručni rad).
11. Drviš, Petar; **Shejbal, Dražen**; Pegan, Boris; Kalogjera, Livije; Petrović, Igor. *The Use of IR Thermography for Evaluation Cutaneous Flap Survival*. 5th Croatian congress for plastic, reconstructive and aesthetic surgery . Stanec, Sandra., Vljčić Zlatko, Martić, Krešimir., Rudman Franjo ml. (ur.).Zagreb : Croatian Society of Plastic, Reconstructive and Aesthetic surgery. Znanje d.d. Zagreb, 2004. g3 (sažetak, znanstveni rad).
12. Sikirić, Predag; Seiwerth, Sven; Petrović, Igor; Dobrić, Ivan; Drviš, Petar, Kopljar, Miroslav; **Shejbal, Dražen**; Batelja, Lovorka; Boban Blagaić Alenka; Kokić, Neven; Tonkić Ante; Miše, Stjepan; Starešinić, Mario; Anić Tomislav. *Pentadecapeptide BPC157 Combines Lower Esophageal and Pyloric Sphincter Pressure Maintenance and Reflux Esophagitis Attenuation in Rats*. Advances in Gastrointestinal Pharmacology from Acid Secretion to Mucosal Protection. Kyoto, Japan, 2004. (znanstveni rad).
13. **Shejbal, Dražen**; Grgić, Marko; Trotić, Robert; Ries, Mihael. *Salmonella Neck Abscess: A Case Report*. Abstract Book of 5th European Congress of Otorhinolaryngology-Head and Neck surgery. Rodos, Grčka, 2004. (stručni rad).
14. Drviš, Petar; Bedeković, Vladimir; Kalogjera, Livije; **Shejbal, Dražen**; Petrović, Igor; Dobrić, Ivan; Kopljar, Miroslav; Kokić, Neven; Seiwerth, Sven; Sikirić, Predrag. *Effect of Gastric Pentadecapeptide BPC-157 on Reflux Laryngitis in Rat, Animal Model of GERD*. Proceedings of the 11th Conference on Ulcer Research / Sikirić, P. ; Seiwerth S. ; Moszik G. ; Arakawa T. ; Takeuchi K. (ur.).Bologna, Italy : Monduzzi editore, Medimond S.r.l., 2003. 27-30 (znanstveni rad).

15. Dobrić, Ivan; Jukić, Ines; Kokić, Neven; Novinščak, Tomislav; Kopljar, Miroslav; Boban-Blagaić, Alenka; Batelja, Lovorka; Kalogjera, Livije; Starešinić, Mario; Krivić, Andrija; Berkopić Cesar, Lidija; Petrović, Igo; Drviš, Petar; Anić, Tomislav; Sikirić, Predrag; Seiwerth, Sven; **Shejbal, Dražen**. *Effects of Pentadecapeptide BPC-157 on Rat Calvarial Bicortical defects*. 11th international conference on ulcer research. Zagreb, 2003. (znanstveni rad).

16. Drviš Petar; **Shejbal, Dražen**; Kokić, Neven; Bedeković, Vladimir; Petrović, Igor; Sikirić, Predrag; Tomasović S. *Effect of Gastric Pentadecapeptide BPC-157 on the Lower Esophageal Sphincter Pressure and Gastric Emptying in Rat*. Proceedings of the 11th International Conference on Ulcer Research. Zagreb, 2003. (znanstveni rad).

17. Drviš, Petar; **Shejbal, Dražen**; Sikirić, Predrag; Bedeković, Vladimir; Kalogjera, Livije; Petrović, Igor. *The effect of Topical Application of Capsaicin, Methylprednisolon, Mitomycin and Gastric Pentadecapeptide BPC-157 on the Cutaneous Flap Survival*. 11th International Conference on Ulcer Research. Zagreb, 2003. (znanstveni rad).

Ostali radovi u zbornicima skupova

1. **Shejbal, Dražen**. *Uloga Eustahijeve tube u nastanku i liječenju barotraume uha*. Tečaj trajne izobrazbe- suvremena dijagnostika i terapija bolesti uha. Dubrovnik, 2005. (pozvano predavanje, stručni rad).

2. **Shejbal, Dražen**; Drviš, Petar; Švaić, Srećko; Boras, Ivanka; Suša, Mirela; Pegan, Boris; Kalogjera, Livije. *Procjena preživljenja kožnih reznjeva pomoću IC termografije*. Zbornik radova Interklima 2005 / Ćurko, Tonko (ur.). Zagreb : FSB Zagreb, 2005. 218-224 (znanstveni rad).

3. **Shejbal, Dražen**; Ivkić, Mirko. *Laryngeal transplantation*. 2nd International Symposium, Tumors of the Head and Neck, Functional and Reconstructive Surgery, and Workshop Prosthetic Voice Rehabilitation Following Total Laryngectomy. Zagreb, 2004. 29-33 (stručni rad).



Sažeci u domaćim zbornicima skupova

1. **Shejbal, Dražen**; Stevanović, Siniša; Koić Elvira, Kalogjera Livije. *Impact of Posttraumatic Stress Disorder in Patients With Chronic Rhinosinusitis on Symptom Scores in Sinonasal Outcome Test 22*. Zbornik radova, sažeci, 6. kongres hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata s međunarodnim sudjelovanjem. Kalogjera, Livije (ur.), Dubrovnik 06. do 09. svibnja 2009. 105. (znanstveni rad)
2. **Shejbal Dražen**. *Oralne bolesti u ordinaciji opće otorinolaringologije*. Zbornik sažetaka. V. Kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata/ Kalogjera, Livije (ur.). Osijek, Hrvatska, 2. do 5. svibnja 2007. 61 (znanstveni rad).
3. Barač, Ivan; **Shejbal, Dražen**; Bedeković, Vladimir. *Metastaza hipernefroma u štitnjacu: prikaz slučaja*. Zbornik sažetaka. IV. kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Kalogjera, Livije (ur.). Zagreb, 2005. (stručni rad).
4. Boščić, Drago; Stevanović, Siniša; **Shejbal, Dražen**; Ivkić, Mirko. *Sarkomi glave i vrata*. Zbornik sažetaka IV. kongresa Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata / Kalogjera, Livije (ur.). Zagreb : Hrvatsko društvo za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, 2005. 55-55 (znanstveni rad).
5. Drviš, Petar; Kalogjera, Livije; Baudoin, Tomislav; Pegan, Boris; **Shejbal, Dražen**; Ajduk, Jakov. *Utjecaj alergije na učinkovitost endosinusne terapije Kroničnog rinosinuitisa*. Zbornik sažetaka. IV. kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Zagreb, 2005. 21 (znanstveni rad).
6. Orešković, Zrinka; **Shejbal, Dražen**; Kekić, Branko. *Iznenadna naglušnost, kolesterol i fibrinogen*. Zbornik sažetaka. IV. kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Zagreb, 2005. (znanstveni rad).
7. **Shejbal, Dražen**; Bedeković Vladimir, Petric, Vlado; Martinović Tomislav. *Prikaz slučaja kompleksne forme neurokristopatije*. Zbornik sažetaka. IV. kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Zagreb, 2005. (stručni rad).

8. **Shejbal, Dražen**; Drviš, Petar; Čupić, Hrvoje; Bedeković, Vladimir; Petrović, Igor. *Mastociti u hipertrofičnom ožiljku*. Zbornik sažetaka. IV. kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Zagreb, 2005. (znanstveni rad).
9. **Shejbal, Dražen**; Drviš, Petar; Pegan, Boris; Kalogjera, Livije; Švajić, Srećko; Boras, Ivanka; Suša, Mirela. *Upotreba termokamere u kliničkoj i eksperimentalnoj medicini*. Zbornik sažetaka. IV. kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Zagreb, 2005. (stručni rad).
10. **Shejbal, Dražen**; Ivkić, Mirko; Bedeković, Vladimir; Kalogjera, Livije; Trotić, Robert. *Nos, psiha, emocije*. Zbornik sažetaka. IV. kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Zagreb. Zagreb, 2005. (sažetak, stručni rad).
11. Vagić, Davor; Drviš, Petar; **Shejbal, Dražen**; Baudoin, Tomislav; Kalogjera, Livije. *Usporedba učinkovitosti nazalnog flutikazona u liječenju alergijskog rinitisa i kroničnog rinosinuitisa*. Zbornik sažetaka. IV. kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Zagreb, 2005. 28 (znanstveni rad).
12. **Shejbal, Dražen**; Alerić, Zorica; Barač, Ivan; Odošić, Željko; Zurak, Krešimir; Šimunjak, Boris; Bedeković, Vladimir; Ivkić, Mirko. *Disekcije vrata: evolucija promišljanja metode zadnja dva desetljeća*. III. kongres hrvatskog društva za otorinolaringologiju i cervikofacijalnu kirurgiju. Zagreb : Hrvatsko društvo za otorinolaringologiju i cervikofacijalnu kirurgiju Hrvatskog liječničkog zbora, 2003. 120 (znanstveni rad).

#### Magistarski rad

Shejbal, Dražen. *Lipoproteini u stanovništvu hrvatske*. Magistarski rad. Zagreb: Prirodoslovno matematički fakultet, Biološka antropologija, 10.01. 2001., 114 str. Voditelj: Turek, Stjepan.