

Kliničke značajke i liječenje Meniereove bolesti

Pezić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:676328>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lucija Pezić

Kliničke značajke i liječenje Ménièreove bolesti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgije glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Srećka Branice i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022/2023.

Popis oznaka i kratica korištenih u radu:

MD- Ménièreova bolest (engleski - Ménière's disease)

ES- endolimfatički sakus (engleski endolymphatic sac)

MRI- magnetska rezonanca (engleski Magnetic Resonance Imaging)

dB- decibel

Hz-herz

CVI- cerebrovaskularni inzult

TIA- tranzitorna ishemijska ataka

CT- kompjuterizirana tomografija (engleski Computed Tomography)

AAO-HNS- Američka akademija za otolaringologiju- kirurgiju glave i vrata (American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery)

BPPV- benigni paroksizmalni pozicijski vertigo

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD 1

4. ETIOLOGIJA..... 3

5. PATOLOGIJA I PATOGENEZA 5

6. KLINIČKA SLIKA I ZNAČAJKE 7

6.1 VRTOGLAVICA 9

6.2 NAGLUHOST 10

6.3 TINITUS..... 11

7. DIJAGNOSTIKA 12

8. TERAPIJA 14

8.1 TERAPIJA AKUTNOG NAPADA..... 14

8.2 TERAPIJA IZMEĐU NAPADAJA 15

8.3 KIRURŠKO LIJEČENJE 16

8.3.1 LOKALNA PRIMJENA KORTIKOSTEROIDA 17

8.3.2 DRENAŽA SACCUS ENDOLYMPHATICUSA 17

8.3.3 INTRATIMPANIČNA INJEKCIJA GENTAMICINA 18

8.3.4 NEURECTOMIA VESTIBULARIS 19

9. ZAHVALE 20

10. LITERATURA 21

11. ŽIVOTOPIS..... 25

1. SAŽETAK

Kliničke značajke i liječenje Ménièreove bolesti

Lucija Pezić

Ménièreova bolest poremećaj je membranoznog dijela unutarnjeg uha nejasne etiologije, a pogađa osobe srednje životne dobi. Prezentira se vrtoglavicom, jednostranom zamjedbenom nagluhošću i tinitusom. Često je praćena i vegetativnim simptomima povraćanja i mučnine, a moguće su i varijabilne prezentacije same kliničke slike. Napadaj bolesti dolazi naglo i bez upozorenja, a traje od 20 minuta do 2-3 sata. Po završetku atake simptomi se povlače, no napredovanjem bolesti zaostaje kronični gubitak sluha u području niskih frekvencija. Progresijom bolesti gubitak sluha zahvati cijelo frekvencijsko područje, a u dijela pacijenata bolest zahvati i kontralateralno uho. Od mogućih uzroka pretpostavljeni su upalni, autoimuni, virusni, vaskularni i genetski, a svi vode do nekog oblika endolimfatičnog hidropsa u unutrašnjem uhu. Dijagnoza bolesti je klinička, na temelju anamneze i klasičnih simptoma, a dopunjuje se audiološkim i vestibularnim testovima. Terapija je u prvoj liniji konzervativna i medikamentna, a u slučaju neuspjeha kontrole simptoma preporuča se kirurška. Konzervativno liječenje provodi se u početnoj fazi, a najčešće se koriste antihistaminici, antiemetici, diuretici, antivertiginozni lijekovi i sedativi, uz opće dijetetske mjere i promjenu prehrane. Po neuspjehu konzervativnog liječenja indicirano je kirurško, a dijeli se na nedestruktivne i destruktivne tehnike, ovisno o poštediti sluha. Glavni nedestruktivni tretmani su lokalna primjena kortikosteroida i drenažne operacije saccus endolymphaticusa, a destruktivni intratimpanična injekcija gentamicina i vestibularna neurektomija.

KLJUČNE RIJEČI: Ménièreova bolest, klinička slika, konzervativno liječenje, kirurško liječenje

2. SUMMARY

Clinical features and treatment of Ménière's disease

Lucija Pezić

Ménière's disease is a disorder of the membranous part of the inner ear of unclear etiology, affecting middle-aged people. It presents itself with vertigo, unilateral sensorineural hearing loss and tinnitus. It is often accompanied by vegetative symptoms of vomiting and nausea, and variable presentations of the clinical picture are also possible. An acute attack of the disease comes suddenly and without warning, and lasts from 20 minutes to 2-3 hours. At the end of the attack, the symptoms disappear, but as the disease progresses, chronic hearing loss in the low-frequency range lags behind. As the disease progresses, hearing loss affects the entire frequency range, and in some patients, the disease also affects the contralateral ear. Possible causes include inflammatory, autoimmune, viral, vascular and genetic, all of which lead to some form of endolymphatic hydrops in the inner ear. The diagnosis of the disease is clinical, based on the classic symptoms, supplemented by audiological and vestibular tests. The first-line therapy is conservative and medicinal, and in case of failure of symptom control, surgery is recommended. Conservative treatment is carried out in the initial phase, and most often includes antihistamines, antiemetics, diuretics, antivertiginous drugs and sedatives, along with general dietary measures and a change in diet. After the failure of conservative treatment, surgical treatment is indicated, and it is divided into non-destructive and destructive techniques, depending on the preservation of hearing. The main non-destructive treatments are the local application of corticosteroids and drainage surgery of the saccus endolymphaticus, and the destructive ones are the intratympanic injection of gentamicin and vestibular neurectomy.

KEY WORDS: Ménière's disease, clinical picture, conservative treatment, surgical treatment

3. UVOD

Ménièreova bolest (MD) ili idiopatski endolimfatični hidrops bolest je unutrašnjeg uha koja zahvaća membranozni dio labirinta. Karakterizirana je trijasom simptoma: vrtoglavicom, nagluhošću i tinitusom, koji se javljaju naglo i bez upozorenja, u atakama koje obično traju od nekoliko minuta do par sati. (1) Simptomatologiju je 1861. prvi opisao Prosper Ménière, a patologiju Hallpike i Cairns 1938., kada su dokazali hidrops labirinta u dva pacijenta s Ménièreovom bolešću na histološkim preparatima temporalnih kostiju. (1)

Iako je poznato da bolest zahvaća endolimfu, točan mehanizam nastanka nije utvrđen. Endolimfatični hidrops ne objašnjava sve kliničke značajke, naročito progresivni gubitak sluha, a može se naći i u 10% zdrave populacije. Stoga se pretpostavlja da postoje kofaktori u nastanku bolesti, a predlagani su autoimuni, virusni, alergijski i vaskularni. Bolest do danas ostaje nepotpuno razjašnjene etiologije i patogeneze, a definicija i klasifikacija prošle su nekoliko revizija. Posljednje smjernice iz 2015. koje je objavilo Barany Society dijele ju u dvije kategorije: na definitivnu MD i vjerojatnu MD. (2)

Radi se o multifaktorijalnom idiopatskom poremećaju koji je najvjerojatnije rezultat djelovanja okolišnih i genetskih čimbenika. (2) Objavljeni podatci o incidenciji variraju, od 157 slučajeva na 100 000 u Engleskoj, 46/100 000 u Švedskoj, do 7.5/100 000 u Francuskoj (1). Češće je zabilježena u europskoj no u azijskoj ili američkoj populaciji, a najrjeđe opisivana u supsaharskim populacijama. Ovakvu raspodjelu incidencije mogla bi objasniti razlika u dostupnosti zdravstvene skrbi, ali i genetska predispozicija u različitim etničkim skupinama. (3) Većina slučajeva Ménièreove bolesti je sporadična, no nekoliko epidemioloških studija podupire teoriju o genetskom doprinosu nastanku Ménièreove bolesti. (2,3,10) Obiteljska MD opažena je u 8-9% sporadičnih slučajeva u populaciji europskog

podrijetla. (2) U opisivanim nasljednim slučajevima najčešći mehanizam nasljeđivanja je autosomno dominantni s nepotpunom penetrantnošću i varijabilnom ekspresivnošću. (4) Dobno spolna distribucija također je varijabilna, najčešće se prvi puta javlja između 3. i 7. desetljeća života, a rijetko se pojavljuje prije 20. i iza 70. godine života. Nešto je češća u žena no u muškaraca. Čimbenici koji povećavaju rizik za obolijevanje su starija dob, bijela rasa i pretilost. Opisani su i podtipovi bolesti sa bilateralnim zahvaćanjem oba uha, i razvojem komorbiditeta kao što su migrena, benigni paroksizmalni pozicijski vertigo i nekih sistemskih autoimunih bolesti (artritis, psorijaza). (2)

4. ETIOLOGIJA

Etiologija Ménièreove bolesti nije razjašnjena. Pretpostavlja se da nastaje međudjelovanjem različitih okolišnih i genskih čimbenika. Istraživani su različiti faktori i njihova povezanost s nastankom Ménièreove bolesti- autoimuni, upalni, virusni, anatomski, traumatski, metabolički. Neke od sistemskih autoimunih bolesti koje mogu zahvatiti unutrašnje uho i izazvati upalni odgovor u labirintu i simptome Ménièreove bolesti su reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, ankilozirajući spondilitis. Njihova prevalencija je 3 do 8 puta veća u oboljelih od Ménièreove bolesti no u općoj populaciji. Opisivana je i veza između autoimunih poremećaja štitnjače i Ménièreove bolesti. Prema nekim istraživanjima približno jedna trećina slučajeva Ménièreove bolesti može se pripisati autoimunoj etiologiji. U 7% pacijenata nađene su povišene razine cirkulirajućih imunokompleksa. (7) Uspješnost liječenja kortikosteroidima u nekih bolesnika dodatno implicira na autoimunost kao jedan od mogućih uzroka bolesti. Pretpostavlja se da saccus endolymphaticus djeluje kao imunološki organ in situ, sposoban za procesiranje antigena, sintezu antitijela i aktivaciju staničnog upalnog odgovora. U serumu pacijenata s Ménièreovom bolešću nađena su antitijela usmjerena na antigene unutarnjeg uha, te antitijela na kolagen tip 2. Potonja su povezana i sa otosklerozom, a u animalnih modela autoreaktivnost na kolagen tip 2 producira leziju nalik otosklerozi i hidrops labirinta, uz auditivnu i vestibularnu disfunkciju. (1) Istraživanja su utvrdila i povećane bazalne koncentracije proupalnih citokina TNF- α , IL-1 β i IL-6 u nekih pacijenata s Ménièreovom bolešću. Autoupalni mehanizmi također mogu biti uključeni u razvoj Ménièreove bolesti, a pokreću se bez detektabilnih autoantitijela ili specifičnih T-stanica, aktivacijom citosolnih inflamasona. (7) Novija istraživanja detektirala su različite citokinske profile između

autoimunog i autoupalnog mehanizma, nađena je i dijagnostička važnost citokina G-CSF, IL8, HGF, CTACK i MIP1 α za Ménièreovu bolest, iako još uvijek ne postoji definitivni biomarker bolesti. (8) Virusnu etiologiju podupiru neke studije koje su zabilježile povlačenje simptoma Ménièreove bolesti na antiviralne lijekove, a predloženi mehanizam je uklanjanje virusnih nukleinskih kiselina iz Cortijeva organa. Virusni koji se povezuju s rekurentnim epizodama vrtoglavice spadaju u porodicu Alfa Herpes viridae, latentni su u vestibularnom gangliju, te oštećenjem vestibularnih ganglijskih stanica mogu izazvati atake vrtoglavice. Gubitak sluha objašnjava se toksičnošću viralnih nukleinskih kiselina u perlimfatičkim prostorima. (9) Obiteljsku MD treba razmotriti kao mogućnost ukoliko barem jedan srodnik prve ili druge generacije ispunjava kriterije za definitivnu ili vjerojatnu MD. 8-9% sporadičnih slučajeva MD može se pripisati genskoj etiologiji. (2) Detektirano je nekoliko potencijalnih gena odgovornih za nasljednu sklonost: FAM136A, DTNA, PRKCB, DPT i SEMA3D. Ovi geni eksprimiraju se u tkivima živaca i unutarnjeg uha, a mutacije istih mogu se odraziti na ometanje njihova pravilna razvoja. Najčešći zabilježeni mehanizam nasljeđivanja je autosomno dominantni no opisivani su i autosomno recesivni i mitohondrijski, a razlike u ovim nalazima ukazuju na genetsku heterogenost. (10)

5. PATOLOGIJA I PATOGENEZA

Postoje brojne teorije o mehanizmu nastanka Ménièreove bolesti. Glavni prihvaćeni patoanatomski supstrat, endolimfatični hidrops, odnosno proširenje endolimfnih prostora unutarnjeg uha, nađen je u većine pacijenata s Ménièreovom bolešću, i to u 93% na strani zahvaćenog uha te u 65% i na asimptomatskom kontralateralnom uhu. (2) Homeostaza endolimfe rezultat je ravnoteže između proizvodnje od strane stanica strie vascularis pužnice i resorpcije od strane saccus endolymphaticusa. Narušenje homeostaze bilo na račun prekomjerne proizvodnje ili neadekvatne reapsorpcije dovodi do porasta tlaka endolimfe i posljedičnog hidropsa. (1) Najranija istraživanja i pokušaji dobivanja eksperimentalnog animalnog modela Ménièreove bolesti hidrops su izazvali kirurškom ablacijom saccus endolymphaticusa. Kirurško uništavanje, ili dodavanje imunološkog medijatora ES-u, uspješno je korišteno kod zamoraca za stvaranje životinjskih modela, uz progresivni gubitak sluha u kroničnoj fazi. Kirurški životinjski modeli točno su odražavali patologiju Ménièreove bolesti pokazujući dilataciju scale mediae membranskog labirinta, međutim, kirurška ablacija ne može biti izravni model Ménièreove bolesti jer pacijenti s MD-om imaju intaktan ES. Kasnije su razvijeni modeli prekomjerne proizvodnje, odnosno modeli koji su pokušali dokazati da je prekomjerna produkcija endolimfe uzrok nastanku hidropsa, a postizani su dugotrajnom primjenom aldosterona ili vazopresina. (11) MRI snimke unutrašnjeg uha uz bilateralne intratimpanične injekcije gadolinija dokazale su da se hidrops javlja češće i u višem stupnju ozbiljnosti u kohleji nego u vestibulumu, posebno u apikalnom zavoju. (12) Usljed hidropsa endolimfe u scali mediae može doći do značajne distenzije na račun prostora scale vestibuli, od koje je odijeljena Reissnerovom membranom i distenzije sakula. Sakularna ekspanzija dalje može dovesti do distorzije utrikula i polukružnih kanalića i prenijeti povišen tlak na pločicu stapesa, što može biti objašnjenje za epizode vrtoglavice karakteristične za MD. Rupture

Reissnerove membrane uslijed povišenog tlaka endolimfe također se smatraju značajnim patofiziološkim mehanizmom. Rupturom dolazi do ulaska endolimfe bogate kalijem u prostore koje ispunjava perilimfa koja je njime siromašna. Rezultat je trenutna depolarizacija i akutna inaktivacija osjetnih stanica i živčanih završetaka, što je konzistentno sa simptomima akutnog gubitka sluha praćenog vrtoglavicom u ataki Ménièreove bolesti. Cijeljenje rupture vodi do restitucije normalnih odnosa i sastava perilimfe i endolimfe i prestanka atake uz poboljšanje auditivne i vestibularne funkcije. Kronična deterioracija unutarnjeg uha rezultat je opetovane ekspozicije visokim koncentracijama kalija. Druge teorije govore u prilog propusnoj barijeri između endolimfe i perilimfe radije nego o samim rupturama Reissnerove membrane. (1,11)

6. KLINIČKA SLIKA I ZNAČAJKE

Prezentacija Ménièreove bolesti je karakteristična: epizodične atake vrtoglavice, jednostrane naglušnosti i tinitusa javljaju se iznenada i naglo, iz punog zdravlja, obično trajanja od nekoliko minuta do 2-3 sata. (1) Praćene su vegetativnim simptomima- mučninom i povraćanjem, zanošenjem ili rjeđe iznenadnim padovima bez gubitka svijesti. (13) Napadajima mogu prethoditi prodromalni simptomi poput osjećaja punoće i pritiska u zahvaćenom uhu, progresivnog šuma ili postupnog slabljenja sluha, no najčešće dolaze bez upozorenja. Moguće je i buđenje iz sna radi razvoja simptoma. Ataka u prosjeku traje od 20 minuta do 2-3 sata, dok trajanje dulje od jednog dana obično isključuje Ménièreovu bolest kao vjerojatnu dijagnozu. (1) Bolest se obično prvi puta javi u srednjoj životnoj dobi, u prosjeku oko 40-e godine, nešto češće u žena no u muškaraca, bez posebne preference za lijevo ili desno uho. (2) Učestalost napadaja je varijabilna između pacijenata, od nekoliko tjedno do nekoliko godišnje, s tendencijom smanjenja intenziteta simptoma vrtoglavice i šuma napredovanjem same bolesti. (13)

Moguće su i varijabilne kliničke prezentacije, osobito u početku bolesti- prvi napadaji mogu se očitovati nagluhošću i šumom, a vrtoglavica se može manifestirati tek kasnije u tijeku bolesti. Isto tako mogu dominirati samo auditivni ili vestibularni simptomi. (13) Pored klasičnog oblika posebno se opisuju rjeđi oblici Ménièreove bolesti- kohlearna MD, vestibularna MD, Lermoreyev sindrom i Turmakinova otolitička kriza.

Klinički tijek bolesti također varira. Moguć je potpuni oporavak, pojava više ataka u klasterima pa dug period remisije do ponovne egzacerbacije simptoma, ili teški tijek uz česte i rekurirajuće atake. (1) U periodima remisije kada se atake ne javljaju, dio pacijenata može i dalje osjećati značajan šum u uhu ili nestabilnost, u odsutnosti vrtoglavice. (14) Vjerojatnost

bilateralnog zahvaćanja oba uha povećava se s duljinom trajanja bolesti, a bilježi se i u 47% pacijenata kroz period trajanja bolesti od 20 godina. Najčešći ishod bolesti je progresivni gubitak sluha kroz široko područje frekvencija s pragom oko 70 dB, uz slabljenje ostalih simptoma. (1)

U pacijenata koji boluju od Ménièreove bolesti učestalija je i pojava nekih komorbiditeta, osobito migrene. Zabilježen je 2,2 puta veći rizik razvoja migrenoznih glavobolja od onog u općoj populaciji. Povezanost migrene i Ménièreove bolesti već se dugo opisuje u literaturi, a spomenuo ju je i sam Ménière. Pretpostavka je da migrena preko disregulirane aktivnosti trigeminalnog živca može utjecati na vestibulokohlearnu funkciju putem neurovaskularnih veza. (15) Migrenozna glavobolja u pacijenata s Ménièreovom bolešću često prethodi napadaju vrtoglavice. (16)

Veća je i incidencija nekih autoimunih bolesti, ponajviše psorijaze, reumatoidnog artritisa, sistemskog eritematoznog lupusa i ankilozirajućeg spodilitisa. (7) Pozitivitet na najmanje jedno autoantitijelo u serumu pacijenata s Ménièreovom bolešću iznosi i do 30%. (16) Opisana je i povezanost hipotireoze i Ménièreove bolesti te je nađen povišen titar antitiroidnih autoantitijela u serumu pacijenata s Ménièreovom bolešću, a u dijela pacijanata javlja se subjektivno poboljšanje simptoma Ménièreove bolesti nakon liječenja hipotireoze L-tiroksinom. (17)

Ménièreova bolest narušava kvalitetu života pacijenata koji od nje boluju te ih za vrijeme trajanja ataka privremeno blaže onesposobljava za funkcioniranje u svakodnevnom životu, a trajno oštećuje funkciju sluha. (18)

Slijedi detaljniji opis glavnih značajki Ménièreove bolesti koje čine klasični trijas kliničke prezentacije- vrtoglavica, naglušost i tinitus.

6.1 VRTOGLAVICA

Vrtoglavica je subjektivni osjećaj vlastitog kretanja kada istog nema, ili osjećaj distorzije vlastita kretanja tijekom inače normalnih pokreta glave. (2) Vrtoglavica u Ménièreovoj bolesti je perifernog tipa, u horizontalnoj ravnini, a okidač su pokreti glavom. (1) Pacijenti opisuju osjećaj da se predmeti vrte oko njih, ukoliko je uzrok poremećaja u ampularnom dijelu labirinta, ili rjeđe padaju u stranu ili prema naprijed radi poremećaja u otolitičkom osjetilu. (13) Najdramatičniji je simptom Ménièreove bolesti i najviše onesposobljuje pacijente u svakodnevnom životu. Može biti praćena ataksijom, mučninom, povraćanjem, znojenjem, dijarejom. Vrtoglavica karakteristično doseže svoj maksimum rano u napadaju. (1) Istovremeno je prisutan horizontalno-rotatorni nistagmus s brzom komponentom najčešće na zdravu stranu. Smjer brze komponente ovisi o trajanju i intenzitetu atake, stoga određivanje zahvaćenog uha temeljem smjera brze komponente nistagmusa nije pouzdano. (13) Rjeđe pacijenti opisuju i dijetetske okidače za vrtoglavicu, poput prekomjernog unosa kofeina i soli. Tulliov fenomen je pojava vrtoglavice u trajanju od nekoliko sekundi do par minuta izazvana zvukom visokog intenziteta i niske frekvencije. Ovakva epizoda vrtoglavice izazvana zvukom češća je u kasnijoj fazi kliničkog tijeka, vjerojatno radi uznapredovalog hidropsa membranoznog labirinta i širenja do pločice stapesa. (19) Opis i težina napadaja vrtoglavice variraju tijekom vremena i između pacijenata, međutim u uznapredovalom stadiju obično zaostaje oštećenje sluha, a epizode vrtoglavice i pratećih simptoma mučnine i povraćanja postaju rjeđe ili nestaju. (1) Manji dio pacijenata doživljava i zanošenje u stranu ili nagle padove koji traju par sekundi do minuta, a uzrokovani su iznenadnim gubitkom vestibulospinalnih refleksa i tonusa ekstenzora. (2) Ovakvi iznenadni padovi nazivaju se Turmakinove otolitičke krize, a događaju se bez gubitka svijesti i prateće vrtoglavice. Pretpostavlja se da je uzrok akutna utrikulosakularna disfunkcija i poremećaj u otolitičkom osjetilu. (13)

6.2 NAGLUHOST

Zamjedbena ili senzorneuralna naglušost uzrokovana je lezijom u kohleji ili u neuralnim strukturama slušnog sustava. Jednostrana fluktuirajuća zamjedbena naglušost karakteristična je za Ménièreovu bolest. Javlja se za vrijeme atake, a obično koincidentno s osjećajem punoće u uhu i šumom. (1) Gubitak sluha u Ménièreovoj bolesti karakteristično u ranoj fazi fluktuiraju, a napredovanjem bolesti postaje progresivan. (13) Naglušost u početku zahvaća niske frekvencije, s pragom do 60 dB. Niskofrekventni gubitak sluha definira se kao povećanje praga čistog tona za koštanu vodljivost na zahvaćenom uhu za 30 dB u odnosu na zdravo, na svakoj od dvije susjedne frekvencije ispod 2000 Hz. (2) Nakon atake u početnim fazama bolesti sluh se vraća u normalu ili poboljšava, a u kasnijoj fazi ostaje oslabljen i nakon napadaja. Na početku bolesti stoga audiogram pokazuje uzlaznu krivulju zamjedbene naglušosti u području niskih frekvencija. (1) Dijagnozu Ménièreove bolesti dodatno podupiru nalazi više audiograma gdje se kroz tijek bolesti bilježi oporavak sluha u području niskih frekvencija. (2) Moguća je i fluktuirajuća zamjedbena naglušost u području niskih frekvencija uz istovremeni stalni gubitak sluha u području visokih frekvencija, što se na audiogramu prikazuje kao invertni „V“ oblik krivulje. (13) Uz naglušost pacijenti javljaju i fenomen diplakuzije, odnosno različit osjet visine tona između ušiju. Diplakuzija se objašnjava povećanjem napetosti bazilarne membrane radi endolimfatičnog hidropsa na zahvaćenom uhu. (19) Obostrana sinkrona zamjedbena naglušost na oba uha u Ménièreovoj bolesti je rjeđa varijanta, te može govoriti u prilog drugoj dijagnozi, osobito autoimunim bolestima sa zahvaćanjem uha. (2) Napredovanjem bolesti gubitak sluha zahvati i visoke te posljednje područje srednjih frekvencija, s pragom oko 65-75 dB. (2) Unatoč progresivnoj naglušosti koja na kraju zahvati područja od niskih do visokih frekvencija, pacijenti s Ménièreovom bolešću rijetko postanu potpuno gluhi na zahvaćenom uhu, najviše 1-2% pacijenata s iznimno teškom kliničkom slikom. (1)

6.3 TINITUS

Tinitus ili šum u zahvaćenom uhu javlja se istovremeno uz vrtoglavicu i naglušnost. Šum je zvučni impuls, sastavljen od regularnih ili neregularnih titraja, kojeg pacijent subjektivno čuje kao zvučnu senzaciju u glavi. U slučaju Ménièreove bolesti uzrok šuma je lezija intrinzična unutarnjem uhu i slušnom putu. (19) Obično je nepulsatilan, što je karakteristično za šumove čiji je uzrok u slušnom putu, i niskofrekventan, a pacijenti ga opisuju kao zviždanje ili bučanje. (19) Može biti intermitentan ili stalan, uz opasku da stalan obično postaje kada oštećenje sluha pređe iz fluktuirajuće u kroničnu fazu, u kasnijim fazama bolesti. (2) U ranijim fazama pojačanje njegova intenziteta ili promjena tona mogu najavljivati ataku bolesti kao prodromalni simptom. (1) Isto tako može se javiti na samom početku atake ili trajati cijelo vrijeme, a može i zaostati nakon napadaja. (13)

7. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza Ménièreove bolesti prvenstveno je klinička, na temelju tipičnog trijasa simptoma i znakova bolesti, i dijagnoza isključenja po odsutnosti drugih mogućih uzroka. Nema specifičnog dijagnostičkog testa za Ménièreovu bolest. Dijagnoza se postavlja nakon uzimanja ciljane anamneze, ORL pregleda te ispitivanja sluha i ravnoteže. (13) Kriteriji za postavljanje dijagnoze Ménièreove bolesti, prema posljednjim revidiranim smjericama objavljenim od strane Barany Society, koje je odobrio odbor AAO-HNS (Američka akademija za otolaringologiju- kirurgiju glave i vrata) su sljedeći:

Za dijagnozu definitivne Ménièreove bolesti potrebne su 2 ili više spontane epizode vrtoglavice u trajanju od 20 minuta do 12 sati, audiogramom dokumentirana zamjedbena naglušnost u području niskih frekvencija na zahvaćenom uhu koja se javila još barem jednom uz prateću vrtoglavicu ili nakon nje, uz fluktuirajuće simptome šuma ili osjećaja punoće u uhu, koje se ne mogu bolje objasniti drugom dijagnozom. Dijagnoza vjerojatne MD donosi se na temelju pojave 2 ili više epizoda vrtoglavice u trajanju od 20 minuta do 24 sata, uz fluktuirajuće simptome- tinitus i osjećaj punoće u zahvaćenom uhu, koje se ne mogu bolje objasniti drugom vestibularnom dijagnozom. (2)

Audiološka obrada uključuje: tonsku i govornu audiometriju, timpanometriju, kohleostapedijalne reflekse, elektrokohleografiju, otoakustičku emisiju. (13) Tonskom audiometrijom valja ispitati sluh te potvrditi gubitak sluha u području niskih frekvencija, ili općenito snižen prag kroz cijelo frekvencijsko područje. Nalaz govorne audiometrije lošiji je uslijed fenomena rekrutiranja. Radi se o perceptivnom fenomenu koji se javlja kod kohlearnih oštećenja sluha, a podrazumijeva slušnu preosjetljivost na male promjene razine zvuka. (1) Elektrokohleografija koristi akustičnu stimulaciju uha za otkrivanje prisutnosti

endolimfatičnog hidropsa. Pretragom nalazimo povišene vrijednosti omjera amplitude potencijala zbrajanja (SP) i akcijskih potencijala (AP), koje su odraz distenzije bazilarne membrane u scali tympani. Ipak, rijetko se koristi u dijagnostičkoj obradi radi niske osjetljivosti. (20) Glicerolski test izvodi se uzimanjem oralne doze glicerina te snimanjem serijskog tonskog audiograma, a pozitivnim nalazom smatra se poboljšanje praga čistog tona za 25 dB na 3 uzastopne frekvencije. Razlog poboljšanju je smanjenje volumena endolimfe uslijed uzimanja dehidrirajućeg agensa te samim time i poboljšanje simptoma koji nastaju radi hidropsa. (1)

Vestibularna funkcija i nistagmus mogu se ispitati elektronistagmografijom ili videonistagmografijom. Horizontalni nistagmus s brzom komponentom na zdravu stranu prisutan je u Ménièreovoj bolesti, radi smanjenog vestibularnog odgovora zahvaćenog uha. (13)

Neurološkim pregledom potrebno je isključiti ostale uzroke vrtoglavica, te uraditi Dix-Hallpikeov test radi isključenja ili dokazivanja koegzistirajućeg benignog paroksizmalnog pozicijskog vertiga (BPPV).

Diferencijalno dijagnostički valja razmotriti sljedeće dijagnoze: autosomno dominantni sensorineuralni nasljedni gubitak sluha uzrokovan mutacijama COCH ili WSF1 gena, autoimunu bolest sa zahvaćanjem uha, CVI/TIA vertebrobazilarno, Coganov sindrom, tumor u području saccus endolymphaticusa, meningeom i ostale mase u području pontocerebelarnog kuta, otosifilis, vestibularnu migrenu. Radi isključenja tumorskog procesa u pontocerebelarnom kutu, vestibularnog schwanoma ili tumora saccus endolymphaticusa valja učiniti MR snimku mozga i baze lubanje. (2)

8. TERAPIJA

Terapija Ménièreove bolesti još uvijek je najviše orijentirana na olakšavanje i ublažavanje simptoma, i to ponajviše vrtoglavice koja je glavni uzrok onesposobljavanja pacijenata u svakodnevnom životu, jer uzročne terapije i kauzalnog liječenja nema. Cilj liječenja Ménièreove bolesti je prvo smanjiti učestalost, a potom i težinu ataka vrtoglavice, u svrhu očuvanja funkcije sluha. Liječenje je prvenstveno simptomatsko i prije svega mora biti konzervativno, a tek kasnije po neuspjehu konzervativnog liječenja može se pokušati kirurško. (24) Terapija se dijeli na medikamentoznu i kiruršku, te na terapiju akutne atake i terapiju između napadaja.

8.1 TERAPIJA AKUTNOG NAPADA

Neliječena akutna ataka Ménièreove bolesti spontano prolazi a obično ne traje dulje od 12 sati. (2) Kod izraženih simptoma pacijente je moguće liječiti ambulantno ili hospitalno, a tada je glavni cilj olakšati simptome vrtoglavice. Olakšanje vertiginoznih simptoma i vegetativnih tegoba mogu pružiti antihistaminici, antiemetici, sedativi i antidepresivi. (1) U svrhu supresije vestibularnog sustava koriste se antihistaminici- meklizin, difenhidramin ili ciklizin i benzodiazepini- diazepam, koji ima dodatni povoljan anksiolitički učinak, i lorazepam sa antiemetičnim učinkom. Za suzbijanje mučnine daju se antihistaminik prometazin i D2 dopaminski antagonist proklorperazin. Doze su sljedeće- meklizin 12.5 mg 2 puta dnevno po., prometazin po. ili kao supositorij 12.5 mg svakih 12 sati, proklorperazin po. ili kao supositorij 5 mg svakih 12 sati. Važno je nadoknaditi volumen intravenskom nadoknadom tekućine uslijed dugotrajnijeg povraćanja. Liječenje kortikosteroidima u akutnoj fazi može se

koristiti za smanjenje magnitude atake i ubrzanje oporavka vestibularne funkcije. U tu svrhu mogu se koristiti i intravenski i oralno u ciklusima od 10-14 dana, najčešće prednizon u dozi od 1mg/kg. Osmotski diuretici (10% manitol ili glicerol) u sporoj infuziji također se mogu koristiti u liječenju akutne atake. (21) Preporuča se ograničiti unos soli i izbjegavanje alkohola i kofeina. Za vrijeme napadaja savjetuje se mirovanje na čvrstoj podlozi, a nakon što vrtoglavica dosegne svoj maksimum i počne popuštati pacijentu se savjetuje kvalitetan odmor i san. Nakon završetka atake nužna je obilna rehidracija u svrhu nadoknade volumena izgubljenog povraćanjem. (22)

8.2 TERAPIJA IZMEĐU NAPADAJA

Profilaktična terapija Ménièreove bolesti ima strategiju smanjenja simptoma i učestalosti ataka na račun redukcije akumulacije endolimfe. Početno liječenje uključuje opće dijetetske mjere i promjenu prehrane. Ovo je dugo uspostavljena praksa u kontroli Ménièreove bolesti, iako je razina dokaza i efikasnosti ograničena. Restrikcije natrija u prehrani, preporučljivo niže od 2000 mg dnevno, pokazale su se učinkovitima u smanjenju učestalosti i ozbiljnosti napadaja vrtoglavice, uz povećanje unosa vode. Dodatno se savjetuje izbjegavati kofein, alkohol, nikotin. (5) Novosti od dijetetskih mjera su moguća korist od bezglutenske dijeta u pacijenata s Ménièreovom bolešću, koju dodatno podupire nađena promijenjena intestinalna propusnost kod simptomatskih MD pacijenata. Nedavno je također kao komplementarnu terapiju za Ménièreovu bolest predložena konzumacija posebno obrađenih žitnih pahuljica (SPC) čiji unos povećava aktivnost proteina antisekretornog faktora (AF) u plazmi s mogućim pozitivnim učinkom na tijek MD-a. (23) Dijetetskim mjerama može se pridodati terapija diuretikom, najčešće kombinacijom hidroklortiazida i triamterena. Diuretici se općenito izdaju kao prva linija terapije za MD. Zajednički učinak restrikcije unosa soli i diuretika je redukcija

volumena endolimfe. (1) Dodatno se savjetuje promjena životnih navika, izbjegavanje stresa, redovita umjerena tjelesna aktivnost, dobar san i regulacija tjelesne težine. (13) Betahistin, slabi agonist H1 i jaki antagonist H3 receptora često se propisuje u liječenju vrtoglavice uslijed Ménièreove bolesti. Mehanizam njegova učinka je modulacija histaminergičke neuronalne transmisije, a moguće je i da ima vaskularne učinke u pužnici i mozgu. Nasuprot slabom učinku u kontroli vrtoglavice u akutnoj ataki, dugotrajna terapija betahistinom pokazuje dobre učinke i preporuča se u svih pacijenata. (21) Preporučena terapijska doza je 48 mg 2 puta dnevno kroz 3 do 6 mjeseci. (22) Od ostalih lijekova u simptomatskoj terapiji mogu se koristiti lijekovi s hipotoničnim osmotskim djelovanjem, vazodilatatori, psihofarmaci, antiemetici, vitamini B skupine. Valja spomenuti kako se nespecifičan kratkotrajan pozitivan odgovor bilježi u čak 60 do 80% pacijenata nakon bilo koje terapije, uključujući i nakon uzimanja placeba. (13) Meniettov uređaj jedna je novija terapijska opcija u posljednjih desetak godina, a radi se o posebnom malom prijenosnom uređaju koji odašilje sekvence impulsa niskog tlaka u unutarnje uho te se pretpostavlja da djeluje na endolimfatični hidrops, a njegova primjena preporuča se u prvoj liniji liječenja Ménièreove bolesti. (24)

8.3 KIRURŠKO LIJEČENJE

Kirurško liječenje indicirano je u pacijenata kod kojih medikamentna terapija i promjena životnih i prehrambenih navika nije polučila rezultata unutar 3 do 6 mjeseca, a obično bude potrebno u oko 10-15 % pacijenata. Kirurški tretmani spadaju u dvije glavne kategorije: nedestruktivni zahvati koji štede sluh i destruktivni zahvati koji ne poštedeju sluh. Nedestruktivni zahvati imaju za cilj uspostavljanje normalnog volumena endolimfe, i ponekad ablaciju vestibularne funkcije zahvaćenog uha bez oštećenja kohleje i funkcije sluha. (1) Uključuju sljedeće postupke: umetanje ventilacijskih cijevi, kirurgija saccus endolymphaticusa, dekompresija saccus endolymphaticusa, umetanje endolimfatičnog šanta,

blokada ili obliteracija ductus endolymphaticusa, začepljenje ili obliteracija polukružnog kanala. (25) Destruktivni zahvati imaju za cilj ablaciju vestibularne funkcije u zahvaćenom uhu i mogu žrtvovati preostali sluh ili mogu imati druge potencijalne ozbiljne rizike. Uključuju labirintektomiju ili selektivni rez vestibularnog živca. Obično se koriste kao posljednja linija, kada druge nedestruktivne tehnike nisu uspjele postići kontrolu simptoma. (1)

8.3.1 LOKALNA PRIMJENA KORTIKOSTEROIDA

Primjena kortikosteroida direktno u srednje uho predstavlja drugu liniju liječenja, nakon neuspjeha kontrole simptoma bolesti lijekovima prve linije. (24) Koristi se intratimpanična injekcija kortikosteroida. Lijek se primjenjuje izravno na membranu fenestre ovalis srednjeg uha, što omogućuje postizanje većih koncentracija u labirintu, a može se instilirati direktno iglom, cjevčicom u bubnjiću ili mikrokaterom. (13) Konkretno doze dnevnih injekcija otopine deksametazona su 4 mg/mL, tijekom pet uzastopnih dana. Učinkovita je i primjena jedne injekcije tjedno tijekom 1 do 4 uzastopna tjedna. Intratimpanična injekcija kortikosteroida značajno poboljšava učestalost i ozbiljnost napadaja vrtoglavice u usporedbi s placeboom 24 mjeseca nakon liječenja. (24)

8.3.2 DRENAŽA SACCUS ENDOLYMPHATICUSA

Drenažne operacije saccus endolymphaticusa preporučaju se kao treća linija liječenja, a radi se o nedestruktivnim i neablativnim pošteđnim zahvatima. (24) Cilj takvih zahvata je redukcija volumena endolimfe na račun povećanja njene drenaže i otjecanja. Prvi takav zahvat izveo je George Portmann 1926., a nakon njegove originalne tehnike uslijedile su modifikacije. Varijacije uključuju dekompresiju saccusa i umetanje različitih materijala i

cjevčica za održavanje prohodnosti drenažnog puta. Endolimfa se drenira u mastoidni ili subarahnoidalni prostor, incizijom stražnjeg zida saccusa. (1) Drenaža prema Shaumbaughu podrazumijeva samo dekompresiju saccusa pomoću odstranjenja lateralnog zida što ga izlaže atmosferskom tlaku. Drenažom po Morrisonu postavlja se cjevčica koja drenira saccus u mastoid. Tehnika po Plesteru drenira saccus u mastoid otvaranjem lateralnog zida i postavljanjem komadića silastika. Drenaža po Houseu podrazumijeva postavljanje shunta između endolimfatičkog saccusa i subarahnoidalnog prostora, a slična je Arenbergova tehnika kojom se na cjevčicu dodatno postavi jednosmjerna valvula da spriječi retrogradni tijek. Prosječna uspješnost kontrole vrtoglavice ovim tehnikama, obzirom na različite studije, je oko 80%. Zbog niskih stopa gubitka sluha povezanih s ovim zahvatom, smatra se konzervativnim liječenjem, a prednost je i niski morbiditet i mortalitet povezan s ovim zahvatima. (25) Komplikacije su rijetke, a moguće su infekcija rane, meningitis, likvoreja, privremena ili trajna paraliza lica. (1)

8.3.3 INTRATIMPANIČNA INJEKCIJA GENTAMICINA

Intratimpanička injekcija gentamicina (ITG) vjerojatno je najučinkovitiji nekirurški tretman za iskorjenjivanje vrtoglavice kod MD-a, a spada u destruktivne metode. Korištenje ITG kao ablativne metode preporuča se kao četvrta linija liječenja u pacijenata s oštećenom funkcijom sluha i dobrom kontralateralnom vestibularnom funkcijom. Postupak primjene je jednak onome u primjeni kortikosteroida intratimpaničnom injekcijom. (24) Koristi se niz različitih režima, u rasponu od tri doze 17 mg dnevno tijekom nekoliko uzastopnih dana, do jedne ili dvije doze u razmaku od mjesec dana. Liječenje visokim dozama često se daje s ciljem potpunog iskorjenjivanja funkcije ravnoteže. Gentamicin ima pretežno vestibulotoksične a ne kohleotoksične učinke, međutim postoji rizik ozbiljnog i dubokog gubitka sluha. (27)

Kontrola vrtoglavice ovom tehnikom postiže se u čak 90%, međutim 6-30% pacijenata doživi i određen gubitak sluha. Duboki gubitak sluha javlja se u 8% pacijenata. (1)

8.3.4 NEURECTOMIA VESTIBULARIS

Peti korak je primjena potpuno ablativne i najinvazivnije tehnike vestibularne neurektomije. Indicirana je u pacijenata koji pate od nesavladivih kriza vrtoglavice na koje nije utjecalo medicinsko liječenje, i dobrom kontralateralnom vestibularnom funkcijom. (24) Tehniku je kao način kontrole onesposobljavuće vrtoglavice uveo dr. William House koristeći pristup srednje fosse. Kasnije su Silverstein i Norrell opisali vestibularnu neurektomiju putem retrolabirintnog pristupa, a danas raste trend vestibularnoj podjeli osmog živca putem retrosigmoidne ili retrolabirintne kraniektomije. (28) Postoji trend zamjene postupka drenaže endolimfatičnog saccusa vestibularnom neurektomijom u bolesnika koji ne reagiraju na ITG ili pate od Turmakinovih otolitičkih kriza. Potrebno je kirurški presijeći vestibularni živac i izrezati ganglion Scarpe kako bi se spriječila regeneracija živčanih niti nakon presijecanja. Mlađi pacijenti mogu dobro reagirati na postupak postupnom kompenzacijom zdravog vestibularnog organa kontralateralnog nezahvaćenog uha, međutim u starijih je moguć dulji oporavak i prilagodba ili izostajanje iste. (1)

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svome mentoru prof. dr. sc. Srećku Branici na ljubaznosti, stručnosti, savjetima i ustupljenim materijalima prilikom izrade ovog rada.

Veliko hvala roditeljima i obitelji na podršci i razumijevanju tijekom studija.

Hvala kolegama i prijateljima koji su mi uljepšavali studentske dane.

10. LITERATURA

1. Schessel DA, Nedzelski JM. Ménière's Disease and Other Peripheral Vestibular Disorders. U: Cummings CW. Otolaryngology- Head and Neck Surgery. St. Louis: Mosby; 1993. Str. 3152-3162.
2. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res.* 2015;25(1):1-7. doi: 10.3233/VES-150549.
3. Lopez-Escamez JA, Batuecas-Caletrio A, Bisdorff A Towards personalized medicine in Ménière's disease. *F1000Res.* 2018 Aug 15;7 doi: 10.12688/f1000research.14417.1. eCollection 2018.
4. Magnan J, Özgirgin ON, Trabalzini F, Lacour M, Escamez AL, Magnusson M et al. European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Ménière's Disease. *J Int Adv Otol.* 2018 Aug;14(2):317-321.doi: 10.5152/iao.2018.140818.
5. McNiven ND, Deutsch PG, Carlin JE, Trotter MI Ménière's disease: management in primary care. *Br J Gen Pract.* 2021 Nov 25;71(713):571-572.doi: 10.3399/bjgp21X717989.
6. Ralli M, Di Stadio A, De Virgilio A, Croce A, de Vincentiis M Autoimmunity and Otolaryngology Diseases. *J Immunol Res.* 2018 Oct 4;2018:2747904. doi: 10.1155/2018/2747904.
7. Frejo L, Lopez-Escamez JA Cytokines and Inflammation in Ménière Disease. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2022 Feb;15(1):49-59. doi: 10.21053/ceo.2021.00920.
8. Zou J, Zhao Z, Song X, Zhang G, Li H, Zhang Q et al. Elevated G-CSF, IL8, and HGF in patients with definite Ménière's disease may indicate the role of NET formation in

- triggering autoimmunity and autoinflammation. *Sci Rep.* 2022 Sep 29;12(1):16309. doi: 10.1038/s41598-022-20774-8.
9. Gacek RR On the Nature of Hearing Loss in Ménière's Disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2021;83(3):144-150. doi: 10.1159/000511113.
 10. Dai Q, Long L, Zhao H, Wang R, Zheng H, Duan M Genetic advances in Ménière Disease. *Mol Biol Rep.* 2023 Mar;50(3):2901-2908. doi: 10.1007/s11033-022-08149-8.
 11. Seo YJ, Brown D Experimental Animal Models for Ménière's Disease: A Mini-Review. *J Audiol Otol.* 2020 Apr;24(2):53-60. doi: 10.7874/jao.2020.00115.
 12. Li X, Wu Q, Sha Y, Dai C, Zhang R Gadolinium-enhanced MRI reveals dynamic development of endolymphatic hydrops in Ménière's disease. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020 Mar-Apr;86(2):165-173. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.10.014.
 13. Katić V, Prgomet D. i sur. *Otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2009.
 14. Olusesi A, Oyeniran O. Persistence of Non-Vertigo Symptoms in Ménière Disease During Remission - A Preliminary Report. *Otolaryngol Pol.* 2020 Feb 5;74(4):31-36. doi: 10.5604/01.3001.0013.7927.
 15. Kim SY, Lee CH, Yoo DM, Kwon MJ, Kim JH, Kim JH et al. Association Between Ménière Disease and Migraine. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 May 1;148(5):457-464. doi: 10.1001/jamaoto.2022.0331.
 16. Teggi R, Battista RA, Di Berardino F, Familiari M, Cangiano I, Gatti O et al. Evaluation of a large cohort of adult patients with Ménière's disease: bedside and clinical history. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2020 Dec;40(6):444-449. doi: 10.14639/0392-100X-N0776.

17. Girasoli L, Cazzador D, Padoan R, Nardello E, Felicetti M, Zanoletti E et al. Update on Vertigo in Autoimmune Disorders, from Diagnosis to Treatment. *J Immunol Res.* 2018 Sep 26;2018:5072582. doi: 10.1155/2018/5072582.
18. Molnár A, Maihoub S, Mavrogeni P, Tamás L, Szirmai Á. Depression scores and quality of life of vertiginous patients, suffering from different vestibular disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022; 279(11): 5173–5179.
19. Pender DJ. *Practical Otology.* Philadelphia: Lippincott, cop. 1992.
20. Tabet P, Elblidi A, Saliba I. Vestibular Migraine versus Ménière's Disease: Diagnostic Utility of Electrocochleography. *Audiol Res.* 2022 Dec 26;13(1):12-22. doi: 10.3390/audiolres13010002.
21. Casani AP, Guidetti G, Schoenhuber R, Consensus Conference Group. Report from a Consensus Conference on the treatment of Ménière's disease with betahistine: rationale, methodology and results. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018 Oct;38(5):460-467. doi: 10.14639/0392-100X-2035.
22. Koukoulithras I, Drousia G, Kolokotsios S, Plexousakis M, Stamouli A, Roussos C et al. A Holistic Approach to a Dizzy Patient: A Practical Update. *Cureus.* 2022 Aug 4;14(8):e27681. doi: 10.7759/cureus.27681.
23. De Luca P, Cassandro C, Ralli M, Gioacchini FM, Turchetta R, Orlando MP et al. Dietary Restriction for The Treatment of Ménière's Disease. *Transl Med UniSa.* 2020 May 31;22:5-9. eCollection 2020 May.
24. Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, Gibson W, Kitahara T, Darrouzet V. International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018 Feb;135(1S):S29-S32. doi: 10.1016/j.anorl.2017.12.006.

25. Lee A, Webster KE, George B, Harrington-Benton NA, Judd O, Kaski D et al.
Surgical interventions for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Feb 24;2(2):CD015249. doi: 10.1002/14651858.CD015249.pub2.
26. Flores García ML, Llata Segura C, Cisneros Lesser JC, Pane Pianese C.
Endolymphatic Sac Surgery for Ménière's Disease - Current Opinion and Literature Review. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Apr;21(2):179-183. doi: 10.1055/s-0037-1599276.
27. Webster KE, Galbraith K, Lee A, Harrington-Benton NA, Judd O, Kaski D et al.
Intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Feb 27;2(2):CD015246. doi: 10.1002/14651858.CD015246.pub2.
28. Alarcón AV, Hidalgo LO, Arévalo RJ, Diaz MP. Labyrinthectomy and Vestibular Neurectomy for Intractable Vertiginous Symptoms. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Apr;21(2):184-190. doi: 10.1055/s-0037-1599242.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 31. siječnja 1998. godine u Zagrebu. Nakon završetka Osnovne škole Dobriše Cesarića upisala sam Gimnaziju Tituša Brezovačkog gdje sam s odličnim uspjehom maturirala 2016. godine. Iste sam upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.

Tijekom studija dvije sam godine bila demonstrator na katedri za anatomiju.

Aktivno se služim engleskim i pasivno njemačkim jezikom.