

## 8. KONGRES OTORINOLARINGOLOGOV SLOVENIJE z mednarodno udeležbo

- 9 Uvodnik
- 11 RAZISKOVALNI ČLANKI
- 219 PREGLEDNI ČLANKI
- 331 PRIKAZI PRIMEROV
- 371 POVZETEK
- 375 ANGLEŠKI ČLANKI
- 453 TEMATSKO KAZALO

## MEDICINSKI RAZGLEDI

Letnik 61; Supplement 2; September 2022

---

### 8. KONGRES OTORINOLARINGOLOGOV

#### SLOVENIJE z mednarodno udeležbo

Bled, 15.-17. september 2022

Zbornik prispevkov

#### ORGANIZATORJI

Združenje otorinolaringologov

Slovenije SZD,

Klinika za otorinolaringologijo

in cervikofacialno kirurgijo,

Univerzitetni klinični center Ljubljana

#### GLAVNI UREDNIK

Jure Urbančič

#### UREDNIKI

Aleksandar Aničin, Saba Battelino,

Imre Boršoš, Irena Hočevar Boltežar,

Nina Božanić Urbančič, Robert Šifrer,

Nejc Steiner

#### RECENZENTI

Aleksandar Aničin, Saba Battelino,

Irena Hočevar Boltežar, Alenka Kravos,

Robert Šifrer, Jure Urbančič

---

#### UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi

Korytkova ulica 2

1000 Ljubljana

Slovenija

T (01) 524 23 56 F (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

---

#### GLAVNI UREDNIK

Gašper Tonin

#### ODGOVORNA UREDNICA

Gaja Markovič

#### TEHNIČNI UREDNIKI

Anamarija Hribar, Jurij Martinčič,

Hana Rakuša

#### UREDNIŠKI ODBOR

Manca Bregar, Lucia Jankovski, Tamara

Jarm, Julija Kalcher, Lucija Kobal, Nina

Kobal, Tilen Kristanc, Naneta Legan Kokol,

Maja Osojnik, Zala Roš, Jera Aideen Schiffrer,

Uroš Tršan, David Vidmar, Ines Žabkar

#### LEKTORJI

Katarina Faganel, Mateja Hočevar

Gregorič, Prolingus, Gašper Tonin

#### LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

---

#### PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

#### TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

#### FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

arhiv Klinike za otorinolaringologijo

in cervikofacialno kirurgijo

---

#### ZBORNIK ABSTRAHIRAJO

#### IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina

Slovenica, Bowker International,

Chemical Abstracts, Nutritional

Abstracts

---

#### COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2022

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

## 8. KONGRES OTORINOLARINGOLOGOV SLOVENIJE z mednarodno udeležbo

9 Ob osmem kongresu Združenja otorinolaringologov Slovenije

### 11 RAZISKOVALNI ČLANKI / RESEARCH ARTICLES

11 Delo med prvim valom epidemije covid-19 / *Work in the first covid-2019 wave*

13 Uporaba osebne varovalne opreme in obveščanje o njej v otorinolaringologiji. Primer delovanja Klinike za otorinolaringologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v prvem valu COVID-2019 / *The Use of Personal Protective Equipment and Communication about Its Use in Otorhinolaryngology at the Department of Otorhinolaryngology at the University Medical Centre Ljubljana in the First COVID-2019 Wave* – Jure Urbančič

21 Otologija in avdiologija / *Otology and audiology*

23 Izkušnje ob uporabi kostno vsidranega slušnega aparata Sophono™ pri odraslih osebah z enostransko izgubo sluha na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana / *Experience with Using the Sophono™ Bone-anchored Hearing Aid in Unilateral Hearing Loss Adults at the Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery of University Medical Centre Ljubljana* – Saba Battelino, Nina Božanić Urbančič, Edvin Carli

27 Sočasna uporaba sistemskega in intratimpanalnega kortikosteroida za primarno zdravljenje akutne naglušnosti / *Concomitant Systemic and Intratympanic Corticosteroids for Primary Treatment of Sudden Deafness* – Špela Kordiš, Domen Vozel, Manja Hribar, Nina Božanić Urbančič, Saba Battelino

- 35** Tinnitus in psihosomatska motnja / *Tinnitus and Psychosomatic Disorder* – Branka Geczy Buljovčič
- 41** Ocena kakovosti življenja bolnikov s tinitusom / *Quality of Life Assessment in Tinnitus Patients* – Nina Božanič Urbančič, Domen Vozel, Jure Urbančič, Saba Battelino
- 49** Slovenska prilagoditev in potrditev vprašalnikov za oceno vpliva vrtočlavitve na kakovost življenja bolnikov / *Slovenian Adaptation and Validation of Health-related Quality of Life Measures for Vertigo* – Nejc Steiner, Domen Vozel, Saba Battelino
- 61** Medkulturna prilagoditev in potrditev slovenske različice Vprašalnika o kroničnem vnetju srednjega ušesa (COMQ-12) / *Cross-cultural Adaptation and Validation of a Slovenian Chronic Otitis Media Questionnaire 12 (COMQ-12)* – Domen Vozel, Nejc Steiner, Saba Battelino
- 69** Pristop k obravnavi otrok in mladostnikov z motnjami ravnotežja / *Assessment of Children and Adolescents with Balance Disorders* – Nina Božanič Urbančič, Domen Vozel, Špela Kordiš, Manja Hribar, Saba Battelino
- 75** Zdravljenje terapevtsko odpornega kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti s plazmo, bogato s trombociti in zunajceličnimi vezikli / *Treatment of Recalcitrant Chronic Postoperative Inflammation of Temporal Bone with Platelet- and Extracellular Vesicle-rich Plasma* – Domen Vozel, Darja Božič, Marko Jeran, Zala Jan, Manca Pajnič, Ljubiša Pađen, Matej Hočevar, Nejc Steiner, Veronika Kralj - Igljč, Saba Battelino
- 93** Rak lateralne lobanjske baze: retrospektivna analiza devetih let izkušenj kirurškega zdravljenja / *Lateral Skull Base Cancer: a Retrospective Analysis of Nine Years of Surgical Treatment Experience* – Domen Vozel, Peter Pukl, Aleš Grošelj, Aleksandar Aničin, Primož Strojani, Saba Battelino
- 107** Vpliv CyberKnife radiokirurgije na sluh bolnikov z vestibularnim švanomom / *The Effect of CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma on Inner Ear Function* – Nejc Steiner, Roman Bošnjak, Saba Battelino
- 115** Izolirana bolezen sfenoidalnega sinusa / *Isolated Sphenoid Sinus Disease* – Anže Jerman, Grega Kragelj
- 119 Rinologija / Rhinology**
- 121** Ocena zapletov pri endonazalnih endoskopskih posegih v terciarni ustanovi / *Risks in Endonasal Endoscopic Surgery at a Tertiary Institution* – Jure Urbančič, Nati Lucia Martin, Constance Gléron
- 127 Foniatrija / Phoniatry**
- 129** Pomembne značilnosti glasu in govora transspolnih žensk / *Important Voice and Speech Characteristics of Transgender Women* – Valentina Umek, Irena Hočevar Boltežar
- 137** Vloga laringofaringealnega refluksa pri nenadni zapori grla pri telesnem naporu / *The Role of Laryngopharyngeal Reflux in Exercise-induced Laryngeal Obstruction* – Irena Hočevar Boltežar, Uroš Krivec, Maja Šereg Bahar, Aleš Jerin, Rado Janša



**145 Glava in vrat / Head and neck**

- 147** Endoskopska staplerska divertikulotomija Zenkerjevega žepa / *Endoscopic Staple-Assisted Diverticulotomy of Zenker's Pouch* – Aleksandar Aničin, Jan Bogataj, Jure Urbančič
- 155** Faringokutane fistule po laringektomiji v obdobju od leta 2016 do 2019 / *Pharyngocutaneous Fistulae after Laryngectomy in the Period from 2016 to 2019* – Sara Bitenc Zore, Robert Šifrer
- 161** Pointubacijska stenoza grla pri bolnikih s COVID-19 / *Post-intubation Laryngeal Stenosis in COVID-19 Patients* – Maja Dolenc, Peter Pukl, Matej Cankar, Imre Boršoš, Daša Gluvajič
- 173** Otorinolaringološka obravnava otrok s traheostomo / *Otolaryngologic Management of Children With a Tracheostomy* – Matej Cankar, Maja Šereg Bahar, Miha Zabret, Daša Gluvajič
- 189** Rakava preobrazba v laringealni papilomatozi / *Malignant Transformation in Laryngeal Papillomatosis* – Daša Gluvajič, Lea Hošnjak, Vida Stegel, Srdjan Novaković, Nina Gale, Mario Poljak, Irena Hočevar Boltežar
- 207** Določanje kirurških robov pri raku glave in vratu z endoskopijo z ozkospektralno osvetlitvijo / *Definition of Surgical Margins in Head and Neck Cancer with Narrow-band Imaging* – Robert Šifrer
- 213** Podhranjen bolnik z rakom glave in vratu v času COVID-19 / *A Malnourished Patient with Head and Neck Cancer During COVID-19* – Vid Maunaga, Peter Pukl, Aljoša Kuzmanovski, Aleš Grošelj

**219 PREGLEDNI ČLANKI / REVIEW ARTICLES**

**219 Otologija / Otolology and audiology**

- 221** Izzivi presejalnega testiranja sluha pri otrocih v okviru sistematskih pregledov v Sloveniji / *The Challenge of Hearing Screening in Children During Preventive Examinations in Slovenia* – Nina Božanič Urbančič, Lea Zupan, Saba Battelino
- 229** Tuberkulozno vnetje srednjega ušesa – prikaz treh primerov in pregled literature / *Tuberculous Otitis Media – a Report of Three Cases and a Review of Literature* – Sara Bitenc Zore, Saba Battelino
- 239** Testiranje ravnotežja pri avditorni nevropatiji / *Balance testing in auditory neuropathy* – Alenka Kravos

**245 Glava in vrat / Head and neck**

- 247** Juvenilni relapsni parotitis / *Juvenile Recurrent Parotitis* – Anže Jerman, Jure Urbančič, Marko Pokorn, Aleksandar Aničin
- 251** Diagnostika sprememb na glasilkah z endoskopijo z ozkospektralno osvetlitvijo / *Diagnostics of Vocal Cord Lesions with Narrow-band Imaging Endoscopy* – Nejc Krištofelc, Robert Šifrer
- 259** Klinična uporabnost endoskopije z ozkopasovno osvetlitvijo pri raku glave in vratu / *Clinical Applicability of Narrow-band Imaging Endoscopic Method in Patients with Head and Neck Cancer* – Sara Bitenc Zore, Robert Šifrer

- 267** Dekanilacija pri otrocih: predlog protokola / *Decannulation in Children: a Protocol Proposal* – Daša Gluvajič, Miha Zabret
- 277** Balonska dilatacija subglotisne stenoze po delni krikotrahealni resekciji / *Balloon Dilatation of Laryngotracheal Stenosis after Partial Cricotracheal Resection* – Aleksandar Aničin, Janez Benedik, Jure Urbančič
- 283** Urgentna traheotomija pri bolniku s COVID-19 / *Emergent Tracheostomy in a COVID-19 Patient* – Robert Šifrer
- 291** Elektivna odprta ščitasta traheotomija pri bolniku s COVID-19 / *Elective Open »Shield Tracheostomy« in Patients with COVID-19* – Nejc Kristofelc, Robert Šifrer
- 299** Mišično-služnični reženj obrazne arterije za rekonstrukcijo vrzeli ustne votline / *Facial Artery Musculomucosal Flap for Reconstruction of Oral Cavity Defects* – Polona Potočnik, Robert Šifrer, Ajda Mavrič
- 307** Otočni reženj supraklavikularne arterije – rekonstrukcijska možnost za vrzeli na glavi in vratu / *Supraclavicular Artery Island Flap – the Reconstructive Option for Head and Neck Defects* – Robert Šifrer, Ajda Mavrič
- 315** Paragangliomi glave in vratu ter obravnava paragangliomov senčnične kosti na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana / *Head and Neck Paragangliomas and the Management of Temporal Bone Paragangliomas at the Ljubljana Clinic for Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery* – Manja Hribar, Aleš Matos, Klemen Jenko, Saba Battelino, Iztok Fošnarčič

### **331 PRIKAZI PRIMEROV / CASE REPORTS**

- 333** Enostranska kronična nosna obstrukcija in kongestija v sklopu enostranskega prirojenega Hornerjevega sindroma: prikaz primera / *Case Report of a Patient with Congenital Unilateral Horner Syndrome and Ipsilateral Chronic Nasal Obstruction and Congestion* – Maja Nahtigal Skušek
- 341** Ohranjanje harmonije in funkcionalnosti v področju očesa in nosu z rekonstrukcijsko kirurgijo / *Preserving Harmony and Functionality in the Eye and Nose Region with Reconstructive Surgery* – Maja Nahtigal Skušek
- 349** Invazivna aspergiloza obnosnih votlin – klinični prikaz primera / *Invasive Aspergillosis of the Paranasal Sinuses - A Clinical Case* – Luka Pušnik, Anže Jerman, Grega Kragelj, Jure Urbančič
- 355** Uporabnost plazme, bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli, pri rekonstrukciji lobanjske baze: prikaz primera s pregledom literature / *Applicability of Platelet- and Extracellular Vesicle-rich Plasma in Skull-base Reconstruction: a Case Report with Literature Review* – Domen Vozel, Jure Urbančič, Nejc Steiner, Saba Battelino

### **371 POVZETEK / ABSTRACT**

- 371** Glava in vrat / *Head and neck*
- 373** Patofiziologija obstruktivne apneje v spanju – hipoteza / *Obstructive Sleep Apnea Pathophysiology – Hypothesis* – Igor Fajdiga

**375 ANGLEŠKI ČLANKI / ENGLISH ARTICLES**

**375 Rinologija / Rhinology**

**377** Značilnosti bolnikov z nosnimi težavami, ki ne dosejajo meril za primarni kronični rinosinuzitis / *Characteristics of Patients With Nasal Complaints who do not Fulfil the Criteria for Primary Chronic Rhinosinusitis* – Imane Ammouze, Jure Urbančič

**383** Dejanska poraba časa pri navigacijski kirurgiji nosu in obnosnih votlin / *Real-life Time Consumption in Image-guided Endonasal Endoscopic Procedures* – Jure Urbančič, Constance Gléron, Gregorio Benites, Martin Škrlec, Domen Vozel

**399** Samoocena kašlja pri kroničnem rinosinuzitisu / *Self-reported Cough in Chronic Rhinosinusitis* – Constance Gléron, Domen Vozel, Jure Urbančič

**409 Glava in vrat / Head and neck**

**411** Obstruktivna apneja v spanju pri izbranih genetskih sindromih / *Obstructive Sleep Apnea in Selected Genetic Syndromes* – Ivana Babič Božović, Luca Lovrečič

**425 Otologija in avdiologija / Otology and audiology**

**427** Primarni holesteatom zunanjega sluhovoda s širjenjem v sosednje strukture: trije klinični primeri in pregled literature / *Primary Cholesteatoma of the External Auditory Canal with Adjacent Structure Invasion: a Report of Three Cases and Literature Review* – Kaja Troha, Saba Battelino

**443 Glava in vrat / Head and neck**

**445** Stridor pri novorojenčku s sindromom večkratnih pterigijev: prikaz primera / *Stridor in an Infant with Multiple Pterygium Syndrome: a Case Report* – Julie Mortier, Daša Gluvajc

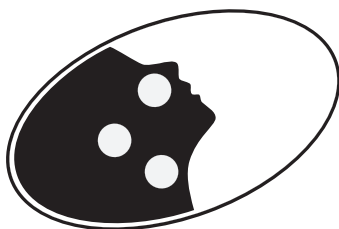
**453 Tematsko kazalo / Subject index**



Združenje otorinolaringologov Slovenije SZD,  
Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Oddelek za otorinolaringologijo in maksilofacialno kirurgijo,  
Univerzitetni klinični center Maribor

# 8. KONGRES OTORINOLARINGOLOGOV SLOVENIJE

**z mednarodno udeležbo**



**Glavni urednik**

Jure Urbančič

**Uredniki**

Aleksandar Aničin,  
Saba Battelino,  
Imre Boršoš,  
Irena Hočevar Boltežar,  
Nina Božanič Urbančič,  
Robert Šifrer,  
Nejc Steiner





## Ob osmem kongresu Združenja otorinolaringologov Slovenije

Letos mineva 30 let od ustanovitve Združenja otorinolaringologov Slovenije na prvem kongresu decembra leta 1992 v Portorožu. Od takrat smo organizirali skupaj osem kongresov in zakrožili po vseh pokrajinah Slovenije. Prizorišče letošnjega dogodka bo že drugič ob prelepem Blejskem jezeru pod obronki Julijskih Alp.

V času kongresa bomo sistematično prikazali novosti v slovenski in svetovni otorinolaringologiji. Prav tako bomo prikazali metode, ki so v slovenskem prostoru že uveljavljene, in nove izkušnje, ki smo jih pridobili v zadnjem desetletju. Želimo posredovati jasno sporočilo, da se novejši terapevtski in diagnostični pristopi niso le obdržali, ampak so zaradi prizadevnosti svojih protagonistov tudi zrasli, se razvili in dosegli zrelo obdobje, ki ga želimo prikazati slovenski otorinolaringološki, zdravniški in splošni javnosti.

V zadnjem desetletju je endoskopska kirurgija nosu in obnosja ter sprednjega lobanjskega dna na Slovenskem dosegla raven, primerljivo evropskim referenčnim centrom. Posegi, ki temeljijo na brezhibnem obvladovanju endoskopske kirurgije in so bili nekoč izvajani zgolj v nekaterih svetovnih centrih, so postali del vsakdanjika. Na področju otokirurgije s kirurgijo stranskega lobanjskega dna smo prav tako dosegli velik napredek, vključno z vstavitvijo aslušnega implantata možganskega debla. Zgodnja diagnostika raka glave in vratu je vstopila v novo obdobje z uporabo endoskopije z ozkopasovno osvetlitvijo (angl. narrow-band imaging, NBI). Sialendoskopska metoda se je razvila v sodobno minimalno invazivno kombinirano tehniko, s katero je moč uspešno obvladati veliko večino obstruktivne patologije žlez slinavk. S sodobno endoskopsko tehniko oskrbimo večino otrok z zožitvami dihalne poti na ravni grla in sapnika. Ne kaže pozabiti niti sodobne endoskopske kirurgije raka grla in žrela, novejših rekonstrukcijskih pristopov k zdravljenju raka glave in vratu ter elektrokemoterapije pri zdravljenju kožnih rakov.

Eden poglavitnih namenov kongresa je navezovanje stikov in krepitev že obstoječih vezi med slovenskimi otorinolaringologi. Zelo je pomemben neposredni stik med kolegi v sproščnem, a vendar delovnem vzdušju kongresa, kjer bomo skušali opredeliti smerice nadaljnega razvoja stroke.

Slovenska otorinolaringologija ni osamljena, ampak aktivno povezana s kolegi iz regije in tudi celotne Evrope. Prisotnost kolegov iz tujine ne bo pokazala le naše mednarodne naravnosti, ampak tudi osvetlila našo željo slediti novim trendom, biti del teh novih teženj in jim dodati svoj lastni prispevek.

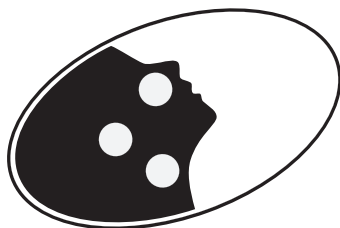
Pandemija COVID-19 je postavila na preizkušnjo celotno človeštvo in njenim posledicam se ni bilo moč izogniti nikjer. Prisiljeni smo bili prilagoditi naše delo tem težkim razmeram, oskrbovati tako bolnike s COVID-19 kakor tudi vse druge ob hudem kadrovskem upadu. Ravno zaradi hudega poslabšanja epidemiološkega stanja smo bili prisiljeni zamakniti osmi kongres otorinolaringologov Slovenije, ki bi moral potekati že pred dvema letoma, a je bila takrat epidemija s prenapolnjenimi intenzivnimi enotami in umrljivostjo na svojem višku. Kljub hudim udarcem zaradi epidemije smo se uspeli razmeram prilagoditi, organizirati posebne »kovid time« in nenazadnje poskrbeti za razvoj stroke, tudi z objavami naših izkušenj s področja zdravljenja bolnikov s COVID-19.

Vsem članom organizacijskega in znanstvenega odbora bi se radi zahvalili za nesebično prizadevanje in delo, s katerim so omogočili, da se uspešno izpelje osmi kongres otorinolaringologov Slovenije. Vsem udeležencem kongresa želimo prijetno in konstruktivno druženje na prizorišču kongresa in ob njem z namenom krepitev nadaljnega razvoja naše stroke.

**RAZISKOVALNI ČLANKI**  
**RESEARCH ARTICLES**

**DELO MED PRVIM VALOM**  
**EPIDEMIJE COVID-19**

**WORK IN THE FIRST**  
**COVID-2019 WAVE**





Jure Urbančič<sup>1</sup>

## **Uporaba osebne varovalne opreme in obveščanje o njej v otorinolaringologiji. Primer delovanja Klinike za otorinolaringologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v prvem valu COVID-19**

*The Use of Personal Protective Equipment and Communication about Its Use in Otorhinolaryngology at the Department of Otorhinolaryngology at the University Medical Centre Ljubljana in the First COVID-2019 Wave*

### **IZVLEČEK**

KLJUČNE BESEDE: osebna varovalna oprema, otorinolaringologija, koronavirusna bolezen 2019, koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma, aerosol

**IZHODIŠČA.** Akutna respiratorna koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) se je iz Wuhana na Kitajskem razširila po vsem svetu. S človeka na človeka se prenaša kapljično in aerogeno, zato je uporaba osebne varovalne opreme ključnega pomena za zagotavljanje zaščite zdravstvenim delavcem, ki prihajajo v stik z bolniki s COVID-19. Ob začetku epidemije v Sloveniji smo na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani zaradi zaščite osebja in bolnikov spremenili način izvajanja storitev. Med poglavitne elemente zaščite je poleg vstopne točke s preverjanjem epidemiološke anamneze sodila tudi obvezna uporaba osebne varovalne opreme. **METODE.** Po prvem valu epidemije smo s spletnim vprašalnikom ocenili delo zdravnikov med epidemijo. Vprašalnik je bil sestavljen iz vprašanj, ki so zahtevala po en odgovor, in iz vprašanj z oceno strinjanja ali nestrinjanja po Likertovi lestvici od 0 (ne, nikakor se ne strinjam) do 4 (da, popolnoma se strinjam). **REZULTATI.** Na vprašalnik je odgovorilo 23 zdravnikov, od tega jih je imelo največ delovne izkušnje med 1–3 leti in med 10–20 leti. Nihče ni zbolel z znaki COVID-19, 39,1 % jih je bilo testiranih, nihče med njimi ni bil pozitiven. Večina vprašanih se je strinjala, da so razumeli stopnje osebne varovalne opreme in posebnosti dela v otorinolaringološki ambulanti. Zaščito so ocenili kot dobro, večina še vedno uporablja osebno varovalno opremo v vsakodnevnem delu. Večina je menila, da je bila pripravljena na drugi val. **RAZPRAVA.** Med epidemijo smo z več nivojskimi ukrepi in spremembo načina dela na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo uspeli zagotoviti dostopnost naših storitev za vse bolnike. Obenem z dostopnimi diagnostičnimi metodami nismo uspeli dokazati prenosa pri delu v otorinolaringološki ambulanti na drugega bolnika ali na zdravstvenega delavca.

<sup>1</sup> Asist. Jure Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; jure.urbancic@kclj.si

## ABSTRACT

KEY WORDS: personal protective equipment, otorhinolaryngology, coronavirus disease 2019, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, aerosol

**BACKGROUNDS.** The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causes the new acute respiratory disease coronavirus disease 2019 (COVID-19). The disease has spread all over the world from Wuhan, China. It is spread from human to human by aerosol. Using personal protective equipment while dealing with COVID-19 patients is essential. At the start of the COVID-19 epidemic, we changed the patient care process to protect patients and staff from a COVID-19 infection. The integral parts of the change in the procedures were using personal protective equipment and rigorous checking of epidemiological background. **METHODS.** After the first wave, we set up a web-based questionnaire to evaluate the doctors' understanding of the types of personal protective equipment and the use of protection during epidemics. The questionnaire consisted of single-choice questions and Likert scale level of agreement questions. **RESULTS.** Twenty-three doctors responded. The majority had work experience of 1–3 years or 10–20 years. None had COVID-19, with 39.1% tested and no positive test results. Most of them understood the importance of personal protective equipment and work risks as otorhinolaryngologists. They felt well protected, with most still using the equipment in everyday work. Most doctors thought they were prepared for the eventual second wave. **DISCUSSION.** We have retained access to specialist otorhinolaryngology medical care during the first wave of the COVID-19 epidemics. There was no proven transmission of the disease in the otorhinolaryngology outpatient office.

## IZHODIŠČA

Po izbruhu neznane akutne respiratorne bolezni decembra 2019 v mestu Wuhan na Kitajskem so raziskovalci postopoma dokazali, da je povzročitelj bolezni pravzaprav eden izmed  $\beta$ -koronavirusov, torej nova različica znanega povzročitelja, ki je do sedaj pri človeku povzročal le okužbe z blagimi respiratornimi simptomi, podobnimi navadnemu prehladu (1, 2). Način prenosa novega virusa, imenovanega koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), je ustrezal predvidenemu vzorcu, že opisanemu v strokovni literaturi (3). Poročila o razširitvi okužb iz Kitajske, Irana, Italije, Avstralije in Združenega kraljestva so pričela opozarjati na veliko ogroženost zdravstvenih delavcev, med njimi tudi otorinolaringologov (4). Tveganje je višje posebej zaradi aerosola, ki nastaja ob otorinolaringološkem pregledu (5).

Ob razglasitvi epidemije s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) v Republiki Sloveniji je bilo treba uporabljati tudi predpisano osebno varovalno opremo (OVO) (6, 7). OVO je skupek pripomočkov, ki uporabnika ščiti pred nevarnostjo prenosa okužbe (7, 8). Zakonsko jo opredeljuje direktiva Evropske unije 89/686/Evropska gospodarska skupnost, Pravilnik o OVO, Uradni list Republike Slovenije 29/05 in 23/06 ter Uredba o izvedbi uredbe (Evropske unije) o OVO, Uradni list Republike Slovenije 33/18 (9–12). Skladno z razumevanjem nastanka in razširjanja aerosola, ki vsebuje kužne dejavnike, smo na Kliniki za otorinolaringologijo (ORL) in cervikofacialno kirurgijo (CFK) Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL) vsakodnevnemu delu priredili zahteve glede uporabe OVO (5, 13).

Med epidemijo COVID-19 uporabljena OVO je predstavljena v tabeli 1. Pravilna in



dosledna uporaba OVO pri možnem stiku z bolnikom s COVID-19 se je izkazala za ključno s stališča uspešne zaščite zdravstvenih delavcev (14). Pomanjkljivo zagotavljanje OVO utegne v nekaterih državah doživeti tudi usodni zaključek s tožbami zdravstvenih delavcev proti državnim ustanovam, ki bi morale poskrbeti za ustrezno oskrbo in posledično zaščito zdravstvenih delavcev (15). S pregledom in oceno načina dela smo želeli zajeti mnenja in vtise zdravnikov Klinike za ORL in CFK, ki so v času epidemije izvajali ambulantne in bolnišnične storitve ORL. Z izsledki želimo opredeliti področja, kjer smo bili bolj ali manj uspešni.

## METODE

Zdravniki, razporejeni v delovni proces Klinike za ORL in CFK, so ob začetku razglasitve epidemije v Republiki Sloveniji, 12. 3. 2020, prejeli navodila glede uporabe OVO (6). Delovišča so bila razdeljena na skupino z zelo visokim tveganjem, visokim tveganjem, srednjim tveganjem in z manjšim tveganjem za prenos virusa SARS-CoV-2.

V skupino z zelo visokim tveganjem smo uvrstili delo v triažni ambulanti. Tam smo izvajali preglede ORL bolnikov z visokim

epidemiološkim tveganjem, preglede bolnikov s povišano telesno temperaturo ob boleznih v zgornjih dihalih in/ali potrebo po ambulantnem posegu ORL.

V visoko tvegano delo smo uvrstili triažno skupino na vratih s prvim stikom z bolniki. Med visoko tvegana delovišča smo uvrstili tudi urgentno ambulanto in otroško ambulanto s posegi pri epidemiološko manj tveganih bolnikih, a z nastajanjem aerosola pri izvedbi urgentnih posegov v področju ORL. Sem spadajo tudi endoskopije zgornjih dihal, posegi v operacijskih dvoranah in preveze bolnikov s sapničnimi kanilami, ki smo jih zaradi možnosti hitrega širjenja aerosola ocenili kot visoko tvegane posege.

Delo v preostalih ambulantah ORL smo ocenili kot srednje tvegano. Delo na ostalih deloviščih (naročanje, telemedicina, delo na bolniških oddelkih) smo ocenili kot nizko tvegano.

Za zmanjšanje možnosti onesnaženja poti bolnikov in ambulantnih prostorov smo ločeno krilo ob vhodu klinike namenili triažni ambulanti in obravnavi nujnih, tveganih bolnikov. Obravnavo smo izvajali z OVO nivoja 2 ali 3. Po potrebi smo v odločanje o načinu obravnave, diagnostiki

**Tabela 1.** Osebna varovalna oprema. FFP – obrazni kos za filtriranje (angl. *filtering face piece*), HEPA – visoko učinkovit filter za delce (angl. *high-efficiency particulate arrestance*).

	Nizko tveganje	Srednje do visoko tveganje	Izjemno visoko tveganje, delo v okolju kužnega aerosola
	Nivo 1	Nivo 2	Nivo 3
Obraz, dihala	kirurška maska II ali IIR	maska FFP2/3 s privzeto zaščito z IIR masko pred njo	respirator N100 ali respirator z visoko zmogljivim filtrom HEPA
Oči, obraz	vizir	zaščitna očala, daljši vizir	obrazna maska s filtrom N100 ali respirator z visoko zmogljivim filtrom HEPA
Roke	nitrilne rokavice	nitrilne rokavice	dvojne nitrilne rokavice
Telo	vodoodporni plašč	vodoodporni plašč	vodoodporni plašč
Kapa	kirurška kapa	kirurška kapa	vodoodbojno pokrivalo z masko ali skafander

in zdravljenju vključevali tudi nadzornega specialista, vodjo ambulantne dejavnosti ali posamezne subspecialiste otorinolaringologe. Od vseh vpletenih smo, če ni bilo mogoče posveta izvesti prek telefona, zahtevali upoštevanje enakih meril pri izbiri OVO.

V izjemnih primerih, ko je bilo tveganje za sprejem bolnika v čakalnico triažne ambulante ocenjeno kot preveč tvegano, smo pregled izvedli tudi na dobro prezračenem prostoru pred stavbo Klinike za ORL in CFK. Pri tem je šlo za bolnike s povišano telesno temperaturo, znaki bolezni v zgornjih dihalih ali jasen tesen stik z bolnikom s COVID-19 ali pa za bolnika z dokazanim COVID-19. Bolniku smo sve-

tovali ustrezno zdravljenje doma, vključujoč predpis zdravil prek pripomočka e-Recepti oz. smo v primeru, ko je bolnik kazal znake COVID-19, ustrezno svetovali glede na navodila infektologov.

Vsem zdravnikom na Kliniki za ORL in CFK smo ob koncu prvega vala epidemije poslali povezavo do spletnega vprašalnika, ki je bil sestavljen iz vprašanj, ki so zahtevala po en odgovor, in iz vprašanj z oceno strinjanja ali nestrinjanja po Likertovi lestvici od 0 (ne, nikakor se ne strinjam) do 4 (da, popolnoma se strinjam). Za pridobivanje odgovorov in analizo smo uporabili spletno orodje Google Obrazci (Google LLC, Menlo Park, Kalifornija, ZDA), SPSS različica 20 (IBM, Armonk, New York, ZDA),

**Tabela 2.** Značilnosti skupine zdravnikov, ki so se odzvali na spletno anketo. ORL – otorinolaringološki, UKC – Univerzitetni klinični center, COVID-19 – koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*), SARS-CoV-2 – koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

<b>Specialist/-ka</b>		13 (56,5%)
<b>Specializant/-ka</b>		10 (43,5%)
<b>Značilnosti anketirancev</b>	<b>Število let izkušenj/ mesto dela/odgovor</b>	<b>Število anketirancev (%)</b>
Leta izkušenj na področju ORL	< 1	1 (13)
	1-3	8 (35,8)
	4-6	4 (17,4)
	7-10	0
	10-20	7 (30,4)
	> 20	3 (13)
Mesto dela med epidemijo	UKC	21 (91,3)
	druga matična ustanova	1 (4,3)
	nisem delal/-a	1 (4,3)
Ste zboleli z znaki COVID-19?	ne	23 (100)
Ste bili testirani na COVID-19	da	9 (39,1)
(bris nosnega dela žrela)?	ne	14 (60,9)
Ste bili pozitivni na COVID-19?	ne	9 (100) <sup>a</sup>
Bi se strinjali z odvzemanjem krvi za serološke teste izpostavljenosti SARS-CoV-2?	da	23 (100)

<sup>a</sup> samo testirani zdravniki

Microsoft Excel iz zbirke Microsoft Office Professional 2016 (Microsoft, Redmond, Washington, ZDA).

## REZULTATI

Na vprašalnik je od 35 povabljenih odgovorilo 23 zdravnikov, torej skoraj 66 %. Od tega je bilo 10 (43,5 %) specializantov in 13 (56,3 %) specialistov. Vsi so pred razglasitvijo epidemije s COVID-19 delali na Kliniki za ORL in CFK. Natančnejši rezultati so predstavljeni v tabelah 2 in 3. Odgovori po Likertovi lestvici so predstavljeni na sliki 1.

## RAZPRAVA

Epidemija okužb s SARS-Cov-2 predstavlja enkratni izziv za zagotavljanje varne ambulantne in bolnišnične oskrbe pri bolnikih s težavami v področju ORL (5). Dosedanje raziskave, ki so temeljile predvsem na obravnavi epidemije z virusom SARS-CoV-1, so nedvoumno dokazale le, da je traheotomija postopek, kjer je okužba

izjemno tvegana (16). Pri okužbi s SARS-CoV-2 bi bolniki utegnili imeti enak ali bistveno večji delež virusnih delcev v aerosolu, ki nastaja ob posegu (17).

Dokler se ne zagotovi dovolj visoke precepljenosti z zanesljivim cepivom proti COVID-19, je le z ustrezno OVO mogoče zagotoviti zaščito zdravstvenih delavcev in preprečiti širjenje COVID-19 (18). Poročila s Kitajske navajajo dokazan prenos okužbe z bolnika s COVID-19 na osebe v času, ko se OVO še ni strogo uporabljala (4, 5). Praktično povsod po svetu so OVO razdelili v podobne skupine, ki poenostavljajo izbiro in omogočajo prilagoditev različnim potrebam zdravstvenih delavcev in izpostavljenosti virusnim delcem (15).

ORL pregled spada med postopke z visokim tveganjem za prenos okužbe COVID-19, zato je uporaba OVO izjemnega pomena (18). Zaradi načina dela med epidemijo sta pričakovana dva vrha izkušenosti. Mlajši kolegice in kolegi so izvajali neposredno

**Tabela 3.** Obveščенost, način dela, težave z osebno varovalno opremo. COVID-19 – koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*), OVO – osebna varovalna oprema, HEPA – visoko učinkovit filter za delce (angl. *high-efficiency particulate arrestance*), FFP – obrazni kos za filtriranje (angl. *filtering face piece*).

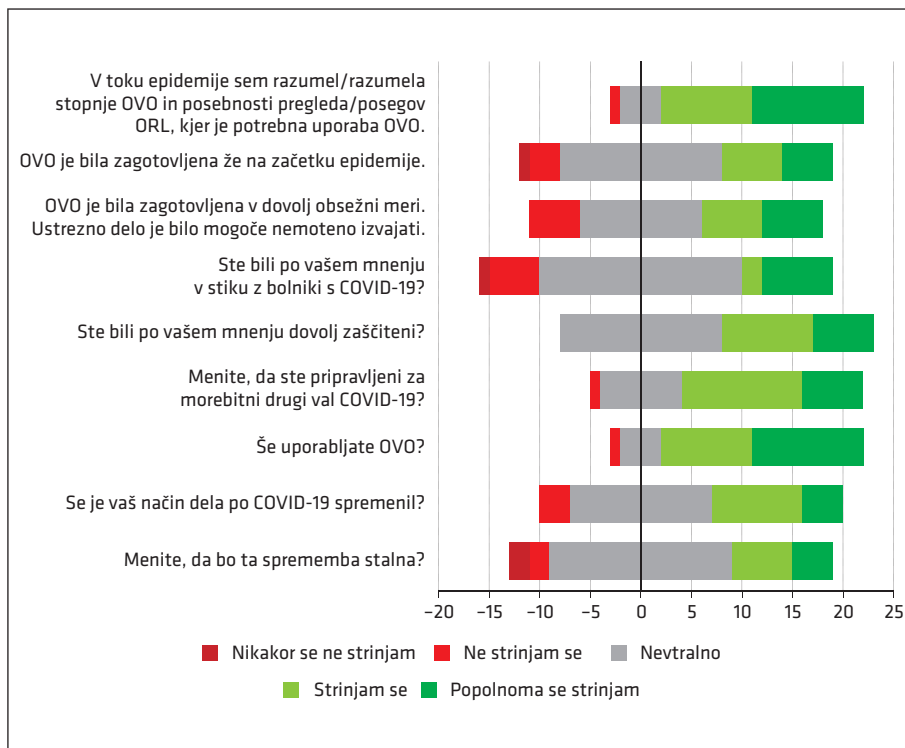
Značilnosti anketirancev	Odgovori	Število anketirancev (%)
Menim, da sem na začetku epidemije o COVID-19 vedel dovolj.	da	12 (52,2)
	ne	11 (47,8)
Največ informacij sem prejel ...	iz strokovne literature	9 (39,1)
	neposredno od nadrejenih na kliniki, oddelku	7 (30,4)
	od strokovnih združenj (Združenje otorinolaringologov, Zdravniška zbornica Slovenije)	3 (13)
	neposredno od delodajalca (vodstvo ustanove, služb, zadolženih za varstvo pri delu, zaščito pred okužbami)	2 (8,7)
	iz medijev	2 (8,7)
Ste imeli težave z OVO in s katero opremo se je najbolj zatikalo?	ne	2 (8,6)
	očala	1 (4,3)
	skafander s HEPA-filtrom	5 (21,7)
	maske FFP2/FFP3	15 (65,2)

oskrbo, starejši kolegice in kolegi pa so izvajali popravo strategije dela in nudili svetovanje ob posebej zahtevnih primerih. Med prvimi valom epidemije ni zbolel nihče izmed osebja. Skoraj polovica zdravnikov je bila testirana na prisotnost SARS-CoV-2 z brisom nosne sluznice za reverzno transkripcijsko verižno reakcijo s polimerazo (19).

Indikacijo za testiranje smo postavili v skladu z navodili Službe za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb (SPOBO) UKCL in so bile največkrat posledica anamneze možnega stika in simptomov vnetja zgornjih dihal. Skladno s priporočili se je največ delavcev testiralo v prvih dneh epidemije. S tem smo zagotavljali kar največjo razpoložljivost v času, ko razvoj epidemije ni bil predvidljiv. Navodila s stra-

ni delodajalca so predvidevala testiranje z odvzemom brisa in šele nato vključitev v delovni proces. Zdi se tudi, da je takšen agresiven način izvajanja testiranja pri izpostavljeni populaciji boljši od pasivnega zgoj z uvedbo izolacije (20).

Z zgodnjo kampanjo razširjanja informacij, ki so specifične za otorinolaringološko oskrbo bolnikov, smo uspeli usmeriti zdravnike k novim virom informacij v strokovni literaturi in prilagajati navodila vsakemu delovišču posebej (4, 17). Sorazmerno majhen delež informacij so zdravniki prejeli od služb, ki so zadolžene za varstvo pri delu in zaščito pred okužbami. Vzroke bi lahko pojasnili z relativno širokim krogom različnih specialnosti znotraj UKCL, ki so imele v času epidemije s COVID-19



**Slika 1.** Ocena obveščeniosti in uporabe osebne varovalne opreme pri zdravnikih med prvim valom pri delu v ambulantah Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana. OVO – osebna varovalna oprema, ORL – otorinolaringološki, COVID-19 – koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*).

bistveno drugačno verjetnost izpostavljenosti in drugačen obseg dela. Množičnega in splošnega sporazumevanja na nivoju bolnišnice ni mogoče popolnoma prilagoditi vsem potrebam. Mediji so na srečo igrali le postransko vlogo, saj za sporazumevanje s strokovno javnostjo množični mediji niso primerni (21, 22).

Zaradi hitrega napredovanja okužb in odločitve o razglasitvi epidemije je razumljivo, da v samem začetku epidemije določenih delov OVO ni bilo na voljo. Obenem je splošen vtis o preskrbljenosti z OVO tekom celotne epidemije in naslednjih epidemioloških valov dober. Takšno mnenje še bolj prevladuje, če se usmerimo na vprašanje ocene splošne zaščite pred prenosom okužbe. Najverjetneje je vtis pozitiven zaradi učinkovitega in večplastnega odziva na hitro spremembo strategije dela ter vzpostavitve sprotnega elektronskega obveščanja o spremembah pri dosegljivosti OVO in alternativah, vrsti prikazov uporabe OVO in primerih uporabe v povezavi s SPOBO UKCL.

Način dela v ambulantah ORL in v operacijskih dvoranh se je spremenil že samo z doslednim upoštevanjem zahtev uporabe

OVO. Razumevanje potrebe po OVO in njena stalna uporaba je najverjetneje vzrok za občutek boljše pripravljenosti na novo epidemiološko poslabšanje. Glede na omejene možnosti hitre uporabe cepiva je pričakovana tudi razdvojenost anketirancev glede stalnosti uporabe OVO v otorinolaringologiji (23, 24). Vseeno se ponuja vprašanje, ali smo z opisano metodologijo dela zaščiteni. Pomemben delež okužb poteka tudi asimptomatsko, zato izključno samoocena ni najboljša metoda (25). Za oceno poklicne izpostavljenosti bi v prvem valu morda lahko uporabili ustrezno serološko testiranje na protitelesa IgG (imunoglobulin G) proti SARS-CoV-2 (26). Upoštevajoč slabšo zanesljivost takšnih rezultatov, možno postopno prekuženost vse populacije in cepljenje proti SARS-CoV-2 je tak način nesmiseln.

Med epidemijo s COVID-19 smo z več nivojskimi ukrepi in spremembo načina dela na Kliniki za ORL in CFK uspeli zagotoviti dostopnost naših storitev za vse bolnike. Obenem z dostopnimi diagnostičnimi metodami nismo uspeli dokazati prenosa pri delu v ORL ambulanti na drugega bolnika ali na zdravstvenega delavca.

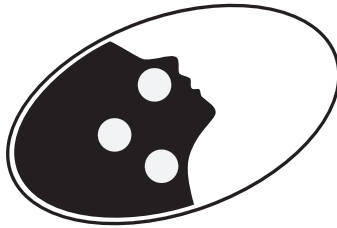
**LITERATURA**

1. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - An update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7 (1): 1-10.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382 (8): 727-33.
3. Chowell G, Abdirizak F, Lee S, et al. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: A comparative study. *BMC Med.* 2015; 13 (1): 1-12.
4. Vukkadala N, Qian ZJ, Holsinger FC, et al. COVID-19 and the otolaryngologist - Preliminary evidence-based review. *Laryngoscope.* 2020; 130 (11): 2537-43.
5. Mick P, Murphy R. Aerosol-generating otolaryngology procedures and the need for enhanced PPE during the COVID-19 pandemic: A literature review. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 49 (1): 29.
6. Odredba o razglasitvi epidemije nalezljive bolezni SARS-CoV-2 (COVID-19) na območju Republike Slovenije. *Uradni list RS št. 19/2020.*
7. Nacionalni inštitut za javno zdravje: Koronavirus - zdravstveni delavci [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2014 [citirano 2022 Jul 6]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/koronavirus-zdravstveni-delavci#navodila-za-zdravstvene-delavce>
8. Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje: Splošni napotki pri uporabi osebne zaščitne opreme [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje; 2020 [citirano 2022 Jul 6]. Dosegljivo na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/mz\\_standard\\_osebna\\_varovalna\\_oprema.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/mz_standard_osebna_varovalna_oprema.pdf)
9. Uredba (EU) 2016/425 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 9. marca 2016 o osebni varovalni opremi in razveljavitvi Direktive Sveta 89/686/EGS. *Uradni list Evropske unije št. 81/2016.*
10. 987. Pravilnik o osebni varovalni opremi, stran 2697. *Uradni list RS št. 29/2005.*
11. 902. Pravilnik o spremembah Pravilnika o osebni varovalni opremi, stran 2416. *Uradni list RS št. 23/2006.*
12. Pravno-informacijski sistem: Uredba o izvajanju Uredbe (EU) o osebni varovalni opremi [internet]. Ljubljana: Služba Vlade Republike Slovenije za zakonodajo; 2018 [citirano 2022 Jul 6]. Dosegljivo na: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=URED7450#>
13. Jones RM, Brosseau LM. Aerosol transmission of infectious disease. *J Occup Environ Med.* 2015; 57 (5): 501-8.
14. Liu M, Cheng SZ, Xu K, et al. Use of personal protective equipment against coronavirus disease 2019 by health-care professionals in Wuhan, China: Cross sectional study. *BMJ.* 2020; 369: m2195.
15. Torjesen I. Covid-19: Appropriate PPE prevents infections in doctors in frontline roles, study shows. *BMJ.* 2020; 369: m2330.
16. Tran K, Cimon K, Severn M, et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: A systematic review. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e35797.
17. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020; 382 (12): 1177-9.
18. Cui C, Yao Q, Zhang D, et al. Approaching otolaryngology patients during the COVID-19 pandemic. *Otolaryngol Neck Surg.* 2020; 163 (1): 121-31.
19. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, et al. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): A systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online.* 2020; 41 (3): 483-99.
20. Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife.* 2020; 9: 1-20.
21. Garrett L. COVID-19: The medium is the message. *Lancet.* 2020; 395 (10228): 942-3.
22. Cuan-Baltazar JY, Muñoz-Perez MJ, Robledo-Vega C, et al. Misinformation of COVID-19 on the internet: Infodemiology study. *JMIR public Heal Surveill.* 2020; 6 (2): e18444.
23. Chen WH, Strych U, Hotez PJ, et al. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: An overview. *Curr Trop Med Reports.* 2020; 7 (2): 61-4.
24. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: Status report. *Immunity.* 2020; 52 (4): 583-9.
25. Yu X, Yang R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respi Viruses.* 2020; 14 (4): 474-5.
26. Lahner E, Dilaghi E, Prestigiacomo C, et al. Prevalence of Sars-Cov-2 infection in health workers (HWs) and diagnostic test performance: The experience of a teaching hospital in central Italy. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (12): 1-12.



# **OTOLOGIJA IN AVDIOLOGIJA**

**OTOLOGY AND AUDIOLOGY**





Saba Battelino<sup>1</sup>, Nina Božanić Urbančič<sup>2</sup>, Edvin Carli<sup>3</sup>

# Izkušnje ob uporabi kostno vsidranega slušnega aparata Sophono™ pri odraslih osebah z enostransko izgubo sluha na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

*Experience with Using the Sophono™ Bone-anchored Hearing Aid in Unilateral Hearing Loss Adults at the Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery of University Medical Centre Ljubljana*

## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: enostranska gluhost, slušni aparat Sophono™, lokalizacija zvoka, monoavralno poslušanje

**IZHODIŠČA.** Sophono™ je kostno vsidrani vibratorni slušni pripomoček, ki se že vrsto let uporablja tako pri bolnikih s prevodno in kombinirano naglušnostjo kot pri enostranski gluhosti. Namen prispevka je predstaviti rehabilitacijo bolnikov z enostransko gluhostjo s tovrstnim pripomočkom. **METODE.** Šestnajstim odraslim bolnikom z enostransko izgubo sluha smo vsadili vibratorni slušni pripomoček Sophono™ na stran, kjer so slabše zaznavali zvok. Merili smo zvočno zračno zaznavo na slabšem ušesu pred vsaditvijo slušnega pripomočka in po njej. Bolniki so dodatno izpolnili vprašalnik o govorni in prostorski kakovosti zaznave sluha pred operacijo in po njej. **REZULTATI.** Rezultati so pokazali boljšo zaznavo zvoka s prizadete strani, boljšo lokalizacijo zvoka, orientacijo v prostoru in razumevanje govora, medtem ko pa ni prišlo do spremembe v kakovosti življenja. **RAZPRAVA.** Rezultati so primerljivi z raziskavami v tujini in kažejo, da je kostno vsidrani vibratorni slušni pripomoček dober in učinkovit za rehabilitacijo enostranske gluhosti.

<sup>1</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; saba.battelino@kclj.si

<sup>2</sup> Asist. Nina Božanić Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Edvin Carli, dr. med., Otorinolaringološka dejavnost, Oddelek za kirurgijo, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

## ABSTRACT

KEY WORDS: single-sided deafness, Sophono™, sound localization, monaural listening

**BACKGROUND.** Sophono™ is a bone-anchored vibrating hearing aid that has been used for many years in patients with both conductive and combined hearing loss as well as single-sided deafness. The purpose of this article is to present our experience in the rehabilitation of unilateral deafness patients with this type of device. **METHODS.** Sixteen adult patients with unilateral hearing loss were implanted with the Sophono™ vibrating hearing aid on the worse side. The air conduction sound perception in the worse ear was measured before and after the hearing aid was implanted. Patients additionally completed a questionnaire on the speech and spatial quality of their hearing perception, before and after surgery. **RESULTS.** The results showed better sound perception on the affected side, better localization of sound, orientation in space and understanding of speech, while there was no change in the quality of life. **DISCUSSION.** The results are comparable to studies abroad and show that the bone-anchored vibrating hearing aid is good and effective for the rehabilitation of single-sided deafness.

## IZHODIŠČA

Enostranska izguba sluha je pri odraslih najpogosteje idiopatska, pri otrocih pa so najpogostejše prirojene nepravilnosti slušnega živca in notranjega ušesa (1, 2). Drugi vzroki so kronično vnetje srednjega ušesa pri odraslih in zapleti akutnih vnetij pri otrocih, prirojena okužba z virusom citomegalije, mumps, tumorji pontocerebelarnega kota (zlasti švanom), poškodbe in iatrogene vzroki (1, 3).

Že majhna asimetrija sluha lahko povzroči težave pri razumevanju govora, zlasti v situacijah z več govorniki (4). Huda izguba sluha ali gluhost na eno uho povzroča precejšnje težave pri poslušanju v vsakodnevnih situacijah, saj onemogoča razumevanje govora s hrupom v ozadju, lokalizacijo zvoka, zmanjša zavedanje zvokov, ki prihajajo z gluhe strani, in poslabša orientacijo v prostoru. Vse to povzroča moteče občutke sramu in nemoči (5-7).

Obstaja več načinov za odpravljanje težav enostranske gluhosti. Zvok lahko prenesemo na zdravo stran s pomočjo slušnih aparatov. S sistemi preusmeritve zvoka (angl. *contralateral routing of signals*, CROS) slušni aparat z gluhe strani preusmeri zvok

na slušni aparat sliščega ušesa, ki predvaja zvok (8). Druga možnost so vibratorni pripomočki, ki izkoristijo prevajanje zvoka preko lobanjskih kosti z bolne na zdravo stran. Taki pripomočki so lahko pritrjeni na kožo lobanje s pomočjo traku ali nosilca za očala, lahko so samolepilni kot npr. Adhear™, ali so kirurško vstavljeni v senčnično kost (angl. *bone anchored hearing aid*, BAHA) (npr. Sophono™) (9, 10). V zadnjih letih se za enostransko gluhost vse več uporablja tudi polžev vsadek. Kljub temu da je ta edini od načinov, pri katerem pride do stimulacije obeh slušnih prog, ni jasnih podatkov, ki bi kazali na boljšo učinkovitost polževega vsadka pri zdravljenju enostranske gluhosti in odtehtali tveganje za morebitne zaplete (11, 12).

Sophono™ je kostno vsidrani slušni pripomoček, ki se že vrsto let uporablja tako pri bolnikih s prevodno in kombinirano naglušnostjo kot pri enostranski gluhosti. Sistem je sestavljen iz kirurško vstavljenega pasivnega vibrirajočega dela, potopljenega v senčnično kost, in iz zunanega aktivnega dela, ki vsebuje zvočni procesor. Vibracije se z zunanjega dela prenašajo skozi nepoškodovano kožo na notranji del s pomočjo

magnetne sile, ki drži zunanji del nad vsaj enim delom. Aparat je vstavljen na gluho stran. Ker kost odlično prevaja vibracije, se vibratorni signal z gluhe strani preko lobanjskih kosti prenese na delujoče uho. Zdrav polžek zazna zvok (spremenjen v vibracije) z zamudo nekaj milisekund in možgani prepoznajo, da je signal prišel z gluhe strani (13, 14).

Namen prispevka je oceniti rezultate vstavitve pripomočka Sophono™ pri osebah z enostransko izgubo sluha.

## METODE

V analizo je bilo vključenih 16 oseb z enostransko gluhostjo in kontralateralnim normalnim sluhom, pri katerih je bil kirurško vstavljen slušni aparat Sophono™. Starost bolnikov na dan operacije je bila 16–77 let, s povprečno starostjo 49 let. Najpogostejša diagnoza je bila nenadna idiopatska izguba sluha. V velikem številu je bil razlog izgube sluha neznan. Ostale diagnoze so bile avditorna nevropatija, poškodba, stanje po gnojnem meningitisu in labirintitisu. Pred operacijo so pri vseh izvedli tonski avdiometrijo (ADM) pri 0,5, 1, 2, 4, 6 in 8 kHz. Po vstavitvi pripomočka Sophono™ so ponovili ADM v prostem polju pri 0,5, 1, 2 in 4 kHz. Bolniki so dodatno izpolnili vprašalnik o govorni in prostorski kakovosti zaznave sluha (Speech Spatial Qualities of Hearing, SSQ12) in o kakovosti življenja (Assesment of Life-6 dimensions, AQoL6d). ADM so opravili vsi bolniki, vključeni v raziskavo, medtem ko je vprašalnike izpolnila polovica pacientov (8/16).

## REZULTATI

Pred posegom je bila povprečna raven zaznave zvoka na prizadeto uho glede na ADM 115 dB (84–120 dB). Sluh na kontralateralnem ušesu je bil v vseh primerih nor-

malen. Po posegu je bila povprečna raven zaznave zvoka na prizadeti strani v prostem polju 42 dB (29–77,5 dB). Povprečna vrednost točk pri vprašalniku SSQ12 brez pripomočka je bila 3,8/10, medtem ko je bila ta vrednost s Sophono™ 5,7/10. Pri vprašalniku AQoL6D je bila vrednost brez pripomočka in s pripomočkom enaka, in sicer 0,93/1. Glede na analizo posameznih vprašanj SSQ12 je prišlo do največjega izboljšanja pri vprašanih, ki so obravnavala lokalizacijo zvoka in razumevanje govora v hrupu.

## RAZPRAVA

Analiza bolnikov z enostransko gluhostjo, ki so bili zdravljeni z vstavitvijo pripomočka Sophono™, je glede na avdiometrična testiranja pokazala izboljšano zaznavo zvoka, ki prihaja s prizadete strani. Glede na rezultate vprašalnika SSQ12 je dodatno razvidno, da pride do največjega izboljšanja pri lokalizaciji zvoka in pri razumevanju govora v hrupu, kar je primerljivo z rezultati večjih raziskav v tujini. Do izboljšanja pride tudi na področju sledenja pogovoru, kjer je udeleženi več govornikov, določitvi izvora zvoka in prepoznavi zvoka. Kakovost življenja je, glede na vprašalnik AQoL6D, ostala nespremenjena.

Kostno vsidrani slušni aparat Sophono™ je dober in učinkovit pripomoček za rehabilitacijo enostranske gluhosti, kar je bilo razvidno tudi iz analize bolnikov, zdravljenih na Kliniki za otorinolaringologijo v Ljubljani. V primerjavi s sistemi CROS daje boljše rezultate pri orientaciji v prostoru, lokalizaciji zvoka in razumevanju govora. Glede na podatke iz tuje literature polžev vsadek daje nekoliko boljše rezultate na teh področjih, vendar poleg stroškovne neugodnosti predstavlja možnost večje komorbidnosti in tveganja za morebitne zaplete.

**LITERATURA**

1. Usami SI, Kitoh R, Moteki H, et al. Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137 (Suppl. 565): 2-7.
2. Tahir E, Bajin MD, Jafarov S, et al. Inner-ear malformations as a cause of single-sided deafness. *J Laryngol Otol.* 2020; 134 (6): 509-18.
3. Vila P, Lieu JEC. Asymmetric and unilateral hearing loss in children. *Cell Tissue Res.* 2015; 361 (1): 271-8.
4. Noble W, Gatehouse S. Interaural asymmetry of hearing loss, Speech, Spatial and Qualities of Hearing Scale (SSQ) disabilities, and handicap. *Int J Audiol.* 2004; 43 (2): 100-14.
5. Giolas TG, Wark DJ. Communication problems associated with unilateral hearing loss. *J Speech Hear Disord.* 1967; 32 (4): 336-43.
6. McLeod B, Upfold L, Taylor A. Self reported hearing difficulties following excision of vestibular schwannoma. *Int J Audiol.* 2008; 47 (7): 420-30.
7. Dwyer NY, Firszt JB, Reeder RM. Effects of unilateral input and mode of hearing in the better ear: Self-reported performance using the speech, spatial and qualities of hearing scale. *Ear Hear.* 2014; 35 (1): 126-36.
8. Snapp H. Nonsurgical management of single-sided deafness: Contralateral routing of signal. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base.* 2019; 80 (2): 132-8.
9. Snapp HA, Ausili SA. Hearing with One Ear: Consequences and treatments for profound unilateral hearing loss. *J Clin Med.* 2020; 9 (4): 1010.
10. Kitterick PT, Smith SN, Lucas L. Hearing instruments for unilateral severe-to-profound sensorineural hearing loss in adults: A systematic review and meta-analysis. *Ear Hear.* 2016; 37 (5): 495-507.
11. Zeitler DM, Dorman MF. Cochlear implantation for single-sided deafness: A new treatment paradigm. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base.* 2019; 80 (2): 178-86.
12. Cabral Junior F, Pinna MH, Alves RD, et al. Cochlear Implantation and single-sided deafness: A systematic review of the literature. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 20 (1): 69-75.
13. Battelino S. Avdiometrija, Vestibulometrija in Avdiološka Elektroakustika v Vsakdanji Praksi: Učbenik Za Tečajnike Avdiometrije in Vestibulometrije, Avdiološke Elektroakustike, Logopede, Študente Splošne in Dentalne Medicine, Specializante Otorinolaringologije, klinične logopedije in nevrologije ter specializante medicine dela, prometa in športa. 2., nova in dopolnjena izd. Ljubljana: Katedra za otorinolaringologijo Medicinske fakultete: Univerzitetni klinični center, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Avdiovestibulološki center; 2017.
14. Mclean T, Pai I, Philipatos A, et al. The sophono bone-conduction system: Surgical, audiologic, and quality-of-life outcomes. *Ear Nose Throat J.* 2017; 96 (7): 28-33.



Špela Kordiš<sup>1</sup>, Domen Vozel<sup>2</sup>, Manja Hribar<sup>3</sup>, Nina Božanić Urbančič<sup>4</sup>, Saba Battelino<sup>5</sup>

## Sočasna uporaba sistemskega in intratimpanalnega kortikosteroida za primarno zdravljenje akutne naglušnosti

*Concomitant Systemic and Intratympanic Corticosteroids for Primary Treatment of Sudden Deafness*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: takojšnja aplikacija deksametazona, akutna naglušnost, test razumevanja besed

**IZHODIŠČA.** Zgodnji začetek zdravljenja nenadne idiopatske zaznavne naglušnosti je ključnega pomena za izboljšanje sluha. Sočasna uporaba tako sistemskega kot intratimpanalnega kortikosteroida bi lahko prispevala k boljšemu izidu zdravljenja. **METODE.** V analizo rezultatov je bilo vključenih 63 bolnikov. Vsi so prejeli 48 mg sistemskega kortikosteroida (metilprednizolon) v kombinaciji s takojšnjim enkratnim odmerkom intratimpanalnega kortikosteroida (24 mg/ml deksametazona). Izboljšanje sluha smo ocenjevali s pražno tonosko avdiometrijo in testom razumevanja besed ob sprejemu, ob prvem kontrolnem pregledu po enem mesecu in ob drugem kontrolnem pregledu po šestih mesecih. **REZULTATI.** Znižanje povprečnega slušnega praga (torej izboljšanje sluha) smo zaznali pri 71 % pacientov, izboljšanje razumevanja besed pa pri 59 % bolnikov. Oboje se je izkazalo za statistično značilno. Prisotnost tinitusa ob začetku zdravljenja je imela pozitivno napovedno vrednost za izboljšanje besednega razumevanja, medtem ko je bila prisotnost vrtoglavice slab napovedni znak. **RAZPRAVA.** Takojšnje sočasno zdravljenje s sistemskim in intratimpanalnim kortikosteroidom se je izkazalo za učinkovito pri zdravljenju akutne naglušnosti. Pri 37 % bolnikov se je sluh povrnil na normalno raven, 9 % bolnikov je ostalo gluhih, ostalim pa smo lahko nudili možnost izboljšanje sluha s slušnim pripomočkom.

<sup>1</sup> Špela Kordiš, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; spela.kordis@kclj.si

<sup>2</sup> Asist. dr. Domen Vozel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Asist. Manja Hribar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Asist. Nina Božanić Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## ABSTRACT

KEY WORDS: prompt intratympanic dexamethasone, sudden deafness, word recognition score

**BACKGROUND.** Early treatment of sudden idiopathic sensorineural hearing loss is crucial to improve hearing. The concomitant use of both systemic and intratympanic corticosteroids may contribute to a better treatment outcome. **METHODS.** 63 patients were included in the analysis of the results. All of them received 48 mg of a systemic corticosteroid (methylprednisolone) in combination with an immediate single dose of an intratympanic corticosteroid (24 mg/ml dexamethasone). **RESULTS.** Hearing improvement was evaluated by calculating the pure tone average and with a word recognition score test. A decrease in the pure tone average (i.e., hearing improvement) was observed in 71% of patients and improvement in word recognition in 59% of patients. Both was found to be statistically significant for hearing outcome. The presence of tinnitus at the start of treatment had a positive predictive value in improving word recognition, while the presence of vertigo was a poor prognostic sign. **DISCUSSION.** Immediate concomitant treatment with systemic and intratympanic corticosteroids has been shown to be effective in the treatment of sudden deafness. In 37% of patients, hearing returned to normal, 9% of patients remained deaf, and the rest were offered the opportunity to improve their hearing with a hearing aid.

## IZHODIŠČA

Zgodnji začetek zdravljenja akutne idiopatske zaznavne naglušnosti se je izkazal za zelo pomemben za izid zdravljenja (1–3). V raziskavi smo želeli ugotoviti učinkovitost takojšnje sočasne uporabe tako sistemskega kot intratimpanalnega (IT) kortikosteroida (KS). Da bi se izognili sistemskim stranskim učinkom KS, smo uporabili nižji odmerek sistemskega KS, hkrati pa uporabili višjo koncentracijo IT KS, da bi dosegli višji odmerek na mestu delovanja in se izognili večkratnim aplikacijam.

## METODE

Raziskava je potekala od septembra leta 2017 do septembra leta 2019 na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani. V analizo rezultatov je bilo vključenih 63 bolnikov, ki so bili pri nas obravnavani zaradi akutne idiopatske zaznavne izgube sluha.

Med izključitvenimi merili so bili drugi znani vzroki za nenadno izgubo sluha (npr. akustična travma, poškodba, nevrinom sluš-

nega živca, vnetje ušesa, holesteatom, izliv v srednjem ušesu, fluktuacije sluha).

Bolniki so po opravljenem kliničnem pregledu opravili še preiskave sluha in ravnotežja: standardno timpanometrijo, prazno tonsko avdiometrijo, test razumevanja besed (angl. *word recognition score test*, WRS), lokalizacijo, jakost in frekvenco šumenja, bitermalno kalorično vestibulometrijo in/ali test hitrih zasukov glave s pomočjo videa (angl. *video head impulse test*, vHIT).

V povprečje slušnega praga (angl. *pure tone average*, PTA) smo vključili širši razpon frekvenc, 125–8000 Hz, saj izguba sluha ne prizadene vedno le govornih frekvenc. Izboljšanje sluha smo ocenjevali s PTA in WRS ob sprejemu, ob prvem kontrolnem pregledu po enem mesecu in ob drugem kontrolnem pregledu po šestih mesecih. Pri tem smo upoštevali, da gre za izboljšanje sluha, kadar je prišlo do izboljšanja PTA za več kot 10 dB in WRS za več kot 15%.

Bolniki so prejeli takojšnjo enkratno aplikacijo 0,5–1 ml deksametazona IT (deksametazon natrijev fosfat; 24 mg/ml; Krka d.d.,

Novo mesto, Slovenija) v koncentraciji 24 mg/ml. Sočasno so začeli prejemati tudi sistemski KS, metilprednizolon (Medrol®, Pfizer SARM, Luxembourg; Grand Duchy of Luxembourg), v odmerku 48 mg dnevno sedem dni, nato smo odmere postopoma zmanjševali naslednjih sedem dni. Med jemanjem KS so prejemali zaščito za želodčno sluznico; inhibitor protonske črpalke 40 mg dnevno. Poleg tega so bolniki prejemali tudi betahistin 24 mg/12 ur *per os*.

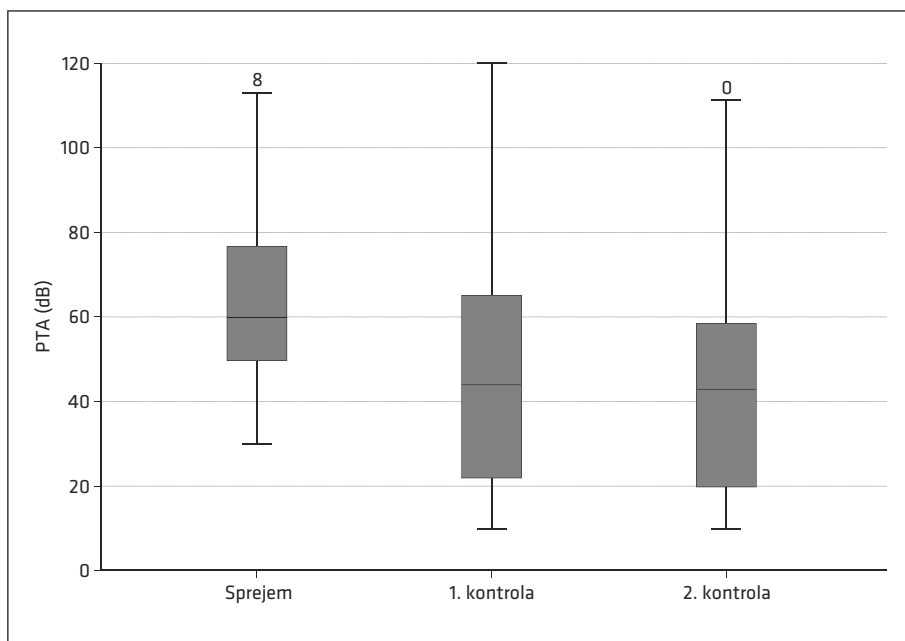
Podatke smo analizirali s pomočjo programske opreme za statistično analizo pri družboslovnih vedah (angl. *Statistical package for social sciences*, SPSS™) in Microsoft Excel™ za Mac™. Za statistično analizo PTA in WRS smo uporabili Friedmanov test zaradi nenormalne porazdelitve podatkov, za parne primerjave pa Bonferronijev popravek za več primerjav. Stopnjo tveganja smo opredelili pri  $p < 0,05$ . Raziskava je bila odobrena s strani Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. 0120-475/2017-4).

## REZULTATI

V analizo je bilo vključenih 63 bolnikov, 35 moških (56 %) in 28 žensk (44 %). Povprečna starost je bila 55 let (standardni odklon, (angl. *standard deviation*, SD) = 16 let). Spol in starost nista imela statistično značilnega vpliva na PTA in WRS. Šumenje je bilo prisotno pri 78 % bolnikov in je pomenilo pozitivno prognozo za izboljšanje WRS ( $p = 0,040$ ), ne pa tudi na PTA ( $p = 1,000$ ). Sočasno je 38 % bolnikov imelo tudi vrtočglavico, ki je bila negativen prognostični znak za izboljšanje WRS ( $p = 0,0031$ ).

Že ob prvem kontrolnem pregledu, po enem mesecu, je prišlo do izboljšanja PTA pri 59 % bolnikov, ob drugem pa pri 71 % bolnikov. PTA ob sprejemu (mediana, (Mdn) = 60 dB) se je statistično značilno razlikoval od PTA ob prvem (Mdn = 44 dB) in drugem kontrolnem pregledu (Mdn = 43 dB),  $p < 0,0005$  (slika 1).

Po drugem kontrolnem pregledu smo beležili tudi izboljšanje WRS pri 59 %



**Slika 1.** Spreminjanje povprečja slušnega praga v dB ob sprejemu in obeh kontrolah. PTA - povprečje slušnega praga (angl. *pure tone average*).

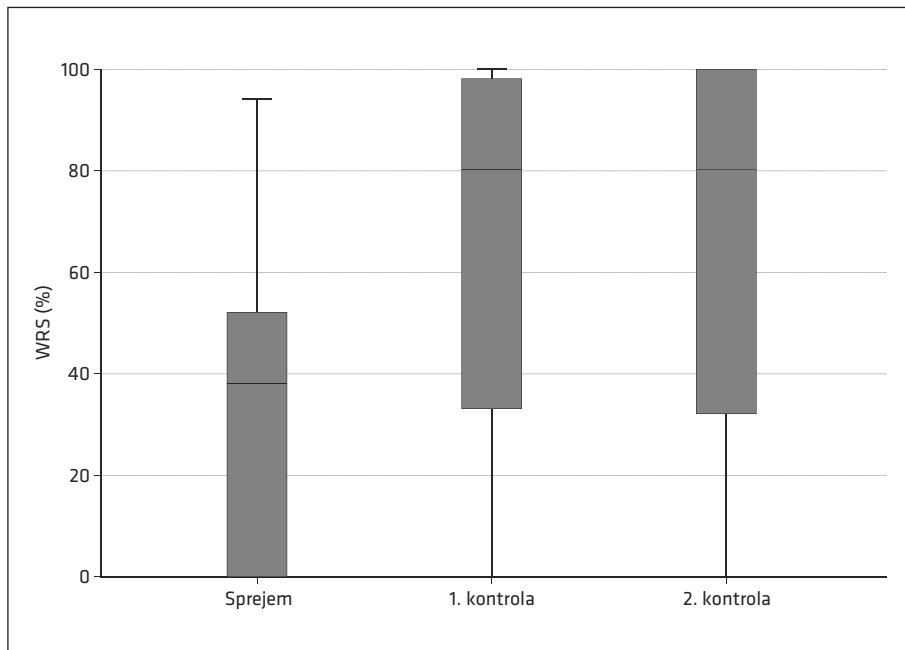
bolnikov. WRS ob sprejemu (Mdn = 38 %) se je statistično značilno razlikoval od WRS ob prvem in drugem kontrolnem pregledu (Mdn = 80 %),  $p < 0,0005$  (slika 2).

Sluh se je po zdravljenju izboljšal vsem bolnikom z blago izgubo sluha, 63 % bolnikom z zmerno izgubo sluha, 79 % bolnikom s težko okvaro sluha in 58 % bolnikom z zelo težko okvaro sluha. Test Cochran-Armitage ni pokazal linearnega trenda med stopnjo izgube sluha ob sprejemu in izboljšanjem PTA ( $p = 0,235$ ). Po šestih mesecih se je 37 % bolnikom sluh povrnil na normalno raven, še 11 % bolnikov je imelo blago izgubo sluha, 29 % zmerno izgubo sluha, 14 % težjo izgubo sluha, 9 % bolnikov je ostalo gluhih na prizadeto uho (slika 3).

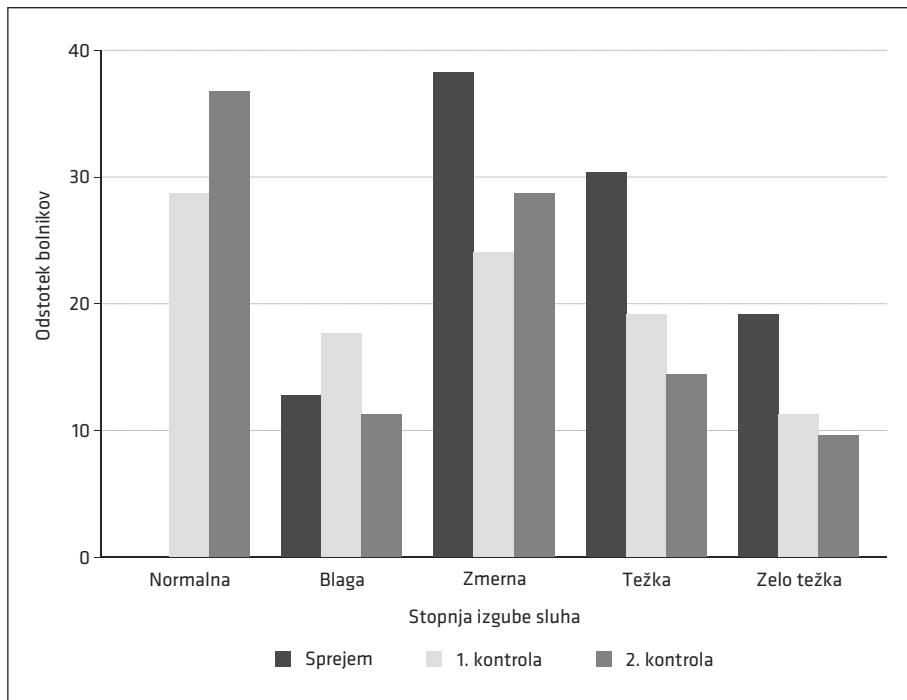
Do izboljšanja sluha je prišlo pri vseh frekvencah, pri čemer je bil sluh za nižje frekvence manj prizadet in se je tudi bolje popravil, medtem ko je bil sluh za visoke frekvence bolj prizadet in se je tudi slabše popravil (slika 4).

## RAZPRAVA

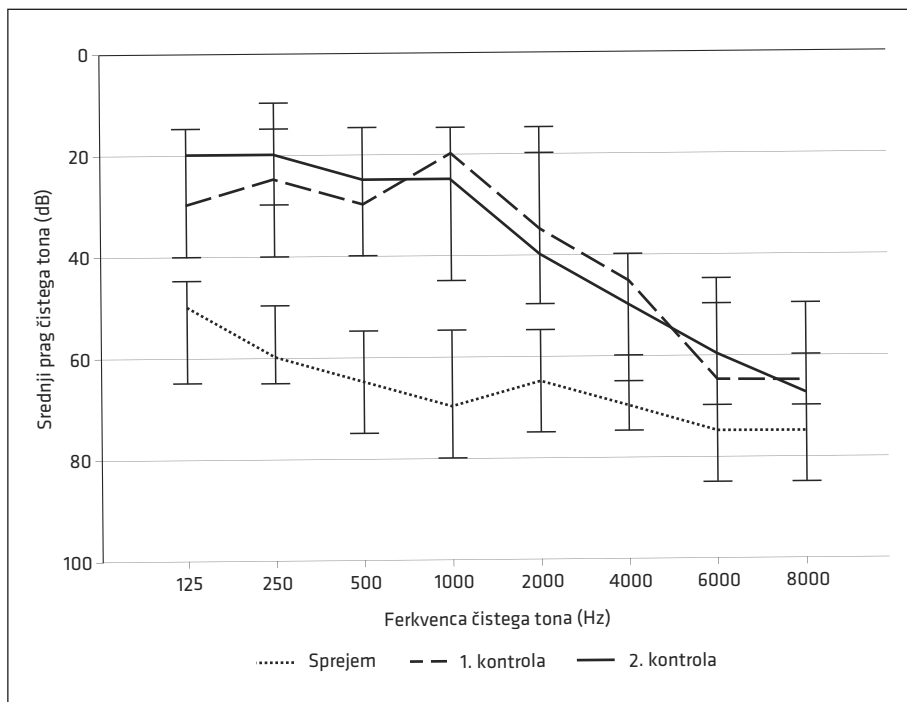
KS še vedno ostajajo najpogostejša terapija za zdravljenje akutne idiopatske zaznavne naglušnosti, čeprav so si raziskave o njihovi učinkovitosti nasprotujoče (4–7). Žal je le malo dovolj kakovostnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost KS in placeba (4, 8–11). Močno se razlikujejo tudi načini aplikacije (*per os*, *iv.*, IT) in odmerki KS. Smernice Ameriške akademije za otolaringologijo in kirurgijo glave ter vratu (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, AAO – HNS) priporočajo nižji odmerek KS, in sicer 1 mg/kg/dan prednizona, do največjega dnevnega odmerka 60 mg/dan, kar je enakovredno 48 mg metilprednizolona dnevno (12). Medtem nemške smernice priporočajo visok odmerek KS, 250 mg prednizolona dnevno (13). IT aplikacija KS se je že izkazala za učinkovito obliko zdravljenja akutne naglušnosti, kot reševalno (1, 14, 15) ali primarno zdravljenje (3, 16–18).



**Slika 2.** Izboljšanje pri testu razumevanja besed ob sprejemu in obeh kontrolah. WRS – test razumevanja besed (angl. *word recognition score test*).



Slika 3. Stopnja izgube sluha ob sprejemu in obeh kontrolah.



Slika 4. Izboljšanje sluha glede na frekvenco zvoka ob sprejemu in obeh kontrolah.

V izogib neželenim stranskim učinkom systemskega KS v našem protokolu uporabljamo nižji, a še vedno učinkovit odmerek KS (14, 19), hkrati pa z IT aplikacijo KS z visoko koncentracijo želimo doseči večjo količino zdravila bliže mestu okvare (2).

Primerjanje učinkovitosti KS je težavna, saj v različnih raziskavah uporabljajo različne ocene za izboljšanje sluha (6). Prav tako nekateri za oceno stanja sluha s PTA upoštevajo le govorne frekvence, medtem ko lahko pride do izgube sluha tudi v višjih ali nižjih frekvencah. Zaradi tega smo pri izračunu PTA uporabili širši nabor frekvenc 125–8000 Hz. Za dodatno oceno sluha smo upoštevali tudi WRS, saj včasih že majhna sprememba v PTA lahko pomembno vpliva na WRS in torej razumevanje govora (20, 21).

Že ob prvem kontrolnem pregledu je prišlo do statistično značilnega izboljšanja tako PTA kot WRS. PTA se je izboljšal pri 63 % bolnikov, pri 29 % bolnikov se je sluh normaliziral, kar potrjuje zgodnjo učinkovitost zdravljenja. Ob drugem kontrolnem

pregledu smo zaznali izboljšanje PTA pri 71 % bolnikov ter izboljšanje WRS pri 59 % bolnikov. Bolniki z blažjimi okvarami sluha so bolje okrevali kot tisti težjimi, čeprav statistično nismo potrdili linearnega trenda med stopnjo izgube sluha in izboljšanjem PTA, kot opisujejo v literaturi (18, 22). Naša raziskava potrjuje, da se sluh bolje popravlja v nizkih frekvencah kot pa v visokih (4, 14, 23–25).

Prisotnost šumenja ob začetku izgube se je izkazala za ugoden napovedni znak za izboljšanje WRS, ne pa tudi PTA, prisotnost vrtoglavice pa za slab napovedni znak za izboljšanje WRS, kar je skladno z literaturo (20, 26, 27).

Takojšnje sočasno zdravljenje z nizkim odmerkom systemskega in visokim enkratnim odmerkom IT KS se je izkazalo za učinkovito za zdravljenje akutne naglušnosti. Pri 37 % bolnikov se je sluh povrnil na normalno raven, 9 % bolnikov je ostalo gluhih, ostalim pa smo lahko nudili možnost izboljšanje sluha s slušnim pripomočkom.

## LITERATURA

1. Kordiš Š, Battelino S. The role of high dose intratympanic dexamethasone as salvage therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Int Adv Otol.* 2017; 13 (3): 318–21.
2. Alexander TH, Harris JP, Nguyen QT, et al. Dose effect of intratympanic dexamethasone for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: 24 mg/mL is superior to 10 mg/mL. *Otol Neurotol.* 2015; 36 (8): 1321–7.
3. Battaglia A, Lualhati A, Lin H, et al. A prospective, multi-centered study of the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with combination therapy versus high-dose prednisone alone: A 139 patient follow-up. *Otol Neurotol.* 2014; 35 (6): 1091–8.
4. Alexiou C, Arnold W, Fauser C, et al. Sudden sensorineural hearing loss: Does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2001; 127 (3): 253–8.
5. Gallo DE, Khojasteh E, Gloor M, Hegemann SCA. Effectiveness of systemic high-dose dexamethasone therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurotol.* 2013; 18 (3): 161–70.
6. Han X, Yin X, Du X, et al. Combined intratympanic and systemic use of steroids as a first-line treatment for sudden sensorineural hearing loss: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Otol Neurotol.* 2017; 38 (4): 487–95.
7. Crane RA, Camilon M, Nguyen S, et al. Steroids for treatment of sudden sensorineural hearing loss: A meta-analysis of randomized controlled trials. *The Laryngoscope.* 2015; 125 (1): 209–17.
8. Filipo R, Attanasio G, Russo FY, et al. Intratympanic steroid therapy in moderate sudden hearing loss: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *The Laryngoscope.* 2013; 123 (3): 774–8.
9. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss: A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol.* 1980; 106 (12): 772–6.
10. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *The Laryngoscope.* 1984; 94 (5): 664–6.
11. Veldman JE, Hanada T, Meeuwse F. Diagnostic and therapeutic dilemmas in rapidly progressive sensorineural hearing loss and sudden deafness a reappraisal of immune reactivity in inner ear disorders. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1993; 113 (3): 303–6.
12. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: Sudden hearing loss (update) executive summary. *Otolaryngol Neck Surg.* 2019; 161 (2): 195–210.
13. Plontke SK. Diagnostics and therapy of sudden hearing loss. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 19 (16): Doc05.
14. Taha A, Shlamkovitch N, Abu-Eta R, et al. High dose of intratympanic steroids for sudden sensorineural hearing loss salvage. *Otol Neurotol.* 2019; 40 (9): 1134–8.
15. Amarillo E, Navarro A, Hernández-García E, et al. Intratympanic steroids for combined treatment of idiopathic sudden hearing loss: When is it too late? *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2019; 139 (7): 632–5.
16. Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2008; 29 (4): 453–60.
17. Gundogan O, Pinar E, Imre A, et al. Therapeutic efficacy of the combination of intratympanic methylprednisolone and oral steroid for idiopathic sudden deafness. *Otolaryngol Neck Surg.* 2013; 149 (5): 753–8.
18. Kim SH, Jung SY, Kim MG, et al. Comparison of steroid administration methods in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A retrospective observational study. *Clin Otolaryngol.* 2015; 40 (3): 183–90.
19. Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, et al. Oral steroid regimens for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Neck Surg.* 2005; 132 (1): 5–10.
20. Kim JY, Han JJ, Sunwoo WS, et al. Sudden sensorineural hearing loss in children and adolescents: Clinical characteristics and age-related prognosis. *Auris Nasus Larynx* 2018; 45 (3): 447–55.
21. Noguchi Y, Takahashi M, Ito T, et al. Delayed restoration of maximum speech discrimination scores in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx.* 2016; 43 (5): 495–500.
22. Byl FM. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *The Laryngoscope.* 1984; 94 (5): 647–61.
23. Nakache G, Migirov L, Trommer S, et al. Steroid-based treatments for patients with total sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2015; 135 (9): 907–13.
24. Lee JB, Choi SJ, Park K, et al. The efficiency of intratympanic dexamethasone injection as a sequential treatment after initial systemic steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268 (6): 833–9.

25. Jun HJ, Chang J, Im GJ, et al. Analysis of frequency loss as a prognostic factor in idiopathic sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2012; 132 (6): 590-6.
26. Hikita-Watanabe N, Kitahara T, Horii A, et al. Tinnitus as a prognostic factor of sudden deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2010; 130 (1): 79-83.
27. Shih C-P, Chou Y-C, Chen H-C, et al. Analysis of caloric test responses in sudden hearing loss. *Ear Nose Throat. J* 2017; 96 (2): 59-64.



Branka Geczy Buljovčič<sup>1</sup>

# Tinnitus in psihosomatska motnja

## *Tinnitus and Psychosomatic Disorder*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tinitus, psihosomatska motnja, interdisciplinarna obravnava

**IZHODIŠČA.** Psihosomatska motnja je stanje, pri katerem dolgotrajen psihološki stres vpliva na fiziološko (somatsko) motnjo prizadete osebe do takšne mere, da pri njej izzove stisko in postane neposreden pokazatelj njenega čustvenega stanja. Psihosomatska medicina postaja vedno pomembnejša pri obravnavi številnih bolezni, stanj in motenj, kjer z nobeno sodobno medicinsko diagnostiko ne uspemo objektivizirati organskega vzroka bolezni. Zagovorniki psihosomatske medicine povezujejo kar 80 % vseh bolezni s psihosomatskim ozadjem. Med bolezni s psihosomatskim ozadjem uvrščamo tudi določene vrste subjektivnega tinitusa. **METODE.** Prikazali smo deset oseb s subjektivnim tinitusom, ki smo jih ambulantno obravnavali med letoma 2018 in 2019, in pri katerih smo po zaključeni interdisciplinarni obravnavi ocenili, da tinitus lahko povežemo s psihosomatskim ozadjem. Predstavili smo rezultate avdiološke obravnave in meritve sluha s pomočjo prazne tonske avdiometrije oz. avdiograma (ADG) in meritve lokalizacije šuma. Uporabili smo vprašalnik o posledicah tinitusa (Tinnitus Handicap Inventory, THI) in vizualno analogni lestvico (Visual Analogue Scale, VAS). **REZULTATI.** Preučili smo diagnostično pot obravnave osebe s sumom na psihosomatski tinitus, ki vodi od družinskega zdravnika, preko otorinolaringologa in avdiologa ter številnih specialistov somatske medicine, do psihiatra, psihologa in psihoterapevta. **RAZPRAVA.** Podan je pregled diagnostičnih postopkov in terapevtskih pristopov ter ocenjen njihov učinek, s ciljem optimizacije obravnave in zdravljenja oseb s psihosomatskim tinitusom, vključno s pogledom na uveljavljene in strokovno priznane alternativne načine zdravljenja, kot so akupunktura, medicinska hipnoza in različne tehnike sproščanja.

### ABSTRACT

KEY WORDS: tinnitus, psychosomatic disorder, interdisciplinary evaluation

**BACKGROUND.** Psychosomatic disorder is a condition in which psychological stress adversely affects physiological (somatic) functioning to the point of distress. Psychosomatic symptom emerges as a physiological concomitant of an emotional state. Psychosomatic medicine is establishing its place in the treatment of conditions in which contemporary diagnostic methods cannot detect an organic origin of the symptoms. Nearly 80% of diseases can be interpreted in connection with psychosomatic disorders, including some types of subjective tinnitus. **METHODS.** We assessed ten individuals with subjective tinnitus that were appointed to our clinic from 2018 to 2019. After extensive diagnostic process

<sup>1</sup> Mag. Branka Geczy Buljovčič, dr. med., Samoplačniška ambulanta za otorinolaringologijo in akupunkturo, Medicinski center Ljubljana, Vilharjev podhod 1, 1000 Ljubljana; branka.geczy@gmail.com

it was concluded that their condition may be psychosomatic. Findings of pure-tone threshold audiometry, sound localization, Tinnitus Handicap Inventory (THI) and Visual Analogue Scale (VAS) were evaluated. RESULTS. An overview of the development of psychosomatic medicine and of clinical cases of psychosomatic tinnitus was provided. The diagnostic pathway of a patient with psychosomatic tinnitus, which leads from the general practitioner, otorhinolaryngology specialist, audiologist, and other specialists of somatic medicine to psychiatrist, psychologist, and psychotherapist, was evaluated. DISCUSSION. Diagnostic procedures and therapeutic approaches were assessed with the purpose of optimizing evaluation and treatment of these patients, and an overview of recognized alternative treatments such as acupuncture, medical hypnosis, and different relaxing techniques was presented.

## IZHODIŠČA

Sodobna medicina obravnava vse več bolezni v sklopu psihosomatskih motenj. Psihosomatska motnja je stanje, pri katerem dolgotrajen psihološki stres vpliva na fiziološko (somatsko) motnjo prizadete osebe do takšne mere, da pri njej izzove stisko in postane neposreden pokazatelj njenega čustvenega stanja (1). Psihosomatska medicina postaja vedno pomembnejša pri obravnavi številnih bolezni, stanj in motenj, kjer z nobeno sodobno medicinsko diagnostiko ne uspemo objektivizirati organskega vzroka bolezni. Zagovorniki psihosomatske medicine povezujejo kar 80 % vseh bolezni s psihosomatskim ozadjem (2). Najpogosteje povezujemo s psihosomatskim ozadjem bolezni in stanja kot so migrena, refluksna bolezen, sindrom razdražljivega črevesja, alergije, astma, revma, bolečinski sindrom, fibromialgija, motnje spanja, motnje hranjenja in odvisnosti, funkcionalne vrtooglavice in določene vrste subjektivnega tinitusa. Najizrazitejša psihosomatska motnja je hipohondrija.

Za potrditev psihosomatskega ozadja bolezni je treba prepoznati povezanost simptoma s stresom, psihosocialnimi pogoji, v katerih oseba živi, in ob tem upoštevati značaj in strukturo osebnosti, psihološki profil in morebitno psihiatrično diagnozo (3).

## Zgodovina psihosomatske medicine

Že švicarski zdravnik, okulist, alkimist in astrolog Paracelsus je v petnajstem stoletju poudarjal pomen ugotavljanja in prepoznavanja širšega konteksta psihosocialnega vpliva in načina življenja bolnikov pri diagnostiki in zdravljenju bolezenskega stanja (4). Zdravnikom je svetoval, naj upoštevajo, da univerze ne nudijo vsega znanja in da mora zdravnik biti popotnik na poti iskanja odgovorov, ki je povezana z lastno izkušnjo. Poudarjal je, da je znanje izkustvo.

Za enega od sodobnih pionirjev psihosomatskega pristopa v prepoznavanju vzroka bolezni se smatra psihiatra dr. Franza Alexandra s Psihoanalitičnega inštituta v Chicagu, ki je v šestdesetih letih prejšnjega stoletja pričel z raziskavami specifične osebnostne strukture v povezavi s stresnimi dogodki in konflikti pri teh osebah ter z razvojem psihosomatske motnje. Zaključil je, da so vrsta simptomov pri psihosomatski motnji, prizadeti organi in organski sistemi zelo različni in so odvisni od individualne dovzetnosti oziroma ranljivosti posameznika (5, 6).

Skozi zgodovino medicine se je vez med psihičnim in telesnim rahljala in ločila v somatsko in psihološko-psihiatrično obravnavo prizadetih, a se je sčasoma ponovno obnovila znanstvena vez »telesa in duha«.

Sodobni zdravnik se zaveda neločljivosti teh dveh celot zaradi potrebe po čim globljem, večplastnem pristopu k obravnavi in zdravljenju prizadete osebe (7, 8).

## METODE

Prikazali bomo deset oseb s subjektivnim tinitusom, ki smo jih ambulantno obravnavali med letoma 2018 in 2019, in pri katerih smo po zaključeni interdisciplinarni obravnavi ocenili, da tinitus lahko povežemo s psihosomatskim ozadjem. Predstavili bomo rezultate avdiološke obravnave in meritve sluha s pomočjo prazne tonske avdiometrije oz. avdiograma (ADG) in meritve lokalizacije šuma. Uporabili bomo vprašalnik o posledicah tinitusa (Tinnitus Handicap Inventory, THI) in vizualno analogno lestvico (Visual Analogue Scale, VAS). Vprašalnik o posledicah tinitusa vsebuje 25 vprašanj s tremi možnimi odgovori (da, ne, včasih), največje število možnih točk je 100 (od 0 do 100 točk). Vsebuje pet stopenj obremenjenosti s tinitusom, od komaj prisotnega (prva stopnja, 0–16 točk) do katastrofalnega (peta stopnja, 78–100 točk) (9). VAS je zaradi svoje enostavnosti v široki uporabi v vsakodnevni praksi, predvsem za oceno intenzitete bolečine in primerjanja učinka protibolečinske terapije ter fizioterapije. Vsebuje deset možnih odgovorov o stopnjevanju intenzitete simptoma od 0 do 10 (10).

Za potrditev psihosomatskega ozadja bolezni smo v sodelovanju s psihologom, psihiatrom in psihoterapevtom iskali povezavo simptoma s stresom, psihosocialnimi pogoji, v katerih oseba živi in značajem ter strukturo osebnosti. Za oceno psihološkega profila smo uporabili standardne psihološke teste, preverili smo morebitno psihiatrično diagnozo in jemanje psihofarmakoterapije pred vključitvijo v raziskavo. Ocenili smo prizadetost osebe s THI in z VAS pred in leto dni po obravnavi pri psihologu, psihiatru in psihoterapevtu, v kombinaciji z alternativnimi metodami zdravljenja (11).

## REZULTATI

Med desetimi osebami z motečim subjektivnim tinitusom, ki smo jih obravnavali v otorinolaringološki ambulanti med letoma 2018 in 2019, je meritev sluha pokazala normalen do praktično normalen sluh pri vseh preiskovancih. Subjektivno so preiskovanci tinitus lokalizirali pri 4, 6 in 8 kHz in so ga slišali na obeh ušesih. Po rezultatih THI so vsi preiskovanci uvrščeni v četrto stopnjo obremenjenosti zaradi tinitusa (56–78 točk: močan, skoraj vedno slišen, zaradi tega težave s spanjem, vpliva na dnevne aktivnosti). Po VAS so tinitus vsi preiskovanci ocenili med 6 in 9, povprečno 7,5 na od 0 do 10 možnih stopenj jakosti.

Psihološka ocena je pokazala, da gre pri vseh preiskovancih za (težje) prepoznani stresni dogodek, ki se je zgodil nekaj dni ali tednov pa vse do 12 mesecev pred nastopom težav.

S psihološkimi testi smo pri približno tretjini (30%) ugotovili osebnostno motnjo, pri dveh bolnikih je šlo za neugodno psihosocialno okolje, pri dveh za izstopajoči, nerešeni življenjski problem, pri treh so testi pokazali anksiozno-depresivno naravnost, pri enem od teh so bili izraženi obsesivno-kompulzivni elementi. Noben bolnik ni imel predhodne psihiatrične diagnoze in ni prejemal psihofarmakoterapije.

Prizadetost zaradi tinitusa po THI se je v letu dni v povprečju zmanjšala s četrte na tretjo stopnjo, kar pomeni, da je tinitus (THI 38–56 točk) postal zmeren, prisoten sicer tudi ob šumih okolja, a so preiskovanci ob tem lahko bolj ali manj nemoteno opravljali dnevne aktivnosti. Jakost tinitusa se je po VAS pri večini bolnikov v letu dni zmanjšala s povprečnih 7,5 na 6,5. Rezultatov nismo statistično ovrednotili zaradi premajhnega, statistično neznačilnega vzorca preiskovancev.

## RAZPRAVA

Pri vseh preiskovancih je v času obravnave bil prisoten prepoznani ali težje prepoznani

stresni dejavnik, ki je najverjetneje privedel do motečega tinitusa. Rezultati THI in VAS testov so jasno napovedali psihični profil preiskovancev in ni presenetljiva ugotovitev psihologov in psihiatrov o prisotnosti osebnostne motnje, anksiozno-depresivne simptomatike in obsesivno kompulzivnega sindroma pri preiskovancih. Glede na rezultate lahko pri naših preiskovancih uporabimo dodatni opis psihološkega profila s pojmom tinitus osebnost (angl. *tinnitus personality*) (12, 13). Ob tem noben izmed preiskovancev ni bil predhodno obravnavan pri psihiatru in ni imel predhodne psihiatrične diagnoze. Med zdravljenjem se noben izmed bolnikov ni odločil za psihofarmakoterapijo, čeprav je ta bila svetovana s strani psihiatra pri dveh bolnikih.

Kognitivno-vedenjska terapija in psihoterapija sta pokazali pozitivne učinke, temu so pripomogle tudi alternativne tehnike zdravljenja, kot so akupunktura, tehnike sproščanja in medicinka hipnoza (14–16). Ocenjujemo, da so rezultati po enem letu multidisciplinarne obravnave in zdravljenja obetavni, čeprav ne popolnoma prepričljivi zaradi premajhnega statističnega vzorca. Glede na neugodne psihosocialne pogoje v zadnjih dveh letih zaradi pandemije koronavirusne bolezni (angl. *corona-*

*virus disease 2019*, COVID-19) smo učinke težje ovrednotili. Sklepamo, da bi bili prepričljivo boljši, če ne bi bilo pandemije, ki je nedvomno neugodno vplivala na duševno zdravje ljudi.

Ocenjujemo, da je potrebna optimizacija diagnostične obravnave oseb s tinitusom s ciljem, da se v najkrajšem času prepozna morebitno psihosomatsko ozadje, kar bi olajšalo nadaljnje usmerjanje in učinkovito zdravljenje teh oseb. Ob tem je potrebna preudarna izbira strokovnjakov s področja kognitivno-vedenjske terapije in psihoterapije, saj je v Sloveniji to področje slabo definirano in zelo nehomogeno. Enako velja tudi pri izbiri alternativnih načinov zdravljenja.

Predstavljeni rezultati zajemajo majhen, statistično neznačilen vzorec oseb s prepoznanim psihosomatskim tinitusom, a kljub temu kažejo na potrebo po poglobljeni, multidisciplinarni obravnavi vsake take osebe s sumom na psihosomatski tinitus (17). Vsekakor je prepoznavna stresa, psihološkega profila in psihosocialnega okolja osnova za razumevanje psihosomatskega ozadja težav prizadetih in zato nepogrešljiv del prakse zdravnika, ki se srečuje s tinitusom.

## LITERATURA

1. Psychosomatic disorder [internet]. Encyclopaedia Britannica [citirano 2022 jul 6]. Dosegljivo na: <https://www.britannica.com/science/psychosomatic-disorder>
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Assoc.; 2013. p. 311–5.
3. Tomori M. Etiološke teorije psihosomatskih bolezni [internet]. Begunje: Psihiatrična bolnišnica; 2001 [citirano 2022 jul 6]. Dosegljivo na: <https://www.pb-begunje.si/gradiva/Tomori135143837183.pdf>
4. Paracelsus [internet]. Wikipedija, prosta enciklopedija [citirano 2022 jul 6]. Dosegljivo na: <https://sl.wikipedia.org/wiki/Paracelsus>
5. Alexander F. Fundamental concepts of psychosomatic research: Psychogenesis, conversion, specificity. *Psychosom Med* 1943; 5 (3): 205–10.
6. Alexander F. Psychosomatic medicine: Its principles and applications. 2nd ed. New York City, NY: WW Norton & Co Inc; 1987.
7. Dahlke R. Disease as symbol: Psychosomatics – the message behind your symptoms. Sauerlach, Germany: M-TEC Verlag; 2011.
8. Maté G. When the body says no: The cost of hidden stress. Hoboken, NJ: Wiley; 2011.
9. Newman CW, Weinstein BE, Jacobson GP, et al. The hearing handicap inventory for adults: Psychometric adequacy and audiometric correlates. *Ear Hear*. 1990; 11 (6): 430–3.
10. Yeung AWK, Wong NSM. The historical roots of visual analog scale in psychology as revealed by reference publication year spectroscopy. *Front Hum Neurosci*. 2019; 13: 86.
11. Klinični testi [internet]. Center za psihodiagnostična sredstva [citirano 2022 jul 6]. Dosegljivo na: <https://www.center-pds.si/Katalogtestov/Klinicnitesti.aspx>
12. Langguth B, Kleinjung T, Fischer B, et al. Tinnitus severity, depression, and the big five personality traits. *Prog Brain Res*. 2007; 166: 221–5.
13. Simões J, Schlee W, Schecklmann M, et al. Big five personality traits are associated with tinnitus improvement over time. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 18234.
14. Kim JI, Choi JY, Lee DH, et al. Acupuncture for the treatment of tinnitus: A systematic review of randomized clinical trials. *BMC Complement Altern Med*. 2012; 12: 97.
15. Hammond C. Handbook of hypnotic suggestions and metaphors. Smladnik: Založba Jesej; 2013.
16. Pajntar M. Psihosomatika, motnje hranjenja in odvisnosti. Ljubljana: Društvo za medicinsko hipnozo Slovenije; 2020.
17. Fichter M, Goebel G. Psychosomatische aspekte des chronischen komplexen tinnitus. *Dtsch Arztebl*. 1996; 93 (48): A-3201-3203.



Nina Božanić Urbančič<sup>1</sup>, Domen Vozel<sup>2</sup>, Jure Urbančič<sup>3</sup>, Saba Battelino<sup>4</sup>

## Ocena kakovosti življenja bolnikov s tinitusom

### *Quality of Life Assessment in Tinnitus Patients*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kakovost življenja, vizualno analogna lestvica, prilagoditev, potrditev, vprašalnik

**IZHODIŠČA.** Zaradi pomanjkanja objektivnih testov za oceno tinitusa se moramo pri oceni obremenjenosti bolnikov s tinitusom nasloniti na vprašalnike o spremembi kakovosti življenja. Glavni cilj te raziskave je medkulturna prilagoditev in potrditev Vprašalnika o obremenjenosti zaradi tinitusa (Tinnitus Handicap Inventory, THI). Ponuja možnosti razvrščanja tinitusa po stopnji prizadetosti in se tudi v svetu pogosto uporablja. **METODE.** Slovensko različico THI smo pripravili po navodilih za prevajanje in medkulturno prilagoditev vprašalnikov v zvezi s sluhom. Testirali smo jo na bolnikih, ki so bili zaradi tinitusa napoteni v Avdiovestibulološki center Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Po otorinolaringološkem pregledu so izpolnili THI in ocenili svojo prizadetost s pomočjo vizualno analogne lestvice (Visual Analog Scale, VAS). Kontrolno skupino so sestavljali zdravi prostovoljci. Bolniki so med prazno tonsko avdiometrijo določili glasnost svojega tinitusa. Zanimala nas je korelacija med THI, glasnostjo tinitusa in VAS. **REZULTATI.** THI je izpolnilo 60 pacientov. Povprečni seštevek točk vprašalnika je znašal  $52 \pm 24$  (mediana (Mdn) = 51, razpon (Ra) = 88). Kontrolna skupina je vprašalnik izpolnila dvakrat v intervalu nekaj dni. Zanesljivost THI pri ponovnem testiranju je bila zadovoljiva ( $p = 0,120$ , Wilcoxonov test predznačenih rangov), diskriminantna veljavnost potrjena ( $p < 0,0005$ , Mann-Whitneyjev U-test), notranja skladnost popolna (Cronbachova  $\alpha = 0,924$ ), diagnostična natančnost popolna (površina pod krivuljo značilnosti delovanja sprejemnika (angl. *receiver operating characteristic curve*, ROC) = 1,00) in mejna vrednost za vprašalnik 7 (določena z Youdenovim indeksom). Svojo prizadetost zaradi tinitusa je s pomočjo VAS ocenilo 49 pacientov. Povezanosti med THI, VAS in glasnostjo tinitusa nismo našli. **RAZPRAVA.** Vprašalnik ima uporabno vrednost pri oceni prizadetosti bolnikov s tinitusom, kontroli učinkovitosti zdravljenja in raziskovalni dejavnosti. Z opravljenimi testi smo potrdili, da gre za učinkovito in bistveno orodje za celovito obravnavo bolnikov s tinitusom.

<sup>1</sup> Asist. Nina Božanić Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; nina.bozanic@kclj.si

<sup>2</sup> Asist. dr. Domen Vozel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; domen.vozel@kclj.si

<sup>3</sup> Asist. Jure Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; jure.urbancic@kclj.si

<sup>4</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; saba.battelino@kclj.si

## ABSTRACT

KEY WORDS: quality of life, visual analogue scale, adaptation, validation, questionnaire

**BACKGROUNDS.** Tinnitus cannot be measured objectively. In tinnitus patient assessment, we commonly use questionnaires to assess the patients' quality of life. The Tinnitus Handicap Inventory (THI) is helpful in quality-of-life assessment – it categorizes patients according to their quality of life impairment, and its use is widely spread. Our main goal was to adapt and validate it in the Slovenian language. **METHODS.** We composed a Slovenian version of the THI according to the guidelines proposed for adopting hearing questionnaires. Tinnitus patients referred to the Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery at the University Medical Centre Ljubljana, Slovenia, filled in the questionnaire and determined the visual analog score regarding the impact on their quality of life. During pure tone audiometry, tinnitus loudness was measured. Healthy volunteers served as a control group. We searched for a correlation between the THI score, visual analog scale score, and tinnitus loudness. **RESULTS.** 60 patients filled in the THI, with an average score of  $52.12 \pm 23.50$  (median = 51, range = 88). The control group completed the THI twice in the span of a few days. Test-retest reliability of the THI was satisfactory ( $p = 0.120$ , Wilcoxon signed-ranks test), discriminant validity was confirmed ( $p < 0.0005$ , Mann-Whitney U test), internal consistency was perfect (Cronbach's  $\alpha = 0.924$ ), diagnostic accuracy was perfect (area under the receiver operating characteristic curve (ROC) = 1,00) and the cut-off value for questionnaire was 7 (determined by the Youden index). No correlation between the THI score, visual analog scale score, and tinnitus loudness was found. **DISCUSSION.** THI has use-value in tinnitus patients' quality of life assessment, treatment effectiveness assessment, and research. Our research confirmed that it is a valid and effective tool in comprehensive tinnitus patient evaluation.

## IZHODIŠČA

Zaradi pomanjkanja objektivnih testov za oceno tinitusa se pri oceni stopnje okvare kakovosti življenja bolnikov s tinitusom poslužujemo različnih metod (1). Mednarodno združenje za raziskovanje kakovosti življenja (International Society for Quality of Life Research) je kakovost življenja v povezavi z zdravjem definiralo kot funkcionalni vpliv zdravstvenega stanja in/ali njegovega zdravljenja na bolnika (2).

Najbolj razširjena je uporaba vprašalnikov, ki ocenjujejo prizadetost kakovosti različnih vidikov vsakdanjega življenja: fizičnega, kognitivnega, socio-ekonomskega in čustvenega. Vprašalnik mora biti veljaven, zanesljiv in standardiziran (3). Ker je razvoj novega vprašalnika zahtevna in časovno obremenjujoča naloga, se večinoma poslužujemo obstoječih vprašalnikov,

ki pa jih je vseeno treba prilagoditi in standardizirati za uporabo v določenem okolju, kulturi, jeziku (3, 4). Ta postopek terja sodelovanje strokovnjakov medicinske stroke, jezikoslovcev in včasih tudi psihologov (4). Pozitivna stran uporabe že obstoječega vprašalnika je možnost primerjave rezultatov raziskav z drugimi avtorji (3). Slabi strani uporabe vprašalnikov v vsakdanjem delu z bolniki pa sta nesodelovanje pri izpolnjevanju in časovna obremenitev. Iz teh razlogov si v klinični praksi včasih pomagamo z vizualno analogno lestvico (Visual Analog Scale, VAS).

Pomembno je, da izberemo vprašalnik, ki bo odgovoril na želena vprašanja in ocenil določen vidik življenja bolnikov s tinitusom, ki nas zanima. Na voljo so številni vprašalniki za tinitus, ki zajemajo oceno stopnje prizadetosti različnih vidikov



življenja, kot so: Vprašalnik o obremenjenosti zaradi tinitusa (Tinnitus Handicap Inventory, THI), Tinnitus and Hearing Survey, Tinnitus Functional Index, Tinnitus Reaction Questionnaire, Tinnitus Handicap Questionnaire, Chronic Tinnitus Acceptance Questionnaire, European School for Interdisciplinary Tinnitus Research Screening Questionnaire, The Fear of Tinnitus Questionnaire in drugi. V slovenskem jeziku do sedaj še ni bilo prilagojenega vprašalnika za oceno prizadetosti kakovosti življenja.

THI ocenjuje funkcionalne, čustvene in katastrofične odgovore na tinitus. Preveden je v vsaj 25 svetovnih jezikov, kar omogoča njegovo izjemno mednarodno uporabnost. Sestavljen je iz 25 vprašanj. 12 vprašanj ocenjuje fizično, 8 čustveno in 5 katastrofično doživljanje tinitusa. Bolnik na vsako vprašanje odgovori z »da« (4 točke), »včasih« (2 točki) ali »ne« (0 točk), pri čemer lahko zbere največ 100 točk. Ocena 78–100 točk pomeni, da je tinitus katastrofalen, 58–76 hud, 38–56 zmeren, 18–36 blag in < 18 zelo blag (5).

Zaradi navedene uporabnosti THI pri oceni kakovosti življenja bolnikov s tinitusom, možnosti razvrščanja tinitusa po stopnji prizadetosti in dosedanje uporabe THI v več svetovnih jezikih je glavni cilj te raziskave medkulturna prilagoditev in potrditev tega vprašalnika za slovenščino. Glavna raziskovalna hipoteza je, da je THI uporaben za oceno kakovosti življenja tudi pri slovensko govorečih bolnikih s tinitusom.

## METODE

Dovoljenje za uporabo in prilagoditev vprašalnika smo pridobili od avtorjev izvirnega vprašalnika. Z namenom omogočanja ponovljivosti so procesi medkulturnega prilagajanja in potrditve potekali v skladu s smernicami za prevajanje in prilagoditev vprašalnikov, povezanih s sluhom, ki so jih pripravili Hall in sodelavci (4).

Dva neodvisna večjezična prevajalca (naravna govorca slovenščine z zelo dobrim

znanjem angleščine) sta se seznanila z vprašalnikom in njegovimi kliničnimi koncepti ter samostojno prevedla vprašalnike v slovenščino. Neodvisna prevoda sta uskladila strokovnjaka, da je nastal en sam prevod.

Nato sta neodvisna večjezična prevajalca (naravna govorca angleščine z zelo dobrim znanjem slovenščine) vprašalnike samostojno prevedla nazaj v angleški jezik (t. i. prevod nazaj). Oba neodvisna prevoda sta uskladila dva strokovnjaka, da je nastal en sam prevod, ki ga je nato pregledala petčlanska strokovna komisija (otokirurg, avdiolog, splošna otorinolaringologa in svetovalec za nemedicinsko prevajanje).

Sledilo je pilotno testiranje THI s ciljno publiko (20 bolnikov). Tako smo zagotovili, da so vprašanja razumljiva in kulturno primerna. Pregledali smo rezultate pilotnega testiranja in dokončali prevod. Ista strokovna komisija je oblikovala in lektorirala končni prevod (slika 1). Vprašalnike smo razdelili bolnikom s tinitusom in zdravim prostovoljcem. Ti preiskovanci so bili kasneje vključeni v statistično analizo.

Hkrati smo bolnike prosili, naj splošno prizadetost svojega življenja zaradi tinitusa s pomočjo VAS ocenijo 1–10. 10 je pomenilo največjo možno prizadetost, 1 pa odsotnost prizadetosti zaradi tinitusa.

Bolniki so med prazno tonsko avdiometrijo določili glasnost svojega tinitusa.

## Bolniki

Bolniki, zaradi tinitusa napoteni v Avdi vestibulološki center Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, so po otorinolaringološkem pregledu izpolnili THI in ocenili svojo prizadetost s pomočjo VAS. V kontrolni skupini so bili zdravi prostovoljci. Vsak preiskovanec je pisno in ustno privolil v sodelovanje v raziskavi. Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije je odobrila raziskavo (št. 0120-544/2019/6, 13. 12. 2018).

**VPRAŠALNIK O OBREMENJENOSTI ZARADI TINITUSA**

Ime in priimek: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

S tem vprašalnikom želimo ugotoviti, kakšne težave imate zaradi tinitusa. Natančno preberite vsako vprašanje in odgovorite z DA, NE ali VČASIH, tako da obkrožite odgovor ob vprašanju, ki za vas najbolj drži.

Vprašalnik o posledicah tinitusa	število točk		
	4	0	2
1. Ali imate zaradi tinitusa težave z usmerjanjem pozornosti (koncentracijo)?	da	ne	včasih
2. Ali zaradi glasnosti tinitusa težko slišite druge ljudi?	da	ne	včasih
3. Ali vas tinitus jezi?	da	ne	včasih
4. Ali ste zaradi tinitusa zmedeni?	da	ne	včasih
5. Ali ste zaradi tinitusa obupani?	da	ne	včasih
6. Ali se veliko pritožujete zaradi tinitusa?	da	ne	včasih
7. Ali zaradi tinitusa zvečer težko zaspate?	da	ne	včasih
8. Ali se počutite, kot da ne morete ubežati pred tinitusom?	da	ne	včasih
9. Ali zaradi tinitusa manj uživate v socialnih aktivnostih (odhod v kino, gledališče, na večerjo)?	da	ne	včasih
10. Ali ste zaradi tinitusa v stiski?	da	ne	včasih
11. Ali zaradi tinitusa menite, da imate hudo bolezen?	da	ne	včasih
12. Ali zaradi tinitusa težko uživate v življenju?	da	ne	včasih
13. Ali tinitus vpliva na vaše delo ali gospodinjске obveznosti?	da	ne	včasih
14. Ali menite, da ste zaradi tinitusa pogosto razdraženi?	da	ne	včasih
15. Ali zaradi tinitusa težko berete?	da	ne	včasih
16. Ali ste zaradi tinitusa vznemirjeni?	da	ne	včasih
17. Ali menite, da imate zaradi tinitusa težave v odnosih z družinskimi člani in prijatelji?	da	ne	včasih
18. Ali vam je težko preusmerjati pozornost s tinitusa k drugim stvarim?	da	ne	včasih
19. Ali se vam zdi, da nimate nadzora nad tinitusom?	da	ne	včasih
20. Ali ste zaradi tinitusa pogosto utrujeni?	da	ne	včasih
21. Ali ste zaradi tinitusa depresivni?	da	ne	včasih
22. Ali ste zaradi tinitusa napeti (nervozni, tesnobni)?	da	ne	včasih
23. Ali se vam zdi, da se ne morete več spopadati s tinitusom?	da	ne	včasih
24. Ali se vaš tinitus ob stresu poslabša?	da	ne	včasih
25. Ali se zaradi tinitusa počutite negotovo?	da	ne	včasih
rezultat po stolpcih			
<b>skupen rezultat</b>			

Seštej točke in skupen rezultat primerjaj s stopnjami obremenjenosti zaradi šumenja:

seštevek vseh točk		stopnja obremenjenosti zaradi tinitusa
0-16	<b>komaj prisoten</b> (slišan samo v tihem okolju)	1
18-36	<b>blag</b> (enostavno se zlije s šumi iz okolja in pozabi med dnevnimi aktivnostmi)	2
38-56	<b>zmeren</b> (prisoten tudi ob šumih iz okolja, vendar so dnevne aktivnosti kljub temu lahko opravljene)	3
58-76	<b>močan</b> (skoraj vedno slišan, zaradi tega težave s spanjem, vpliva na dnevne aktivnosti)	4
78-100	<b>katastrofalen</b> (vedno slišan, moten spanec, težave pri vseh dnevnih aktivnostih)	5

**Slika 1.** Vprašalnik o obremenjenosti zaradi tinitusa (Tinnitus Handicap Inventory, THI), preveden v slovenščino.

## REZULTATI

THI je izpolnilo 60 pacientov ( $P_{THI}$ ): 19 (31,7 %) žensk in 41 (68,3 %) moških povprečne starosti  $53,8 \pm 13,7$  let. Povprečni seštevek točk vprašalnika je znašal  $52 \pm 24$  (mediana (Mdn) = 51, razpon (Ra) = 88). Kontrolna skupina je vprašalnik izpolnila dvakrat v intervalu nekaj dni. Prvič je vprašalnik izpolnilo 19 (31,7 %) moških in 41 (68,3 %) žensk, drugič pa 3 (23,1 %) moški in 10 (76,9 %) žensk.

Zanesljivost THI pri ponovnem testiranju je bila zadovoljiva ( $p = 0,120$ , Wilcoxonov test predznačenih rangov), diskriminantna veljavnost potrjena ( $p < 0,0005$ ; Mann-Whitneyjev U-test), notranja skladnost popolna (Cronbachova  $\alpha = 0,924$ ), diagnostična natančnost popolna (površina pod krivuljo značilnosti delovanja sprejemnika (angl. *receiver operating characteristic curve*, ROC) = 1,00) in mejna vrednost za vprašalnik 7 (določena z Youdenovim indeksom). Diagnostična natančnost je prikazana na sliki 2.

Svojo prizadetost zaradi tinitusa je s pomočjo VAS ocenilo 49 pacientov, ki so prav tako izpolnili THI. Med avdiološko obravnavo smo ocenili glasnost tinitusa

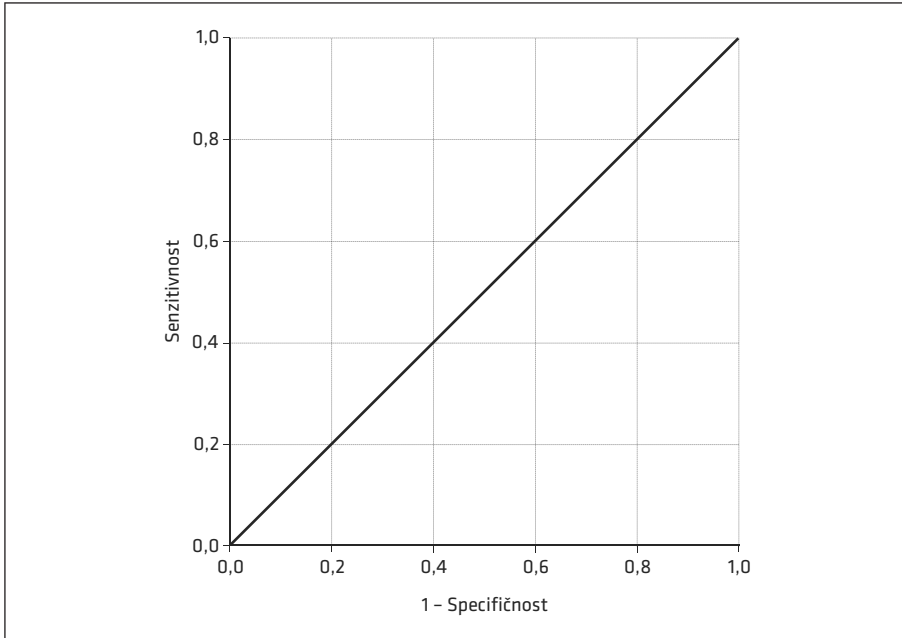
v dB. Slike 3, 4 in 5 prikazujejo analizo soodvisnosti THI, ocene glasnosti tinitusa in VAS.

## RAZPRAVA

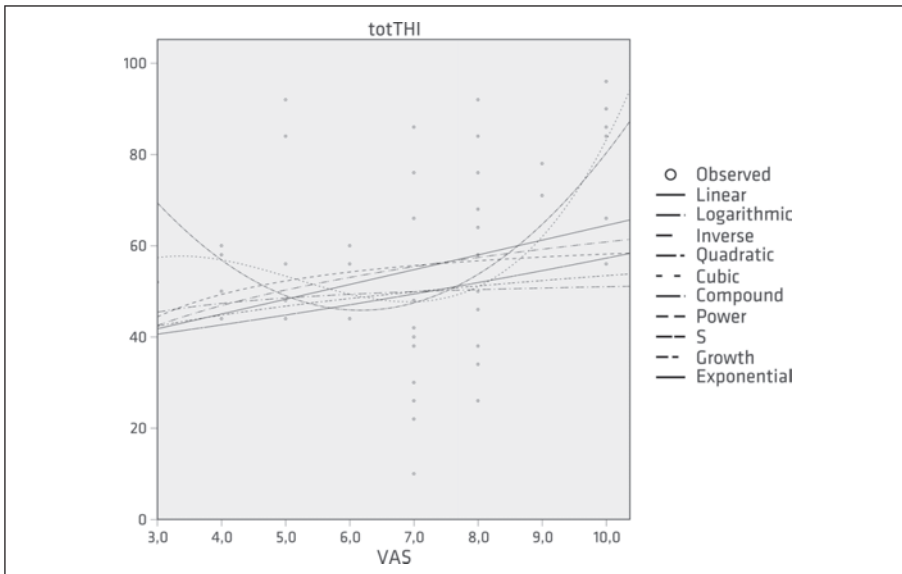
Vprašalnik ima zadovoljivo zanesljivost pri ponovnem testiranju, potrjeno diskriminatorsko veljavnost in popolno notranjo skladnost ter diagnostično natančnost (6). Glede na Cronbachovo  $\alpha$  je notranja skladnost slovenskega THI višja kot pri drugih raziskavah.

Korelacije med VAS in THI, glasnostjo tinitusa in THI ali VAS in glasnostjo tinitusa ni bilo mogoče dokazati (slika 3, slika 4, slika 5). To potrjuje, da pri celostni obravnavi pacientov s tinitusom vpliva tinitusa na kakovost življenja ni mogoče oceniti zgolj s pomočjo določitve glasnosti tinitusa ali VAS.

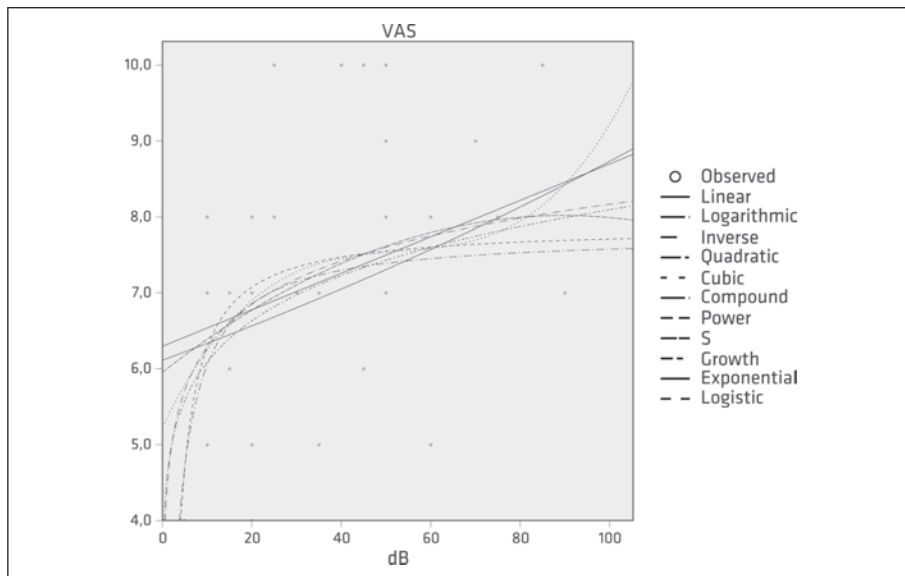
THI je bil prvič potrjen in kulturno prilagojen za uporabo v slovenskem jeziku. Vprašalnik ima uporabno vrednost pri oceni prizadetosti bolnikov s tinitusom, kontroli učinkovitosti zdravljenja in raziskovalni dejavnosti. Z opravljenimi testi smo potrdili, da gre za učinkovito in temeljno orodje za celovito obravnavo bolnikov s tinitusom.



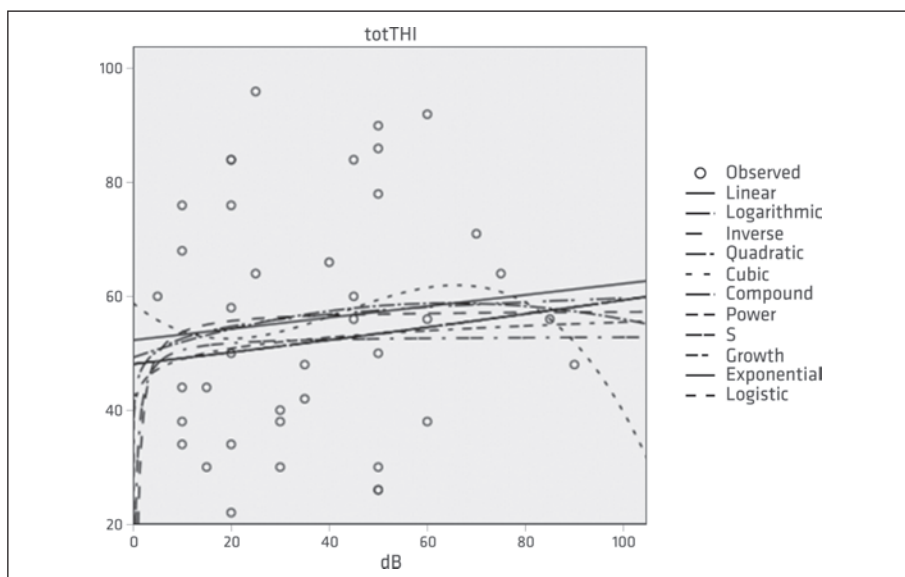
**Slika 2.** Krivulja ROC. Območje pod krivuljo (1,000) pomeni popolno diagnostično natančnost. ROC – značilnosti delovanja sprejemnika (angl. *receiver operating characteristics*).



**Slika 3.** Primerjava korelacijskih krivulj med VAS in THI. VAS – vizualna analogna lestvica (Visual Analog Scale), THI – Vprašalnik o obremenjenosti zaradi tinitusa (Tinnitus Handicap Inventory), totTHI – skupni seštevek vseh odgovorov pri Vprašalniku o obremenjenosti zaradi tinitusa (angl. *total Tinnitus Handicap Inventory*). Prevod legende: observed – izmerjene vrednosti, linear – linearna funkcija, logarithmic – logaritmčna funkcija, inverse – inverzna funkcija, quadratic – kvadratna funkcija, cubic – kubična funkcija, compound – sestavljena funkcija, power – potenčna funkcija, S – funkcija S, growth – rastoča funkcija, exponential – eksponentna funkcija.



**Slika 4.** Primerjava korelacijskih krivulj med VAS in oceno glasnosti tinitusa. VAS – vizualna analogna lestvica (Visual Analog Scale). Prevod legende: observed – izmerjene vrednosti, linear – linearna funkcija, logarithmic – logaritmična funkcija, inverse – inverzna funkcija, quadratic – kvadratna funkcija, cubic – kubična funkcija, compound – sestavljena funkcija, power – potenčna funkcija, S – funkcija S, growth – rastoča funkcija, exponential – eksponentna funkcija, logistic – logistična funkcija.



**Slika 5.** Primerjava korelacijskih krivulj med THI in oceno glasnosti tinitusa. THI – Vprašalnik o obremenjenosti zaradi tinitusa (Tinnitus Handicap Inventory), totTHI – skupni seštevek vseh odgovorov pri Vprašalniku o obremenjenosti zaradi tinitusa (angl. *total Tinnitus Handicap Inventory*). Prevod legende: observed – izmerjene vrednosti, linear – linearna funkcija, logarithmic – logaritmična funkcija, inverse – inverzna funkcija, quadratic – kvadratna funkcija, cubic – kubična funkcija, compound – sestavljena funkcija, power – potenčna funkcija, S – funkcija S, growth – rastoča funkcija, exponential – eksponentna funkcija, logistic – logistična funkcija.

## LITERATURA

1. Theodoroff SM. Tinnitus questionnaires for research and clinical use. *Curr Top Behav Neurosci*. 2021; 51: 403–18.
2. The International Society for Quality of Life Research [internet]. The International Society for Quality of Life Research. c2022 [citirano 2022 May 1]. Dosegljivo na: <https://www.isoqol.org/>
3. Boynton PM, Greenhalgh T. Selecting, designing, and developing your questionnaire. *BMJ*. 2004; 328 (7451): 1312–5.
4. Hall DA, Zaragoza Domingo S, Hamdache LZ, et. al. A good practice guide for translating and adapting hearing-related questionnaires for different languages and cultures. *Int. J. Audiol*. 2018; 57 (3): 161–75.
5. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996; 122 (2): 143–8.
6. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol*. 2010; 5 (9): 1315–6.

Nejc Steiner<sup>1</sup>, Domen Vozel<sup>2</sup>, Saba Battelino<sup>3</sup>

# Slovenska prilagoditev in potrditev vprašalnikov za oceno vpliva vrtoglavice na kakovost življenja bolnikov

## *Slovenian Adaptation and Validation of Health-related Quality of Life Measures for Vertigo*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kakovost življenja, vrtoglavica, omotica, nestabilnost, anketa, vprašalnik

**IZHODIŠČA.** Vprašalniki za oceno težav bolnikov z ravnotežjem in vplivom teh na kakovost življenja v slovenščini še ne obstajajo. Posledično je ovrednotenje vpliva vrtoglavice na kakovost življenja bolnikov oteženo. Namen prispevka je predstaviti postopek slovenske medkulturne prilagoditve in potrditve dveh vprašalnikov: vprašalnika za oceno omejenosti zaradi vrtoglavice (Dizziness Handicap Inventory, DHI) in vprašalnika za oceno nevropsiholoških vplivov vrtoglavice (Neuropsychological Vertigo Inventory, NVI). **METODE.** Vprašalnika sta bili prevedena iz angleščine v slovenščino skladno s priporočili. Kontrolno skupino so sestavljali zdravi prostovoljci. Vsakemu vprašalniku je bila določena stopnja notranje skladnosti, zanesljivost ponovnega testiranja, diskriminantna veljavnost, diagnostična natančnost in mejna vrednost. **REZULTATI.** Zanesljivost ponovnega testa merjena z medrazrednim korelacijskim koeficientom (angl. *intraclass correlation coefficient*, ICC) je bila odlična za DHI (ICC A = 0,946) in NVI ( $p = 0,315$ , ICC A = 0,975). Diskriminantna veljavnost je bila potrjena za vsak vprašalnik ( $p > 0,05$ ), in sicer z Mann-Whitneyevim U-testom (DHI) ali Welchovim t-testom (NVI). DHI je imel sprejemljivo ( $\alpha = 0,910$ ) in NVI ( $\alpha = 0,950$ ) popolno doslednost. DHI je imel odlično in NVI sprejemljivo diagnostično natančnost glede na ploščino pod krivuljo (angl. *area under curve*, AUC),  $AUC_{DHI} = 0,999$  oz.  $AUC_{NVI} = 0,781$ ). Mejne vrednosti, določene z Youdenovim indeksom, so bile 9 za DHI in 56 za NVI. **RAZPRAVA.** Slovenski različici vprašalnikov DHI in NVI predstavljata natančno orodje za diagnosticiranje in merjenje kakovosti življenja pri bolnikih z vrtoglavico. Vprašalnika bi v prihodnosti lahko pomagala splošnim zdravnikom, specialistom medicine dela, nevrologom in otorinolaringologom.

<sup>1</sup> Nejc Steiner, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; nejc.steiner@kclj.si

<sup>2</sup> Asist. dr. Domen Vozel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## ABSTRACT

KEY WORDS: quality of life, surveys and questionnaires, vertigo, dizziness

**BACKGROUND.** To our knowledge, no questionnaires for assessing patients with vertigo and its impact on the quality of life exist in the Slovenian language. As a result, evaluating the impact of vertigo on patients' quality of life is difficult. The purpose of this paper is to present the process of intercultural adaptation and its confirmation in the Slovenian language for the Dizziness Handicap Inventory (DHI) and the Neuropsychological Vertigo Inventory (NVI). **METHODS.** The DHI and NVI were translated into the Slovenian language and completed by patients treated at our department for vertigo. The control group consisted of healthy volunteers. Internal consistency, test-retest reliability, discriminant validity, diagnostic accuracy and cut-off value were determined for each questionnaire. **RESULTS.** Test-retest reliability was excellent for DHI (ICC (intraclass correlation coefficient)  $A=0.946$ ) and NVI ( $p=0.315$ , ICC  $A=0.975$ ). Discriminant validity was confirmed for each questionnaire ( $p>0.05$ ) using the Mann-Whitney U test (DHI, THI) or the Welch t-test (NVI). DHI had acceptable ( $\alpha=0.910$ ), and NVI ( $\alpha=0.950$ ) perfect internal consistency. The DHI had excellent and the NVI acceptable diagnostic accuracy (AUC (area under curve)= $0.999$  and  $AUC=0.781$ , respectively). Cut-off values determined by Youden's index were 9 for DHI and 56 for NVI. **DISCUSSION.** The Slovenian DHI and NVI are valid and accurate tools for the diagnosis and measurement of health-related quality of life in patients with vertigo. They could aid general practitioners, occupational health specialists, neurologists and otorhinolaryngologists.

## UVOD

Vprašalniki o kakovosti, povezani z zdravjem, v katerih poročajo bolniki, so nepogrešljivo orodje za splošne zdravnike, specialiste medicine dela in druge zdravnike, ki se soočajo z različnimi zdravstvenimi stanji. Posredujejo subjektivno informacijo o zdravstvenem stanju bolnika, obremenjenosti bolnika z boleznijo in dopolnjujejo objektivne ugotovitve kliničnega pregleda ali diagnostičnih postopkov (1, 2). Poleg tega imajo pomembno vlogo pri ocenjevanju učinkovitosti zdravljenja (3). Vrtoglavica lahko močno vpliva na kakovost življenja. Razviti so bili številni vprašalniki, ki ocenjujejo vpliv vrtoglavice na kakovost življenja bolnikov. Vprašalnik za oceno omejenosti zaradi vrtoglavice (Dizziness Handicap Inventory, DHI) in vprašalnik za oceno nevropsiholoških vplivov vrtoglavice (Neuropsychological Vertigo Inventory, NVI) sta vprašalnika, ki se uporabljata za ugotavljanje fizičnih, kognitivnih, socialno-

ekonomskih in čustvenih nevropsiholoških vplivov vrtoglavice na kakovost življenja (4, 5). Prevedena sta bila v različne svetovne jezike, a ne v slovenščino. Namen prispevka je predstaviti medkulturno prilagoditev in potrditev vprašalnikov DHI in NVI v slovenski jezik (6). Pri spreminjanju vprašalnika iz izvirnika v želeni ciljni jezik je potreben temeljit postopek medkulturne prilagoditve in potrditve, ne zgolj preprost prevod (7).

Vrtoglavica je opredeljena kot zaznavanje vrtenja ali gibanja posameznika oz. predmetov v prostoru. Bolniki jo pogosto zamenjujejo s simptomi omotice, motnjami vida ali motnjami ravnotežja (5). Poleg normalnega delovanja vestibularnega aparata so za normalno ravnovesje potrebni dober vid, propriocepcija in dobro delovanje centralnega živčnega sistema, kjer poteka integracija signalov iz teh sistemov. Poškodba katerekoli od teh struktur lahko povzroči vrtoglavico. Razumljivo je, da se



pri bolnikih vrtoglavica, omotica in nestabilnost pogosto pojavljajo hkrati (redko vsak od teh simptomov posebej). Približno 50 % ljudi v enem letu doživi vrtoglavico, 40 % nestabilnost in 35 % omotico (8). Vrtoglavica, zlasti pri starejših, predstavlja dejavnik tveganja za padce (9).

Omenjene težave v 20 % vodijo do izgube zaposlitve in v 50 % primerov do zmanjšanja delovne učinkovitosti in poslabšanja socialnega življenja (10). Vrtoglavica lahko zato močno zmanjša kakovost bolnikovega življenja in predstavlja velik javno zdravstveni problem. Zaradi tega je ključnega pomena, da bolnikove težave ocenimo tudi s pomočjo vprašalnikov.

### **Vprašalnik za oceno omejenosti zaradi vrtoglavice (Dizziness Handicap Inventory)**

DHI je najpogosteje uporabljeni referenčni vprašalnik za vrednotenje težav, povezanih z vrtoglavico (5). Razvit je bil za ocenjevanje težav z ravnotežjem, saj so rezultati vestibulometrije (npr. kaloričnega testa) pogosto neskladni s kliničnimi ugotovitvami (4). DHI je sestavljen iz 25 vprašanj, od katerih jih je 7 povezanih s fizičnimi, 9 s čustvenimi in 9 s funkcionalnimi vplivi vrtoglavice. Bolnik na vsako vprašanje odgovori z »da« (4 točke), »včasih« (2 točki) ali »ne« (0 točk). Višja skupna ocena pomeni, da ima vrtoglavica močnejši vpliv na bolnikovo kakovost življenja. Štiri vprašanja neposredno ocenjujejo težave, povezane z benigno paroksizmalno pozicijsko vrtoglavico (BPPV) (4). DHI je bil preveden v švedščino, kitajščino, nizozemščino, turščino, italijanščino, nemščino, španščino, grščino, arabščino, itd. (11–19).

### **Vprašalnik za oceno nevropsiholoških vplivov vrtoglavice (Neuropsychological Vertigo Inventory)**

NVI je bil razvit kot odgovor na odsotnost vprašalnikov, ki bi ocenjevali kognitivne

težave, povezane z vrtoglavico (5). Zasnovan je za oceno nevropsiholoških težav, povezanih z vrtoglavico, in ocenjuje pozornost, spomin, čustva, vid, motorične sposobnosti ter prostorsko in časovno zaznavanje. NVI je bil doslej na voljo v angleščini in francoščini (5, 20). Francoska različica je sestavljena iz 28 in angleška iz 32 vprašanj, ki vsebujejo 4 motila. Odgovor na vsako vprašanje se točkuje po Likertovi lestvici (5). Angleška različica brez motil je bila uporabljena za medkulturno prilagoditev in potrditev slovenskega NVI.

### **METODE** **Prevajanje in medkulturno prilagajanje vprašalnikov**

Da bi omogočili ponovljivost, je proces medkulturnega prilagajanja in potrditve opisan v skladu s smernicami za prevajanje in prilagajanje s sluhom povezanih vprašalnikov za različne jezike in kulture, ki so jih pripravili Hall in sodelavci (7).

Sprva je bil izveden začetni pregled literature, s katerim nismo odkrili slovenske različice vprašalnikov DHI in NVI. Dovoljenje za uporabo vprašalnikov smo pridobili od avtorjev izvirnih vprašalnikov. Omenjeni avtorji so bili na voljo za vsa dodatna vprašanja v zvezi s postopki ali nejasnostmi.

Dva neodvisna dvojezična prevajalca (materni jezik slovenščina, zelo dobro znanje angleščine) sta bila seznanjena z vprašalniki in njihovimi kliničnimi koncepti. Samostojno sta vprašalnika prevedla iz angleščino v slovenščino (tj. prevod naprej). Dva strokovnjaka s področja avdiologije sta ta dva prevoda uskladila in združila v en sam prevod.

Dva neodvisna večjezična prevajalca (materni jezik je angleščina, zelo dobro znanje slovenščine) sta nato samostojno prevedla vprašalnike nazaj v angleški jezik (tj. prevod nazaj). Nastala prevoda sta uskladila dva strokovnjaka s področja avdiologije. S tem je nastal en sam prevod, ki ga je nato pregledala strokovna komisija (otokirurg, avdiolog,

dva svetovalca splošne otorinolaringologije, dva specializanta otorinolaringologije in en svetovalec za nemedicinsko prevajanje).

### Testiranje prevedenih vprašalnikov

Za zagotovitev razumljivosti in kulturne primernosti je sledilo pilotno testiranje s ciljno populacijo (20 pacientov za vsak vprašalnik). Po pregledu pilotnega testiranja smo dokončali prevod. Ista strokovna komisija je oblikovala in lektorirala končni prevod. Vprašalnike smo nato razdelili bolnikom z vrtoglavico (testna skupina) in posameznikom brez vrtoglavice (kontrolna skupina). Rezultate smo statistično analizirali.

Bolniki, ki so se na našem oddelku zdravili zaradi vrtoglavice, so po otorinolaringološkem pregledu in potrditvi diagnoze izpolnili vprašalnika DHI in NVI. Kontrolno skupino za vsak vprašalnik so sestavljali zdravi prostovoljci, torej zdravstveno osebe in njihovi znanci ali sorodniki. Vsak anketiranec je pisno privolil v sodelovanje v raziskavi.

### Statistična analiza

Po medkulturni prilagoditvi vseh vprašalnikov je bila potrditev izvedena z različnimi statističnimi metodami. Podatke smo analizirali z uporabo programskega orodja Microsoft® Excel® za računalnike Mac (različica 16 in novejša) in Statističnega paketa za družbene vede (angl. *Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS) (različica 23.0, IBM®).

Za vsak vprašalnik je bila določena notranja doslednost, zanesljivost ponovljivosti, diskriminantna veljavnost, diagnostična natančnost in mejna vrednost. Notranja skladnost je bila določena s Cronbachovo  $\alpha$  in diagnostično natančnostjo. Mejne vrednosti oz. prag smo določili z analizo krivulje značilnosti delovanja sprejemnika (angl. *receiver operating characteristic curve*, ROC) in Youdenovim indeksom (21). Zanesljivost ponovljivosti in diskriminantne veljavnosti smo ugotavljali z različnimi statističnimi testi.

## REZULTATI

Bolniki z vrtoglavico (testna skupina) so vprašalnika DHI in NVI izpolnili dvakrat v tridnevnem intervalu. Testno skupino je sestavljalo 26 (43,3 %) moških in 34 (56,7 %) žensk s povprečno starostjo  $61,4 \pm 13,8$  leta (mediana (Mdn) = 63,5 leta, razpon (Ra) = 56 leta). Povprečen rezultat za prvo izpolnjevanje vprašalnika DHI je bil  $49,67 \pm 22,843$  (Mdn = 52, Ra = 86) in  $47,00 \pm 22,81$  (Mdn = 49, Ra = 84) za drugo izpolnjevanje. Povprečen rezultat za prvo izpolnjevanje vprašalnika NVI je bil  $65,07 \pm 18,78$  (Mdn = 65, Ra = 80) in  $64,52 \pm 18,88$  (Mdn = 65, Ra = 80) za drugo izpolnjevanje.

Posamezniki brez vrtoglavice (kontrolna skupina) so vprašalnika DHI in NVI izpolnili le enkrat. Kontrolna skupina je bila sestavljena iz 28 (46,7 %) moških in 32 (53,5 %) žensk s povprečno starostjo  $46,6 \pm 16,2$  leta (Mdn = 45 let, Ra = 51 let). Povprečen rezultat kontrolne skupine pri izpolnjevanju vprašalnika DHI je bil  $1,17 \pm 2,395$  (Mdn = 0, Ra = 10) in  $47,68 \pm 18,88$  (Mdn = 65, Ra = 80) pri izpolnjevanju vprašalnika NVI.

Vprašalnik NVI je predstavljen na sliki 1 in sliki 2, vprašalnik DHI pa na sliki 3 in sliki 4.

### Statistična analiza

Zanesljivost ponovnega testiranja, diskriminantna veljavnost, notranja doslednost, analiza krivulje ROC in mejna vrednost za vsak vprašalnik so prikazani v tabeli 1 in sliki 5 ter sliki 6.

## RAZPRAVA

Slovenski vprašalnik DHI je imel skladno z drugimi raziskavami odlično zanesljivost ponovljivosti, kar je pokazal znotrajrazredni korelacijski koeficient (15, 22). Ker je bil vprašalnik NVI razvit šele pred kratkim, nam ni znano, da bi bila že objavljena raziskava o zanesljivosti ponovnega testiranja (5, 20). Slovenski NVI ima odlično zanesljivost ponovljivosti.

**Vprašalnik za oceno nevropsiholoških vplivov vrtočlavitve (NVI - vprašalnik)**

Spoštovani!

Prosim vas, da si vzamete trenutek vašega časa in izpolnite spodnji vprašalnik, ki je namenjen oceni fiziološkega, kognitivnega in čustvenega stanja pacientov z vrtočlavitico. Izpolnite ga tako, da obkrožite črko pred izbranim odgovorom.

1. **Z mislimi sem odsoten (sem raztresen).**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
2. **Zlahka se zmedem.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
3. **Imam težave pri organizaciji.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
4. **Težko se zberem.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
5. **Moje razpoloženje se spreminja vsak dan.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
6. **Počutim se potrto, žalostno.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
7. **Zjutraj težko vstanem iz postelje.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
8. **Počutim se utrujeno.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
9. **Imam težave s spominom.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
10. **Pozabljam rojstne dneve in obletnice.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
11. **Pozabljam na svoje zmenke, opravila, srečanja.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
12. **Težko si zapomnim imena ljudi.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
13. **Ko berem časopis, vidim stolpce besedila pomešane.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
14. **Berem počasi.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi

- 15. Pri branju pogosto izgubim rdečo nit in moram začeti brati od začetka.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 16. Ob uporabi računalnika ali ob gledanju televizije se mi utrudijo oči.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 17. Ne vem vedno katerega leta smo.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 18. Težko določim, kateri dan v tednu je trenutno.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 19. Ne zmorem razvrstiti zgodovinskih dogodkov po ustreznem časovnem zaporedju.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 20. Ne vem, v katerem letnem času smo.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 21. Ko se nekam namenim, pogosto zgrešim smer.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 22. Ko zapustim dom imam težave z iskanjem poti nazaj domov.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 23. Imam slab občutek za orientacijo.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 24. Težko najdem svojo lokacijo na zemljevidu.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 25. Slab sem v ročnih spretnostih (risanje, modeliranje, itd.).**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 26. Sem neroden, nespreten, okoren.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 27. Imam slabo ravnotežje.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi
- 28. Menim, da moja pisava ni čitljiva.**  
a. nikoli    b. redko    c. včasih    d. pogosto    e. vseskozi

Klinika za ORL in CFK

 univerzitetni  
 klinični center ljubljana  
 University Medical Centre Ljubljana
 
**VPRAŠALNIK O VRTOGLAVICI (DHI)**

Ime in priimek: \_\_\_\_\_ Datum rojstva: \_\_\_\_\_

Datum izpolnjevanja vprašalnika: \_\_\_\_\_

Namen tega vprašalnika je določiti težave, ki vam jih povzroča vaša motnja ravnotežja. Prosim, da pri vsakem vprašanju ustrezno obkrožite "Da", "Ne" ali "Občasno". Prosim, odgovorite na vsako vprašanje, pri čemer se nanašajte le na težave z ravnotežjem.

P1. Ali se pri pogledu navzgor vaše težave z ravnotežjem poslabšajo?	Da	Ne	Občasno
E2. Ali se zaradi težav z ravnotežjem počutite vznemirjeno?	Da	Ne	Občasno
F3. Ali zaradi težav z ravnotežjem omejujete poslovna ali zasebna potovanja?	Da	Ne	Občasno
P4. Ali se ob hoji med stojali s policami v trgovini vaše težave z ravnotežjem poslabšajo?	Da	Ne	Občasno
F5. Ali se zaradi težav z ravnotežjem težje vzdignete iz postelje ali uležete v posteljo?	Da	Ne	Občasno
F6. Ali vaše težave z ravnotežjem znatno omejujejo vaše družabne aktivnosti, kot so večerja v restavraciji, ples, obiskovanje zabav, ogled filma v kinodvorani idr.?	Da	Ne	Občasno
F7. Ali zaradi težav z ravnotežjem težje berete?	Da	Ne	Občasno
P8. Ali bolj zahtevne dejavnosti, kot so šport, ples ali hišna opravila (pometanje, pomivanje posode) poslabšajo vaše težave z ravnotežjem?	Da	Ne	Občasno
E9. Ali vas je zaradi težav z ravnotežjem strah brez spremstva zapustiti dom?	Da	Ne	Občasno
E10. Ali vam je zaradi težav z ravnotežjem nerodno pred drugimi?	Da	Ne	Občasno
P11. Ali se vaše težave z ravnotežjem ob hitrih premikih glave poslabšajo?	Da	Ne	Občasno
F12. Ali se zaradi težav z ravnotežjem izogibate višinam?	Da	Ne	Občasno
P13. Ali se pri obračanju v postelji vaše težave z ravnotežjem poslabšajo?	Da	Ne	Občasno
F14. Ali zaradi težav z ravnotežjem težje izvajate naporna hišna opravila ali delo na vrtu (dvorišču)?	Da	Ne	Občasno

PROSIMO OBRNITE LIST

Stran 1 od 2

Klinika za ORL in CFK

 univerzitetni  
 klinični center ljubljana   
 University Medical Centre Ljubljana

- E15. Ali vas je strah, da bi ljudje zaradi vaših težav z ravnotežjem mislili, da ste opiti? Da Ne Občasno
- F16. Ali zaradi vaših težav z ravnotežjem težje hodite samostojno? Da Ne Občasno
- P17. Ali hoja po pločniku poslabša vaše težave z ravnotežjem? Da Ne Občasno
- E18. Ali se zaradi vaših težav z ravnotežjem težje skoncentrirate? Da Ne Občasno
- F19. Ali zaradi vaših težav z ravnotežjem doma v temi težje hodite? Da Ne Občasno
- E20. Ali vas je zaradi vaših težav z ravnotežjem strah ostati sami doma? Da Ne Občasno
- E21. Ali se zaradi vaših težav z ravnotežjem počutite prikrajšane? Da Ne Občasno
- E22. Ali vaše težave z ravnotežjem stresno vplivajo na vaš odnos z družinskimi člani ali prijatelji? Da Ne Občasno
- E23. Ali ste zaradi vaših težav z ravnotežjem depresivni (potrti)? Da Ne Občasno
- F24. Ali vaše težave z ravnotežjem vplivajo na vašo uspešnost v službi in na vaše družinske obveznosti? Da Ne Občasno
- P25. Ali se pri predklonu (upogibu telesa naprej) vaše težave z ravnotežjem poslabšajo? Da Ne Občasno

**TUKAJ PRENEHATE IZPOLNJEVATI VPRAŠALNIK. Hvala za vaše odgovore.**

**Skupaj:**    —    —    —

          x4   x0    x2

          —    0    —

Oviranost (F)	Čustvene težave (E)	Fizična omejitev (P)	SKUPEN SEŠTEVEK
_____ od 36	_____ od 36	_____ od 28	_____ od 100

**Diagnoza:** \_\_\_\_\_

**Kriterij točkovanja odgovorov:**

**Da = 4 točke**

**Občasno = 2 točki**

**Ne = 0 točk**

**Pokazatelji BPPV:**

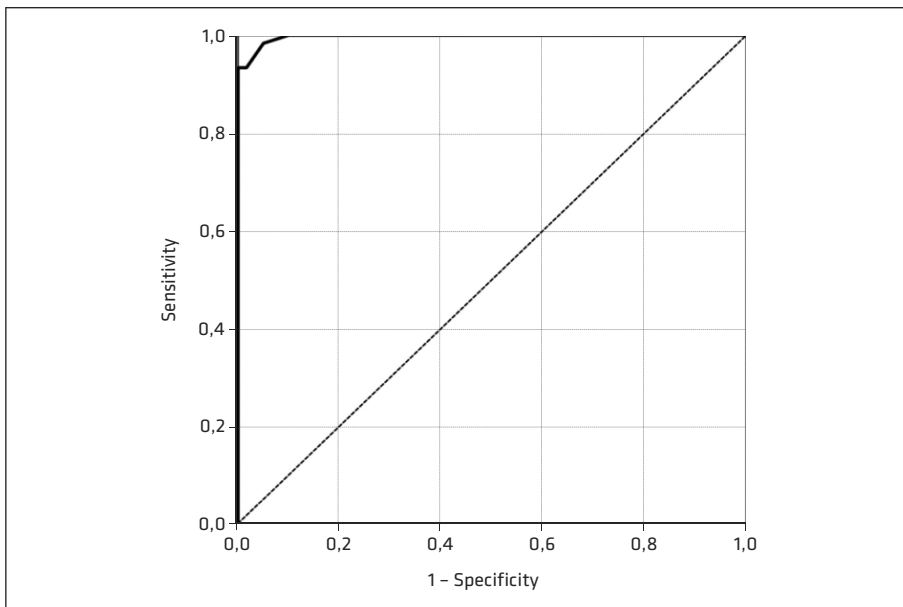
**P1, F5, P11, P25.**

**Podskupine:**

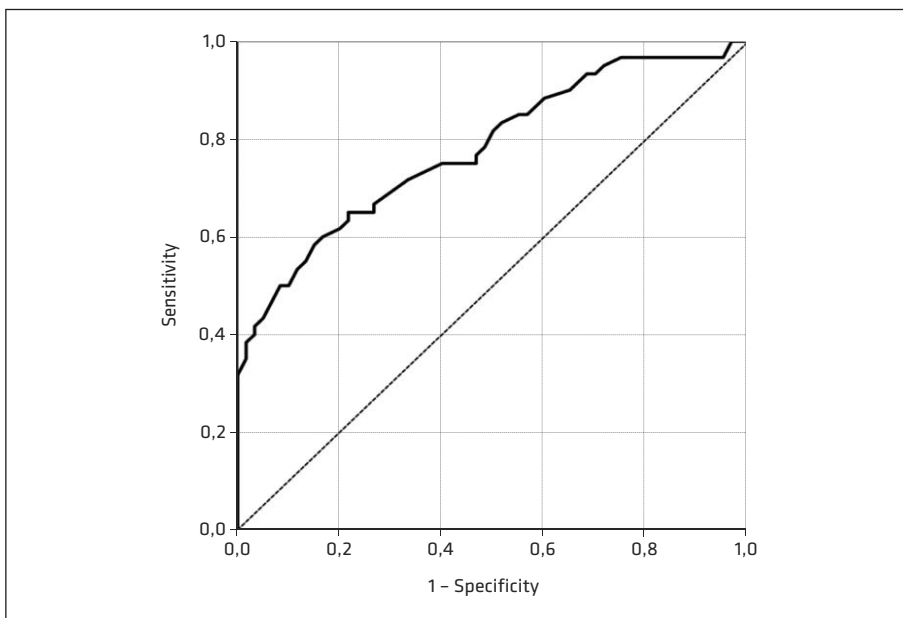
**P = fizična omejitev (Physical)**

**E = čustvene težave (Emotional)**

**F = oviranost (Functional)**



**Slika 5.** Krivulja značilnosti delovanja sprejemnika (angl. *receiver operating characteristic curve*, ROC) za vprašalnik za oceno omejenosti zaradi vrtoglavice (Dizziness Handicap Inventory, DHI). Površina pod ROC krivuljo (0,999) pomeni izjemno natančnost diagnostike. Za prepoznavanje vrtoglavice je bil določen prag 9. Sensitivity – občutljivost, Specificity – specifičnost.



**Slika 6.** Krivulja značilnosti delovanja sprejemnika (angl. *receiver operating characteristic curve*, ROC) za vprašalnik za oceno nevropsiholoških vplivov vrtoglavice (Neuropsychological Vertigo Inventory, NVI). Površina pod krivuljo ROC (0,781) pomeni sprejemljivo diagnostično natančnost. Določen je bil prag 56 za prepoznavanje vrtoglavice. Sensitivity – občutljivost, Specificity – specifičnost.



**Tabela 1.** Zanesljivost ponovnega testiranja, diskriminantna veljavnost, notranja doslednost, mejna vrednost in Youdenov indeks za DHI in NVI. Statistična značilnost je bila dosežena pri  $p < 0,05$ . Ker je najmanjši rezultat NVI 28, je mejna vrednost višja v primerjavi z DHI, kjer je najmanjša vrednost 0. Z zvezdico (\*) je označena ocena korelacijskega koeficienta znotraj razreda A in 95-odstotno zanesljivi intervali z uporabo definicije absolutnega soglasja, ki temelji na posameznih merilih in dvosmernih mešanih učinkih ( $ICC_A$ ; angl. - *intraclass correlation coefficient*). Z znakom † je v tabeli označen Mann-Whitneyjev U-test z uporabo natančne porazdelitve vzorčenja za U. Z znakom ‡ je označen t-test parnih vzorcev. Z znakom †† je označen Welchov t-test. NVI – vprašalnik za oceno nevropsiholoških vplivov vrtočlavitve (Neuropsychological Vertigo Inventory), DHI – vprašalnik za oceno omejenosti zaradi vrtočlavitve (Dizziness Handicap Inventory),  $\alpha$  – Cronbachova  $\alpha$ ,  $A_{ROC}$  – površina pod krivuljo značilnosti delovanja sprejemnika (angl. *area under the receiver operating characteristic curve*), J – Youdenov indeks, p – vrednost p.

Test ponovljivosti		Diskriminatorna veljavnost	$\alpha$	AROC	Prag	J
DHI	$ICC_A = 0,946 (0,902-0,969)^*$	$p < 0,0005 \dagger$	0,910	0,999	9	0,95
NVI	$p = 0,315\dagger, ICC_A = 0,975 (0,959-0,985)^*$	$p < 0,0005 \dagger\dagger$	0,950	0,781	56	0,43

Kot v drugih raziskavah je bila diskriminantna veljavnost za vprašalnik DHI potrjena z Mann-Whitneyevim U-testom in za slovenski vprašalnik NVI z Welchovim t-testom z določitvijo  $p > 0,05$  (5).

Po Cronbachovi  $\alpha$  imata slovenska vprašalnika DHI in NVI popolno notranjo doslednost, celo višjo v primerjavi z drugimi raziskavami (5). Za oceno diagnostične natančnosti in mejne vrednosti sta bila za vsak vprašalnik določena površina pod krivuljo ROC in Youdenov indeks.

DHI je imel odlično, NVI pa sprejemljivo popolno diagnostično natančnost v skladu s površino pod krivuljo ROC (23).

Vprašalnika DHI in NVI sta bila prvič prevedena, medkulturno prilagojena in potrjena za slovenski jezik. Uporabljata se lahko kot pripomoček za postavitev diagnoze ali za sledenje in predstavljata učinkovito orodje za celovito obravnavo bolnikov z vrtočlavitico. Koristita lahko tako splošnim zdravnikom kot specialistom medicine dela, nevrologom in otorinolaringologom. V prihodnosti bi lahko vprašalnika pomagala pri izbiri najustrežnejšega načina zdravljenja z uporabo smernic za obvladovanje bolezni, vendar so potrebne nadaljnje raziskave za potrditev uporabnosti opisanih vprašalnikov. Analizirati je treba

tudi razmerja med vprašalniki in drugimi diagnostičnimi testi. Vprašalnika bi lahko uporabili tudi pri raziskavah o učinkovitosti novih zdravljenj in/ali rehabilitacije vrtočlavitic ter pri raziskavah o ocenjevanju vpliva zdravljenja na kakovost življenja bolnika. Ker živimo v digitalni dobi, je prihodnost zagotovo v uporabi elektronskih vprašalnikov, ki bodo lažje dostopni tako za bolnike kot za zdravnike.

## ZAHVALA

Emilie Lacroix in Gary P. Jacobson za dovoljenje prevajanja izvornih vprašalnikov in osebju Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana za pomoč pri raziskavi.

## NAVZKRIŽJA INTERESOV

Ni navzkrižij interesov.

## FINANCIRANJE

Finančnih interesov ali tveganj ni.

## SOGLASJE KOMISIJE ZA MEDICINSKO ETIKO

Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije (št. 0120-146/2019/5, št. 0120-052/2016-2 in št. 21/6/15) je odobrila raziskavo.



## LITERATURA

1. Zelko E, Švab I, Rotar Pavlič D. Quality of life and patient satisfaction with family practice care in a Roma population with chronic conditions in Northeast Slovenia. *Zdr Varst.* 2015; 54 (1): 18–26.
2. Stern B, Hojs Fabjan T, Rener-Sitar K, et al. Validation of the Slovenian version of Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL-54) instrument. *Zdr Varst.* 2017; 56 (4): 260–7.
3. Urbančič J, Soklič Košak T, Jenko K, et al. Cross-cultural adaptation and validation of Nasal Obstruction Symptom Evaluation Questionnaire in Slovenian language. *Zdr Varst.* 2017; 56 (1): 18–23.
4. Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 116 (4): 424–7.
5. Lacroix E, Deggouj N, Salvaggio S, et al. The development of a new questionnaire for cognitive complaints in vertigo: The Neuropsychological Vertigo Inventory (NVI). *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273 (12): 4241–9.
6. Vozel D, Steiner N, Božanič Urbančič N, et al. Slovenian cross-cultural adaptation and validation of health-related quality of life measures for chronic otitis media (COMQ-12), vertigo (DHI, NVI) and tinnitus (THI). *Zdr Varst.* 2020; 59 (3): 120–7.
7. Hall DA, Zaragoza Domingo S, Hamdache LZ, et al. A good practice guide for translating and adapting hearing-related questionnaires for different languages and cultures. *Int J Audiol.* 2018; 57 (3): 161–75.
8. Bisdorff A, Bosser G, Gueguen R, et al. The epidemiology of vertigo, dizziness, and unsteadiness and its links to co-morbidities. *Front Neurol.* 2013; 4: 29.
9. Ciorba A, Bianchini C, Scanelli G, et al. The impact of dizziness on quality-of-life in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (3): 1245–50.
10. Bronstein AM, Golding JF, Gresty MA, et al. The social impact of dizziness in London and Siena. *J Neurol.* 2010; 257 (2): 183–90.
11. Jarlsäter S, Mattsson E. Test of reliability of the Dizziness Handicap Inventory and The Activities-specific Balance Confidence Scale for use in Sweden. *Advances in Physiotherapy.* 2003; 5 (3): 137–44.
12. Chen W, Shu L, Wang Q, et al. Validation of 5-item and 2-item questionnaires in Chinese version of Dizziness Handicap Inventory for screening objective benign paroxysmal positional vertigo. *Neurol Sci.* 2016; 37 (8): 1241–6.
13. Vereeck L, Truijen S, Wuyts F, et al. Test-retest reliability of the Dutch version of the Dizziness Handicap Inventory. *B-ENT.* 2006; 2 (2): 75–80.
14. Karapolat H, Eyigor S, Kirazli Y, et al. Reliability, validity, and sensitivity to change of Turkish Activities-specific Balance Confidence Scale in patients with unilateral peripheral vestibular disease. *Int J Rehabil Res.* 2010; 33 (1): 12–8.
15. Colnaghi S, Rezzani C, Gnesi M, et al. Validation of the Italian Version of the Dizziness Handicap Inventory, the Situational Vertigo Questionnaire, and the Activity-Specific Balance Confidence Scale for peripheral and central vestibular symptoms. *Front Neurol.* 2017; 8: 528.
16. Kurre A, van Gool CJAW, Bastiaenen CHG, et al. Translation, cross-cultural adaptation and reliability of the German version of The Dizziness Handicap Inventory. *Otol Neurotol.* 2009; 30 (3): 359–67.
17. Pérez N, Garmendia I, Martín E, et al. Cultural adaptation of 2 questionnaires for health measurement in patients with vertigo. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2000; 51 (7): 572–80.
18. Nikitas C, Kikidis D, Katsinis S, et al. Translation and validation of The Dizziness Handicap Inventory in Greek language. *Int J Audiol.* 2017; 56 (12): 936–41.
19. Alsanosi AA. Adaptation of the dizziness handicap inventory for use in the Arab population. *Neurosciences (Riyadh).* 2012; 17 (2): 139–44.
20. Liu YF, Locklear TD, Sharon JD, et al. Quantification of cognitive dysfunction in dizzy patients using the Neuropsychological Vertigo Inventory. *Otol Neurotol.* 2019; 40 (7): e723–31.
21. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, et al. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J.* 2008; 50 (3): 419–30.
22. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med.* 2016; 15 (2): 155–63.
23. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol.* 2010; 5 (9): 1315–6.



Domen Vozel<sup>1</sup>, Nejc Steiner<sup>2</sup>, Saba Battelino<sup>3</sup>

## Medkulturna prilagoditev in potrditev slovenske različice Vprašalnika o kroničnem vnetju srednjega ušesa (COMQ-12)

*Cross-cultural Adaptation and Validation of a Slovenian Chronic Otitis Media Questionnaire 12 (COMQ-12)*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ankete in vprašalniki, kakovost življenja, holesteatom, vnetje srednjega ušesa.

**IZHODIŠČA.** Vprašalniki o kakovosti življenja, povezani z zdravjem, zagotavljajo subjektivne informacije o bolnikovem zdravstvenem stanju in dopolnjujejo objektivne ugotovitve kliničnega pregleda ali diagnostičnih postopkov. V prispevku predstavljamo vprašalnik o kroničnem vnetju srednjega ušesa (Chronic Otitis Media Questionnaire 12, COMQ-12), s katerim ocenjujemo kakovost življenja, povezano s kroničnim vnetjem srednjega ušesa (KVSU). **METODE.** Vprašalnik COMQ-12 je preveden v slovenščino in so ga izpolnili bolniki s KVSU, ki se zdravijo v naši ustanovi, in kontrolna skupina zdravih prostovoljcev. Določili smo zanesljivost pri ponovnem testiranju, diskriminatorno validnost, notranjo skladnost in mejno vrednost ter analizirali krivuljo značilnosti delovanja sprejemnika (angl. *receiver operating characteristic curve*, ROC). **REZULTATI.** Zanesljivost pri ponovnem testiranju je bila dobra do odlična (angl. *intraclass correlation coefficient*, ICC), ( $p = 0,680$ ,  $ICC_A = 0,858$ ). Potrdili smo diskriminatorno validnost ( $p > 0,05$ , Mann-Whitneyjev U-test). Notranja skladnost je bila sprejemljiva ( $\alpha = 0,796$ ), diagnostična natančnost pa popolna ((angl. *area under curve*, AUC) = 0,987). Mejna vrednost, določena z Youdenovim indeksom, je bila 7. **RAZPRAVA.** Slovenski vprašalnik COMQ-12 je veljavno in natančno orodje za diagnosticiranje in merjenje kakovosti življenja, povezane s KVSU. Vprašalnik COMQ-12 je splošnim zdravnikom, specialistom medicine dela, nevrologom in otorinolaringologom lahko pomoč v vsakodnevni praksi. Potrebne so nadaljnje raziskave, s katerimi bomo potrdili njegovo uporabnost pri različnih vrstah KVSU ter ovrednotili povezanost med vprašalnikom COMQ-12 in drugimi diagnostičnimi testi.

<sup>1</sup> Asist. dr. Domen Vozel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Zaloška cesta 2, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; domen.vozel@kclj.si

<sup>2</sup> Nejc Steiner, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Zaloška cesta 2, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## ABSTRACT

KEY WORDS: Quality of Life, Surveys and Questionnaires, Otitis Media, Dizziness.

**BACKGROUND.** Health-related quality of life questionnaires provide subjective information about the patient's health status and complement the objective findings of clinical examination or diagnostic procedures. This paper provides a Chronic Otitis Media Questionnaire 12 (COMQ-12), which is a questionnaire for evaluation of chronic otitis media (COM)-related quality of life. **METHODS.** COMQ-12 was translated into Slovene. It was completed by patients with COM treated at our department and the control group of healthy volunteers. Internal consistency, test-retest reliability, discriminant validity, diagnostic accuracy and cut-off value were determined. **RESULTS.** Test-retest reliability was good to excellent ( $p=0.680$ ,  $ICC_A=0.858$ ) and discriminant validity confirmed ( $p>0.05$ , Mann-Whitney U test). Internal consistency was acceptable ( $\alpha=0.796$ ), diagnostic accuracy perfect ( $AUC=0.987$ ) and cut-off value determined as 7 (Youden's index). **DISCUSSION.** Slovene version of COMQ-12 is a valid and accurate tool for diagnosing and measuring of COM-related quality of life. COMQ-12 can be of significant help for all general practitioners, occupational health specialists, neurologists as well as otorhinolaryngologists in their daily practice. Further research is needed to confirm its usefulness in different types of COM and determine relationship between COMQ-12 and other diagnostic tests.

## IZHODIŠČA

Merila za ocenjevanje z zdravjem povezane kakovosti življenja v obliki vprašalnikov so nepogrešljiv pripomoček za otorinolaringologe, specialiste družinske medicine, medicine dela, prometa in športa ter za zdravnike drugih medicinskih strok pri obravnavi različnih bolezni (1). Omogočajo, da pridobimo informacije o bolnikovem doživljanju zdravstvenega stanja, ter dopolnjujejo objektivne izsledke kliničnega pregleda in diagnostičnih postopkov (2-4). Pri nekaterih boleznih imajo vprašalniki pomembno vlogo tudi pri ocenjevanju učinka zdravljenja (5).

Zaradi pomanjkanja meril za oceno z zdravjem povezane kakovosti življenja pri bolnikih s kroničnim vnetjem srednjega ušesa (KVSU) v prispevku najprej opisujemo temeljne epidemiološke značilnosti bolezni, v nadaljevanju pa predstavljamo medkulturno prilagoditev in potrditev vprašalnika o kroničnem vnetju srednjega ušesa (Chronic Otitis Media Questionnaire, COMQ-12) za slovenski jezik.

## Kronično vnetje srednjega ušesa

KVSU opredelimo kot vsaj tri mesece trajajoče vnetje srednjega ušesa s pridruženno trajno okvaro bobniča. Neenotnost definicij KVSU je vzrok slabše preglednosti in pomanjkljive analize epidemioloških podatkov. Kljub temu ocenjujemo breme vnetij srednjega ušesa, saj je KVSU celo najpomembnejši vzrok obiska pri zdravniku in predpisa zdravil, zlasti v državah v razvoju (6). V teh državah stroški zdravljenja vnetega ušesa pri posameznem bolniku celo presegajo višino minimalne mesečne plače (7). Prebivalstvo razvitih industrializiranih držav, med katere sodi tudi Slovenija, je manj ogroženo (6). KVSU povzroča naglušnost, zavira govorni razvoj, šolsko udejstvovanje, pridobitev in ohranjanje zaposlitve na visokokvalificiranih delovnih mestih ter je vzrok odsotnosti na delovnem mestu (8). Poleg tega na življenje bolnika s KVSU vplivajo tudi izcedek iz ušesa, neugodje v ušesu, motnje ravnotežja, tinitus in duševne motnje, zato je kakovost življenja bistveno slabša (9, 10).

## Vprašalnik COMQ-12

Za oceno kakovosti življenja, povezane s KVSU, je na voljo vsaj pet vprašalnikov (COMQ-12, ZCMEI-21, CES, COMOT-15 in COM-5). Vprašalnik COMQ-12 obsega 12 vprašanj; 7 vprašanj za oceno jakosti simptomov KVSU, 2 vprašanja za oceno vpliva KVSU na življenjski slog, 2 vprašanja za oceno vpliva KVSU na zdravstvo in 1 splošno vprašanje. Vsak odgovor je ovrednoten z 0–5 točk (10, 11). Vsoto točk smo določili tudi pri osebah brez KVSU. Če vsota znaša  $\leq 5$ , moramo ponovno premisliti o kirurškem zdravljenju (12). Izvirni angleški vprašalnik so po nam razpoložljivih podatkih prevedli v turščino (13), korejščino (14), arabščino (15), portugalščino (16), indijsščino (17), srbsščino (18), španščino (19) in nizozemščino (20, 21).

## METODE

Pri prevodu in medkulturni prilagoditvi vprašalnika COMQ-12 smo upoštevali objavljena priporočila (22).

## Anketiranci

Vprašalnik COMQ-12 so izpolnili bolniki s KVSU, ki so se zdravili v naši ustanovi, in zdravi prostovoljci (člani medicinskega osebja, njihovi znanci ali sorodniki), ki so sestavljali kontrolno skupino. Vsak anketiranec je pisno privolil v sodelovanje v raziskavi.

## Statistična analiza

Podatke smo analizirali s programoma Microsoft Excel™ za Macbook (različica 16 in novejša) in SPSS™ (Statistical Package for the Social Sciences, različica 23, IBM® Corp., Armonk, NY, ZDA).

Določili smo notranjo skladnost, zanesljivost pri ponovnem testiranju, diskriminatorno validnost, diagnostično natančnost in mejno vrednost za COMQ-12. Notranjo skladnost smo določili z izračunom Cronbachove  $\alpha$ , diagnostično natančnost in mejne vrednosti pa z analizo kri-

vilje značilnosti delovanja sprejemnika (angl. *receiver operating characteristic curve*, ROC) in določitev Youdenovega indeksa (55). Zanesljivost pri ponovnem testiranju smo določili z Wilcoxonovim testom predznačenih rangov in približkom koeficienta intraklasne korelacije tipa A. Diskriminatorno validnost smo določili z Mann-Whitneyjevim U-testom.

## REZULTATI

Slovenska različica COMQ-12 (slika 1) je na zahtevo na voljo pri avtorjih in tudi na spletu (<https://www.kclj.si/dokumenti/COMQ-12.pdf>).

## Demografske značilnosti in seštevki točk

Vprašalnik COMQ-12 je izpolnilo 20 (52,6%) bolnikov in 18 (47,7%) bolnic (PCOMQ-12) povprečne starosti  $52,02 \pm 16,61$  leta (mediana (Mdn) = 55, razpon (Ra) = 18–87) s povprečno vsoto  $23,34 \pm 10,47$  točke (Mdn = 22, Ra = 46 točk).

Kontrolno skupino je sestavljalo 10 (16,4%) prostovoljcev in 51 (83,6%) prostovoljk povprečne starosti  $37 \pm 10,53$  leta (Mdn = 35, Ra = 41). Preiskovanci v kontrolni skupini so vprašalnik COMQ-12 izpolnili dvakrat v razponu 2 dni. Povprečna vsota točk je znašala  $1,410 \pm 3,111$  točke (Mdn = 0, Ra = 20) pri prvem reševanju (CTCOMQ-12) in  $1,246 \pm 2,248$  točke (Mdn = 0, Ra = 9) pri drugem reševanju (CRTCOMQ-12).

## Statistična analiza

Rezultate statistične analize rezultatov vprašalnika COMQ-12 prikazujemo v tabeli 1 in na sliki 2.

## RAZPRAVA

Vprašalnik COMQ-12 je pomembna pomoč pri celostni obravnavi in zdravljenju bolnikov s KVSU, saj upošteva telesne, duševne in družbene vplive te bolezni.

Glede na vrednosti koeficienta intraklasne korelacije in rezultate Wilcoxonovega

V naslednjih vprašanjih z uporabo spodnje lestvice in z izbiro številke označite, *kako hudo* vas našteje težave, ki so posledica boleznii ušesa, prizadenejo:

0 Sploh me ne moti  
1 Manjša nevšečnost  
2 Zmerna nevšečnost  
3 Huda nevšečnost s katero lahko shajam  
4 Huda nevšečnost s katero težka shajam  
5 Je najhujša stvar, ki je vplivala na moje življenje

**Jakost simptomov:**

1. Iztekanje ali izcejanje iz ušesa	0	1	2	3	4	5
2. Uho smrdi oziroma ima drugačen vonj	0	1	2	3	4	5
3. Doma imam težave s sluhom, npr. povišati moram glasnost TV-ja ali radia	0	1	2	3	4	5
4. Pri pogovoru z ljudmi v skupinah ali v hrupnem okolju imam težave s sluhom	0	1	2	3	4	5
5. Neprijeten občutek ali neugodje v ušesu ali okoli njega	0	1	2	3	4	5
6. Težave z ravnotežjem ali omotico	0	1	2	3	4	5
7. Šumenje (tinitus) ali drugi zvoki v ušesu	0	1	2	3	4	5

V naslednjih vprašanjih z uporabo spodnje lestvice in z izbiro številke označite, *kako pogosto* vas našteje težave, ki so posledica boleznii ušesa, prizadenejo:

0 redkeje kot enkrat v 6 mesecih  
1 vsaj enkrat v 6 mesecih  
2 vsaj enkrat v 3 mesecih  
3 vsaj enkrat mesečno  
4 vsaj enkrat tedensko  
5 večino dni v tednu

**Življenjski slog in vpliv na delo:**  
Kako pogosto zaradi težav z ušesom NISTE mogli:

8. Izvajati normalnih dnevnih aktivnosti doma/v službi?	0	1	2	3	4	5
9. Umivati ali tuširati ali kopati se kot bi si želeli? Npr. kako pogosto Vas je bilo strah, da bi te dejavnosti povzročile vnetje ušesa?	0	1	2	3	4	5

**Obremenitev zdravstvenega sistema:**

10. Kako pogosto ste obiskali izbranega zdravnika (tj. družinskega zdravnika) in/ali otorinolaringologa zaradi težav z ušesom?	0	1	2	3	4	5
11. Kako pogosto morate vzeti zdravila (vključno s kapljicami za ušesa) zaradi vaših težav z ušesom?	0	1	2	3	4	5

V naslednjem vprašanju z uporabo spodnje lestvice in z izbiro številke označite *kako hudo* vas v splošnem prizadenejo težave z ušesom na lestvici 0-5. 0 pomeni, da vas ne prizadenejo, 5 pomeni, da je to najhujša stvar, ki si jo lahko zamislite.

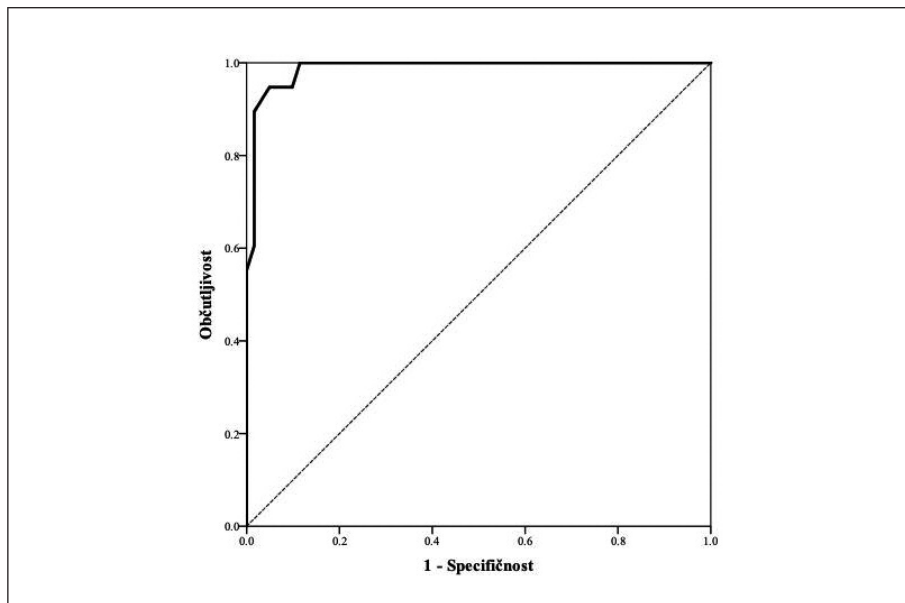
**Splošno:**

12. Kako močno vas težave z ušesom omejujejo?	0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---	---

Slika 1. Vprašalnik o kroničnem vnetju srednjega ušesa (Chronic Otititis Media Questionnaire 12, COMQ-12).

**Tabela 1.** Statistična analiza rezultatov vprašalnika COMQ-12.  $a$  – Cronbachova  $a$ ,  $A_{ROC}$  – površina pod krivuljo značilnosti delovanja sprejemnika (angl. *receiver operating characteristic curve*, ROC),  $J$  – Youdenov indeks,  $^*$  – Wilcoxonov test predznačenih rangov,  $^{**}$  – približek koeficienta intraklasne korelacije tipa A s 95-odstotnim intervalom zaupanja z uporabo definicije absolutnega ujemanja na podlagi enojnih meritev in dvo-smernih mešanih učinkov,  $^{\dagger}$  – Mann-Whitneyjev U-test z uporabo točne vzorčne razporeditve za U (Dineen & Blakesley, 1973).

Zanesljivost pri ponovnem testiranju	Diskriminatorska validnost	$a$	$A_{ROC}$	Mejna vrednost	$J$
$p = 0,680^*$ $ICC_A = 0,858 (0,774-0,912)^{**}$	$p < 0,0005^{\dagger}$	0,796	0,987	7	0,90



**Slika 2.** Krivulja značilnosti delovanja sprejemnika (angl. *receiver operating characteristic curve*, ROC) za vprašalnik o kroničnem vnetju srednjega ušesa (Chronic Otitis Media Questionnaire 12, COMQ-12). Površina pod krivuljo za vprašalnik znaša 0,987 in potrjuje odlično diagnostično natančnost. Za razlikovanje med zdravim ušesom in kroničnim vnetjem srednjega ušesa smo določili mejno vrednost 7. Pri izračunu in prikazu krivulje ROC smo uporabili podatke  $P_{\text{COMQ-12}}$  in  $CT_{\text{COMQ-12}}$ . Specificity – specifičnost, Sensitivity – občutljivost.

testa predznačenih rangov ima vprašalnik COMQ-12 dobro do odlično zanesljivost pri ponovnem testiranju (23). Vprašalnik COMQ-12 ima diskriminatorno validnost, kar smo dokazali z Mann-Whitneyjevim U-testom ( $p < 0,05$ ). Glede na vrednost Cronbachovega koeficienta alfa ima spremenljivo notranjo skladnost, glede na vrednost površine pod krivuljo ROC pa odlično diagnostično natančnost (24).

V skladu z navedbami v literaturi bi slovensko različico vprašalnika COMQ-12 lahko uporabili tudi za razlikovanje med holesteatomskim im neholesteatomskim KVSU (25).

Vprašalnik COMQ-12 je bil prvič medkulturno prilagojen in potrjen za slovenski jezik. Je verodostojen in uporaben pripomoček za specialiste družinske medicine, specialiste medicine dela, prometa in športa ter nevrologe in otorinolaringologe pri dia-

gnosticiranju in ocenjevanju kakovosti življenja, povezane s kroničnim vnetjem srednjega ušesa. Koristnost uporabe vprašalnika COMQ-12 pri različnih vrstah kroničnega vnetja srednjega ušesa zahteva nadaljnje raziskovanje. Nedvomno bi bilo smotno, da proučimo povezanost med rezultati vprašalnika in različnimi diagnostičnimi testi. Ker živimo v dobi digitalizacije, prihodnost obeta uporabo elektronskih oziroma spletnih oblik vprašalnikov, ki bodo med drugim omogočili natančnost njihovega izpolnjevanja in olajšali analizo podatkov.

## ZAHVALE

Johnu Phillipsu se zahvaljujemo za odobritev prevoda izvornega vprašalnika COMQ-12. Zahvala gre tudi osebju Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana za pomoč pri izvedbi raziskave.

## NAVZKRIŽJA INTERESOV

Navzkrižij interesov ni.

## FINANCIRANJE

Finančnih interesov ali tveganj ni.

## SOGLASJE KOMISIJE ZA MEDICINSKO ETIKO

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije (št. 0120-146/2019/5, št. 0120-032/2016-2 in št. 21/6/15).

---

## LITERATURA

1. Vozel D, Steiner N, Božanič Urbančič N, et al. Slovenian cross-cultural adaptation and validation of health-related quality of life measures for chronic otitis media (COMQ-12), vertigo (DHI, NVI) and tinnitus (THI). *Zdr Varst.* 2020; 59 (3):120-7.
2. Zelko E, Švab I, Pavlič Rotar D. Quality of life and patient satisfaction with family practice care in a Roma population with chronic conditions in northeast Slovenia. *Zdr Varst.* 2015;54 (1): 18-26.
3. Štern B, Hojs Fabjan T, Renner-Sitar K, et al. Validation of the Slovenian version of Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL-54) instrument. *Zdr Varst.* 2017;56 (4): 260-7.
4. Grosek J, Košir JA, Novak J, et al. Validation of the Slovenian version of the low anterior resection syndrome score for rectal cancer patients after surgery. *Zdr Varst.* 2019; 58 (4):148-54.
5. Urbančič J, Soklič Košak T, Jenko K, et al. Cross-cultural adaptation and validation of Nasal Obstruction Symptom Evaluation questionnaire in Slovenian language. *Zdr Varst.* 2016; 56 (1): 18-23.
6. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Met al. Burden of disease caused by otitis media: Systematic review and global estimates. *PLoS ONE.* 2012; 7 (4): e36226.
7. Adoga A, Nimkur T, Silas O. Chronic suppurative otitis media: Socio-economic implications in a tertiary hospital in Northern Nigeria. *Pan Afr Med J [Internet].* 2010 [citirano 2019 May 19]; 4 (3). Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2984311/>.
8. Maile EJ, Youngs R. Quality of life measures in otitis media. *J Laryngol Otol.* 2013; 127 (5): 442-7.
9. Bakir S, Kinis V, Bez Y, Gun R, Yorgancilar E, Ozbay M, idr. Mental health and quality of life in patients with chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270 (2): 521-6.
10. Phillips JS, Haggard M, Yung M. A new health-related quality of life measure for active chronic otitis media (COMQ-12): Development and initial validation. *Otol Neurotol.* 2014; 35 (3): 454-8.
11. Bächinger D, Rössli C, Ditzen B, Huber AM. Development and validation of the Zurich chronic middle ear inventory (ZCMEI-21): An electronic questionnaire for assessing quality of life in patients with chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273 (10): 3073-81.
12. Phillips JS, Yung MW. COMQ-12 scores in adult patients without chronic middle ear disease. *Clinical otolaryngology : Official journal of ENT-UK ; Official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery.* 2014; 39 (6): 362-7.
13. Doruk C, Çelik M, Kara H, et al. Turkish translation and validation of Chronic Otitis Media Questionnaire-12. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 57 (1): 24-9.
14. Kong TH, Shin Y, Ku C, et al. Validation of Korean-Language Version of Chronic Otitis Media Questionnaire-12 to Reflect the Disease Activity of Chronic Otitis Media. *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2019; 62: 323-31.
15. Elzayat S, Elfargary H, Mandour M, et al. Arabic Cross-Cultural Adaptation and Validation of Health-Related Quality of Life Measures for Chronic Otitis Media (COMQ-12). *Otology & Neurotology.* 2021; v tisku.
16. Fonseca ACO, Ramos P, Balsalobre FA, et al. Validation of a Portuguese version of the health-related quality of life measure for active chronic otitis media (COMQ-12). *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018; 84 (6): 708-12.



17. Prabhu P, Chandrashekar A, Jose A, et al. Development and administration of chronic suppurative otitis media questionnaire-12 (COMQ-12) and Chronic Otitis Media Outcome Test-15 (COMOT-15) in Kannada. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 22 (02): 108–12.
18. Bukurov B, Arsovic N, Grujicic SS, et al. Psychometric characteristics of the Chronic Otitis Media Questionnaire 12 (COMQ-12): Stability of factor structure and replicability shown by the Serbian version. *Health Qual Life Outcomes.* 2017; 15 (207).
19. Celis-Aguilar E, Medina-Cabrera C, Torrontegui-Zazueta L, Adaptation and validation of the chronic otitis media questionnaire 12 (COMQ-12) in the Mexican Spanish language (COMQ-12-Mx). *Acta Oto-Laryngologica.* 2020; 140: 1–6.
20. Oorts E, Phillips JS, Van de Heyning P, et al. Dutch health-related quality of life measure for chronic otitis media. *B-ENT.* 2015; 11 (4): 291–5.
21. van Dinther J, Droessaert V, Camp S, et al. Validity and test-retest reliability of the Dutch version of the Chronic Otitis Media Questionnaire 12 (COMQ-12). *J Int Adv Otol.* 2015; 11 (3): 248–52.
22. Hall DA, Domingo SZ, Hamdache LZ, et al. A good practice guide for translating and adapting hearing-related questionnaires for different languages and cultures. *Int J Audiol.* 2018; 57 (3): 161–75.
23. Koo TK, Li MY. A Guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med.* 2016; 15 (2): 155–63.
24. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol.* 2010; 5 (9):1315–6.
25. Demir B, Sahin A, Binnetoglu A, et al. The utilization of Chronic Otitis Media Questionnaire-12 in chronic otitis media with or without cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (11): 3037–43.



Nina Božanič Urbančič<sup>1</sup>, Domen Vozel<sup>2</sup>, Špela Kordiš<sup>3</sup>, Manja Hribar<sup>4</sup>, Saba Battelino<sup>5</sup>

## Pristop k obravnavi otrok in mladostnikov z motnjami ravnotežja

### *Assessment of Children and Adolescents with Balance Disorders*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: motnje ravnotežja, vrtoglavica, omotica, otroci, mladostniki

**IZHODIŠČA.** Klinična obravnava otrok in mladostnikov z motnjo ravnotežja in vrtoglavico ponuja več izzivov kot obravnava odraslih. Etiologija je v tem starostnem obdobju različna, zato je potrebna multidisciplinarna obravnava. Zanimala nas je etiologija vrtoglavice pri otrocih in zanesljivost simptomov ter znakov pri določitvi njene etiologije. **METODE.** Retrospektivno smo analizirali otroke, stare 1–17 let, ki so bili na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana obravnavani od začetka leta 2015 do konca leta 2020. Diagnostična obravnava je vključevala natančen nevrotološki pregled in avdiovestibulološko obravnavo. Zanimale so nas tudi ugotovitve specialistov nevrologov, radiologov, oftalmologov, psihologov in kardiologov. **REZULTATI.** V retrospektivno raziskavo smo vključili 257 otrok (42 % moškega in 58 % ženskega spola). Slabost je bila prisotna pri 55,6 % otrok (n = 15) z dokazano periferno etiologijo ter pri 28,9 % otrok (n = 11) s centralno etiologijo motenj ravnotežja ali vrtoglavice. Pri 215 otrocih (84 %) smo pridobili podatek o bruhanju. Pri 12 otrocih (60 %) s periferno vestibularno etiologijo je bilo prisotno poročanje o bruhanju, v primerjavi z 49 otroki s centralno etiologijo (19 %). Pri 32 otrocih (12,4 %) smo s preskavami ugotovili, da gre za periferno vestibularno okvaro. Otroke, pri katerih nismo dokazali periferne etiologije motnje ravnotežja ali vrtoglavice, smo glede na klinično sliko napotili k drugim specialistom. **RAZPRAVA.** Periferne okvare ravnotežnostnega aparata so redke, a jih spremljajo tipični simptomi in znaki, kot so slabost, bruhanje in horizontalno-rotatorni nistagmus. Glede na ugotovljeno etiologijo motnje ravnotežja in vrtoglavice je pri obravnavi otrok in mladostnikov potreben multidisciplinarni pristop, kjer otorinolaringološka obravnava ni primarnega pomena.

<sup>1</sup> Asist. Nina Božanič Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; nina.bozanic@kclj.si

<sup>2</sup> Asist. dr. Domen Vozel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; domen.vozel@kclj.si

<sup>3</sup> Špela Kordiš, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; spela.kordis@kclj.si

<sup>4</sup> Asist. Manja Hribar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; manja.hribar@kclj.si

<sup>5</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; saba.battelino@kclj.si

## ABSTRACT

KEY WORDS: imbalance, vertigo, dizziness, children, adolescents

**BACKGROUND.** We face several obstacles during the clinical evaluation of children and adolescents with imbalance. We aimed to provide the possible etiological background for imbalance problems in our group of patients. We were keen to find out whether signs and symptoms could guide the multidisciplinary diagnostical workup more straightforwardly. **METHODS.** Medical documentation of 1 to 17 years old imbalance patients referred to the Ear Nose Throat Clinic, University Medical Centre Ljubljana from the year 2017 to the end of 2020 was analysed retrospectively. Diagnostical workup included detailed anamnesis, neurootological examination, and audiovestibular assessment. We sought information about other specialists' workups: neurologists, radiologists, ophthalmologists, psychologists, and cardiologists. **RESULTS.** In our retrospective study, 257 (42% male and 58% female) patients were included. Nausea was reported in 15 children (55.6%) with peripheral vestibular etiology and 28,9% children (n=11) with the central etiology of imbalance. The data about emesis was available in 125 children (84%). 12 children (60%) with peripheral vestibular etiology had emesis, compared to 49 children (19%) with central etiology. In 32 children (12.4%), the peripheral etiology was confirmed. Children with excluded peripheral pathology were referred to other specialists regarding their signs and symptoms. **DISCUSSION.** Peripheral vestibular loss in children is rare and is accompanied by typical signs and symptoms of nausea, emesis, and horizontal-rotatory nystagmus. In assessing children and adolescents with problems of imbalance, a multidisciplinary approach is necessary, and the audiovestibular workup is not of primary importance.

## IZHODIŠČA

Informacije, ki jih posreduje ravnotežni aparat, ne prispevajo samo k vzdrževanju ravnotežja, ampak tudi k procesom, kot so orientacija telesa v prostoru, homeostatski nadzor avtonomnega živčevja in kostno preoblikovanje, ki posredno vplivajo tudi na spoznavne sposobnosti (1). Posledično imajo motnje ravnotežja velik vpliv na kakovost življenja, motorični razvoj in vsakdanje funkcioniranje otrok in mladostnikov (2, 3).

Epidemiološke raziskave ocenjujejo 2 % pojavnost motenj ravnotežja. Brodsky kot najpogostejšo etiologijo navaja otroške psihiatrične motnje (4). Pri analizah podatkov, pridobljenih iz audiovestibuloloških centrov, se kot najpogostejša patologija nakazujejo migrena, periferna vestibulopatija in benigna paroksizmalna položajna vrtoglavica (BPPV) v otroštvu (5–7). Okvare ravnotežnostnega aparata so prisotne tudi

pri 70 % naglušnih otrok, predvsem pri obojestranski prizadetosti polža (8).

Pri klinični obravnavi otrok in mladostnikov z motnjami ravnotežja obstaja več ovir. Prva težava je pridobitev natančnega opisa simptomov s strani otroka ali staršev, ki so večinoma prestrašeni in čustveni. Ločevanje med vrtoglavico in omotico, kar je tudi pri odraslih bolnikih večkrat praktično nemogoče, je anamnestični podatek izjemnega pomena pri ugotavljanju etiologije motenj ravnotežja in vrtoglavice. Tudi klinična testiranja so pri otroku zaradi slabšega sodelovanja večinoma zahtevnejša. Klinična obravnavna otrok in mladostnikov z motnjami ravnotežja vključuje napotitve k specialistom različnih strok, kot so otorinolaringologi, nevrologi, oftalmologi, psihiatri, kardiologi, psihologi, radiologi, saj je pri obravnavi otrok in mladostnikov z motnjami ravnotežja potreben multidisciplinarni pristop (9).

V tej raziskavi nas je zanimala etiologija vrtoglavice pri otrocih in zanesljivost simptomov ter znakov pri določitvi njene etiologije.

## METODE

Retrospektivno smo analizirali medicinsko dokumentacijo otrok, starih 1–17 let, ki so bili na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana obravnavani od začetka leta 2015 do konca leta 2020.

Diagnostična obravnava je vključevala natančno anamnezo in heteroanamnezo s strani staršev. Zanimale so nas podrobnosti težav z ravnotežjem, njihovo trajanje, prisotnost slabosti in bruhanja. Ogledali smo si tudi videoposnetke napadov (če so nam jih posredovali starši otrok).

Vsak otrok je bil deležen diagnostične obravnave, ki je vključevala natančen nevrootološki pregled z otomikroskopijo, celotnim otorinolaringološkim pregledom, pregledom funkcije možganskih živcev, pregledom nistagmusa, Rombergovim testom in testom tandemske hoje.

Avdiovestibulološko testiranje je bilo prilagojeno starosti in sodelovanju otroka. Vključevalo je prazno tonsko avdiometrijo in timpanometrijo.

Funkcijo polkrožnih kanalov smo testirali s kaloričnim in rotatornim testom ter videorazličico testa hitrih zasukov glave (angl. *video head impulse test*, vHIT). Funkcijo otolitskih organov smo ocenjevali s testom subjektivne ocene navpičnosti (angl. *subjective visual vertical*, SVV) ter z merjenjem vestibularno vzbujenih mišičnih potencialov (angl. *cervical evoked myogenic potentials*, cVEMP). Otroke, pri katerih smo izključili okvaro na nivoju perifernega ravnotežnega aparata, smo napotili na obravnavo k drugim specialistom.

Za opravljeno raziskavo smo pridobili soglasje Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije (št. 0120-34/2018/16). Starši otrok so pisno in ustno privolili v sodelovanje v raziskavi.

## REZULTATI

V retrospektivno raziskavo smo vključili 257 otrok (42 % moškega in 58 % ženskega spola), starih 1–17 let (mediana (Mdn) = 10, standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD) = 4,3 leta), ki so bili napoteni v naš terciarni referenčni otorinolaringološki center. Pri vseh so bile motnje ravnotežja tudi glavni razlog napotitve.

Na sliki 1 smo prikazali število bolnikov glede na starost, ki so bili napoteni v naš center zaradi motenj ravnotežja.

Podatke o slabosti smo pridobili pri 214 otrocih (83 %). Slabost je bila prisotna pri 55,6 % otrok (n = 15) z dokazano periferno etiologijo ter pri 28,9 % otrok (n = 11) s centralno etiologijo motenj ravnotežja. Pri 215 otrocih (84 %) smo pridobili podatek o bruhanju. 12 otrok (60 %) s periferno vestibularno okvaro je imelo pozitivno anamnezo bruhanja, v primerjavi z 20 % otrok s centralno etiologijo.

Rombergov test smo opravili pri 188 otrocih (73 %). Pri 162 (86,2 %) je bil test negativen, pri 20 (7,8 %) pozitiven ter pri 6 (2,4 %) neizvedljiv.

Test tandemske hoje je bil opravljen pri 178 otrocih (69 %). Pri 119 (67 %) je bil test normalen, pri 49 (27,5 %) je bilo vidno zanašanje vstran, pri 1 (0,4 %) otroku nihanje nazaj, pri 1 (0,4 %) ataktična hoja, pri 8 (4,5 %) neizvedljiv.

Podatek o nistagmusu je bil na voljo pri 217 otrocih (84 %). Pri 182 (84 %) z video Frenzllovimi očali nistagmusa nismo zaznali, 18 otrok (8 %) je imelo horizontalni nistagmus, ki je sledil zakonitostim Aleksandrovega pravila. Pri 17 otrocih (6,6 %) smo zabeležili druge oblike nistagmusa. Z določitvijo Goodmanove in Kruskalove  $\lambda$ , ki je znašala 0,481, smo določili, ali tip nistagmusa napove tip vrtoglavice. Ugotovili smo, da je tip nistagmusa povezan s statistično značilnim ( $p = 0,001$ ) zmanjšanjem deleža napak pri napovedi periferne ali centralne vrtoglavice.

Pri 32 bolnikih (12,4 %) smo s preiskavami ugotovili, da gre za periferno vestibularno

okvaro. Pri 22 (8,5 %) smo dokazali akutno vestibulopatijo, pri 5 (2 %) vestibularno hipofunkcijo združeno z nenadno naglušnostjo, ter pri 5 (2 %) BPPV. Otroke, pri katerih nismo dokazali periferne etiologije motenj ravnotežja, smo glede na simptome in znake napotili k drugim specialistom. Pri 49 (19 %) je bila ugotovljena centralna etiologija motenj ravnotežja. 109 otrok (42,4 %) je bilo napotenih na MRI glave. Pri 18 (16,5 %) je bila s tovrstno preiskavo ugotovljena patologija osrednjega živčnega sistema (izključili smo diagnozo epifizne ciste).

134 bolnikov (52,1 %) je bilo napotenih k otroškemu nevrologu, 98 (38,1 %) h kardiologu, 84 (32,6 %) k oftalmologu in 67 (26,1 %) k psihologu.

Na sliki 2 je prikazana etiologija vrtočnice pri posameznem deležu bolnikov.

## RAZPRAVA

Naša retrospektivna raziskava ponuja vpogled v potek diagnostične obravnave otrok in mladostnikov z motnjami ravnotežja na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana od leta 2015–2020. Vključenih je relativno veliko število bolnikov glede na število prebivalcev v regijah, ki jih pokriva naša ustanova. V petih letih smo obravnavali 257 otrok in mladostnikov z motnjami ravnotežja, kar predstavlja letno pojavnost 13 /100.000 otrok. To potrjuje dejstvo, da motnje ravnotežja pri otrocih in mladostnikih niso tako redka patologija, kot smo domnevali.

Ugotovili smo, da prisotnost slabosti, bruhanja in horizontalno-rotatornega nistagmusa usmerijo diagnostični postopek proti izključevanju periferne okvare vestibularnega aparata. V nasprotnem primeru primarna otorinolaringološka obravnava otroka ali mladostnika z motnjami ravnotežja ni smiselna.

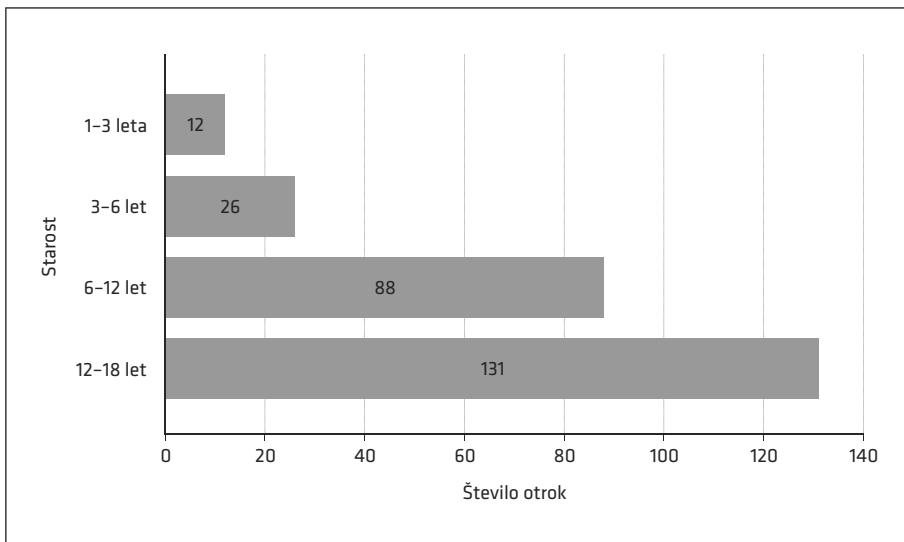
Zanimivo je, da je pri velikem številu bolnikov vrtočnica ostala etiološko nepo-

jasnjena kljub multidisciplinarni obravnavi. Drugi avtorji navajajo nepojasnjeno etiologijo pri 13–18 % bolnikih (10, 11). Pri vseh etiološko nepojasnenih bolnikih v naši skupini je bila z avdi vestibulološko obravnavo izključena periferna etiologija. Menimo, da so najverjetnejši vzrok blage in kratkotrajne psihogene ali ortostatske motnje, ki so večkrat zanemarjene pri otrocih in mladostnikih z motnjami ravnotežja (12, 13).

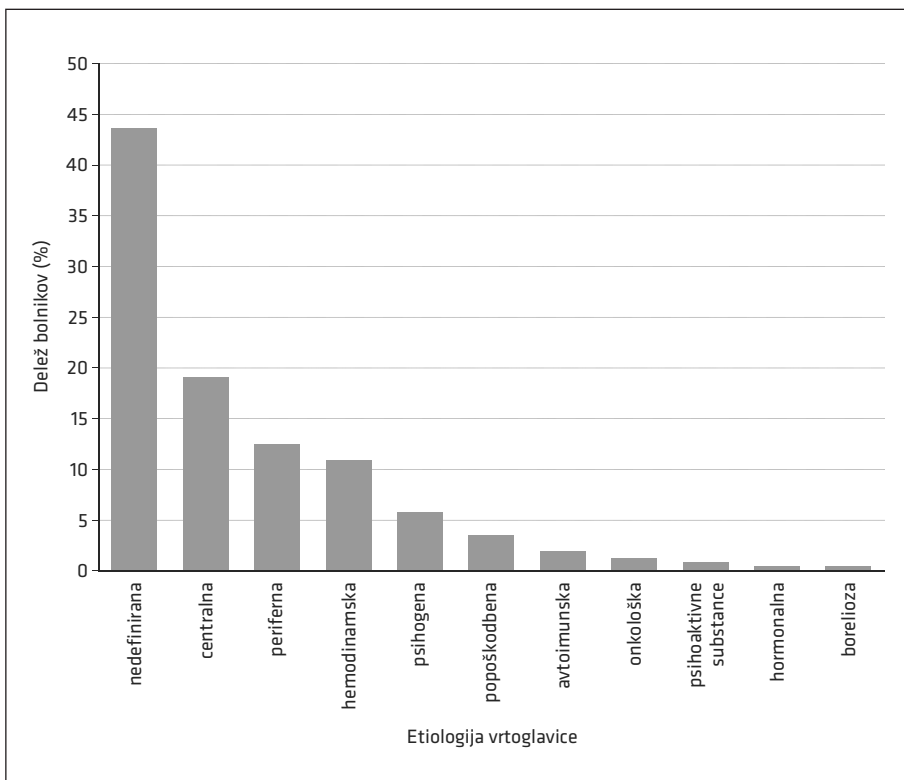
Najpogostejša je centralna etiologija vrtočnic, ki pa je redkejša kot v nekaterih drugih raziskavah (14).

Relativno majhno število najdenih perifernih vrtočnic je morda posledica dejstva, da so praktično vsi otroci in mladostniki z motnjami ravnotežja v samem začetku obravnave, ne glede na simptome in znake, napoteni k nam. Po drugi strani se pogostost perifernih vrtočnic v naši skupini otrok in mladostnikov ujema z nekaterimi drugimi raziskavami (2, 7, 15).

Za razliko od odraslih je BPPV pri otrocih glede na naše podatke redek. Njegov pojav pri otrocih je večinoma povezan s poškodbo glave (8). Po drugi strani nekatere raziskave govorijo v prid pogostemu pojavu BPPV pri otrocih in nujnosti vključevanja testov za ocenjevanje prizadetosti vseh treh polkrožnih kanalov pri diagnostični obravnavi vsakega otroka z motnjami ravnotežja (16). V diagnostičnem postopku otroških motenj ravnotežja se pogosto poslužujemo slikanja glave. Glede na rezultate naše raziskave to redko doprinese k opredelitvi etiologije. Glede na potrebo po sedaciji otrok ter ionizirajoče sevanje je treba slikovno diagnostiko pri otrocih in mladostnikih z motnjami ravnotežja uporabljati ciljano in v izbranih primerih. Slaba stran raziskave je retrospektivnost. Dobre strani raziskave so relativno veliko število bolnikov in multidisciplinarni pristop, ki ga uporabljamo pri obravnavi otrok in mladostnikov z motnjami ravnotežja.



**Slika 1.** Število otrok, obravnavanih zaradi motenj ravnotežja glede na starost.



**Slika 2.** Vzročna opredelitev vrtoglavice po multidisciplinarni obravnavi.

Motnje ravnotežja pri otrocih in mladostnikih niso tako redke, kot smo domnevali včasih. Periferne okvare aparata za ravnotežje so redke in jih spremljajo tipični simptomi in znaki, kot so slabost, bru-

hanje ter horizontalno-rotatorni nistagmus. Pri obravnavi otrok in mladostnikov z motnjami ravnotežja je nujen multidisciplinarni pristop, kjer otorinolaringološka obravnava ni primarnega pomena.

---

## LITERATURA

1. Beranek M, Lambert FM, Sadeghi SG. Functional development of the vestibular system. Elsevier. 2014; 449–87.
2. Deissler A, Albers L, Von Kries R, et al. Health-related quality of life of children/adolescents with vertigo: Retrospective study from the German center of vertigo and balance disorders. *Neuropediatrics*. 2017; 48 (2): 91–7.
3. Bigelow RT, Semenov YR, Hoffman HJ, et al. Association between vertigo, cognitive and psychiatric conditions in US children: 2012 National health interview survey. *Int Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020; 130: 109802.
4. Brodsky JR, Lipson S, Bhattacharyya N. Prevalence of pediatric dizziness and imbalance in the United States. *Otolaryngol*. 2020; 162 (2): 241–7.
5. Wiener-Vacher SR. Vestibular disorders in children. *Int J Audiol*. 2008; 47 (9): 578–83.
6. O'Reilly RC, Greywoode J, Morlet T, et al. Comprehensive vestibular and balance testing in the dizzy pediatric population. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2011; 144 (2): 142–8.
7. Gioacchini FM, Alicandri-Ciuffelli M, Kaleci S, et al. Prevalence and diagnosis of vestibular disorders in children: A review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78 (5): 718–24.
8. Wiener-Vacher S, Quarez J, Priol A. Epidemiology of vestibular impairments in a pediatric population. *Semin Hear*. 2018; 39 (3): 229–42.
9. Božanić Urbančič N, Vozel D, Urbančič J, et al. Unraveling the etiology of pediatric vertigo and dizziness: A tertiary pediatric center experience. *Medicina*. 2021; 57 (5): 475.
10. Choung YH, Park K, Moon SK, et al. Various causes and clinical characteristics in vertigo in children with normal eardrums. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003; 67 (8): 889–94.
11. Bower CM, Cotton RT. The spectrum of vertigo in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121 (8): 911–5.
12. Jahn K, Langhagen T, Schroeder AS, et al. Vertigo and dizziness in childhood update on diagnosis and treatment. *Neuropediatrics*. 2011; 42 (4): 129–34.
13. Weisleder P, Fife TD. Dizziness and headache: A common association in children and adolescents. *J Child Neurol*. 2001; 16 (10): 727–30.
14. Niemensivu R, Pyykkö I, Wiener-Vacher SR, et al. Vertigo and balance problems in children - An epidemiologic study in Finland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70 (2): 259–65.
15. Wang A, Zhou G, Lipson S, et al. Multifactorial characteristics of pediatric dizziness and imbalance. *Laryngoscope*. 2021; 131 (4): 1308–14.
16. Wang A, Zhou G, Kawai K, et al. Benign paroxysmal positional vertigo in children and adolescents with concussion. *Sport Heal A Multidiscip Approach*. 2021; 13 (4): 380–6.



Domen Vozel<sup>1</sup>, Darja Božič<sup>2</sup>, Marko Jeran<sup>3</sup>, Zala Jan<sup>4</sup>, Manca Pajnič<sup>5</sup>, Ljubiša Pađen<sup>6</sup>, Matej Hočevar<sup>7</sup> Nejc Steiner<sup>8</sup>, Veronika Kralj - Igljič<sup>9</sup>, Saba Battelino<sup>10</sup>

## Zdravljenje terapevtsko odpornega kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti s plazmo, bogato s trombociti in zunajceličnimi vezikli

*Treatment of Recalcitrant Chronic Postoperative Inflammation of Temporal Bone with Platelet- and Extracellular Vesicle-rich Plasma*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: holesteatom, zunajcelični vezikli, mastoidektomija, plazma, bogata s trombociti, kakovost življenja, regenerativna medicina, teranostična nanomedicina

**IZHODIŠČA.** Kronično pooperativno vnetje temporalne kosti pomembno vpliva na kakovost življenja. Plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich plasma*, PVRP), je bila prepoznana kot učinkovito sredstvo za zdravljenje kroničnega vnetja na drugih področjih otorinolaringologije. **METODE.** Bolniki so bili naključno razporejeni na zdravljenje s PVRP (skupina PVRP) ali standardnimi konzervativnimi metodami (kontrolna skupina) v okviru štirih mesečnih pregledov in naknadnega spremljanja. Izid zdravljenja je bil merjen z vprašalnikom o kroničnem vnetju srednjega ušesa 12 (Chronic Otitis Media Questionnaire, COMQ-12), površino vnetja in časom brez simptomov po četrtem pregledu. **REZULTATI.** Enajst bolnikov iz vsake skupine je končalo zdravljenje; 95 % je imelo kronično vnetje radikalne votline. V štirih pregledih se je

<sup>1</sup> Asist. dr. Domen Vozel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; domen.vozel@kclj.si

<sup>2</sup> Dr. Darja Božič, univ. dipl. biokem., Laboratorij za klinično biofiziko, Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

<sup>3</sup> Marko Jeran, Laboratorij za klinično biofiziko, Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana; Laboratorij za fiziko, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Tržaška cesta 25, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Zala Jan, mag. san. inž., Laboratorij za klinično biofiziko, Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup> Dr. Manca Pajnič, dipl. m. s., mag. posl. in ekon. ved, Laboratorij za klinično biofiziko, Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana

<sup>6</sup> Dr. Ljubiša Pađen, dipl. zn., mag. zdr. neg., Laboratorij za klinično biofiziko, Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana

<sup>7</sup> Dr. Matej Hočevar, Inštitut za kovinske materiale in tehnologije, Lepi pot 11, 1000 Ljubljana

<sup>8</sup> Nejc Steiner, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>9</sup> Prof. dr. Veronika Kralj - Igljič, univ. dipl. fiz., Laboratorij za klinično biofiziko, Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana;

<sup>10</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

seštevek COMQ-12 statistično značilno zmanjšal v skupini PVRP ( $p < 0,001$ ), ne pa v kontrolni skupini ( $p = 0,339$ ). Površina vnetja se je statistično značilno zmanjšala med prvim in drugim pregledom ( $p < 0,0005$ ), ne pa tudi med drugimi pregledi ( $p > 0,05$ ) v skupini PVRP. Med pregledi v kontrolni skupini nismo zaznali statistično pomembnih razlik v površini vnetij ( $p = 0,152$ ). RAZPRAVA. Avtologna PVRP pomeni novo dodatno in uspešno zdravljenje kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti, kadar so kirurške in standardne konzervativne metode zdravljenja izčrpane.

## ABSTRACT

KEY WORDS: cholesteatoma, extracellular vesicles, mastoidectomy, platelet-rich plasma, quality of life, regenerative medicine, theranostic nanomedicine

BACKGROUND. Chronic postoperative inflammation of the temporal bone has a significant impact on the quality of life. Platelet and extracellular vesicle-rich plasma (PVRP) has been identified as an effective agent for the treatment of chronic inflammation in other areas of otorhinolaryngology. METHODS. Patients were randomized to receive PVRP (PVRP group) or standard conservative methods (control group) as part of four monthly examinations and follow-up. The outcome of treatment, the area of inflammation, and the asymptomatic time after the fourth examination, were measured with the Chronic Otitis Media Questionnaire 12 (COMQ-12). RESULTS. Eleven patients from each group completed treatment; 95% had chronic inflammation of the radical cavity. In four check-ups, the sum of COMQ-12 decreased statistically significantly in the PVRP group ( $p < 0.001$ ) and not in the control group ( $p = 0.339$ ). The area of inflammation decreased statistically significantly between the first and second check-up ( $p < 0.0005$ ), but not during the other check-ups ( $p > 0.05$ ) in the PVRP group. During the check-ups in the control group, no statistically significant differences in the surface area of inflammation were detected ( $p = 0.152$ ). DISCUSSION. Autologous PVRP represents a new additional and successful way to treat chronic postoperative inflammation of the temporal bone when surgical and standard conservative treatment methods are exhausted.

## IZHODIŠČA

Kronično pooperativno vnetje temporalne kosti običajno pomeni kronično vneto radikalno mastoidno votlino z izcedkom, ki je posledica radikalne mastoidektomije (angl. *canal wall down*) (1). Ta otokirurški poseg se izvede pri približno 53 % operacij holesteatoma (2). Čeprav kronično pooperativno vnetje temporalne kosti prizadane le 1,5 % bolnikov z radikalno votlino, je njeno breme za kakovost življenja in vpliv na zdravstveno obremenitev pomembno (3, 4). Zdravljenje je zahtevno, še zlasti kadar so uveljavljene metode zdravljenja izčrpane. Ker je kroni-

čno pooperativno vnetje temporalne kosti podtip kroničnega vnetja srednjega ušesa, je mogoče kakovost življenja, povezano z zdravjem, oceniti z orodji, namenjenimi bolnikom, kot je vprašalnik o kroničnem vnetju srednjega ušesa (Chronic Otitis Media Questionnaire 12, COMQ-12) (5, 6).

Zavedanje o bremenu kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti je spodbudilo raziskovanje novih načinov zdravljenja, vključno z uporabo medicinskega medu in izpopolnjevanjem kirurških tehnik (7). Po drugi strani pa se plazma, bogata s trombociti (angl. *platelet-rich plasma*, PRP),

pogosto uporablja za pospeševanje celjenja ran v številnih kliničnih okoljih, na primer pri rekonstrukciji sluhovoda po mastoidotomiji, rekonstrukciji baze lobanje, operaciji nosnega pretina, tonzilektomiji in laringektomiji, zaradi koristnih imunskih, hemostatskih in regenerativnih učinkov trombocitov, ki jih povzročata sproščanje rasti dejavnikov iz zrn in več ekstragranularnih molekul (8–12). Kljub temu v otorinolaringologiji primanjkujejo randomizirane kontrolirane klinične raziskave z uporabo PRP (13).

Ker plazma vsebuje zunajcelične vezikle (ZV), ki veljajo za pomembne zdravilne vektorje, v tej raziskavi imenujemo pripravek kot plazmo, bogato s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich plasma*, PVRP) (13). ZV so heterogena skupina celičnih membranskih veziklov razreda velikosti nanometra z bistvenimi vlogami v medcelični komunikaciji in imajo izjemen potencial za uporabo pri diagnosticiranju, zdravljenju ali obojem (t. i. teranostiki) (14). ZV so naravno prisotni v krvi. Poleg tega nastajajo iz krvnih celic med vzorčenjem in obdelavo (15). Čeprav je pričakovati, da bodo koncentracije ZV v PVRP visoke, je literature, ki to opisuje, malo (13, 16).

Zaradi navedenih razlogov je bil prepoznani pomen raziskovanja učinkovitosti PVRP pri zdravljenju kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti. Cilj te prospektivne randomizirane kontrolirane klinične raziskave je primerjati učinkovitost avtologne PVRP, ki se daje prek ušesnega traku, in standardnih konzervativnih metod pri zdravljenju kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti. Izid zdravljenja se meri prvi, drugi in tretji mesec po izhodiščni oceni z meritvami površine vnetja in oceno kakovosti življenja s COMQ-12.

Raziskovalna hipoteza je, da je PVRP učinkovita pri zdravljenju kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti, kadar so standardne konzervativne in kirurške meto-

de izčrpane. Izčrpanost teh metod utemeljuje izvedbo te raziskave.

## METODE

Raziskava je bila registrirana, rezultati so bili objavljeni na spletni strani ClinicalTrials.gov (št. NCT04281901). Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije je odobrila raziskavo (št. 0120146/2019/5). Od vseh bolnikov, vključenih v raziskavo, je bilo pridobljeno pisno informirano soglasje.

## Vstop v raziskavo

Vstop v raziskavo, ki so jo izvajali vodilni raziskovalci, se je začel z vpisom bolnikov na seznam (slika 1) med redno načrtovanimi pregledi med 20. marcem 2019 in 15. septembrom 2019 v terciarnem referenčnem centru za otorinolaringologijo. Ta čas je bil bistveno daljši od obdobja med dvema pregledoma pri bolniku s kroničnim pooperativnim vnetjem temporalne kosti.

Vključitvena merila so bila:

- starost > 18 let,
- kronično vnetje srednjega ušesa, opredeljeno kot prisotnost  $\geq 1$  kliničnih znakov:
  - poslabšanje vnetja,
  - vidnega izcedka iz ušes,
  - posrednih znakov izcedka iz ušes (npr. na blazini in oblačilih),
  - srbenja in
  - občutka polnosti ušes,
- izčrpano kirurško zdravljenje:
  - dodatno kirurško zdravljenje ne bi ohranilo uporabnega sluha,
- izčrpano standardno konzervativno zdravljenje:
  - neučinkovito konzervativno zdravljenje vsaj osem tednov, ki je vključevalo dajanje protimikrobnih, protivnetnih, antiseptičnih pripravkov (tj. kapljice, mazila, paste in praški) in/ali palčke srebrovega nitrata (za izvedbo kemo-kavterizacije granulacijskega tkiva).

Izključitvena merila so bila:

- vnetje mesta venepunkcije,
- nosečnost ali dojenje,

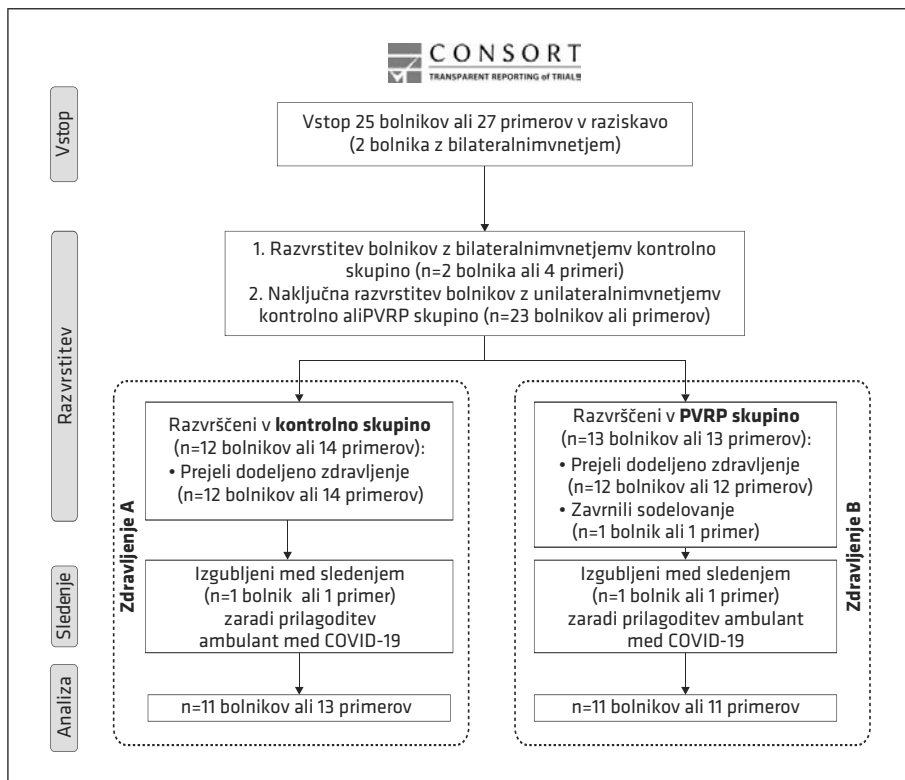
- kronična uporaba imunomodulatornih in/ali protimikrobnih zdravil,
- prisotnost sistemske nalezljive bolezni, avtoimunske bolezni in malignosti,
- drugi eksperimentalni poskusi zdravljenja istega kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti in
- nezmožnost in/ali zavrnitev bolnikovega sodelovanja v raziskavi.

Enostransko kronično pooperativno vnetje temporalne kosti je bilo obravnavano kot en primer in dvostransko kot dva primera bolezni.

## Razvrstitev in začetek zdravljenja

Po vpisu smo bolnike razvrstili v eno od dveh skupin: zdravljenje s standardnimi

konzervativnimi metodami (tj. kontrolna skupina), ali zdravljenje s PVRP (tj. skupina PRVP) (slika 1). Uporabili smo preprosto randomizacijo z uporabo zaprtih ovojnic višjega raziskovalca (natančneje opisano v dopolnilnem gradivu raziskave Vozla in sodelavcev (17)). Nato sta vodilna raziskovalca bolnike obvestila o razporeditvi v skupine na naslednjih pregledih, ki so bili redno načrtovani med 18. septembrom 2019 in 22. januarjem 2020. Po ponovni oceni vključitvenih in izključitvenih meril je bila na teh pregledih pridobljena pisna privolitev, in ker je bil bolnik z njo seznanjen, je začel sodelovati v raziskavi. Pozneje smo začeli zdraviti po shemi, ki je vključevala štiri preglede. Po prvem (tj. izhodiščnem) pregledu so bili načrtovani trije pregledi s tedenskimi intervali vodilnih



Slika 1. Potek raziskave. PVRP – plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich plasma*, PVRP). COVID-19 – koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*).

raziskovalcev. Naslednji pregledi (tj. po četrtem pregledu) so bili definirani kot obdobje spremljanja.

Kontrolna skupina je bila ob vsakem pregledu zdravljena s standardnimi konzervativnimi metodami (opisanih v vključitvenih merilih). Skupina PVRP je bila na prvem in drugem pregledu zdravljena z avtologno PVRP. Pri vsakem pregledu je bila pri vseh bolnikih opravljena aspiracijska toaleta ušes. Vsem bolnikom smo naročili, naj upoštevajo splošne previdnostne ukrepe za suho uho.

Zavrnitev bolnikovega sodelovanja v preskušanju ni spremenila rednega zdravljenja kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti.

### Primarna merila za določanje izida zdravljenja

Pri vsakem od štirih pregledov smo za vsak primer izmerili površino žarišča vnetja in vsak bolnik je izpolnil vprašalnik COMQ-12, ki je dostopen na spletni strani <https://www.kclj.si/dokumenti/COMQ-12.pdf>. Ta vprašalnik je bil predhodno potrjen in medkulturno prilagojen slovenščini (18). Vodilna raziskovalca sta identificirala in fotografirala žarišča vnetja (npr. granulacijsko tkivo, pordelost, edem) z diagnostičnim otomikroskopom OPMI pico/S100® (Carl Zeiss Surgical GmbH, Oberkochen, Nemčija) pri 5,1- in 8,5-kratni povečavi, za katero je bila predhodno izvedena kalibracija. Žarišče vnetja je bilo takoj anatomsko razvrščeno (17). Pozneje je neodvisni slepi

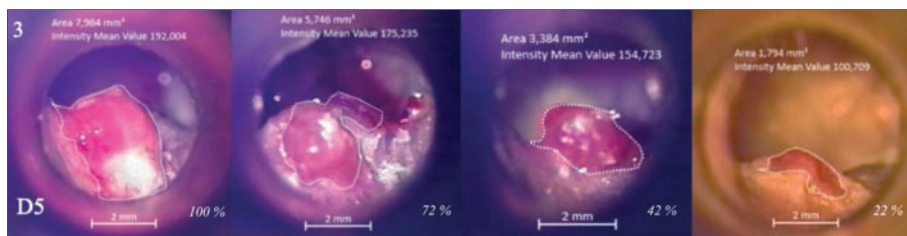
ocenjevalec rezultatov, ki ni vedel za dodelitev zdravljenja, orisal žarišče vnetja in izmeril njegovo površino z uporabo programske opreme ZEN 3.0 blue edition® (Carl Zeiss Microscopy GmbH, 2019). Površine v kvadratnih milimetrih (mm<sup>2</sup>) so bile pretvorjene v odstotek glede na izhodiščno površino žarišča vnetja (tj. 100 % ob prvem pregledu), kot je prikazano na sliki 2.

### Sekundarna merila za določanje izida zdravljenja

Sekundarno merilo je bilo trajanje obdobja brez simptomov kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti. Analizirali smo ga pri bolnikih, ki med četrtem pregledom in naslednjimi pregledi v obdobju spremljanja niso imeli simptomov, povezanih s to boleznijo. Ti simptomi so bili izcedek iz ušes, posredni znaki izcedka iz ušes (npr. na blazini in oblačilih), srbenje, bolečina in občutek polnosti ušes.

### Neželeni stranski učinki uporabe plazme, bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli

Neželeni dogodki uporabe PVRP so bili definirani kot poslabšanje kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti v treh dneh po aplikaciji PVRP v obliki intenzivnejšega izcedka iz ušes, srbenja in/ali občutka polnosti ušes. Za spremljanje neželenih stranskih učinkov smo bolnikom naročili, naj vzpostavijo stik z vodilnimi raziskovalci ali terciarnim referenčnim centrom za otorinolaringologijo.

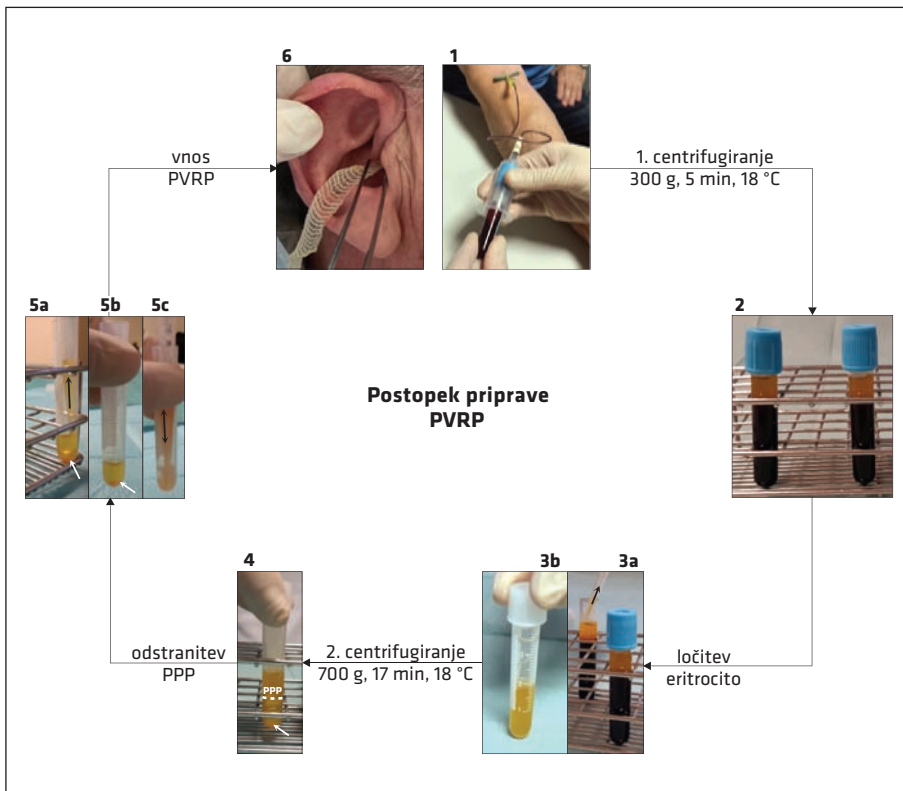


**Slika 2.** Prikaz merjenja površine žarišča kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti. Ta primer prikazuje zmanjšanje površine vnetja.

## Postopek priprave plazme, bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli

Kri je bila odvzeta v štiri 4,5-mililitrske vakuumske epruvete z natrijevim citratom (9 NC natrijev citrat 0,105 M, BD Vacutainer®, Becton Dickinson, pri sobni temperaturi, San Jose, Kalifornija, ZDA) z iglo s krilci 21-G (Set za zbiranje krvi Safety-Lok™, BD Vacutainer®, Becton Dickinson, San Jose, Kalifornija, ZDA) (slika 3, plošča 1). Dve napolnjeni epruveti smo uporabili za pripravo ene enote PVRP, dve enoti pa sta bili pripravljene vzporedno. Epruvete s krvjo so bile takoj prenešene pri sobni temperaturi (22–24 °C) v laboratorij, kjer se je začela priprava PVRP. Najprej smo

izvedli centrifugiranje 5 min 300 × g, 18 °C) krvnih epruvet in ločili dve frakciji (slika 3, plošči 2, 3A): hematokrit (rdeča plast na dnu) in plazmo s trombociti (rumena zgornja plast). Občasno je bilo mogoče opaziti bel sloj (angl. *buffy coat*, tj. tanka motna belkasta plast levkocitov) na vrhu hematokrita. Plazmo neposredno nad tem slojem smo s sterilno pipeto (slika 3, plošča 3A) prenesli v sterilno polipropilensko epruveto (slika 3, plošča 3B). Potrebna je bila previdnost, da se je preprečilo mešanje plasti, to je hematokrita in *belega sloja* ter posledično mešanje levkocitov in eritrocitov. Zbrana plazma je bila enakomerno porazdeljena med dve sterilni polipropilenski epruveti in nato centrifugirana



**Slika 3.** Postopek priprave avtologne PVRP. Za vzporedno pripravo dveh enot PVRP smo uporabili štiri citratne epruvete s krvjo. Fotografije 1–6 označujejo korake priprave (16). PVRP – plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich plasma*), PPP – plazma, revna s trombociti (angl. *platelet-poor plasma*).

17 min, 700 × g, 18 °C, da se je sedimentirala plazma, bogata s trombociti (slika 3, bele puščice na ploščah 4, 5A in 5B). Zgornjo polovico centrifugirane plazme (obrobjeno z belo črtkano črto, slika 3, plošča 4), imenovano plazma, revna s trombociti (angl. *platelet-poor plasma*), smo previdno odstranili in zavrgli brez mešanja plasti (slika 3, plošča 5A). Preostali pripravek smo resuspendirali v nastalem volumnu (slika 3, plošča 5B) v isti epruveti (slika 3, plošča 5C) za proizvodnjo PVRP. Dve enoti PVRP smo združili in dali istemu bolniku (tj. avtologna aplikacija) prek ušesnega traku (tj. trak 1 cm × 10 m, razrezan na 7 cm dolge trakove, Tosama d. o. o., Domžale, Slovenija) v območje kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti (slika 3, plošča 6). Bolniku smo naročili, naj si po dveh dneh trak odstrani. Avtologno aplikacijo PVRP smo opravili bolnikom iz skupine PVRP pri prvem in drugem pregledu.

### **Analize krvi in plazme, bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli**

Koncentracijo levkocitov, eritrocitov, hemoglobina, C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP), diferencialno število krvnih celic in hitrost sedimentacije eritrocitov (angl. *erythrocyte sedimentation rate*, ESR) smo določili v vzorcih krvi s standardnimi metodami avtomatske citometrije.

Poleg tega so bili vzorci krvi in PVRP analizirani s pretočno citometrijo (pretočni citometer MACS QUANT™, Miltenyi, Bergisch-Gladbach, Nemčija, in sorodna programska oprema MACSQuantify™), da smo PVRP razvrstili po DeLongu in sod. glede na koncentracije trombocitov v PVRP (18). Delce smo okarakterizirali na podlagi signalov sipanja naprej (angl. *forward scattering*) in stranskega sipanja (angl. *side scattering*) pretočnega citometra. Vrata so bila postavljena v preliminarni raziskavi, kjer je bila identiteta celic v predstavljenih

regijah potrjena z imunskim označevanjem in z analizo skenirne elektronske mikroskopije. S slednjim smo zagotovili tudi dokaze o prisotnosti ZV (16). Pozneje smo donos trombocitov in ZV v PVRP določili z razmerjem (1):

$$\frac{\text{koncentracija trombocitov in ZV v PVRP}}{\text{koncentracija trombocitov in ZV v krvi}}$$

Za analizo sterilnosti smo pripravili PVRP iz krvi prostovoljcev z uporabo zgoraj opisanega protokola priprave od prostovoljcev, starejših od 18 let in brez kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti ter povezanih bolezni in znakov okužbe.

Kemikalije, dodatni materiali in metode, uporabljene v analizi PVRP, so opisane v dopolnilnem gradivu (17).

### **Statistična analiza**

Za statistično analizo smo uporabili Microsoft Excel® za Mac (različice 16.9.0–16.36, Microsoft Corp., Redmond, Washington, ZDA) in Statistični paket za družboslovne vede (angl. *Statistical Package For Social Sciences*, SPSS) (različica 23, IBM Corp., Armonk, New York, ZDA). Vrednost  $p < 0,05$  je veljala za statistično značilno. Dodaten opis statistične analize je na voljo v dopolnilnem gradivu (17).

### **REZULTATI**

Rezultati vmesnih analiz preskušanja so bili delno predstavljeni drugje, končni rezultati pa v članku Vozla in sod. (17).

### **Bolniki**

Diagram poteka raziskave je prikazan na sliki 1 in o njem se je poročalo v skladu z izjavo CONSORT v dopolnilnem gradivu (17). Vključenih in razporejenih je bilo 25 bolnikov ali 27 primerov kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti (dva bolnika z obojestransko prizadetostjo). En bolnik, ki je bil razporejen v skupino PVRP, je zavrnil sodelovanje v raziskavi, dva (tj. po eden



**Tabela 1.** Demografske in klinične značilnosti bolnikov. Čas do začetka zdravljenja – čas od začetka težav zaradi kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti do prvega pregleda v sklopu raziskave, čas od operacije – čas od zadnjega kirurškega zdravljenja kronične boleznine ušesa do prvega pregleda v sklopu raziskave, PVRP – plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich plasma*), n – število bolnikov, M – povprečje (angl. *mean*), SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*), Mdn – mediana, † – t- test za neodvisna vzorca, \* – Fisherjev natančni test, \*\* – U-test Mann-Whitney, COMQ-12 – Vprašalnik za oceno prizadetosti zaradi kroničnega vnetja srednjega ušesa (Chronic Otitis Media Questionnaire 12).

	Testna skupina (n = 11)	Kontrolna skupina (n = 11)	p
<b>Spol (n, %)</b>			
Moški	9 (82 %)	9 (82 %)	1,000
Ženski	2 (18 %)	2 (18 %)	
<b>Starost (leta)</b>			
M±SD	47 ± 18	52 ± 24	0,632 <sup>†</sup>
<b>Pridružene bolezni (n, %)</b>			
Da	6 (55 %)	6 (55 %)	1,000
Ne	5 (45 %)	5 (45 %)	
<b>Redno jemanje zdravil (n, %)</b>			
Da	3 (27 %)	6 (55 %)	0,387*
Ne	8 (73 %)	5 (45 %)	
<b>Alergije (n, %)</b>			
da	5 (45 %)	4 (36 %)	1,000*
ne	6 (55 %)	7 (64 %)	
<b>Koagulopatije (n, %)</b>			
Da	2 (18 %)	1 (9 %)	1,000*
Ne	9 (82 %)	10 (91 %)	
<b>Kajenje (n, %)</b>			
Da	2 (18 %)	5 (45 %)	0,361*
Ne	9 (82 %)	6 (55 %)	
<b>Uživanje alkohola (n, %)</b>			
Da	10 (91 %)	7 (64 %)	0,311*
Ne	1 (9 %)	4 (36 %)	
<b>Čas do začetka zdravljenja (dnevi – leta)</b>			
Mdn	2688 – 7,4	3172 – 8,7	0,116**
<b>Čas od operacije (dnevi – leta)</b>			
Mdn	4644 – 12,7	5224 – 14,3	0,573**
<b>COMQ-12 seštevek točk</b>			
Mdn	33	34	0,977**



iz vsake skupine) pa sta bila izgubljena za nadaljnje spremljanje (angl. *lost to follow-up*). Končna analiza je vključevala 22 bolnikov ali 24 primerov bolezni (tj. dva bolnika z dvostransko prizadetostjo). Koagulopatija pri enem bolniku je bila posledica rednega jemanja acetilsalicilne kisline (tabela 1).

Pri 21 bolnikih (95 %) ali 23 primerih (96 %) se je vnetje pojavilo kot kronično vnetje radikalne mastoidne votline. Pri enem bolniku (5 %) ali enem primeru (4 %) se je vnetje pojavilo v votlini po subtotalni petrozelektomiji, ki je bila izvedena za zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma zunanjega sluhovoda, ki se ni ponovil od leta 2004. Pri enem bolniku (5 %) ali enem primeru bolezni (4 %) v skupini PVRP je bilo vnetje posledica radikalne mastoidektomije zaradi holesteatoma zunanjega sluhovoda. Pri 20 bolnikih (91 %) ali 22 primerih (92 %) (10 primerov iz skupine PVRP in 12

primerov iz kontrolne skupine) je bila opravljena radikalna mastoidektomija zaradi holesteatoma srednjega ušesa (17).

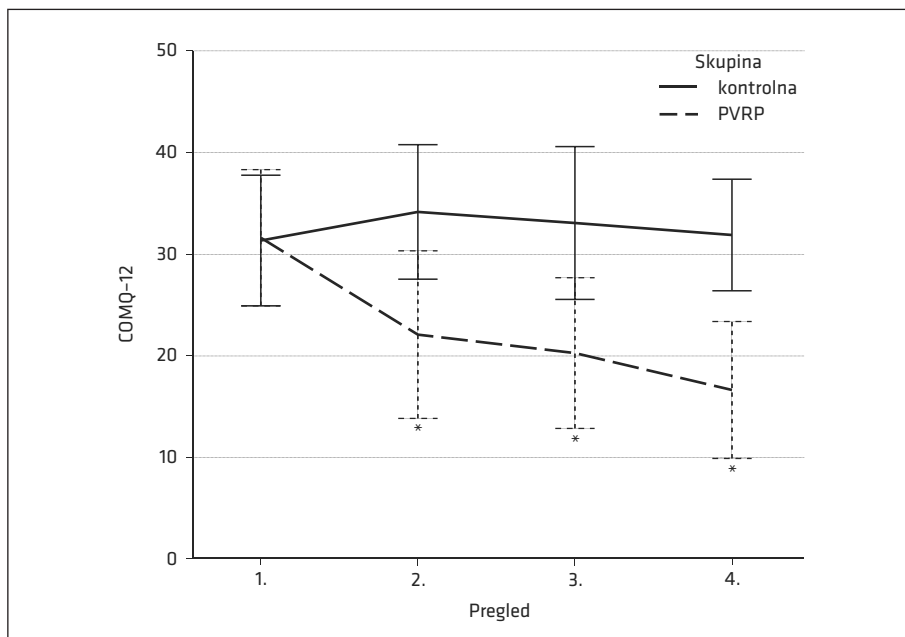
Intervali med pregledi niso pokazali statistično značilne razlike med skupinama (mediana (Mdn) = 28 in  $p > 0,05$  za vsak interval med pregledi) (17).

Krvni laboratorijski izvidi, določeni s standardnimi avtomatskimi citometrijskimi metodami, so bili pri vseh bolnikih normalni. Povprečna koncentracija trombocitov in ZV, izmerjena s pretočno citometrijo v vzorcih krvi skupine PVRP, je bila  $199 \times 10^9/l \pm 62 \times 10^9/l$  (17).

## Izid zdravljenja

### Vprašalnik o kroničnem vnetju srednjega ušesa

Način zdravljenja (tj. standardno konzervativno zdravljenje ali zdravljenje s PVRP) je statistično pomembno učinkoval na vsote COMQ-12 v štirih pregledih glede na



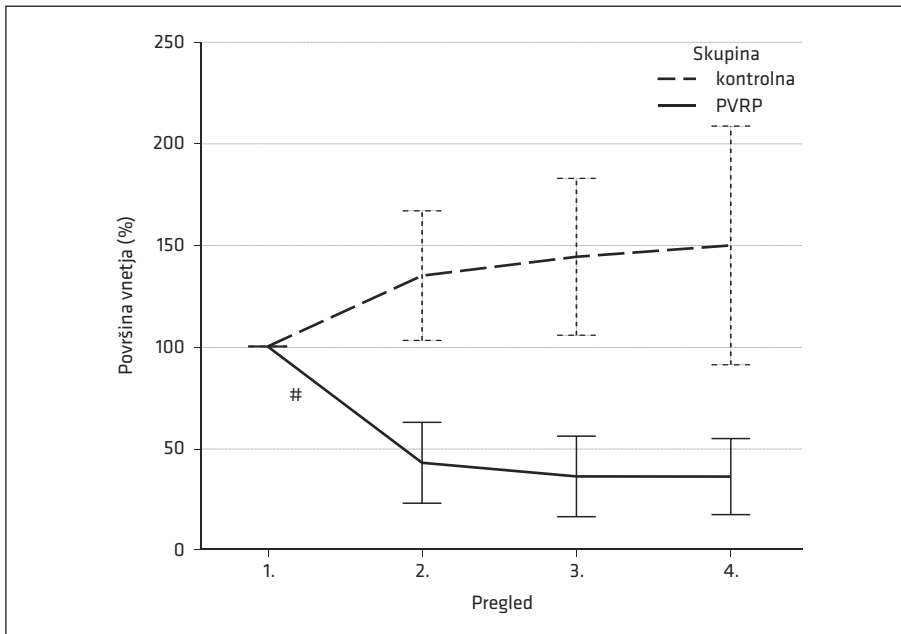
**Slika 4.** Prikaz kakovosti življenja, povezane s kroničnim pooperativnim vnetjem temporalne kosti, merjene s COMQ-12. V 95-% interval zaupanja so vključeni v graf. \* - statistično značilne razlike med skupinama v seštevkih točk pri posameznih pregledih (2., 3. in 4.), PVRP - plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich plasma*), COMQ-12 - vprašalnik za oceno prizadetosti zaradi kroničnega vnetja srednjega ušesa (Chronic Otitis Media Questionnaire 12).

dvosmerno mešano analizo variance (tj. ANOVA) ( $F(3, 60) = 8,755$ ,  $p < 0,0005$ , delni  $\eta^2 = 0,304$ ) (slika 4) (17).

Pri prvem pregledu ni bilo statistično značilne razlike v rezultatih med skupinama ( $F(1, 20) = 0,00$ ,  $p = 0,949$ ), razlika pa je bila statistično značilna pri drugem ( $F(1, 20) = 6,48$ ,  $p = 0,019$ , delni  $\eta^2 = 0,245$ ), tretjem ( $F(1, 20) = 7,30$ ,  $p = 0,014$ , delni  $\eta^2 = 0,267$ ) in četrtem pregledu ( $F(1, 20) = 15,29$ ,  $p = 0,001$ , delni  $\eta^2 = 0,433$ ). Seštevek točk COMQ-12 se je med zdravljenjem statistično značilno znižal v skupini PVRP ( $F(3, 30) = 9,78$ ,  $p < 0,001$ , delni  $\eta^2 = 0,494$ ) in ne v kontrolni skupini ( $F(3, 30) = 1,17$ ,  $p = 0,339$ ). Znižanje seštevka točk COMQ-12 je bilo statistično značilno v skupini PVRP med prvim in tretjim ( $M = 11$  točk,  $SE = 3$  točke,  $p = 0,029$ ) ter med prvim in četrtem pregledom ( $M = 15$  točk,  $SE = 2$  točki,  $p = 0,001$ ), ne pa tudi med drugimi pregledi ( $p > 0,05$ ) (17).

## Površina žarišč kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti

Razlike površin žarišč kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti so bile v skupini PVRP statistično značilno različne med prvim (povprečje (angl. *mean*,  $M$ ) = 100 %, (standardni odklon, angl. *standard deviation*,  $SD$ ) = 0 %), drugim ( $M = 43$  %,  $SD = 30$  %), tretjim ( $M = 36$  %,  $SD = 30$  %) in četrtem pregledom ( $M = 36$  %,  $SD = 28$  %) glede na enosmerno ANOVA s ponavljajočimi se meritvami ( $F(3, 30) = 28,59$ ,  $p < 0,0005$ , delni  $\omega^2 = 0,650$ ) (slika 5) (17). Glede na analizo post-hoc z Bonferronijevim popravkom je bilo zmanjšanje statistično značilno med prvim in drugim pregledom ( $M = 57$  %, 95 % interval zaupanja (IZ) (28, 87),  $p < 0,0005$ ), med drugimi pregledi pa ne ( $p > 0,05$ ). Med pregledi v kontrolni skupini po enosmerni ANOVA s ponavljajočimi se meritvami, popravljeni zaradi kršitve



**Slika 5.** Prikaz površine žarišča kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti izmerjene otomikroskopsko. V 95 % interval zaupanja so vključeni v graf. # - statistično značilna razlika med prvim in drugim pregledom v skupini PVRP. PVRP - plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich plasma*).

sferičnosti, niso bile zaznane statistično značilne razlike (popravek z  $\epsilon = 0,611$ ,  $F(1,834, 22,010) = 2,079$ ,  $p = 0,152$ ).

## Spremljanje

Pri četrtem pregledu je bilo 82 % (tj. devet bolnikov) iz skupine PVRP in 27 % (tj. trije bolniki) iz kontrolne skupine brez simptomov kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti; zato je bil za te bolnike izmerjen čas brez simptomov (slika 6, dopolnilno gradivo). Zbiranje podatkov je bilo prekinjeno 22. februarja 2021 za bolnike, ki so bili ta dan brez simptomov. Mediana trajanja obdobja brez simptomov je znašala 9,2 meseca (95 % IZ (7,4; 11,9)) v skupini s PVRP. Glede na Kaplan-Meierjevo analizo je skupno 49 % bolnikov v skupini PVRP ostalo brez simptomov 12,7 meseca po četrtem pregledu. Približno 89 % teh bolnikov je ostalo brez simptomov do 3,9 meseca, 78 % do 5,1 meseca in 65 % do 7,8 meseca (17).

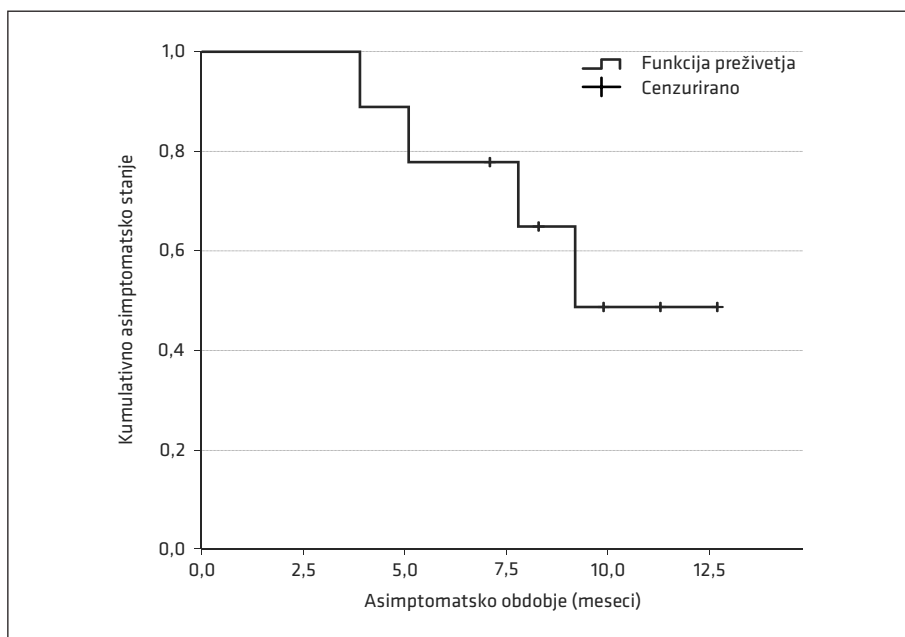
## Neželeni stranski učinki plazme, bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli

Neželenih stranskih učinkov, povezanih s PVRP, nismo odkrili.

## Priprava plazme, bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli

Priprava PVRP je v povprečju trajala 80 minut (SD = 26 min). Povprečni volumen PVRP za eno aplikacijo (tj. dve enoti PVRP) je bil 2,1 ml (SD = 0,7 ml), kar je dovolj, da se ušesni trakec vsakič v celoti namoči. Povprečna koncentracija trombocitov in ZV v PVRP je bila  $504 \times 10^9/l$  (SD =  $190 \times 10^9/l$ ). Povprečni donos trombocitov in ZV v PVRP (enačba 1) je bil 276 % (SD = 157 %) (17).

Vrstična elektronska mikroskopija vzorcev PVRP je pokazala veliko trombocitov, kot je prikazano na sliki 7. V PVRP nismo zaznali mirujočih diskov podobnih trombocitov.



**Slika 6.** Prikaz trajanja obdobja brez simptomov s Kaplan-Meierjevo krivuljo. Analiza temelji na podatkih devetih od enajstih (82 %) bolnikov, zdravljenih s PVRP, ki so bili po četrtem pregledu preskušanja brez simptomov. Kumulativno je 49 % bolnikov iz skupine PVRP ostalo brez simptomov 12,7 meseca po četrtem pregledu. PVRP – plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich plasma*).

Namesto tega smo opazili trombocite različnih velikosti in oblik nekateri so imeli cevaste izrastke. Razdrobljeni ali deformirani trombociti, ki so izgubili precejšen del svoje membrane, se štejejo za ZV (slika 7), saj ni ostre meje med trombociti in ZV (16).

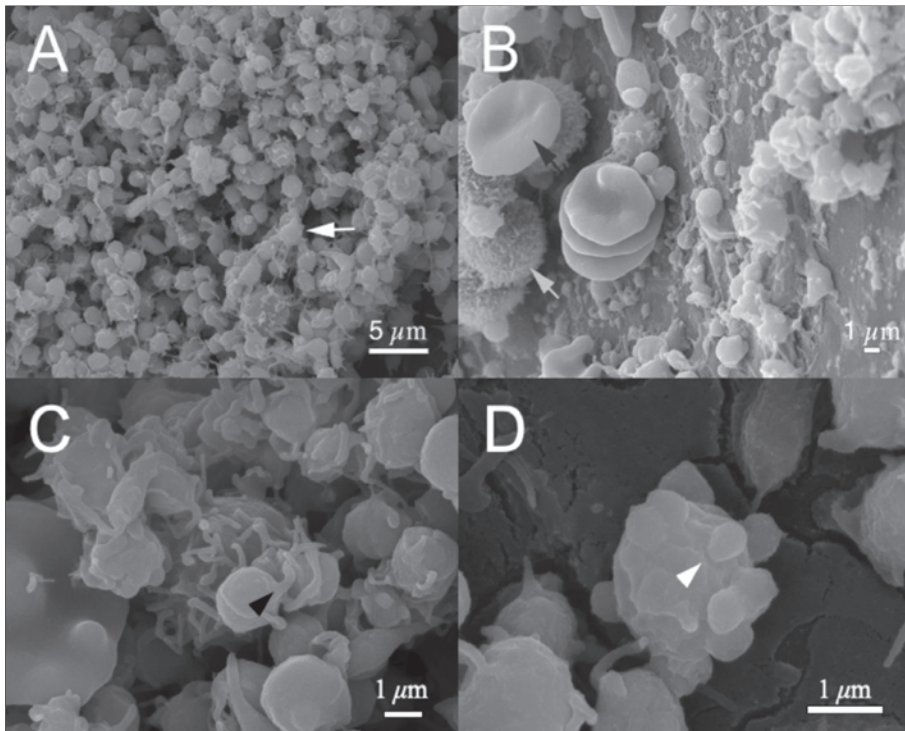
Analiza sterilnosti protokola za pripravo PVRP, pripravljene od osmih prostovoljcev iz PVRP, je v vseh vzorcih pokazala odsotnost rasti bakterij ali gliv.

## RAZPRAVA

Ta randomizirana kontrolirana klinična raziskava primerja učinkovitost avtologne sterilne PVRP in standardnih konzervativnih metod pri zdravljenju kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti. Avtologna

PVRP ugodno učinkuje, če jo nanese dvakrat v mesečnem intervalu prek ušesnega traku glede na rezultate ocene kakovosti življenja, povezane s kroničnim vnetjem srednjega ušesa (slika 4), in meritve površine žarišč vnetja (slika 5).

Zdravljenje s PVRP je pomembneje izboljšalo kakovost življenja kot zdravljenje s standardnimi konzervativnimi metodami (slika 4). Poleg tega so se površine žarišč vnetja statistično značilno zmanjšale v štirih mesecih v skupini PVRP, ne pa tudi v kontrolni skupini (slika 5). Ta raziskava lahko kaže na dolgoročne učinke zdravljenja kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti, ki temelji na PVRP, glede na odsotnost simptomov pri večini bolnikov



**Slika 7.** Vrstična elektronska mikroskopija PVRP. Fotografija (A) prikazuje veliko trombocitov in ZV. Bela puščica na fotografiji (A) prikazuje levkocite, bela puščica na fotografiji (B) prikazuje brsteč trombocit, ki tvori cevast izrastek, trikotniki na fotografijah (C, D) prikazujejo ZV. Fotografija (D) prikazuje trombocite in ZV, ki so kroglasti fragmenti velikosti 300-1000 nm, ki nastanejo s tem, da aktivirani trombociti izgubijo cevaste izrastke. PVRP – plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extra-cellular vesicle-rich plasma*), ZV – zunajcelični vezikli.

več mesecev po zadnjem (tj. četrtem) pregledu režima zdravljenja (slika 6). To ustreza dolgotrajnim učinkom pripravkov, bogatih s trombociti, ki so jih opisali Altamura in sodelavci (19). V tej raziskavi nismo odkrili nobenih neželenih učinkov, povezanih s PVRP, kar je skladno z ugotovitvami o nizki stopnji neželenih stranskih učinkov v metaanalizi Wanga in sodelavcev (20). Zato je uporaba PVRP vama za zdravljenje kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti.

Dopustni odvzeti volumen krvi (tj. 18 ml) in čas, potreben za pripravo PVRP (tj. 80 min ± 26 min), ponujata možnost zdravljenja s PVRP na ambulantni ali bolnišnični osnovi drugih otorinolaringoloških bolezni. Za optimizacijo donosa trombocitov in zmanjšanje odvzetega volumna krvi, torej največji izkoristek krvi, bi v prihodnje lahko upoštevali novejša teoretične matematične modele raziskovalne skupine, ki temeljijo na hitrosti sedimentacije eritrocitov pri določitvi trajanja centrifugiranja (21). Ti modeli so bili do pred kratkim klinično uveljavljeni v raziskavi uporabe PVRP pri zdravljenju osteoradionekroze lateralne lobanjske baze, rekonstrukciji kronične perforacije bobniča in zapori likvorske fistule po transnazalni transsularni endoskopski resekciji adenoma hipofize (22).

Ker obstajata heterogenost in samo 10 % ponovljivost protokolov za pripravo PVRP, je bila prepoznana nuja po natančnem opisu PVRP in protokola priprave (23). Temeljito opisan protokol priprave sterilnega PVRP, uporabljen v tej raziskavi, je prinesel zmerne koncentracije trombocitov, ki so bile opredeljene za ugodne pri regeneraciji PVRP, kot so preučevali DeLong in sodelavci (23). V nedavni raziskavi uporabe personaliziranega protokola priprave PVRP so navodila za pripravo PVRP za različne indikacije opisana še natančneje (22).

Na podlagi rezultatov zdravljenja kroničnega pooperativnega vnetja temporalne

kosti in identifikacije ZV v PVRP (slika 7) se domneva, da ZV skupaj s trombociti pozitivno vplivajo na regenerativne lastnosti PVRP (17, 24). Poročali smo že, da imajo ZV, ki izvirajo iz trombocitov, pomembno vlogo pri regeneraciji tkiva, hemostazi in imunskem odzivu (13). Te vloge bi lahko posredoval dvojni mehanizem: ZV imajo večje razmerje med površino in prostornino kot trombociti in zagotavljajo razširjeno katalitično območje za biološko pomembne reakcije. S posredovanjem interakcij med celicami prenašajo ZV signalne molekule za fenotipsko transformacijo in delujejo kot celični mehanizem, da se znebijo neželenih sestavin (25). Poleg tega ZV, ki izvirajo iz trombocitov, vsebujejo glavne rastne dejavnike iz trombocitov in so še posebej bogati s transformirajočim rastnim dejavnikom  $\beta$  (angl. *transforming growth factor*  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), bazičnim fibroblastnim rastnim dejavnikom (angl. *basic fibroblast growth factor*, bFGF), trombocitnim rastnim dejavnikom (angl. *platelet-derived growth factor*, PDGF) in žilnim endotelijemskim rastnim dejavnikom (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) (13). Regenerativne vloge trombocitnih ZV, pridobljenih iz PVRP, so bile potrjene v nedavni *in vitro* raziskavi, ki so jo opravili Otahal in sodelavci, v kateri so ugotovili indukcijo hondrogene genske ekspresije v hondrocitih in preprečevanje sproščanja provnetnih citokinov (26). Ta raziskava utemeljuje regulativne vloge ZV pri vnetju in presnovi zunajceličnega matriksa hrustanca (26). Zgoraj navedene lastnosti ZV bi lahko pojasnile regenerativno, hemostatsko in imunološko vlogo PVRP pri zdravljenju kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti. Te vloge bi lahko regulirali z izbiro ustreznega postopka aktivacije PVRP (tj. eksogenega ali endogenega) in uporabo nedavno objavljenega optimiziranega protokola priprave PVRP raziskovalne skupine (21, 22), saj je tvorba ZV odvisna od izločanja trombocitov *in vivo* ali *ex vivo* (13).

Med skupinami ni bilo razlik v izhodiščnih demografskih, kliničnih značilnostih in rezultatih COMQ-12, kar potrjuje randomizacijo. Kolikor nam je znano, ni literature, ki bi poročala o točkovanju COMQ-12 za oceno kakovosti življenja, povezane s kroničnim pooperativnim vnetjem temporalne kosti. Poleg tega je povprečna ocena COMQ-12 bolnikov s to boleznijo ( $Mdn = 34$ ) podobna rezultatu neholesteatomskega kroničnega vnetja srednjega ušesa ( $M = 33$ ), kot so poročali Demir in sodelavci (6). Zato ta raziskava potrjuje pomembno socialno-ekonomsko in zdravstveno breme kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti (predvsem kronično vnetje radikalne mastoidne votline), ki je primerljivo s kroničnim vnetjem srednjega ušesa (3). To breme, skupaj z dolgotrajno zavezavnostjo otorinolaringologa bolniku in izčrpanostjo standardnih konzervativnih metod zdravljenja, potrjuje mediani čas do zdravljenja (tj. 8,1 leta) v naši raziskavi in o tem so že poročali Dornhoffer in sodelavci (4). Analiza opravljenih posegov pri naših bolnikih je potrdila izčrpanost kirurških metod zdravljenja. Bolj radikalni kirurški posegi (tj. subtotalna petrozektomija) bi povzročili izgubo uporabnega sluha in ne bi nujno ozdravili kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti (27). Poleg tega sta odstotek radikalne mastoidektomije, opravljene za zdravljenje holesteatoma (92%), in prevlada moških bolnikov (82%) skladna z raziskavo Khalila in Windle-Taylorja (3).

Rezultati dejavnikov tveganja za bolnika (tj. komorbidnosti, redno uživanje zdravil, škodljive navade) so edinstveni, saj teh podatkov, kolikor nam je znano, za zdaj ni. Vendar pa glede na analizo dejavnikov tveganja ni očitne predispozicije za kronično pooperativno vnetje temporalne kosti. Dva bolnika s koagulopatijami (tj. redno uživanje acetilsalicilne kisline) sta bila učinkovito zdravljena s PVRP. To lahko dopolnjuje rezultate raziskave Smitha in sod., ki poročata, da acetilsalicilna kislina ne zmanjša

sproščanja PDGF, ki ima bistveno regenerativno vlogo PVRP (28).

Zaradi neslepe dodelitve zdravljenja bi lahko izid zdravljenja, izmerjen s COMQ-12, predstavljal pristranskost v raziskavi. Vendar pa je to primarno merilo izida zdravljenja, specifično za bolezen, o katerem poročajo bolniki in ne zdravnik, verjetno najprimernejše orodje za oceno kakovosti življenja. Kolikor nam je znano, COMQ-12 še ni bil uporabljen za merjenje izida zdravljenja kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti. Poleg tega smo, kolikor nam je znano, prvi poročali o uporabi PVRP pri zdravljenju te bolezni. Poleg tega naša raziskava temelji na razmeroma majhnem vzorcu, zbranim v eni sami ustanovi. Kronično pooperativno vnetje temporalne kosti je redko, saj prizadene približno 1,5 % bolnikov z radikalno mastoidno votlino (2) ali 0,8 % po operaciji holesteatoma (29). Poleg tega je tveganje razvoja terapevtsko odporne oblike tega vnetja še manjše. Potrebne bi bile multicentrične raziskave, da bi premagali omejitve majhnosti vzorca.

Avtologna PVRP pomeni novo dodatno in uspešno zdravljenje kroničnega vnetja radikalne mastoidne votline, kadar so izčrpane kirurške in standardne konzervativne metode zdravljenja. Ta bolezen je vrsta kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti in je podobna kroničnemu vnetju srednjega ušesa brez holesteatoma po svojem vplivu na kakovost življenja, povezano z zdravjem, v skladu s COMQ-12.

Ta raziskava prispeva k nadaljnjemu raziskovanju uporabe PVRP za zdravljenje naglušnosti, paralize obraznega živca in regeneracije živcev, za zdravljenje disfonije, disfagije, anozmije, kritje mehkotivnih vrzeli, pri laringotrahealni rekonstrukciji ali rekonstrukciji lobanjske baze (30–41). Poleg tega se lahko sterilna PVRP aplicira na sterilna področja človeškega telesa. Ker se domneva, da trombociti in ZV posredujejo glavne funkcije PVRP, bi lahko izolate ZV

iz PVRP ali različnih telesnih tekočin v prihodnosti uporabljali za zdravljenje in diagnostiko različnih bolezni v otorinolaringologiji (13).

## ZAHVALE

Sodelavcem in osebju Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana ter Laboratorijev za klinično biofiziko Medicinske fakultete in Zdravstvene fakultete Univerze v Ljubljani. Zahvaljujemo se vsem prostovoljcem za darovanje krvi.

## NAVZKRIŽJA INTERESOV

Ni navzkrižij interesov.

## FINANCIRANJE

To raziskavo sta podprli Evropska komisija (Ves4us) in Agencija za raziskovanje Republike Slovenije (P3-0388, J3-3066, L3-2621, J2-8166 in J2-8169).

## SOGLASJE KOMISIJE ZA MEDICINSKO ETIKO

Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije je odobrila raziskavo (št. 0120146/2019/5)

---

## LITERATURA

1. Gluth MB, Tan BYB, Santa Maria PL, et al. Unique microbiology of chronically unstable canal wall down tympanomastoid cavities: Considerations for surgical revision. *J Laryngol Otol.* 2013;127 (5): 458–62.
2. Pareschi R, Lepera D, Nucci R. Canal wall down approach for tympano-mastoid cholesteatoma: Long-term results and prognostic factors. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019; 39 (2): 122–9.
3. Khalil HS, Windle-Taylor PC. Canal wall down mastoidectomy: A long term commitment to the outpatients? *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2003; 3 (1): 1.
4. Dornhoffer JL, Smith J, Richter G, et al. Impact on Quality of Life After Mastoid Obliteration. *Laryngoscope.* 2008; 118 (8): 1427–32.
5. Phillips JS, Haggard M, Yung M. A new health-related quality of life measure for active chronic otitis media (COMQ-12): Development and initial validation. *Otol Neurotol.* 2014; 35 (3): 454–8.
6. Demir B, Sahin A, Binnetoglu A, et al. The utilization of chronic Otitis Media Questionnaire-12 in chronic otitis media with or without cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (11): 3037–43.
7. Henatsch D, Wesseling F, Briedé JJ, et al. Treatment of chronically infected open mastoid cavities with medical honey: A randomized controlled trial. *Otol Neurotol.* 2015; 36 (5): 782–7.
8. Askar SM, Saber IM, Omar M. Mastoid reconstruction with platelet-rich plasma and bone pate after canal wall down mastoidectomy: A preliminary report. *Ear Nose Throat J.* 2019; 100 (7): 485–489
9. Khafagy YW, Abd Elfattah AM, Moneir W, et al. Leukocyte- and platelet-rich fibrin: A new graft material in endoscopic repair of spontaneous CSF leaks. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275 (9): 2245–52.
10. Tutar B, Ekincioglu E, Karaketir S, et al. The impact of platelet-rich fibrin (PRF) on olfactory function and pain after septoplasty operations. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (4): 1115–20.
11. Gökçe Küçük S, Özdaş T. The impact of platelet-rich plasma therapy on short-term postoperative outcomes of pediatric tonsillectomy patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 276 (2): 489–95.
12. Eid AM, Ebada HA, El-Fattah AMA, et al. Platelet-rich fibrin: An autologous biomaterial for healing assistance of pharyngeal repair in total laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021. 278: 463–70.



13. Vozel D, Božič D, Jeran M, et al. Treatment with platelet- and extracellular vesicle-rich plasma in otorhinolaryngology. A review and future perspectives. In: *Advances in biomembranes and lipid self-assembly* [internet]. Academic Press. 2020 [citirano 2022 Jan 15]. Dosegljivona: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451963420300224>
14. Sluga M, Battelino S, Vozel D. Prospects of extracellular vesicles in otorhinolaryngology, head and neck surgery. *J Nanotheranostics*. 2021; 2 (4): 208–23.
15. Šuštar V, Bedina-Zavec A, Štukelj R, et al. Nanoparticles isolated from blood: A reflection of vesiculability of blood cells during the isolation process. *Int J Nanomedicine*. 2011; 6: 2737–48.
16. Tao SC, Guo SC, Zhang CQ. Platelet-derived extracellular vesicles: An emerging therapeutic approach. *Int J Biol Sci*. Jul 2017; 13 (7): 828–34.
17. Vozel D, Božič D, Jeran M, et al. Autologous platelet- and extracellular vesicle-rich plasma is an effective treatment modality for chronic postoperative temporal bone cavity inflammation: Randomized controlled clinical trial. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021; 7: 677541.
18. Vozel D, Steiner N, Božanič Urbančič N, et al. Slovenian cross-cultural adaptation and validation of health related quality of life measures for chronic otitis media (COMQ-12), vertigo (DHI, NVI) and tinnitus (THI). *Zdr Varst*. 2020; 59 (3): 120–7.
19. Altamura SA, Di Martino A, Andriolo L, et al. Platelet-rich plasma for sport-active patients with knee osteoarthritis: Limited return to sport. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 8243865.
20. Wang C, Xu M, Guo W, et al. Clinical efficacy and safety of platelet-rich plasma in arthroscopic full-thickness rotator cuff repair: A meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019; 14 (7): e0220392.
21. Božič D, Vozel D, Hočevar M, et al. Enrichment of plasma in platelets and extracellular vesicles by the counterflow to erythrocyte settling. *Platelets*. 2022; 33 (4): 592–602.
22. Steiner N, Vozel D, Urbančič J, et al. Clinical implementation of platelet- and extracellular vesicle-rich product preparation protocols. *Tissue Eng Part A*. 2022; 10: 1089.
23. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: The paw classification system. *Arthroscopy*. 2012; 28 (7): 998–1009.
24. Guo SC, Tao SC, Yin WJ, et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model. *Theranostics*. 2017; 7 (1): 81–96.
25. Ogorevc E, Hudoklin S, Veranič P, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of membranous components from the highly malignant T24 urinary carcinoma cell line to the non-malignant RT4 urinary papilloma cell line. *Protoplasma*. 2014; 251 (3): 699–702.
26. Otahal A, Kramer K, Kuten-Pella O, et al. Characterization and chondroprotective effects of extracellular vesicles from plasma- and serum-based autologous blood-derived products for osteoarthritis therapy. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020; 8: 1114.
27. Yung M. The use of temporoparietal fascial flap to eliminate wound breakdown in subtotal petrosectomy for chronic discharging ears. *Otol Neurotol*. 2016; 37 (3): 248–51.
28. Smith CW, Binford RS, Holt DW, et al. Quality assessment of platelet rich plasma during anti-platelet therapy. *Perfusion*. 2007; 22 (1): 41–50.
29. Wilkie MD, Chudek D, Webb CJ, et al. Canal wall down mastoidectomy with obliteration versus canal wall up mastoidectomy in primary cholesteatoma surgery. *J Laryngol Otol*. 2019; 133 (12): 1074–8.
30. Stolle M, Schulze J, Roemer A, et al. Human plasma rich in growth factors improves survival and neurite outgrowth of spiral ganglion neurons in vitro. *Tissue Eng Part A*. 2018; 24 (5–6): 493–501.
31. Sánchez M, Garate A, Bilbao AM, et al. Platelet-rich plasma for injured peripheral nerves: Biological repair process and clinical application guidelines. In: Ambrosi PB, ed. *Demystifying polyneuropathy – Recent advances and new directions* [Internet]. London: IntechOpen; 2018 [cited 2022 Jul 30]. Dosegljivona: <https://www.intechopen.com/chapters/63566>
32. Wang S, Liu X, Wang Y. Evaluation of platelet-rich plasma therapy for peripheral nerve regeneration: A critical review of literature. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022; 1; 10: 808248
33. Cobden SB, Öztürk K, Duman S, et al. Treatment of acute vocal fold injury with platelet-rich plasma. *J Voice*. 2016; 30 (6): 731–5.
34. Özgürsoy SK, Tunçkaşık F, Tunçkaşık ME, et al. Histopathologic evaluation of hyaluronic acid and plasma-rich platelet injection into rabbit vocal cords: An experimental study. *Turk Arch Otorhinolar*. 2018; 56 (1): 30–5.
35. Vidovic A, Dellling U. Aryepiglottic fold augmentation as treatment for late-onset dysphagia following surgical treatment of recurrent laryngeal neuropathy. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere*. 2017; 45 (4): 219–25.



36. Yasak AG, Yigit O, Araz Server E, et al. The effectiveness of platelet-rich plasma in an anosmia-induced mice model. *Laryngoscope*. 2018; 128 (5): 157–62.
37. Eryilmaz A, Demirci B, Gunel C, et al. Can tissue adhesives and platelet-rich plasma prevent pharyngocutaneous fistula formation? *Auris Nasus Larynx*. 2016; 43 (1): 62–7.
38. Tambella AM, Attili AR, Dupré G, et al. Platelet-rich plasma to treat experimentally-induced skin wounds in animals: A systematic review and meta-analysis. *Plos one*. 2018; 13 (1): e0191093.
39. Sahin Onder S, Sahin Yilmaz A, Erkmen B, et al. Platelet-rich plasma for laryngotracheal reconstruction: An experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277 (11): 3103–9.
40. Vozel D, Battelino S. Preparation of platelet- and extracellular vesicle-rich gel and its role in the management of cerebrospinal fluid leak in anterior and lateral skull-base surgery [internet]. In: Kralj-Iglič V, eds. *Sokratska predavanja. Zbornik recenziranih prispevkov; 2020* [citirano 2022 Jun 1] Dosegljivo na: [http://www2.zf.unilj.si/images/stories/datoteke/Zalozba/Sokratska\\_2019.pdf](http://www2.zf.unilj.si/images/stories/datoteke/Zalozba/Sokratska_2019.pdf)
41. Rasmussen J, Ruggeri C, Ciralo C, et al. Application of fibrin rich in leukocytes and platelets in the reconstruction of endoscopic approaches to the skull base. *World Neurosurgery*. 2018; 118: 32–41.



Domen Vozel<sup>1</sup>, Peter Pukl<sup>2</sup>, Aleš Grošelj<sup>3</sup>, Aleksandar Aničin<sup>4</sup>, Primož Strojan<sup>5</sup>, Saba Battelino<sup>6</sup>

## Rak lateralne lobanjske baze: retrospektivna analiza devetih let izkušenj kirurškega zdravljenja

### *Lateral Skull Base Cancer: a Retrospective Analysis of Nine Years of Surgical Treatment Experience*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mikrokirurgija, parotidno področje, temporalna kost, prosti režnji, klasifikacija novotvorb, uho

IZHODIŠČA. Rak lateralne lobanjske baze (RLLB) je redka bolezen z zelo slabo prognozo, ki najpogosteje zajema temporalno kost. Napredek kirurških in nekirurških načinov zdravljenja omogoča izboljšanje preživetja pri tej bolezni. METODE. Retrospektivna analiza bolnikov z RLLB, zdravljenih kirurško s kurativnim namenom med letoma 2011 in 2019 na Onkološkem inštitutu Ljubljana in/ali na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana. REZULTATI. Sedemnajst (10 %) bolnikov z RLLB je bilo zdravljenih kirurško s kurativnim namenom: pri dvanajstih (71 %) je bil tumor lokoregionalno razširjen (stadij III in IV po Pittsburški klasifikaciji) in pri petih (29 %) lokalno razširjen (stadij I in II). Pri lokoregionalno razširjenem RLLB je bila lateralna resekcija temporalne kosti izvedena pri devetih (75 %), delna parotidektomija pri šestih (50 %), totalna parotidektomija pri enem (8,3 %), ipsilateralna selektivna disekcija vratu pri osmih (66,7 %) in ipsilateralna prilagojena radikalna disekcija vratu pri enem bolniku (8,3 %). Tkivna vrzel je bila rekonstruirana s prostim sprednje-stranskim stegenkim režnjem, prostim radialnim podlahtnim režnjem ali vezanim mišično-kožnim režnjem velike prsne mišice pri dveh bolnikih (17 %) za vsak reženj. Povprečno skupno preživetje je znašalo 3,1 leta (standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD) = 2,5), stopnja preživetja brez raka pa 100 %.

<sup>1</sup> Asist. dr. Domen Vozel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Peter Pukl, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Doc. dr. Aleš Grošelj, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Doc. dr. Aleksandar Aničin, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup> Prof. dr. Primož Strojan, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>6</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Ob prekinitvi zbiranja podatkov je bilo živih 83 % vseh bolnikov in 100 % bolnikov po rekonstrukciji z režnjem. RAZPRAVA. Pravilna izbira bolnikov in multidisciplinarni tim sta ključna za izboljšano preživetje bolnikov z lokoregionalno razširjenim RLLB. Ugoden lokalni nadzor se lahko doseže z obsežno resekcijo, ki ji sledi rekonstrukcija s prostim ali vezanim regionalnim režnjem. Posledično RLLB ni več bolezen z zelo slabo prognozo.

## ABSTRACT

KEY WORDS: microsurgery, temporal bone, parotid region, free tissue flaps, neoplasm staging, ear

BACKGROUND. Lateral skull base cancer (LSBC) is known as a rare disease with a very poor prognosis, most commonly involving the temporal bone. Advances in surgical and non-surgical treatments have made it possible to improve survival in this disease. METHODS. Retrospective analysis of patients with LSBC treated surgically with curative intent between 2011 and 2019 at the Institute of Oncology and/or at the Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery Ljubljana. RESULTS. Seventeen (10%) patients with LSBC were treated surgically with curative intent: in twelve (71%) the tumor was locoregionally advanced (stage III and IV according to the Pittsburgh classification) and in five (29%) locally advanced (stage I and II). In locoregionally advanced LSBC, lateral temporal bone resection was performed in nine (75%), partial parotidectomy in six (50%), total parotidectomy in one (8.3%), ipsilateral selective neck dissection in eight (66.7%), and ipsilateral modified radical neck dissection in one patient (8.3%). The tissue gap was reconstructed with an anterior-lateral thigh free flap, a radial forearm free flap, or a *pectoralis major* muscle flap in two patients (17%) for each flap. The mean overall survival was 3.1 years (standard deviation = 2.5) and the cancer-free survival rate was 100%. 83% of all patients and 100% of patients after flap reconstruction were alive after data collection was concluded. DISCUSSION. Proper patient selection and a multidisciplinary team are key to the improved survival of patients with locoregionally advanced LSBC. Favorable local control can be achieved by extensive resection followed by free or pedicled regional flap reconstruction. As a result, LSBC is no longer a disease with a very poor prognosis.

## UVOD

Lateralna lobanjska baza je anatomsko področje, ki se nahaja na dnu lobanje in lateralno od navidezne linije, ki povezuje medialno ploščo pterigoidnega odrastka in okcipitalni kondil. Sestavljajo jo temporalna kost, infratemporalna kotanja in parafaringealni prostor. Lateralna lobanjska baza je kompleksna anatomsko regija, v kateri se lahko srečamo z različnimi patološkimi spremembami (prirojene, vnetne, travmatske, žilne lezije ter benigne in maligne novotvorbe) (1). Rak lateralne lobanjske

baze (RLLB), ki v glavnem zajema temporalno kost, je redka patologija z ocenjeno letno incidenco približno 0,8–6/1.000.000 prebivalcev (2, 3). Predstavlja približno 0,2 % raka glave in vratu. Na lateralni lobanjski bazi se lahko pojavijo tudi sistemske metastaze, ki so manj pogoste kot primarni tumorji in najpogosteje izvirajo iz raka pljuč, dojke in ledvice (4).

Možni dejavniki tveganja za razvoj RLLB so predhodna radioterapija lobanjske baze (npr. zaradi raka nosnega dela žrela), kronično vnetje srednjega ušesa, okužba

s humanim papiloma virusom in klorirana razkužila, a trdnih znanstvenih dokazov do sedaj ni (3, 5). RLLB lahko nastane *de novo* ali je posledica maligne transformacije že obstoječih benignih tumorjev, kot je na primer hondrom v hondrosarkom (6).

Kljub napredku kirurških in nekirurških načinov zdravljenja je za RLLB značilna slaba prognoza, saj povprečno celokupno preživetje ne presega pet let (7).

### **Klasifikacija raka lateralne lobanjske baze**

RLLB lahko glede na anatomsko mesto razvrstimo v pet kategorij (prilagoditev razvrstitve Homerja in sodelavcev iz leta 2016) (4):

- napredovali kožni rak zunanjskega ušesa (vključno s kožo uhlja, konhe ali periaurikularne kože),
- napredovali rak parotidne žleze slinavke,
- rak infratemporalne kotanje in temporomandibularnega sklepa,
- primarni rak zunanjskega sluhovoda in
- primarni rak srednjega ušesa.

Pogostost histoloških tipov raka je odvisna od kategorije RLLB (4). Ne glede na lokacijo je najpogostejši histološki tip ploščatocelični karcinom, ki predstavlja več kot 40 % vseh primarnih RLLB, sledi bazalnocelični karcinom v 10 %, adenoidni cistični karcinom v 8–10 % in maligni melanom v manj kot 5 % (8).

### **Klinična slika raka lateralne lobanjske baze**

Klinična slika RLLB lahko posnema kronične vnetne bolezni, kot so kronično vnetje srednjega ušesa, kronično vnetje zunanjskega sluhovoda, nekrotizirajoče vnetje zunanjskega sluhovoda ali vaskulitis (npr. granulomatoza s poliangiitisom). Krvavkast izcedek iz sluhovoda, naglušnost, krvavitev, kronično otalgijo, otekanje obraza, paraliza obraza in zatrdlino je treba pripisati RLLB, dokler ne dokažemo drugače. S histopatološkim pregledom je treba razjasniti

vsako granulacijsko tkivo, nezaceljeno razjedo ali erozijo. V primeru progresivne bolečine v predelu temporomandibularnega sklepa, trizmusa, bolečine obraza in polnosti ali subtilne tvorbe neposredno nad ličnim lokom, je treba postaviti sum na rak infratemporalne kotanje (4).

### **Diagnosticiranje raka lateralne lobanjske baze**

Poleg kliničnega pregleda diagnosticiranje RLLB večinoma obsega (4):

- citopatološke in/ali histopatološke preiskave sumljive spremembe,
- računalniško tomografijo visoke ločljivosti (angl. *high-resolution computed tomography*, HRCT) in MRI lobanjske baze in sosednjih struktur (tj. parotidna regija, vrat),
- CT ali UZ vratu
- preiskave za določitev systemskega razsoja raka – npr. CT/UZ trebuha, CT/RTG, PET-CT.

Diagnostiki RLLB sledi določitev stadija raka po TNM-klasifikaciji. Primarni tumor (T), metastaze v regionalnih bezgavkah (angl. *node*, N) in oddaljene metastaze (M) lahko ocenimo, upoštevajoč že znano TNM-klasifikacijo za kožni karcinom glave in vratu, karcinom velikih žlez slinavk, maligni melanom kože, maligne tumorje kosti in mehkih tkiv (9).

Primarni rak zunanjskega sluhovoda in primarni rak srednjega ušesa si zaslužita poseben poudarek pri določanju TNM-ocene, saj sistemi določanja Ameriškega skupnega odbora za rak (American Joint Committee on Cancer, AJCC) in Unije za mednarodni nadzor nad rakom (Union for International Cancer Control, UICC) ne vključujejo teh vrst raka. Primarni rak zunanjskega sluhovoda je treba razvrstiti s prilagojeno Pittsburško klasifikacijo (prikazana v tabeli 1), ki ima najvišjo prognostično natančnost (10). To klasifikacijo je treba uporabiti tudi pri določanju stadija (11). Primarni rak srednjega

ušesa se razvršča s številnimi klasifikacijami, vključno s prilagojeno Pittsburško klasifikacijo (12–14).

## Zdravljenje raka lateralne lobanjske baze

Po postavitvi diagnoze se bolnika predstavi multidisciplinarnemu konziliju za tumorje (tj. otorinolaringološko-onkološki konzilij), kjer se določi način in cilje zdravljenja (4). V našem terciarnem referenčnem centru v odboru običajno sodelujejo otorinolaringolog, subspecializiran za kirurgijo lobanjske baze, otorinolaringolog, subspecializiran za kirurgijo glave in vratu ter mikrovaskularno rekonstrukcijo, onkolog radioterapevt in internistični onkolog.

Najboljša prognoza RLLB je dosežena z radikalnim kirurškim zdravljenjem, ki je odvisno od obsega tumorja in prisotnosti metastaz v regionalnih bezgavkah (8). Poseg lahko obsega na primer široko lokalno ekscizijo tumorja, resekcijo temporalne kosti (lateralna, subtotalna ali totalna), parotidektomijo (suprafacialno ali totalno), disekcijo vratu (selektivno, prilagojeno radikalno, radikalno) in resekcijo temporomandibularnega sklepa. Kadar histopatološka preiskava reseciranih tkiv kaže na povečano tveganje za lokalno/regionalno ponovitev bolezni, je treba razmisliti o adjuvantnem zdravljenju. Če so drugi nekirurški načini zdravljenja (tj. radioterapija, sistemska terapija) indicirani, lahko znatno izboljša-

**Tabela 1.** Prilagojena Pittsburška klasifikacija (12, 13). Ta klasifikacija se uporablja za oceno primarnega raka zunanjega sluhovoda in primarnega raka srednjega ušesa (2). Primarni rak srednjega ušesa je vedno ocenjen kot vsaj T3, torej vedno lokoregionalno napredoval. T – tumor, N – metastaze v regionalnih bezgavkah (angl. *node*), M – oddaljene metastaze.

Ocena T	
T1	tumor, omejen na zunanji sluhovod brez erozije kosti ali znakov prizadetosti mehkih tkiv
T2	tumor z omejeno erozijo kosti zunanjega sluhovoda (ne polne debeline) ali omejeno prizadetostjo mehkih tkiv (< 0,5 cm)
T3	tumor, ki erodira kostni zunanji sluhovod (celotna debelina) z omejeno (< 0,5 cm) prizadetostjo mehkega tkiva, ali tumor, ki vključuje srednje uho in/ali mastoid
T4	tumor, ki erodira kohleo, apeks piramide, medialno steno srednjega ušesa, karotidni kanal, jugularni foramen ali duro, ali tumor z obsežno prizadetostjo mehkega tkiva (> 0,5 cm), kot je prizadetost temporomandibularnega sklepa ali stiloidnega procesa, ali tumor z znaki pareze obraznega živca
Ocena N	
N0	brez metastaz v regionalnih bezgavkah
N1	metastaze v regionalnih bezgavkah
Ocena M	
M0	brez oddaljenih metastaz
M1	oddaljene metastaze
Stadij	
I	T1N0M0 <sup>a</sup>
II	T2N0M0 <sup>a</sup>
III	T3N0M0 <sup>b</sup> , T1N1M0 <sup>b</sup>
IV	T4N0M0 <sup>b</sup> , T2–4N1M0 <sup>b</sup> , T1–4N0–1M1 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> lokaliziran rak, <sup>b</sup> lokoregionalno napredoval rak, <sup>c</sup> sistemsko napredoval rak

jo stopnjo lokalnega in/ali regionalnega nadzora (8).

Ker obsežna resekcija lokoregionalno napredovalega RLLB povzroči nastanek večje tkivne vrzeli, je treba rekonstrukcijo načrtovati takoj. Za rekonstrukcijo se lahko uporabi na primer prosti sprednje-stranski stegenski reženj (angl. *anterior lateral thigh flap*, ALT), prosti radialni podlahtni reženj (angl. *radial forearm free flap*, RFFF), globoki spodnji epigastrični perforatorni reženj (angl. *deep inferior epigastric perforator flap*, DIEP), reženj mišice *latissimus dorsi* ali otočni reženj supraklavikularne arterije (15). ALT velja za najboljšo izbiro v rekonstrukciji lateralne lobanjske baze, saj zagotavlja zadosten volumen tkiva za zapolnitev vrzeli. Poleg tega se lahko to donorsko mesto (tj. rana na stegnu) uporabi za odvzem *fascie late* za rekonstrukcijo vrzeli *dure mater* ali za statično suspenzijo ustnega kota. Poleg tega lahko ALT dvignemo kot himerni reženj, to je z vključitvijo *n. cutaneus femoris lateralis*, ki se lahko uporabi kot interpozicijski živčni presadek pri reanimaciji obraznega živca. Pri tem je priporočljivo, da se rekonstrukcija obraznega živca opravi že pri primarni operaciji. Kljub omenjenim prednostim prostih režnjev jih v določenih okoliščinah (tj. okluzivna bolezen perifernih arterij, brazgotine področja glave in vratu po predhodni radioterapiji) ni mogoče uporabiti ali pa njihova uporaba spodleti. V teh primerih se odločimo za rekonstrukcijo z vezanim regionalnim režnjem velike prsne mišice (4, 16, 17).

Zdravljenje RLLB bi moralo biti rezervirano za visoko specializirane centre. Namen tega prispevka je prikazati izkušnje terciarnega otorinolaringološkega referenčnega centra v kirurškem zdravljenju te bolezni, s poudarkom na lokoregionalno napredovali obliki.

## METODE

Protokol je potrdila Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana, Slovenija (št.

soglasja: ERIDNPVO-0012/2020, 29. 7. 2020). Raziskava je bila izvedena v skladu z etičnimi standardi za raziskave, ki vključujejo poskuse na ljudeh, in v skladu s Helsinško deklaracijo. Vsi bolniki so pisno privolili v sodelovanje v raziskavi.

## Pridobivanje podatkov o bolnikih

Opravljen je bil retrospektivni pregled bolnikov, zdravljenih na Onkološkem inštitutu Ljubljana, in/ali na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana. Podatki so bili zbrani iz Registra raka Republike Slovenije in podatkovnih baz obeh zdravstvenih ustanov.

Merila za vključitev so bila:

- čas diagnoze raka med 1. 1. 2011 in 31. 12. 2019,
- vrsta diagnoze po Mednarodni statistični klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, 10. revizija (MKB-10):
  - C07 (lat. *neoplasma malignum glandulae parotidea*),
  - C30.1 (lat. *neoplasma malignum auris mediae*),
  - C41.0 (lat. *neoplasma malignum ossium cranii et faciei*),
  - C43.2 (lat. *melanoma malignum auris et meatus acustici externi*),
  - C44.2 (lat. *neoplasma malignum cutis auris et meatus acustici externi*) oz.
  - C49.0 (lat. *neoplasma malignum textus connexivi et mollis capitis, faciei et colli*),
- kirurško zdravljenje s kurativnim namenom.

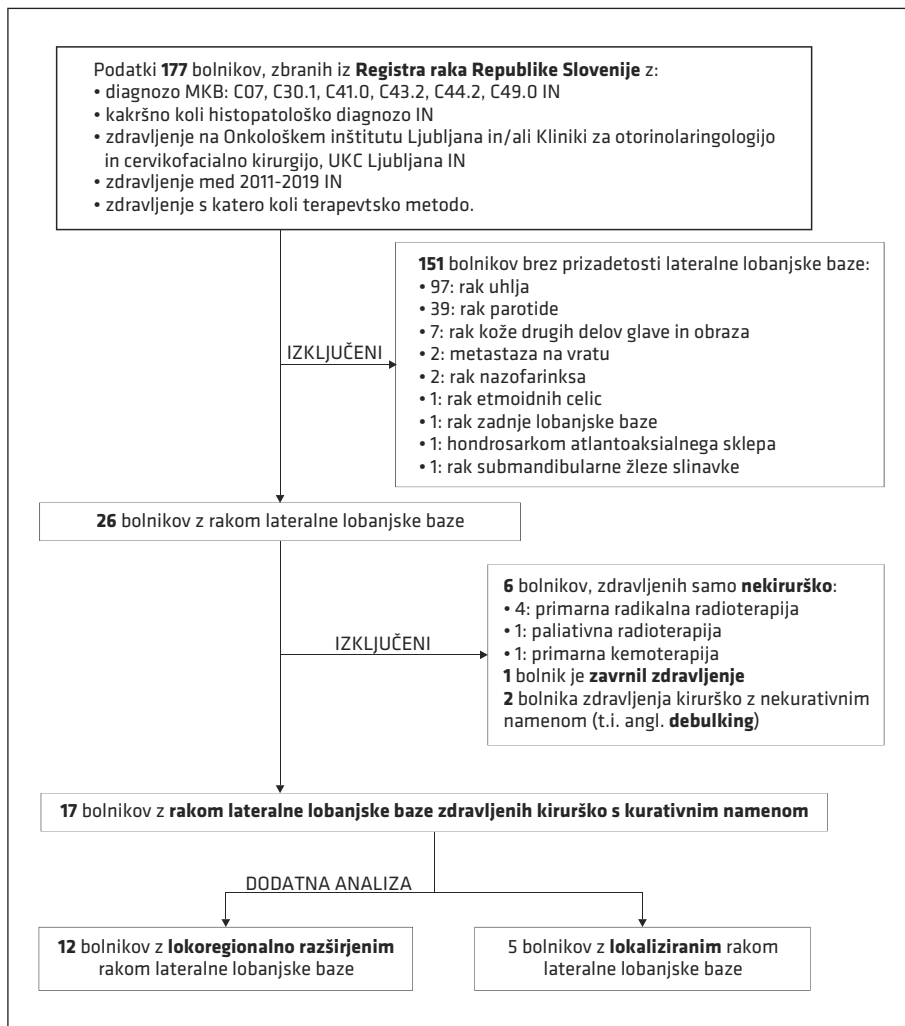
Potek pridobivanja podatkov pri bolnikih z rakom lateralne lobanjske baze je prikazan na sliki 1.

## Analiza podatkov o bolnikih

Vključeni bolniki so bili analizirani glede na spol, starost, simptome ob predstavitvi, datum diagnoze raka, diagnozo MKB-10, histološko sliko, klinični in patološki TNM-stadij (določen z uporabo sistema prilagojene

Pittsburške TNM-klasifikacije, ki je prikazana v tabeli 1, ali z uporabo osme izdaje klasifikacije UICC za napredovali kožni rak ušesa in napredovali rak parotidne slinavke), lokalizacijo tumorja po prej navedeni klasifikaciji, predoperativne načine diagnostike glave in vratu ter predoperativne

pražno-tonske avdiometrije. Povprečje čiste ga tona je bilo izračunano za prizadeto uho (za kostno in zračno prevodnost) kot povprečje ravni sluha pražno-tonske avdiometrije pri govornih frekvencah (tj. 500 Hz, 1000 Hz, 1500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz in 4000 Hz). Povprečni razmik zračne in kostne



**Slika 1.** Diagram poteka pridobivanja podatkov pri bolnikih z rakom lateralne lobanjske baze. Podatke 177 bolnikov smo temeljito analizirali z uporabo Registra raka Republike Slovenija in podatkovnih baz Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, in Onkološkega inštituta Ljubljana. Večina izključenih bolnikov je zbolela za rakom uhlja ali parotidne žleze slinavke brez prizadetosti lateralne lobanjske baze. Nadaljnja analiza je bila opravljena na podatkih lokoregionalno napredovelega raka. MKB – Mednarodna statistična klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih težav, 10. revizija.



krivulje je bil izračunan iz povprečja čistega tona za kostno in zračno prevodnost.

Analizirali smo datume operacij, uporabljene metode zdravljenja (tj. kirurgija, radioterapija, sistemska terapija), razvrstitev rezidualnega tumorja v skladu s klasifikacijo UICC (tj. R0 – brez rezidualnega tumorja, R1 – mikroskopski rezidualni tumor in R2 – makroskopski rezidualni tumor) in datum zadnjega zabeleženega pregleda ali datuma in vzroka smrti. Ponovitev raka je bila opredeljena kot ponovni pojav raka v njegovem ležišču po končanem zdravljenju, ko je rak že veljal za ozdravljenega.

Našteti podatki so bili uporabljeni za analizo starosti ob diagnozi raka, starosti ob smrti, obdobja pooperativnega spremljanja in preživetja. Določene so bile stopnje lokalne kontrole in splošne stopnje preživetja ter ocene po Kaplan-Meierjevi metodi. Bolniki so veljali za bolnike brez raka, če pet let po operaciji ni bilo zabeleženega raka.

Statistična analiza je bila izvedena z uporabo Microsoft Excel za Mac (različica 16 in novejša, Microsoft Corporation, Redmond, Washington) in SPSS (različica 23, IBM Corporation, Armonk, New York). V opisni statistiki smo podatke prikazali s povprečjem, mediano in standardnim odklonom. Vrednost  $p < 0,05$  je pomenila statistično značilno razliko.

## REZULTATI

### Diagram poteka raziskave, demografske in klinične značilnosti

Zbiranje podatkov je bilo prekinjeno 14. septembra 2020. Sprva je bilo v raziskavi vključenih 177 bolnikov. Med letoma 2011 in 2019 je bilo 17 (10%) bolnikov z lateralnim rakom lobanje zdravljenih s kurativnim namenom, pri 12 od njih pa je bil tumor lokalno napredoval, ti podatki so prikazani v tabeli 2.

Ob prvem pregledu je 12 (71%) bolnikov navajalo izcedek iz ušesa, deset (59%) nastanek kraste ali nezaceljene spremembe, deset (59%) bolečine, šest (35%) krvava

vitve, pet (29%) poslabšanje sluha in dva (12%) srbečico. Bolnik (6%) z napredovalim rakom parotidne žleze slinavke, ki je segal na lateralno lobanjsko bazo, je poročal o enostranski ohromelosti obraza. Nobeden ni poročal o vrtoglavici ali drugih simptomih, povezanih s prizadetostjo drugih možganskih živcev.

### Značilnosti in lokalizacija tumorja

Glede lokalizacije tumorja ni bilo prevlade leve nad desno. Na levi je bil tumor prisoten pri 53% in na desni pri 47% bolnikov.

Sedem bolnikov (41%) je imelo napredovali rak zunanjšega ušesa. Bazalnocelični karcinom je bil prisoten pri štirih (57%), ploščatocelični karcinom pa pri treh (43%) bolnikih. Šest bolnikov (35%) je zbolelo za primarnim rakom zunanjšega sluhovoda. Slednji je bil v 100% razvrščen kot C44.2. Rak je bil ploščatocelični karcinom pri treh (50%), bazalnocelični karcinom pri dveh (33%) in adenoidni cistični karcinom pri enem bolniku (17%). Oba (12%) primera primarnega raka srednjega ušesa sta bila ploščatocelična karcinoma, dva (12%) napredovala raka parotidne žleze sta bila mukoepidermoidni karcinom (50%) in adenokarcinom (50%). Vsi podatki so prikazani v tabeli 2.

Ne glede na lokalizacijo tumorja je bil najpogostejši histološki tip RLLB ploščatocelični karcinom (osem bolnikov, 47%), sledili so mu bazalnocelični karcinom (šest bolnikov, 35%) in drugi (adenoidni cistični karcinom, mukoepidermoidni karcinom in adenokarcinom v po 6%).

### Lokoregionalno razširjen rak lateralne lobanjske baze

Pri dvanajstih bolnikih (71%) je bil tumor lokoregionalno razširjen (tj. stadija III in IV). Pri vseh je bilo opravljeno predoperativno slikanje lobanjske baze (tj. CT ali MRI). Povprečje pražno-tonske avdiometrije za zračno in kostno prevodnost ter zračno-kostno vrzel je bilo mogoče izračunati pri osmih bolnikih (67%). Povprečna vrednost

**Tabela 2.** Podatki bolnikov z rakom lateralne lobanjske baze, zdravljenih med letoma 2011 in 2019. St – starost ob postavitvi diagnoze raka, Leto – leto postavitve diagnoze raka, sivo obarvane celice – lokoregionalno lokoregionalno razširjen rak, nKRZU – napredovali kožni rak zunanjšega ušesa (vključno s kožo uhlja, konhe ali periaurikularne kože), RZS – primarni rak zunanjšega sluhovoda, RSU – primarni rak srednjega ušesa, nRP – napredovali rak parotidne žleze slinavke, MKB-10 – Mednarodna klasifikacija bolezni, 10. revizija, HP – histopatološka diagnoza, SCC – ploščatocelični karcinom, BCC – bazalocelični karcinom, ACC – adenoidno cistični karcinom, MEC – mukoeptidermoidni karcinom, AC – adenokarcinom, UZV – ultrazvok vratu, CT<sub>LB</sub> – računalniška tomografija lobanjske baze, MR<sub>LB</sub> – magnetnoresonančno slikanje lobanjske baze, MR<sub>IV</sub> – MRI vratu, ADG – pražno-tonska avdiometrija pred kirurškim zdravljenjem, KRG – kirurško zdravljenje, RT – radioterapija, EKT – elektrokemoterapija, KRG→RT – kirurgija in pooperativna radioterapija, EKT→KRG – elektrokemoterapija je bila opravljena kot prva modaliteta z namenom ozdravitve in kirurško zdravljenje kot rešilna modaliteta, ŠLE – široka lokalna ekscizija, LRTK – lateralna resekcija temporalne kosti, LRTK+ – lateralna resekcija temporalne kosti s široko lokalno ekscizijo, M – mastoidektomija s široko lokalno ekscizijo, iSND – ipsilateralna selektivna disekcija vratu, iMRND – ipsilateralna prilagojena radikalna disekcija vratu, TMS – temporomandibularni sklep, PM – pectoralis major reženj, RFFF – radialni podlahtni reženj (angl. *radial forearm free flap*), ALT – sprednje-stranski stegenski reženj (angl. *anterior lateral thigh flap*), R – klasifikacija rezidualnega tumorja po klasifikaciji UICC. R0 – brez rezidualnega tumorja, R1 – mikroskopski rezidualni tumor.

St	Leto	Mesto	MKB-10	HP	Klinična TNM-klasifikacija				Predoperativna slikovna diagnostika
					cT	cN	cM	Stadij	
80 <sup>M</sup>	2012	nKRZU <sup>D</sup>	C44.2	SCC	cT4 <sup>*</sup>	cN1 <sup>*</sup>	cM0 <sup>*</sup>	IV <sup>P</sup>	CT <sub>LB</sub> , UZ <sub>V</sub>
79 <sup>M</sup>	2014	RZS <sup>D</sup>	C44.2	BCC	cT1 <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	I <sup>P</sup>	CT <sub>LB</sub>
52 <sup>M</sup>	2014	RZS <sup>L</sup>	C44.2	SCC	cT4 <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	IV <sup>P</sup>	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub> , UZ <sub>V</sub>
90 <sup>Z</sup>	2015	RZS <sup>L</sup>	C44.2	SCC	T3 <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	III <sup>P</sup>	CT <sub>LB</sub> , UZ <sub>V</sub>
59 <sup>M</sup>	2017	RZS <sup>L</sup>	C44.2	ACC	cT4 <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	IV <sup>P</sup>	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub> , UZ <sub>V</sub>
50 <sup>M</sup>	2017	RZS <sup>L</sup>	C44.2	BCC	cT <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	I <sup>P</sup>	MR <sub>LB</sub>
85 <sup>Z</sup>	2017	nKRZU <sup>D</sup>	C44.2	BCC	cT2 <sup>*</sup>	cN0 <sup>*</sup>	cM0 <sup>*</sup>	II <sup>*</sup>	UZ <sub>V</sub>
75 <sup>M</sup>	2018	nKRZU <sup>L</sup>	C44.2	BCC	cT1 <sup>*</sup>	cN0 <sup>*</sup>	cM0 <sup>*</sup>	I <sup>*</sup>	none
79 <sup>M</sup>	2018	RSU <sup>R</sup>	C30.1	SCC	cT3 <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	III <sup>P</sup>	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub> , MR <sub>IV</sub>
67 <sup>M</sup>	2018	nKRZU <sup>D</sup>	C44.2	BCC	cT4a <sup>*</sup>	cN0 <sup>*</sup>	cM0 <sup>*</sup>	IVa <sup>*</sup>	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub>
66 <sup>Z</sup>	2019	RZS <sup>L</sup>	C44.2	SCC	cT1 <sup>P</sup>	cN1 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	III <sup>P</sup>	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub>
76 <sup>M</sup>	2019	nKRZU <sup>D</sup>	C44.2	SCC	cT3 <sup>*</sup>	cN0 <sup>*</sup>	cM0 <sup>*</sup>	III <sup>*</sup>	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub>
85 <sup>M</sup>	2012	RSU <sup>R</sup>	C30.1	SCC	cT3 <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	III <sup>P</sup>	CT <sub>LB</sub> , UZ <sub>V</sub>
73 <sup>Z</sup>	2014	nKRZU <sup>L</sup>	C44.2	BCC	cT4a <sup>*</sup>	cN0 <sup>*</sup>	cM0 <sup>*</sup>	IVa <sup>*</sup>	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub> , UZ <sub>V</sub>
58 <sup>Z</sup>	2014	nRP <sup>R</sup>	C07	MEC	cT4a <sup>**</sup>	cN0 <sup>**</sup>	cM0 <sup>**</sup>	IVa <sup>**</sup>	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub>
85 <sup>Z</sup>	2015	nRP <sup>R</sup>	C07	AC	cT4a <sup>*</sup>	cN2b <sup>*</sup>	cM0 <sup>*</sup>	IVa <sup>*</sup>	CT <sub>LB</sub>
84 <sup>M</sup>	2017	nKRZU <sup>L</sup>	C44.2	SCC	cT2 <sup>*</sup>	cN0 <sup>*</sup>	cM0 <sup>*</sup>	II <sup>*</sup>	UZ <sub>V</sub>

<sup>M</sup> – moški, <sup>F</sup> – ženski, <sup>D</sup> – desno, <sup>L</sup> – levo, <sup>\*</sup> – klasifikacija UICC (Union for International Cancer Control) za karcinome kože glave in vratu, <sup>\*\*</sup> – klasifikacijski sistem UICC za karcinome velikih žlez slinavk, <sup>P</sup> – prilagojena Pittsburška klasifikacija, † s številko – starost v letih ob smrti. Starost in preživetje sta prikazana v letih.

povprečja čistega tona je bila 69 dB (standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD) = 39 dB) za zračno prevodnost, 43 dB (SD = 19 dB) za kostno prevodnost in povprečna zračno-kostna vrzel je bila 26 dB (SD = 20 dB).

Pri petih bolnikih (42 %) je bila primarna operacija edina metoda zdravljenja. Drugi uporabljeni načini zdravljenja so bili rešilna operacija pri treh (25 %) bolnikih (tj. eden po radioterapiji, eden po radioterapiji in elektrokemoterapiji, eden po operaciji in radioterapiji) in pooperativna radioterapija pri štirih bolnikih (33 %) (tabela 2). Nobeden ni prejel pooperativne kemoterapije.

Samo široka lokalna ekscizija je bila izvedena pri dveh (16,7 %), mastoidektomija pri enem (8,3 %) in lateralna resekcija temporalne kosti z obliteracijo pri devetih bolnikih (75 %). Dodatna delna parotidektomija je bila izvedena pri šestih (50 %), totalna parotidektomija pri enem (8,3 %), ipsilateralna selektivna disekcija vratu regij II–IV pri osmih (66,7 %) in ipsilateralna prilagojena radikalna disekcija vratu, vključno z resekcijo sternokleidomastoidne mišice, pri enem bolniku (8,3 %).

Vrzel lateralne lobanjske baze je bila zaprta primarno (*per primam*) pri petih (41,7 %) in rekonstruirana z režnjem pri

ADG	Način zdravljenja	Otokirurška resekcija	Parotid-ektomija	Disekcija vratu	Resekcija TMS	Rekonstrukcija	R	Preživetje
da	KRG→RT	ŠLE	delna	iSND	ne	PM	R1	8,1
ne	KRG	ŠLE	ne	ne	da	kožni presadek	R0	6,9
da	KRG	LRTK	delna	iSND	ne	primarni šiv	R0	5,7
da	KRG	LRTK	ne	ne	ne	primarni šiv	R0	5,5
da	KRG→RT	LRTK	delna	iSND	ne	primarni šiv	R1	5,2
ne	EKT»KRG	ŠLE	delna	ne	ne	primarni šiv	R0	4,5
ne	KRG	ŠLE	ne	ne	ne	primarni šiv	R0	2,9 (†88)
ne	KRG	ŠLE	ne	ne	ne	kožni presadek	R0	2,8 (†78)
da	KRG	LRTK	ne	ne	ne	primarni šiv	R1	0,4 (†80)
da	KRG	LRTK <sup>+</sup>	delna	iSND	ne	RFFF	R0	2,3
da	KRG	ŠLE	ne	iSND	ne	<i>per secundam</i>	R0	2,0
da	RT»KRG	LRTK <sup>+</sup>	delna	iSND	ne	PM	R0	2,4
da	KRG→RT	LRTK	ne	ne	ne	primarni šiv	R0	0,5 (†85)
da	RT»EKT» »KRG	LRTK <sup>+</sup>	delna	iSND	ne	RFFF	R0	1,6
da	KRG→RT» »KRG	LRTK	opravljena predhodno	iSND	ne	ALT	R0	0,6
da	KRG→RT	M	totalna	iMRND	ne	ALT	R0	0,3
ne	KRG→RT	ŠLE	delna	iSND	ne	<i>per secundam</i>	R0	0,8

M – moški, F – ženski, D – desno, L – levo, \* – klasifikacija UICC (Union for International Cancer Control) za karcinome kože glave in vratu, \*\* – klasifikacijski sistem UICC za karcinome velikih žlez slinavk, P – prilagojena Pittsburska klasifikacija, † s številko – starost v letih ob smrti. Starost in preživetje sta prikazana v letih.

šestih (50 %) bolnikih z lokoregionalno razširjenim rakom. Pri enem (8,3 %) bolniku s T1N1M0 (stadij III) primarnega raka zunanjega sluhovoda se je rana celila sekundarno (*per secundam*).

Rekonstrukcijo z ALT-, RFFF- in PM-režnjem smo izvedli pri po dveh bolnikih. Propada režnjev ni bilo. Pri petih bolnikih (83 %) z rekonstrukcijo z režnjem je bila resekcija R0. Pooperativno fotonsko radioterapijo z odmerkom 60 Gy in 64 Gy v 2 Gy dnevnih frakcijah smo izvedli pri dveh bolnikih, vključno pri tistih z resekcijo R1.

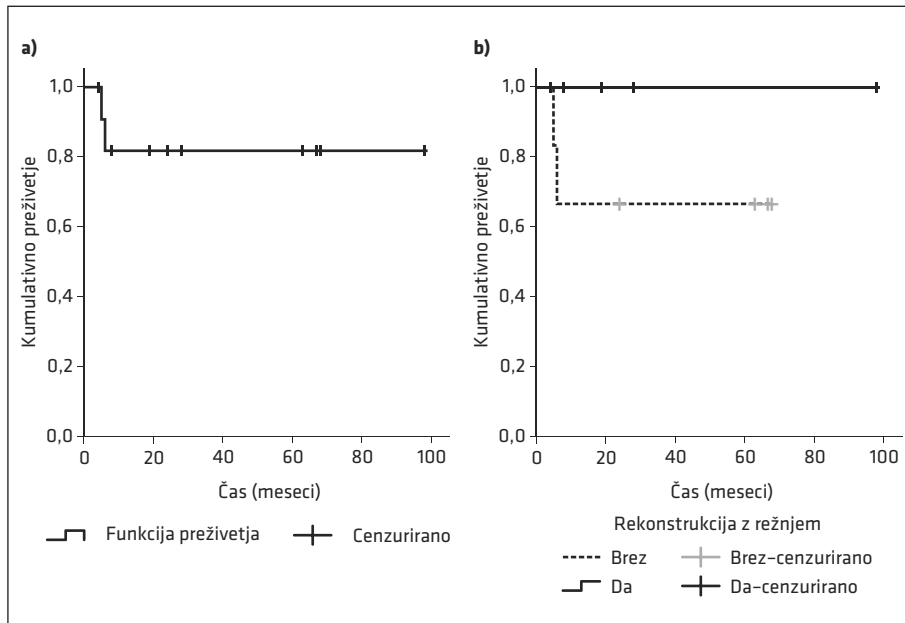
### Lokalni nadzor in preživetje po resekciji lokoregionalno razširjenega raka lateralne lobanjske baze

Povprečni čas spremljanja (tj. povprečni čas celotnega preživetja) dvanajstih bolnikov po resekciji lokoregionalno razširjenega RLLB je bil 2,9 leta (SD = 2,6 leta, Ra: 0,3 leta – 8,1

leta). Na datum konca zbiranja podatkov je bilo deset od teh bolnikov (83 %) živih in niso imeli ponovitve raka (tabela 2 in slika 2A). Dva bolnika (27 %) sta umrla, ponovitve pa niso odkrili. En bolnik je umrl s primarnim rakom srednjega ušesa, ker je bila resekcija R1, bolnik pa zaradi splošne oslabelosti ni prejel načrtovane pooperativne radioterapije. En bolnik po R0 resekciji primarnega raka srednjega ušesa je umrl zaradi komorbidnosti. Preživetje je bilo 100 % pri bolnikih, zdravljenih z rekonstrukcijo z režnjem, in 67 % pri bolnikih, zdravljenih z drugimi načini rekonstrukcije (slika 2B).

### RAZPRAVA

Naša raziskava zajema 17 bolnikov, ki so se v devetih letih kirurško zdravili s kurativnim namenom v dveh terciarnih referenčnih zdravstvenih ustanovah v Sloveniji, ki se ukvarjata s kirurškim in nekirurškim



**Slika 2.** Kaplan-Meierjeva analiza celotnega preživetja 12 bolnikov z lokoregionalno razširjenim rakom lateralne lobanjske baze, ki so bili kirurško zdravljeni s kurativnim namenom. 2A – Kaplan-Meierjeva analiza 12 bolnikov ne glede na način rekonstrukcije. Kumulativno preživetje je po šestih mesecih ostalo pri 83 %. 2B – Kaplan-Meierjeva analiza šestih bolnikov, z rekonstrukcijo z režnjem (da), in šestih bolnikov s primarno ali sekundarno zaporo vrzeli (brez). Kumulativno preživetje je po šestih mesecih ostalo pri 67 %.

zdravljenjem raka glave in vratu. Kar 12 bolnikov (71 %) je imelo v času operacije lokoregionalno napredovalo bolezen.

Odstotek (10 %) bolnikov, vključenih v končno analizo (17 bolnikov), med prvotno zbranimi podatki (177 bolnikov) potrjuje, da je RLLB redka bolezen, pridobivanje podatkov pa je težavno – glavni razlog je, da je ta rak mogoče razvrstiti v različne diagnoze MKB-10. Rak srednjega ušesa je edina vrsta RLLB z univerzalno kodo MKB-10 (C30.1). Ker naša raziskava predstavlja le manjšino RLLB, je bilo treba vključiti druge diagnoze MKB-10. Kljub prizadevanjem so bili nekateri primeri z vpletenostjo lateralne lobanjske baze morda šifrirani pod drugimi diagnozami (tj. C44.3) in jih nevede nismo vključili v seznam diagnoz. Kot že predlagano, bi bilo treba spodbujati vzpostavitev univerzalnega registra raka lobanjske baze, ki bi premagal slabosti retrospektivne analize podatkov, kot je na primer nenamerna izključitev primerov iz analize (2, 4). Primer slednjega je primer lokoregionalno napredovalega RLLB, pri katerem je bila vrzel rekonstruirana z ototčnim režnjem supraklavikularne arterije. Obvezno poročanje o primerih RLLB univerzalnemu registru znotraj posamezne zdravstvene ustanove bi kasneje omogočilo tudi multicentrične raziskave te redke bolezni.

V naši skupini so prevladovali moški (65 %), najpogostejši začetni simptom je bil izcedek (71 %), obe značilnosti sta skladni z literaturo. Povprečna starost ob diagnozi raka (74 +/- 13 let) pa je bila v naši raziskavi višja (7).

Nabor histoloških tipov, ugotovljenih pri naših bolnikih, je skladen z literaturo, ki poroča o prevladi ploščatoceličnega karcinoma, kljub temu pa njegova prevlada nad drugimi vrstami raka ni tako pomembna, kot so poročali v drugih raziskavah (2). To je verjetno posledica visokega deleža (57 %) bazalnoceličnega karcinoma, razvrščenega kot napredovali kožni rak zunanjega ušesa,

ki predstavlja večino (41 %) primerov v naši raziskavi.

Raziskava se je osredotočila na analizo kirurško zdravljenega lokoregionalno razširjenega RLLB (tj. stadijev III in IV), ki je predstavljal veliko večino vseh rakov (71 %). Ti bolniki so imeli po meritvah sluha hudo kombinirano naglušnost. Večinoma je bila izvedena obsežna radikalna operacija, kot je lateralna resekcija temporalne kosti z obliteracijo (66,7 %), ipsilateralna disekcija vratu (66,7 % selektivna in 8,7 % prilagojena radikalna) in parotidektomija (50 % delna in 8,3 % totalna). Pri vseh bolnikih z lokoregionalno razširjenim kožnim rakom zunanjega ušesa (trije bolniki) in rakom parotidne slinavke (dva bolnika) je obsežni radikalni resekciji, vključno s kožo, sledila rekonstrukcija tkivne vrzeli z večjim regionalnim ali prostim režnjem. Kombinacija obsežne radikalne resekcije in rekonstrukcije z režnjem se je izkazala za učinkovito, saj so vsi ti bolniki še živi. Po naših izkušnjah je mogoče ALT-, RFFF- in PM-reženj dvigniti hkrati z izvedbo resekcije lateralne lobanjske baze, kar skrajša čas operacije, vendar zahteva dve kirurški ekipi. Nobeden od ALT-, RFFF- in PM-režnjev ni propadel, kljub pooperativni radioterapiji pri dveh od teh bolnikov, kar je skladno z literaturo (18). Primarno zaprtje (tj. slepo zaprtje zunanjega sluhovoda brez amputacije uhlja) je bila rekonstrukcija izbire po resekciji primarnega raka zunanjega sluhovoda ali srednjega ušesa, saj ni bilo velike kožne vrzeli.

Rezultati kažejo, da sta bila lokalna kontrola in preživetje naših bolnikov z lokoregionalno napredovalim rakom visoka, zlasti pri bolnikih, zdravljenih z rekonstrukcijo z režnjem (slika 2). Stopnja preživetja brez raka v višini 100 % je bila izračunana samo za štiri bolnike, saj drugih še nismo spremljali vsaj pet let. 83 % živih pacientov ob prekinitvi zbiranja podatkov potrjuje ugoden izid zdravljenja. Ta odstotek je višji od podatkov, zbranih v ustrezni literaturi (58,7 %), poleg tega so

bili naši bolniki precej starejši kot v literaturi (2).

Naša raziskava ima tudi druge omejitve, povezane z drugimi retrospektivnimi raziskavami. Izračun letne incidence raka lateralne lobanjske baze pri nas ni bil mogoč, saj imamo podatke le za bolnike, ki se zdravijo v enem samem terciarnem referenčnem centru za otorinolaringologijo. Poleg tega naša raziskava ne predstavlja bolnikov, zdravljenih samo z nekirurškimi metodami, za celovit pregled področja bi bilo nujno upoštevati druge načine zdravljenja, kot sta primarna radio(kemo)terapija in tudi elektrokemoterapija (19). Dodatna pomanjkljivost te raziskave je majhna velikost vzorca.

Pri lokoregionalno razširjenem kožnem raku zunanega ušesa in lokoregionalno razširjenem raku parotidne žleze je treba načrtovati obsežno radikalno resekcijo tumorja, sosednjih tkiv in struktur lateralne lobanjske baze. Tkivno vrzel, kjer primarna ali sekundarna zapora ne pride ta v poštev, je treba rekonstruirati z režnjem; zato mora otorinolaringolog, ki zdravi tako bolezen, imeti izkušnje z dvigom regionalnih in prostih režnjev, kot so ALT-, RFFF- in PM-reženj. Kirurški pristop obsežne radikalne resekcije tumorja in posledične rekonstrukcije z režnjem bolniku z rakom lateralne lobanjske baze omogoča visoko stopnjo preživetja.

Pri lokoregionalno napredovalem primarnem raku zunanega sluhovoda je visoka stopnja preživetja omogočena z radikalno odstranitvijo raka, v okviru katere se izvede lateralno resekcijo temporalne kosti, z obliteracijo in slepim zaprtjem zunanega sluhovoda brez amputacije uhlja, kar ponuja najboljše možnosti za trajno lokalno kontrolo.

Primarni rak srednjega ušesa je vedno lokoregionalno napredoval (tj. vsaj T3 oz. stadij III, če se upošteva prilagojena Pittsburška klasifikacija). Tveganje za ponovni pojav tumorja kljub obsežni operaciji in adjuvantnemu zdravljenju ostaja visoko.

Medsebojno sodelovanje subspecialistov otorinolaringologije in onkologov je ključnega pomena za zdravljenje raka lateralne lobanjske baze. V terciarnih zdravstvenih centrih, ki se ukvarjajo z zdravljenjem te bolezni, je smiselno vzpostaviti univerzalni register raka lobanjske baze.

## **NASPROTJA INTERESOV**

Avtorji izjavljajo, da ni navzkrižja interesov.

## **ZAHVALA**

Tini Žagar in Alešu Matosu za zbiranje in distribucijo podatkov. Raziskavo je finančno podprla Agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (št. programa P3-0307).

## LITERATURA

1. Battelino S, Bošnjak R. Surgical Approaches and Anatomy of the Lateral Skull Base. V: Encyclopedia of Otolaryngology, Head and Neck Surgery. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. str. 2644–63.
2. Wierzbicka M, Niemczyk K, Bruzgielewicz A, et al. Multicenter experiences in temporal bone cancer surgery based on 89 cases. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0169399.
3. da Silva AP, Breda E, Monteiro E. Malignant tumors of the temporal bone – our experience. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016; 82 (4): 479–83.
4. Homer JJ, Lesser T, Moffat D, et al. Management of lateral skull base cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016; 130 (S2): S119–24.
5. Masterson L, Rouhani M, Donnelly NP, et al. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: Clinical outcomes from radical surgery and postoperative radiotherapy. *Otol Neurotol*. 2014; 35 (3): 501–8.
6. Raghu M, Moumoulidis I, De R, et al. Chondrosarcomas of the temporal bone: Presentation and management. *J Laryngol Otol*. 2004; 118 (7): 551–5.
7. Sinha S, Dedmon MM, Naunheim MR, et al. Update on surgical outcomes of lateral temporal bone resection for ear and temporal bone malignancies. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2017; 78 (1): 37–42.
8. Mehta GU, Muelleman TJ, Brackmann DE, et al. Temporal bone resection for lateral skull-base malignancies. *J Neurooncol*. 2020; 150 (3): 437–44.
9. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2017.
10. Morita S, Mizumachi T, Nakamaru Y, et al. Comparison of the University of Pittsburgh staging system and the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer TNM classification for the prognostic evaluation of external auditory canal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23 (6):1029–37.
11. Gupta R, Sandison A, Wenig BM, et al. Data set for the reporting of ear and temporal bone tumors: Explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143 (5): 593–602.
12. Moody SA, Hirsch BE, Myers EN. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: An evaluation of a staging system. *Am J Otol*. 2000; 21 (4): 582–8.
13. Hirsch BE. Staging system revision. *ArchOtolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128 (1): 93–4.
14. Stell PM, McCormick MS. Carcinoma of the external auditory meatus and middle ear. Prognostic factors and a suggested staging system. *J Laryngol Otol*. 1985; 99 (9): 847–50.
15. Šifrer R, Fošnarič I, Paučič J, et al. Supraclavicular artery island flap – An additional option for the reconstruction of head and neck defects. *ZdravVestn*. 2019; 88 (7–8): 360–9.
16. Wei W, Qiu Y, Fang Q, et al. Pectoralis major myocutaneous flap in salvage reconstruction following free flap failure in head and neck cancer surgery. *J Int Med Res*. 2019; 47 (1): 76–83.
17. Moncrieff MD, Hamilton SA, Lamberty GH, et al. Reconstructive options after temporal bone resection for squamous cell carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007; 60 (6): 607–14.
18. Trojanowski P, Szymański M, Trojanowska A, et al. Anterolateral thigh free flap in reconstruction of lateral skull base defects after oncological resection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019; 276 (12): 3487–94.
19. Bonadies A, Bertozzi E, Cristiani R, et al. Electrochemotherapy in skin malignancies of head and neck cancer patients: Clinical efficacy and aesthetic benefits. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99 (13): 1246–52.





Nejc Steiner<sup>1</sup>, Roman Bošnjak<sup>2</sup>, Saba Battelino<sup>3</sup>

## Vpliv CyberKnife radiokirurgije na sluh bolnikov z vestibularnim švanomom

*The Effect of CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma on Inner Ear Function*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vestibularni švanom, radiokirurgija, CyberKnife, nevrofibromatoza

**IZHODIŠČA.** Cilj raziskave je bil oceniti učinek stereotaktične radiokirurgije CyberKnife na sluh in vestibularno funkcijo bolnikov z vestibularnim švanomom. **METODE.** Analizirali smo našo bazo podatkov bolnikov z vestibularnim švanomom med letoma 2014 in 2021. Bolnike z vestibularnim švanomom, ki so bili zdravljeni s CyberKnife, smo pregledali en mesec pred in šest mesecev po zdravljenju. Izračunali smo povprečno kostno prevodnost in s kaloričnim testiranjem izmerili stopnjo pareze lateralnih polkrožnih kanalčkov. **REZULTATI.** V raziskavo je bilo vključenih 31 bolnikov. Stopnja ohranitve sluha po zdravljenju je bila 75 %. Povprečna kostna prevodnost po zdravljenju ( $63,12 \pm 4,94$  dB) se ni bistveno povečala ( $p = 0,058$ ) v primerjavi s povprečno kostno prevodnostjo pred zdravljenjem ( $59,03 \pm 4,90$  dB). Kalorično testiranje po zdravljenju je pokazalo statistično značilno povečanje ( $p = 0,020$ ) povprečne lateralne pareze polkrožnega kanala ( $54,74 \pm 7,51$  %) v primerjavi s povprečno parezo pred zdravljenjem ( $38,28 \pm 6,63$  %). **RAZPRAVA.** S stereotaktično radiokirurgijo CyberKnife lahko uspešno ohranimo uporaben sluh bolnikov z vestibularnim švanomom.

### ABSTRACT

KEY WORDS: vestibular schwannoma, radiosurgery, CyberKnife, neurofibromatosis

**BACKGROUND.** The study aimed to evaluate the effect of CyberKnife stereotactic radiosurgery for the treatment of vestibular schwannoma on hearing and vestibular function. **METHODS.** A retrospective analysis of our vestibular schwannoma patient database between 2014 and 2021 was conducted. Patients who underwent treatment with CyberKnife were evaluated 1 month before and 6 months after the radiosurgery. Pure tone average and the level of lateral semicircular canal paresis obtained with caloric testing were analysed. **RESULTS.** 31 patients treated with CyberKnife radiosurgery were included in the study. The hearing preservation rate post-treatment was 75%. The mean post-treatment

<sup>1</sup> Nejc Steiner, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; nejc.steiner@kclj.si

<sup>2</sup> Prof. dr. Roman Bošnjak, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

bone conduction pure tone average ( $63,12 \pm 27,51$  dB) did not increase significantly ( $p = 0,068$ ) compared to the mean pre-treatment bone conduction pure tone average ( $59,03 \pm 27,29$  dB). Post-treatment caloric testing showed a statistically significant increase ( $p = 0,020$ ) in the mean lateral semicircular canal paresis ( $54,74 \pm 41,17\%$ ) compared with the mean pre-treatment paresis ( $38,28 \pm 36,33\%$ ). DISCUSSION. Good post-treatment hearing preservation makes stereotactic CyberKnife radiosurgery a promising treatment option for suitable vestibular schwannoma patients with a tumor size of up to 20 mm.

## IZHODIŠČA

Vestibularni švanom (VŠ) je benigni tumor, ki izvira iz Schwannovih celic mielinske ovojnice osmega možganskega živca. Sprva je bil tumor poimenovan akustični nevrinom, saj je bilo zaradi simptomatike bolezn, izgube sluha, domnevano, da tumor izrašča iz nevronov kohlearnega živca (1). Kasneje se je izkazalo, da VŠ v 90 % izvira iz Schwannovih celic spodnjega vestibularnega živca in ime akustični nevrinom se je opustilo (2). VŠ predstavlja približno 8 % vseh primarnih intrakranialnih tumorjev in 75–90 % vseh tumorjev cerebelopontinega kota (3, 4). Velika večina (95 %) VŠ je sporadičnih (5). Incidenca sporadičnih VŠ se je v zadnjih desetletjih znatno povečala (6). Na podlagi metaanalize, ki jo je pripravil Marinelli s sodelavci, incidenca že presega 1/500 oseb (7).

Obojestranski vestibularni švanomi se pojavljajo večinoma v sklopu neurofibromatoze tipa 2 (NF 2) (5). NF 2 je avtosomno dominantna bolezen, ki je posledica mutacij v NF2 tumor supresorskem genu, na kromosomu 22q. Incidenca NF 2 je 1/25.000 živorojenih otrok (8). Sporadični VŠ se običajno pojavijo med četrtilim in šestim desetletjem življenja, s srednjo starostjo 50 let, medtem ko posamezniki z NF 2 VŠ razvijejo prej, največkrat okoli tretjega desetletja življenja (8, 9). VŠ se lahko razvijejo tudi pri otrocih, a so izjemno redki (10).

Enostranska izguba sluha in/ali tinitus ter motnje ravnotežja so zgodnji znaki vestibularnega švanoma (11). Žal je zgodnje odkrivanje tumorja včasih težavno, saj

so simptomi lahko prikriti in se morda ne pojavijo v začetnih fazah rasti (12). Poleg tega so izguba sluha, omotica in tinitus pogosti simptomi številnih drugih težav s srednjim in notranjim ušesom. Pomembna razlika je, da so simptomi pri VŠ praviloma enostranski ali asimetrični. Poleg omenjenih simptomov se pri napredovanju obliki bolezni lahko pojavijo tudi pareza obraznih mišic, parestezije obraza, glavobol in ataksija. Ob pojavu omenjenih simptomov sta za postavitev pravilne diagnoze nujna temeljit pregled ušes ter testiranje sluha in ravnotežja. V primeru asimetrične izgube sluha (definirana kot izguba več kot 15 dB pri 3 kHz), asimetričnega tinitusa ali na splošno ob postavitvi diferencialne diagnoze VŠ bolnika napotimo na MRI glave (13). Ta je ključnega pomena pri zgodnjem odkrivanju vestibularnega švanoma in je v pomoč pri določanju lokacije, velikosti tumorja ter pri načrtovanju zdravljenja (14).

VŠ delimo na intrameatalne, ki ležijo znotraj notranjega sluhovoda, in ekstrameatalne, ki zrastejo izven notranjega sluhovoda, v pontocerebelarnem kotu (15). Velikost tumorja je določena glede na največji ekstrameatalni premer (16). V večini primerov (79 %) VŠ ne rastejo. Če pride do rasti, se ta pojavi večinoma znotraj petih let po postavitvi diagnoze. Ekstrameatalni tumorji imajo večjo nagnjenost k rasti (17).

Zgodnja postavitev diagnoze VŠ je ključna za preprečevanje resnih posledic. Obstajajo tri možnosti za obvladovanje vestibularnega švanoma: kirurška odstranitev, obsevanje in opazovanje. Na Kliniki za oto-

rinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani tumorje, ki ne segajo več kot 20 mm ekstrameatalno, opazujemo s pogostimi MRI glave. Če opazimo rast, se na podlagi lastnosti tumorja odločimo bodisi za kirurško odstranitev ali obsevanje, kot je prikazano na sliki 1. Tumorje, večje od 20 mm, večinoma odstranimo operativno. Le izjemoma se odločimo za opazovanje ali za zdravljenje s stereotaktično radiokirurgijo (SRK).

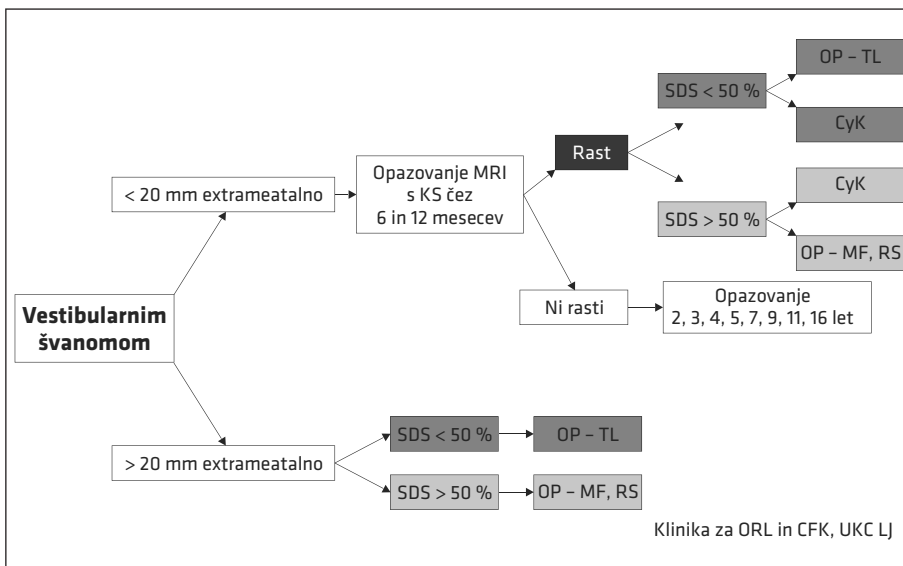
Natančna vrsta operacije je odvisna od velikosti tumorja in stopnje sluha v prizadetem ušesu. Če je tumor majhen, lahko z odstranitvijo preprečimo njegov morebitni učinek na slušni živec, rešimo sluh in izboljšamo spremljajoče simptome. V primeru velikega tumorja je kirurška odstranitev bolj zapletena, saj je tumor že lahko poškodoval obrazni živec, vestibulokohlearni živec ter v primeru še večje velikosti tudi ostale možganske živce in strukture možganov.

Pred načrtovanjem operacije je treba bolnika opozoriti, da lahko ob odstranje-

vanju tumorja poškodujemo priležne možganske živce in s tem neugodno vplivamo na simptome. Kot alternativo običajnim kirurškim tehnikam se lahko za zmanjšanje velikosti ali preprečevanje rasti tumorja uporablja SRK, ki jo je leta 1952 razvil švedski nevrokirurg Lars Leksell. Razvita je bila z namenom neinvazivnega ciljanja na specifične intrakranialne tarče z visokimi odmerki natančno lokaliziranega sevanja (18). Obstajajo tri osnovne vrste opreme SRK, od katerih vsaka uporablja različne instrumente in vire sevanja (19):

- gama nož (angl. *Gamma knife*®),
- linearni pospeševalec (angl. *linear accelerator*, LINAC; imena po proizvajalcih – *Novalis Tx*™, *XKnife*™, *Axesse*™, *CyberKnife*®) in
- radiokirurgija s protonskimi žarki ali težkimi nabitimi delci.

CyberKnife (CyK) je robotska radioterapevtska enota, ki oddaja stereotaktično hipofrakcionirano sevanje brez potrebe po



**Slika 1.** Shema obravnave bolnikov z vestibularnim švanomom. CyK – CyberKnife radiokirurgija; MF – srednjekotanski pristop (angl. *middle fossa*); KS – kontrastno sredstvo; OP – operativno zdravljenje; RS – retrosigmoidni pristop; SDS – test razumevanja enozložnic (angl. *speech discrimination score*); TL – translabirintni pristop; VŠ – vestibularni švanom.

pritrditvi glave. Za natančno obsevanje uporablja rentgensko sliko v realnem času in predpripravljeni tridimenzionalni računalniški načrt. Zdravljenje je bodisi opravljeno v eni seji bodisi je razdrobljeno v več sej (20).

SRK se je v preteklosti uporabljala večinoma za zdravljenje VŠ pri starejših bolnikih, bolnikih s slabim splošnim zdravstvenim stanjem, bolnikih z bilateralnim vestibularnim švanomom in bolnikih, katerih tumor je prizadel njihovo edino slišče uho. V zadnjih letih se je izkazalo, da lahko s SRK dosežemo 74–100 % nadzor rasti tumorja in hkrati ohranimo funkcijo sluha, obraznih mišic in trigeminalnega živca, zato se SRK v zadnjem času vedno pogosteje uporablja za zdravljenje VŠ (21). Raziskave so namreč pokazale, da nevrootologi 37 % bolnikov z VŠ napotijo na zdravljenje s SRK (22).

Po postavitvi diagnoze bolnik z VŠ potrebuje natančno avdiovestibuloško obravnavo; pražno tonsko avdiometrijo, govorno avdiometrijo in kalorično testiranje ravnotežnega organa. Glede na velikost tumorja in opravljene avdiološke preiskave se nato odločimo za vrsto zdravljenja, kot je prikazano na sliki 1.

Tako kot na Danskem, kjer obstaja največji svetovni register bolnikov z VŠ, tudi v naši ustanovi bolnike s sporadičnimi VŠ, manjšimi od 20 mm, sprva opazujemo (17). Shema opazovanja:

- prvo leto: kontrolni MRI na šest mesecev,

- naslednja štiri leta: MRI enkrat letno,
- naslednjih šest let: MRI vsako drugo leto,
- in še zadnji MRI čez pet let (16 let po postavitvi diagnoze).

Če začne tumor po začetnem opazovanju rasti, bolnika zdravimo kirurško ali s CyK SRK. V primeru, da je tumor ob postavitvi diagnoze večji od 20 mm, bolnike večinoma operiramo.

## METODE

Opravili smo retrospektivno analizo baze podatkov bolnikov z VŠ, ki so se med letoma 2014 in 2021 zdravili na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Bolnike, ki so bili zdravljeni s CyK, smo pregledali en mesec pred obsevanjem in šest mesecev po njem. Zdravljenje s CyK je pri vseh bolnikih potekalo v eni seji, ki je trajala do nekaj minut.

Analizirali smo sluh in ravnotežje. Izračunali smo povprečno kostno prevodnost (angl. *pure tone audiometry*, PTA) in stopnjo pareze lateralnega polkrožnega kanala, dobljeno s kaloričnim testiranjem (Variotherm plus, ATMOS MedizinTechnik GmbH & Co. KG, Lenzkirch, Nemčija). Podatke smo analizirali z uporabo Microsoft Excela za Mac (različica 16 in novejša) in SPSS (Statistični paket za družbene vede, različica 23, IBM Corp., Armonk, NY, ZDA).

**Tabela 1.** Porazdelitev bolnikov v skupine glede na povprečno kostno prevodnost (angl. *pure tone audiometry*, PTA) pred zdravljenjem s CyberKnife in po njem – Gardner-Robertsonova klasifikacija (23). CyK – stereotaktična radiokirurgija CyberKnife.

Skupina	PTA	Pred zdravljenjem s CyK	Po zdravljenju s CyK
1	0–30 dB	4	4
2	31–50 dB	8	5
3	51–90 dB	12	15
4	91–gluhi	7	7
5	gluhi	0	0

## REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 31 bolnikov z VŠ, zdravljenih s CyK SRK. Bolnike smo razdelili v skupine glede na sluh pred obsevanjem, kot je prikazano v tabeli 1.

Skupini 1 in 2 predstavljata bolnike z uporabnim sluhom, medtem ko skupine 3–5 predstavljajo bolnike z neuporabnim sluhom. Pri treh bolnikih je po zdravljenju prišlo do pomembnega poslabšanja sluha (premik iz skupine 2 v skupino 3).

Stopnja ohranitve sluha po zdravljenju je bila 75 %. Povprečna kostna prevodnost PTA po zdravljenju ( $63,12 \pm 4,94$  dB) se ni statistično značilno povečala ( $p = 0,058$ ) v primerjavi s povprečno kostno prevodnostjo pred zdravljenjem ( $59,03 \pm 4,90$  dB). Kalorično testiranje po zdravljenju je pokazalo statistično značilno povečanje ( $p = 0,020$ ) povprečne pareze lateralnega polkrožnega kanala ( $54,74 \pm 7,51$ ) v primerjavi s povprečno parezo pred zdravljenjem ( $38,26 \pm 6,63$ ).

Pri vseh bolnikih je prišlo do ustavitve rasti tumorja, nihče od bolnikov po obsevanju ni razvil pareze obraznih mišic. Prav tako po obsevanju ni prišlo do motenj v delovanju drugih možganskih živcev.

## RAZPRAVA

Do danes so raziskave, ki preiskujejo zdravljenje VŠ s SRK, večinoma monocentrične raziskave s posledično majhnim vzorcem. Ob pisanju tega prispevka smo ob pregledu literature zasledili dve metaanalizi. Pri prvi so Leon J. in sodelavci (2019) objavili metaanalizo, kjer so analizirali raziskave, ki so bile objavljene med letoma 2005 in 2018 in so ocenjevale zdravljenja VŠ s SRK ali z opazovanjem (24). Metaanaliza je pokazala, da je po dveh letih lokalni nadzor VŠ boljši pri bolnikih, ki so bili primarno zdravljeni s SRK, v primerjavi s tistimi, ki so bili opazovani (SRK 96,9 % in opazovanje 65 %). Med skupinama niso opažali razlik v stopnji ohranitve uporabnega sluha. Opazovani bolniki so ohranili

uporaben sluh v 71,3 %, medtem ko so bolniki, zdravljeni s SRK, ohranili uporaben sluh v 73,8 % (24).

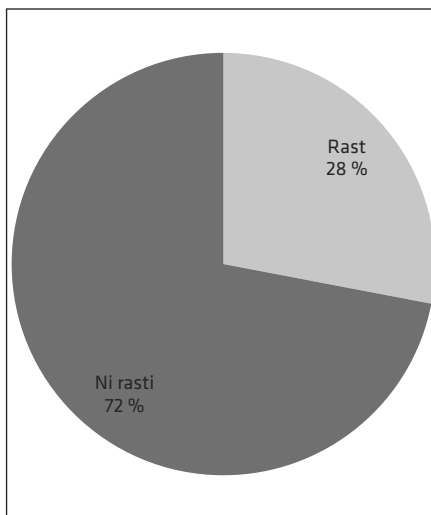
V drugi metaanalizi so Mahboubi H. in sodelavci (2017) preiskovali vpliv zdravljenja VŠ s CyK med letoma 1998 in 2012. Ugotovili so, da je bila stopnja nadzora rasti tumorja 74–100 %. Pri manjših tumorjih (Kooos razred I) je bila stopnja ohranitve uporabnega sluha višja (85 %) kot v primerih večjih tumorjev (Kooos razred  $\geq 2$ ), ko je leta znašala 75 %. V omenjeni metaanalizi niso uspeli ločiti sporadičnih VŠ od tistih, ki so nastali v sklopu NF 2, zato bi lahko bila resnična stopnja nadzora rasti višja kot opisano. V 0–8 % so opisali disfunkcijo obraznega živca in v 6 % disfunkcijo trigeminalnega živca (25).

Pri SRK-zdravljenju bolnikov z VŠ je treba misliti tudi na možnost maligne transformacije VŠ, ki je po zdravljenju s stereotaktično radiokirurgijo sicer redka, a je zaradi naraščajočega števila bolnikov, ki se zdravijo na ta način, ne smemo zanemariti (26).

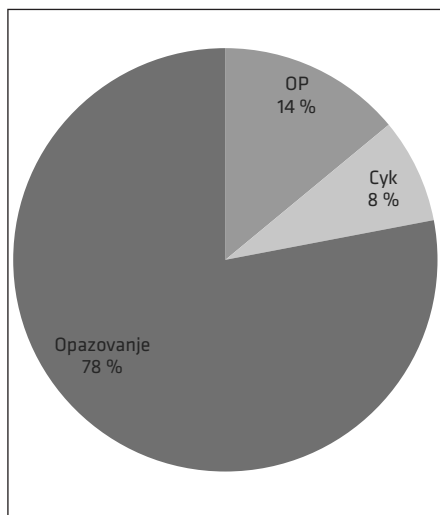
Raziskave o maligni transformaciji VŠ po zdravljenju s SRK so pokazale dvoumne rezultate. Obstajajo raziskave, kjer avtorji opisujejo pojav maligne transformacije VŠ po zdravljenju s SRK (27, 28). Po drugi strani obstajajo raziskave, ki med dolgoročnim sledenjem velike skupine bolnikov z VŠ, zdravljenih s SRK, niso odkrile nobenega primera maligne transformacije oz. večjega tveganja za maligno transformacijo VŠ (29, 30). Maducdoc s sodelavci (2015) je ob pregledu literature odkril le osem primerov maligne transformacije VŠ po zdravljenju s SRK in štiri primere maligne transformacije VŠ po mikrokirurškem zdravljenju (26). Uporabili so zelo stroga vključitvena merila. Upoštevali so le tiste primere, kjer je bila histološko potrjena benignost primarnega tumorja in nato tudi njegova maligna transformacija. Ob tem zagovarjajo dejstvo, da samo radiološka analiza ni zadosten dokaz za določitev

benigne narave začetnega tumorja. Posledično bi lahko to v nekaterih primerih pomenilo, da ni šlo za maligno transformacijo VŠ, ampak že v osnovi za malignen tumor. Z njihovo analizo so dokazali, da zagotovo obstaja povezava med zdravljenjem s SRK in maligno transformacijo VŠ. Dejstvo, da je do maligne transformacije prišlo tudi po mikrokirurškem zdravljenju in odkritje 18 primarnih malignih VŠ (brez kakršnega koli kirurškega posega ali obsevanja), lahko govorita v prid temu, da gre tudi v teh primerih, ko je prišlo do maligne transformacije VŠ po SRK, pravzaprav za maligno transformacijo, ki bi se zgodila sama po sebi, ne glede na obsevanje. Pomembno je vedeti, da tveganje maligne transformacije VŠ po zdravljenju s SRK ali mikrokirurgijo ni nično, ampak je minimalno (26). Glede na nagnjenost k izgubi tumor supresorskega gena in nedavne raziskave, ki kažejo na možnost korelacije med NF 2 in maligno transformacijo VŠ, je potrebna izredna previdnost pri radiokirurškem zdravljenju teh bolnikov (28, 31, 32).

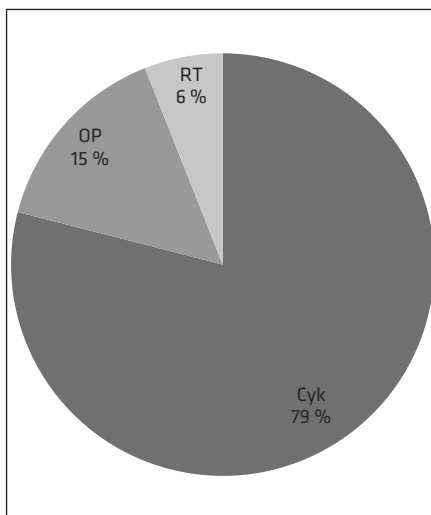
Na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana smo med letoma 2014 in 2021 78 % bolnikov opazovali, 14 % zdravili kirurško in 8 % s CyK. Pri 28 % opa-



**Slika 3.** Delež rasti vestibularnega švanoma (VŠ) opazovanih bolnikov.



**Slika 2.** Obravnava bolnikov z novoodkritim vestibularnim švanomom (VŠ) na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Cyk – CyberKnife stereotaktična radiokirurgija; OP – operativno zdravljenje.



**Slika 4.** Izbira zdravljenja v primeru bolnikov, pri katerih je prišlo do rasti vestibularnega švanoma (VŠ). Cyk – CyberKnife stereotaktična radiokirurgija; OP – operativno zdravljenje.

zovanih bolnikov je prišlo do rasti tumorja. Od teh jih je bilo nato 79 % zdravljenih s CyK, 15 % kirurško in 6 % z linearnim obsevanjem. Slednjega od leta 2016 ne uporabljamo več za zdravljenje bolnikov z VŠ.

CyK predstavlja možnost zdravljenja VŠ, s katero lahko uspešno ohranimo uporaben sluh, in hkrati ne predstavlja visokega tveganja za okvaro drugih možganskih živcev.

---

## LITERATURA

1. Dublin A. Acoustic neuroma or vestibular schwannoma? *Skull Base*. 2009; 19 (5): 375.
2. Silk PS, Lane JI, Driscoll CL. Surgical approaches to vestibular schwannomas: What the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2009; 29 (7): 1955–70.
3. Mulkens TH, Parizel PM, Martin JJ, et al. Acoustic schwannoma: MR findings in 84 tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 1993; 160 (2): 395–8.
4. Carlson ML, Link MJ. Vestibular schwannomas. *N Engl J Med*. 2021; 384 (14): 1335–48.
5. Morantz RA, Walsh JW. *Brain tumors: A comprehensive text*. London: Taylor & Francis; 1993; 894.
6. Marinelli JP, Lohse CM, Grossardt BR, et al. Rising incidence of sporadic vestibular schwannoma: True biological shift versus simply greater detection. *Otol Neurotol*. 2020; 41 (6): 813–47.
7. Marinelli JP, Beeler CJ, Carlson ML, et al. Global incidence of sporadic vestibular schwannoma: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 31; 1945998211042006.
8. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al. Neurofibromatosis type 2. *Lancet*. 2009; 373 (9679): 1974–86.
9. Lin EP, Crane BT. The Management and Imaging of Vestibular Schwannomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017; 38 (11): 2034–43.
10. Krukov AI, Garov EV, Ivoilov AY, et al. [Acoustic neurinomas of childhood]. *Vestn Otorinolaringol*. 2021; 86 (2): 62–5.
11. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol*. 2020; 22 (1): 31–45.
12. Gupta VK, Thakker A, Gupta KK. Vestibular schwannoma: What we know and where we are heading. *Head Neck Pathol*. 2020; 14 (4): 1058–66.
13. Saliba I, Martineau G, Chagnon M. Asymmetric hearing loss: Rule 3,000 for screening vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*. 2009; 30 (4): 515–21.
14. Lee WK, Wu CC, Lee CC, et al. Combining analysis of multi-parametric MR images into a convolutional neural network: Precise target delineation for vestibular schwannoma treatment planning. *Artif Intell Med*. 2020; 107: 101911.
15. Sethi M, Borsetto D, Bance M, et al. Determinants of vestibular schwannoma growth. *Otol Neurotol*. 2021; 42 (5): 746–54.
16. Stangerup SE, Caye-Thomasen P. Epidemiology and natural history of vestibular schwannomas. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012; 45 (2): 257–68.
17. Reznitsky M, Petersen MMBS, West N, et al. The natural history of vestibular schwannoma growth-prospective 40-year data from an unselected national cohort. *Neuro Oncol*. 2021; 23 (5): 827–36.
18. Lunsford LD, Maitz A, Lindner G. First United States 201 source cobalt-60 gamma unit for radiosurgery. *Appl Neurophysiol*. 1987; 50 (1–6): 253–6.
19. Barnett GH, Linskey ME, Adler JR, et al. Stereotactic radiosurgery – An organized neurosurgery-sanctioned definition. *J Neurosurg*. 2007; 106 (1): 1–5.
20. Adler JR, Gibbs IC, Puataweepong P, et al. Visual field preservation after multisession cyberknife radiosurgery for periophtic lesions. *Neurosurgery*. 2006; 59 (2): 244–54.

21. Chang SD, Gibbs IC, Sakamoto GT, et al. Staged stereotactic irradiation for acoustic neuroma. *Neurosurgery*. 2005; 56 (6): 1254–61.
22. Hansasuta A, Choi CYH, Gibbs IC, et al. Multisession stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: Single-institution experience with 383 cases. *Neurosurgery*. 2011; 69 (6): 1200–9.
23. Cakir O, Berkiten G, Tutar B, et al. Effects of CyberKnife therapy for vestibular schwannoma on hearing: A retrospective study. *J Laryngol Otol*. 2018; 132 (9): 796–801.
24. Leon J, Lehrer EJ, Peterson J, et al. Observation or stereotactic radiosurgery for newly diagnosed vestibular schwannomas: A systematic review and meta-analysis. *J Radiosurg SBRT*. 2019; 6 (2): 91–100.
25. Mahboubi H, Sahyouni R, Moshtaghi O, et al. CyberKnife for treatment of vestibular schwannoma: A meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 157 (1): 7–15.
26. Maducdoc MM, Ghavami Y, Linskey ME, et al. Evaluation of reported malignant transformation of vestibular schwannoma: De novo and after stereotactic radiosurgery or surgery. *Otol Neurotol*. 2015 Sep; 36 (8): 1301–8.
27. Hussein ST, Piccirillo E, Taibah A, et al. Salvage surgery of vestibular schwannoma after failed radiotherapy: The Gruppo Otologico experience and review of the literature. *Am J Otolaryngol*. 2013; 34 (2): 107–14.
28. Baser ME, Evans DG, Jackler RK, et al. Neurofibromatosis 2, radiosurgery and malignant nervous system tumours. *Br J Cancer*. 2000; 82 (4): 998.
29. Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, et al. Radiosurgery of vestibular schwannomas: Summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg*. 2005; 102: 195–9.
30. Rowe J, Grainger A, Walton L, et al. Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2007; 60 (1): 60–5.
31. Tanbouzi Hussein S, Piccirillo E, Taibah A, et al. Malignancy in vestibular schwannoma after stereotactic radiotherapy: A case report and review of the literature. *Laryngoscope*. 2011; 121 (5): 923–8.
32. Alamer A, Tampieri D. Brain and spine melanotic schwannoma: A rare occurrence and diagnostic dilemma. *Neuroradiol J*. 2019; 32 (5): 335–43.



Anže Jerman<sup>1</sup>, Grega Kragelj<sup>2</sup>

## Izolirana bolezen sfenoidalnega sinusa

### *Isolated Sphenoid Sinus Disease*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sfenoidalni sinus, kronični sinusitis, glivični sinusitis, novotvorbe

**IZHODIŠČA.** Sfenoidalni sinus meji na številne pomembne strukture – notranjo karotidno arterijo, optični živec, turško sedlo in kavernozi sinus. Bolezni, ki prizadenejo sfenoidalni sinus, so zelo različne in so največkrat vnetne narave – akutni in kronični sinusitisi, glivične okužbe in mukokele ter piokele. Med ostale izolirane patologije sfenoidalnega sinusa sodijo tudi benigne in maligne novotvorbe in druge patologije, kot so likvorske fistule, meningokele in fibrozna displazija. **METODE.** V naši raziskavi smo pregledali dokumentacijo bolnikov z izolirano patologijo v sfenoidalnem sinusu, ki so bili obravnavani na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med januarjem 2012 in septembrom 2020. **REZULTATI.** Ugotovili smo, da so bile najpogostejše lezije v sfenoidalnem sinusu vnetne lezije (28/32 bolnikov), ki so jim sledile benigne novotvorbe (2/32 bolnikov) in maligne novotvorbe (1/32 bolnikov) ter druge bolezni (1/32 bolnikov). **RAZPRAVA.** Pri izolirani leziji sfenoidalnega sinusa je potrebna dobra anamneza in ustrezna slikovna diagnostika.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: sphenoid sinus, chronic sinusitis, fungal sinusitis

**BACKGROUND.** The sphenoid sinus borders on many important structures – the internal carotid artery, optic nerve, sella turcica, and cavernous sinus. Diseases in the sphenoid sinus are mostly of inflammatory origin – acute and chronic sinusitis, fungal infections, mucoceles and pyoceles. Other diseases that can be found in the sphenoid sinus are benign and malignant neoplastic lesions and miscellaneous lesions such as cerebrospinal leaks, encephaloceles, and fibrous dysplasia. **METHODS.** In our study, we reviewed the medical documentation of patients with isolated sphenoid sinus disease that were treated at the Clinic for Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery at the University Medical Centre Ljubljana between January 2000 and September 2020. **RESULTS.** Our data shows that the most common diseases were inflammatory lesions (28 out of 32 patients), followed by benign lesions (2 out of 32 patients), malignant lesions (1 out of 32 patients) and various lesions (1 out of 32 patients). **DISCUSSION.** When dealing with isolated sphenoid sinus disease, a good history and appropriate diagnostic imaging are vital.

<sup>1</sup> Anže Jerman, dr. med., Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice; anze.jerman@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. Grega Kragelj, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katetra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## IZHODIŠČA

Sfenoidalni sinus je z zrakom napolnjena votlina v zagozdnici, ki se nahaja v središču lobanje. Zaradi svoje lege in težke dostopnosti je pogosto zapostavljen. Njegov embrionalni razvoj se začne v 3. embrionalnem mesecu kot uvihek nosne kapsule na zadnji nosni steni. Pnevmatizacija sinusa se prične v 6. letu in je dokončana do 12. leta. Sinusni septum ga deli na dva dela, ki sta običajno različno velika. Ustje sinusa se nahaja na sprednji steni zgoraj in medialno tik ob nosni pregradi. Lateralno od sinusa poteka notranja karotidna arterija. V svojem zgornjem delu meji na hipofizo, ki se nahaja v turškem sedlu, zgoraj lateralno meji na optični živec, lateralno pa na kavernozi sinus in njegovo vsebino. Lateralna stena sfenoidalnega sinusa je občasno nepopolna, v tem primeru sta lahko notranja karotidna arterija in optični živec pokrita zgolj s tanko plastjo sluznice, kar je pomembno pri kirurgiji sfenoidalnega sinusa. Pri posameznikih z izrazito pnevmatizacijo obnosnih votlin je lahko prisotna tudi sfenoetmoidalna celica (Onodijeva celica), ki se nahaja lateralno nad sfenoidalnim sinusom ter lahko meji na optični živec in notranjo karotidno arterijo (1).

Simptomi pri obolenjih sfenoidalnega sinusa so različni in pogosto nespecifični. Najpogostejši simptom je glavobol, ki se projicira na področje temena, zatilja ali retroorbitalno (2). Dodatno se lahko pojavijo še motnje vida, okusa in vonja ter nosna obstrukcija.

Namen prispevka je predstaviti pogostost izolirane bolezni sfenoida na Kliniki

za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana med 1. 1. 2012 in 29. 9. 2020.

## METODE

Pregledali smo medicinsko dokumentacijo bolnikov, ki so bili hospitalizirani na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana med 1. 1. 2012 in 29. 9. 2020 zaradi izolirane bolezni sfenoidalnega sinusa. Bolnike smo razvrstili po spolu, starosti in diagnozi. Diagnoze smo razdelili na vnetne, neoplastične in druge lezije. Podrobnejša razporeditev je prikazana v tabeli 1.

## REZULTATI

V času od 1. 1. 2012 do 29. 9. 2020 je bilo na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana zaradi izolirane bolezni sfenoidalnega sinusa obravnavanih 32 pacientov, od tega 20 žensk in 12 moških. Povprečna starost ob pojavu bolezni je bila 46,3 leta (standardni odklon, angl. *standard deviation*, SD) SD = 18,9).

Najpogostejše so bile vnetne lezije (28 primerov), sledile so neoplazme, pri drugih lezijah pa smo zasledili samo en primer. Podrobnejša razdelitev diagnoz je predstavljena v tabeli 2.

## RAZPRAVA

Najpogostejša izolirana patologija sfenoidalnega sinusa po podatkih v literaturi in po naših podatkih so vnetna obolenja (3). Kot pri ostalih obnosnih votlinah se sfenoidal-

**Tabela 1.** Razvrstitev obolenj sfenoidalnega sinusa.

<b>Vnetne lezije</b>	sinuzitis: akutni in kronični
	glivične okužbe: invazivne (mukormikoza, diseminirana aspergiloza) in neinvazivne (micetom)
	mukokele in piokele
<b>Neoplazme</b>	benigne: intrinzične in ekstrinzične
	maligne: primarne in metastaze
<b>Druge lezije</b>	likvorska fistula, encefalokele, fibrozna displazija

**Tabela 2.** Prikaz pogostosti obolenj.

Vnetne lezije	akutni sinuzitis	2
	kronični sinuzitis	12
	glivične okužbe – micetom	10
	mukokela	4
Neoplazme	benigne intrinzične	1
	benigne ekstrinzične	1
	maligne	1
Druge lezije	fibrozna displazija	1

ni sinuzitis najpogosteje pojavi, ko pride zaradi zapore sinusnega ustja do zastoja sluzi v sinusu. Razlogi za zaporo ustja so različni, lahko je akutno vnetje zgornjih dihal, prisotnost polipov v predelu sinusnega ustja, tamponada nosu ob krvavitvi iz nosu ali spremembe atmosferskega tlaka. Akutni sfenoiditis se kaže s hudim, nenadno nastalim glavobolom v predelu za očmi, zatilju ali na temenu, gnojnim izcedkom v žrelu in slabšim vohom. Kronični sfenoidalni sinuzitis lahko sledi neustrezno zdravljenemu akutnemu sinuzitisu. Simptomi so neznatni, lahko je prisoten blag, vsakodnevni glavobol, pogosto pa bolezen odkrijemo naključno med slikovno preiskavo. Zapleti sfenoiditisa so redki in jih lahko delimo na orbitalne in znotrajlobanjske. Zdravljenje je kirurško, z vzpostavitvijo drenaže sinusa ter kombinacijo ustreznega antibiotika.

Najpogostejša glivična okužba sfenoidalnega sinusa v naši seriji bolnikov ter v literaturi je micetom, ki ga povzroča *Aspergillus fumigatus*. Pojavlja se pri ljudeh brez imunskih motenj. Znaki so podobni kot pri kroničnem rinosinuzitisu. CT-slikanje pokaže zapolnjen sinus z zadebeljenimi kostnimi stenami ter centralnimi kalcinacijami. Pri imunsko oslabilih bolnikih lahko glivične okužbe potekajo tudi agresivno. Najpogostejši povzročitelji so iz družin *Mucor*, *Alternaria*, *Curvularia* in *Aspergillus*. Znaki invazivnega glivičnega rinosinuzitisa

so hitro napredovanje nekroze nosne sluznice, oftalmoplegija in slabšanje vida. Zdravljenje obsega odstranitev mrtvine, uporabo antimikotičnih učinkovin in hiperbarično zdravljenje s kisikom.

Mukokele delimo na primarne in sekundarne. Primarne mukokele se pojavijo pri zapori izvodila žleze slinavke in privedejo do nastanka mukusne retencijske ciste. Sekundarne mukokele nastanejo zaradi zapore naravnega ustja sinusa. Do zapore pride lahko zaradi predhodne poškodbe, operativnega posega ali vnetja. Mukokele v sfenoidalnem sinusu so redke in predstavljajo 1 % mukokel obnosnih votlin (4). Mukokele so v nekaterih primerih asimptomatske, lahko pa zaradi kopičenja mukusa in pritiska na stene pride do povečanja sinusa, posledično pa do pritiska na okolne strukture: možganske žilce II–VI, ki potekajo v kavernožnem sinusu, hipofizo, notranjo karotidno arterijo in vsebino pterigopalatine kotanje ter do simptomatike, povezane z utesnjenimi strukturami (5).

V sfenoidalnem sinusu se pojavljajo številne benigne in maligne novotvorbe, z najvišjo pojavnostjo pri moških starih 50–70 let. Med najpogostejše benigne novotvorbe sodijo invertni papilom, meningeom, osteom, hemangiom in velikocelični tumor. V sfenoidalni sinus lahko vraščajo tudi benigne tvorbe iz okolnih struktur, predvsem iz hipofize. Maligne spremembe so veliko redkejšje od benignih in skupaj obsegajo

manj kot 1 % vseh malignih tumorjev, ki se pojavljajo v obnosnih votlinah. Mednje sodijo ploščatocelični karcinom, adenokarcinom ter karcinom majhnih žlez slinavk (npr. adenoidni cistični karcinom). Redkeje se lahko pojavijo tudi multipli mielom, melanom, limfom, mehkotkivni sarkom ali zasevki (6). Klinično se novotvorbe v sfenoidalnem sinusu najpogosteje kažejo z nespecifičnimi znaki (glavobol) in z motnjami vida. Za natančno diagnostiko tumorja sta potrebni CT in MRI. Prva dobro prikaže invazijo in uničenje kostnih struktur, medtem ko MRI-slikanje natančneje prikaže invazijo v mehka tkiva ter perinevralno in znotrajlobanjsko širjenje tumorja.

Druge lezije sfenoidalnega sinusa so redke. Likvorske fistule se pojavljajo po predhodnih poškodbah, v nekaterih primerih pa lahko tudi spontano. Kažejo se z rino-

rejo, diagnozo pa potrdimo s prisotnostjo beljakovine angl.  $\beta$ -tracce. Encefalokele se kažejo kot mehke, modrikaste strukture, ki se povečajo med jokom ali manevrom po Valsalvi. Fibrozna displazija je redka benigna bolezen, pri kateri fibroza nadomešča normalno kostno tkivo. Fibrozno tkivo ošibi normalno kost, kar lahko privede to patoloških zlomov. Ko bolezen napreduje in se količina fibroznega tkiva povečuje, lahko pride do stisnjenja sosednjih živčno-žilnih struktur in poslabšanja klinične simptomatike (7).

Izolirana obolenja sfenoidalnega sinusa so redka, med njimi pa prevladujejo vnetne lezije. Kadar posumimo na lezijo sfenoidalnega sinusa, je treba narediti ustrezno diagnostiko in se na podlagi dobljenih rezultatov odločiti za zdravljenje, ki je najpogosteje kirurško.

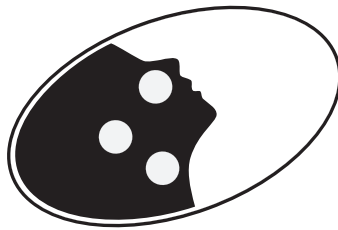
---

## LITERATURA

1. Casiano RR, Herzallah IR, Eloy JA, et al. Endoscopic sinonasal dissection guide. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.
2. Lew D, Southwick FS, Montgomery WW, et al. Sphenoid sinusitis. *N Engl J Med.* 1983; 309 (19): 1149-54.
3. Grillone GA, Kasznica P. Isolated sphenoid sinus disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004; 37 (2): 435-51.
4. El-Fiki ME, Abdel-Fattah HM, El-Deeb A-K. Sphenoid sinus mucopyocele with marked intracranial extension: A more common phenomenon in the third world? *Surg Neurol.* 1993; 39 (2): 115-9.
5. Wurster CF, Levine TM, Sisson GA. Mucocele of the sphenoid sinus causing sudden onset of blindness. *Otolaryngol Neck Surg.* 1986; 94 (2): 257-9.
6. Reino AJ. Factors in the pathogenesis of tumors of the sphenoid and maxillary sinuses: A comparative study. *Laryngoscope.* 2000; 110 (S96): 1-38.
7. Singh H, Mohan C. Fibrous dysplasia of sphenoid bone. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 59 (2): 157-9.

**RINOLOGIJA**

**RHINOLOGY**





Jure Urbančič<sup>1</sup>, Nati Lucia Martin<sup>2</sup>, Constance Gléron<sup>3</sup>

# Ocena zapletov pri endonazalnih endoskopskih posegih v terciarni ustanovi

## *Risks in Endonasal Endoscopic Surgery at a Tertiary Institution*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endonazalni endoskopski posegi, nos in obnosne votline, zapleti, ocena tveganja, FESS-kirurgija

IZHODIŠČA. Funkcionalna endoskopska endonazalna kirurgija je kirurški postopek, ki se zaradi zdravljenja kroničnega rinosinuzitisa pogosto izvaja v vrsti otorinolaringoloških ustanov v Sloveniji. Z raziskavo smo želeli ugotoviti, koliko in kateri zapleti so pri tovrstni kirurgiji v terciarni ustanovi najpogostejši. METODE. V raziskavo smo retrospektivno in prospektivno zajeli 1.824 bolnikov, zdravljenih v terciarni ustanovi. S pregledom podatkov v informacijskem sistemu in popisov iz arhivov smo ocenili pojavnost zapletov endoskopske endonazalne kirurgije. REZULTATI. Zaplete smo našli pri 2,6 % bolnikov. Med zapleti so najpogostejše krvavitve v 46,8 %, orbitalni emfizem v 25,5 %, periorbitalni hematomi v 21,3 %, likvorska fistula v 4,3 % in prehodna diplopija v 2,1 %. RAZPRAVA. Hujši zapleti so izjemno redki, trajnih zapletov nismo našli. Vsak izmed zapletov zahteva najprej prepoznavo, nato pa ustrezen pristop k reševanju. S tem lahko omilimo ali preprečimo trajne posledice.

### ABSTRACT

KEY WORDS: endoscopic endonasal procedures, nose and paranasal sinuses, complications, risk assessment, FESS surgery

BACKGROUNDS. Functional endoscopic endonasal surgery is an often-implemented endonasal procedure performed in most otorhinolaryngological institutions in Slovenia. Our research aimed to establish the baseline rate of complications. METHODS. We have prospectively and retrospectively reviewed 1,824 cases of patients that underwent functional endoscopic endonasal surgery at a tertiary institution for the number of reported complications. RESULTS. We found at least one of the complications in 2.6% of cases. Bleeding was found in 46.8%, orbital emphysema in 25.5%, periorbital hematoma in 21.3%, leak of cerebrospinal fluid in 4.3%, and transient diplopia in 2.1%. DISCUSSION. Significant complications are infrequent. Long-lasting complications were not found. Each complication requires prompt recognition and a correct approach to solving the problem to prevent or alleviate any lasting consequences.

<sup>1</sup> Asist. Jure Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; jure.urbancic@kclj.si

<sup>2</sup> Nati Lucia Martin, štud. med., Medical Faculty, National University of Tucumán, General Lamadrid 875, San Miguel de Tucumán, Argentina; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Constance Gléron, štud. med., Faculté de Biologie et de Médecine, Université de Lausanne, Rue du Bugnon 21, 1005 Lozana, Švica; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

## IZHODIŠČA

Endoskopska nosna ali endonazalna kirurgija svoj veliki met dolguje delu Messerklingerja, Kennedyja in Stammbergerja, ki so uspeli povezati razumevanje tako fizioloških principov delovanja sluznice nosu in obnosnih votlin kot tudi patofiziologije kroničnih vnetnih bolezni nosu in obnosnih votlin (1). Z uporabo endoskopa se je tako rekoč na novo pisala zgodovina nosne kirurgije in v terminološki slovar vnesla beseda funkcionalna kirurgija. Govorimo o kirurškem postopku, ki povrne funkcionalno delovanje nosu in obnosnih votlin (1–4). Funkcionalna endoskopska nosna kirurgija (angl. *functional endoscopic sinus surgery*, FESS) je postala zlati standard obravnave bolnikov s kroničnim rinosinuzitisom (KRS) (5). Enaka endoskopska kirurška metoda se uporablja tudi pri obravnavi drugih, akutnih obolenj v nosu in obnosnih votlinah, kot je akutni rinosinuzitis (ARS) z zapleti (6). V primerih, ko zaradi patologije v nosu in obnosnih votlinah ne zasledujemo več strogih funkcionalnih principov Messerklingerja, Kennedyja in Stammbergerja in je treba odstraniti bistveno več tkiva, govorimo o endoskopski endonazalni kirurgiji (angl. *endoscopic sinus surgery*, ESS). Metoda se uporablja tako pri benignih kot tudi malignih spremembah v nosu in obnosnih votlinah (7, 8). Primarno razumemo, da je FESS z boljšo vizualizacijo nudila varnejšo alternativo klasičnim, odprtim posegom (5). Avtorji, kot je Stankiewicz, so raziskovali in primerjali pojavnost zapletov pred pojavom FESS-/ESS-kirurgije in po njem (9). Pri tem so ugotavljali pomembno zmanjšanje zapletov v obdobju FESS/ESS (10). S postopnim širjenjem kirurškega polja zaradi ponavljajoče se ali slabo nadzorovane bolezni (kot je KRS) pa so nastale nove metode znotraj ESS, ki od kirurga zahtevajo še več znanja in izkušenj. Med njimi omenimo nazalizacijo Jankowskega in sodelavcev, operacijo Reboot Alsharifa in sodelavcev ter plastično kirurgijo nosne sluznice Moreno-Lune

in sodelavcev (11–15). Še pred ocenjevanjem tveganja za zaplete pri navedenih invazivnejših posegih pa se moramo vprašati, kateri so zapleti in koliko je zapletov pri trenutnem izvajanju FESS- in ESS-posegov. Z raziskavo želimo opredeliti pojavnost zapletov pri raznoliki klinični sliki bolnikov s KRS v terciarni ustanovi.

## METODE

V raziskavo smo zajeli 723 bolnikov s kroničnim rinosinuzitisom z nosno polipozo (KRSzNP) in brez nosne polipoze (KRSbNP), kjer smo podatke zbirali prospektivno med letoma 2013 in 2021. Dodali smo retrospektivni del z 298 bolniki s KRSzNP in KRSbNP, kjer smo podatke zajeli iz vpisov v bolnišnični informacijski sistem (BIS) med letoma 2012 in 2020, ter 803 predhodno retrospektivno zbranih bolnikov iz starejše kohorte, kjer smo pregledali arhivske zapise iz let od 2004 do 2011. Vsi bolniki so bili obravnavani v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana s strani specialistov ali specializantov pod nadzorom. Pri tem smo upoštevali samo bolnike, operirane zaradi KRS, okvare nosnega pretina in KRS ali okvare spodnjih nosnih školjk in KRS, tako v splošni kot tudi v lokalni anesteziji. Izločili smo vse bolnike z benignimi in malignimi tumorji, z zapleti akutnih vnetij v obnosnih votlinah in orbiti, vse bolnike, operirane zaradi kirurške obravnave krvavitve iz nosu, in bolnike, operirane zaradi zapore likvorske fistule. Izločili smo tudi bolnike, ki so zaradi zapletov KRS ali predhodnih operativnih posegov že pred posegom navajali diplopijo. Mednje štejemo predvsem bolnike z orbitalnimi mukokelami.

Med zaplete smo šteli vsa zapisana stanja, ki jih pri medoperativnem ali pooperativnem poteku ne pričakujemo. Za zaplete smo šteli samo in izključno zapisana stanja, če slednjih nismo našli, smo potek hospitalizacije šteli za pričakovan, brez zapletov. Medoperativno krvavitev smo



obravnavali kot del posega in je nismo ocenjevali kot zaplet, če zaradi tega bolnik ni imel bistveno podaljšane hospitalizacije; kot mejno vrednost smo upoštevali odpust na drugi dan po posegu, kar se sklada s prakso v terciarni ustanovi pri bolnikih, ki imajo ob FESS-/ESS-posegu opravljeno tudi septoplastiko.

Podatke smo zbrali in obdelali anonimno, upoštevali smo Helsinško deklaracijo o etičnosti raziskav in nabor podatkov prilagodili že prejetemu sklepu Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko št. 114/04/14 o raziskavi pri bolnikih s KRS. Uporabili smo statistični test za binomsko porazdelitev. Za statistično pomembno smo privzeli vrednost  $p < 0,005$ . Za obdelavo podatkov smo uporabili programe Microsoft Excel™ iz paketa Office 2019 (Microsoft, Seattle, ZDA), SPSS® (IBM, Armonk, ZDA) in Graphpad Prism® (GraphPad Software, San Diego, ZDA).

## REZULTATI

V tabeli 1 predstavljamo osnovne klinične značilnosti bolnikov, vključenih v raziskavo. Med 1.824 obravnavanimi bolniki smo našli 47 bolnikov z zapleti. Nastali so pri 27 moških in 20 ženskah. Skupini se po spolu statistično ne razlikujeta,  $p = 0,381$ . Bolniki z zapleti po FESS-/ESS-posegih so povprečno stari 50,4 leta. Opažamo bistveno več bolnikov s KRSzNP in zapleti ( $p < 0,001$ ). Zapleti so predstavljeni v tabeli 2.

## RAZPRAVA

FESS-/ESS-posegi so pogosti, v Sloveniji jih izvaja šest od sedmih otorinolaringoloških ustanov. V terciarni ustanovi jih izvajajo praviloma izkušeni specialisti otorinolaringologi ali specializanti pod nadzorom. Že prvi v svetovni literaturi objavljeni pregledi varnosti endoskopske endonazalne kirurgije so pokazali, da gre za krivuljo znanja, ki jo mora kirurg usvojiti, da postane suveren in

**Tabela 1.** Klinične značilnosti v raziskavi zajetih bolnikov. N – število, SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*), KRSzNP – kronični rinosinuzitis z nosno polipozo, KRSbNP – kronični rinosinuzitis brez nosne polipoze.

Parameter	Vrednosti	Vrednost p <sup>a</sup>
Število bolnikov, n	1.824	/
Število bolnikov z zapleti, n (%)	47 (2,6)	/
Spol bolnikov z zapleti, n (M/Ž %)	27 (57,4) / 20 (43)	0,381
Povprečna starost, leta (SD)	50,4 (SD 14,82)	-
KRSzNP / KRSbNP z zapleti, n (%)	38 (80,9) / 9 (19,1)	< 0,001

<sup>a</sup> test za binomsko razporeditev

**Tabela 2.** Zapleti med FESS-/ESS-posegom in po njem. FESS - Funkcionalna endoskopska nosna kirurgija (angl. *functional endoscopic sinus surgery*), ESS - endoskopska endonazalna kirurgija (angl. *endoscopic sinus surgery*). n – število.

Zaplet	n (%)
Krvavitev	22 (46,8)
Orbitalni emfizem	12 (25,5)
Periorbitalni hematom	10 (21,3)
Likvorska fistula	2 (4,3)
Diplopija (prehodna)	1 (2,1)

varen (9). Obenem poleg izobraževanja, ki ga mora izvajati vsaka institucija, z izkušnjami nastaja tudi dodatno, novo znanje, ki omogoča učinkovitejšo uporabo kirurškega znanja za boljši končni rezultat – bolnika brez nosnih težav (16). Zapleti med kirurškim posegom in po njem lahko zmanjšajo ali povsem zasenčijo terapevtski učinek FESS-/ESS-operacije. Tudi zato je verjetnost za pravne posledice, če izhajamo iz tuje literature, dokaj visoka (17). V našem retrospektivnem pregledu sicer nismo našli zapisov o tovrstnih nadaljevanjih katerega koli izmed prepoznanih zapletov.

Krvavitev je običajno najpogostejši zaplet FESS-/ESS-posega (10, 18–20). Delimo jo na medoperativno in pooperativno. Medoperativna je za naš pregled zapletov neugodna, saj gre lahko zgolj za vtis kirurga in za pooperativni potek ali dolgoročno okrevanje bolnika nima posledic. Krvavitev med posegom se nadzira z uporabo kokainijevega klorida, adrenalina, spiranja z vodo, elektrokoagulacijo ali vstavitvijo nosne tamponade. Druga vrsta krvavitve je pooperativna, od odhoda bolnika iz operacijske dvorane. Pooperativno se praviloma najprej uporabi nosna tamponada oziroma menjava le-te za učinkovitejši način nadzora nad krvavitvijo (21).

Orbitalni emfizem izhaja iz poškodbe *lamine papiracee*, lahko tudi periorbite, in nastane zaradi vstopa zraka iz dihalnih poti v orbito ali njeno okolico. Posledica je oteklina, lahko tudi zavrto gibanje zrkla in tipičen palpatorni izvid. Stanje nekoliko posnema orbitalni hematoma, ki pa je neposredno ogrožajoč za vid na prizadetem očesu (22). Krvavitve v orbito nismo našli, prav tako ne neposredne poškodbe vsebine orbite ali slepote kot posledice FESS-/ESS-posega. Periorbitalni hematoma lahko nastane s poškodbo *lamine papiracee* ali periorbite ali brez njune poškodbe. Klinično ga moramo ločiti od hematoma orbitalno. Pri prvem vsebina orbite praviloma ni prizadeta in gre samo za oteklino mehkih

tkiv vek in neposredne okolice (23). Med orbitalne zaplete štejemo tudi diplopijo. V našem primeru smo našli zgolj začasno diplopijo, ki je izzvenela do prihoda na oddelek in je bila posledica prehoda lokalnega anestetika, vbrizganega v zunanjo steno nosu, v orbito. Dolgoročnih posledic, razen nekajdnevnega občutka polnosti v prizadeti orbiti, nismo potrdili.

Likvorska fistula nastane zaradi prekinitve kostne stene stropa nosu ali stropa obnosnih votlin (frontalni, etmoidalni in sfenoidalni sinus) in priležne možganske ovojnice (*dura mater*). Klinično ga ocenimo kot izcejanje ali pulzirajoče izcejanje vodene tekočine, ki redči kri v operativnem polju. Likvorsko fistulo štejemo med resne zaplete FESS-/ESS-kirurškega posega. Njeno prepoznavanje je izjemnega pomena, saj samo prepoznana fistula in njena ustrezna zapora zagotavljata bolniku odsotnost dolgoročnih zapletov (24). Dva tovrstna primera sta bila ustrezno prepoznana takoj. Izveden je bil medoperativni posvet in ustrezna zapora s tkivom iz nosu, z uporabo nazo-septalnega režnja in režnja obeh srednjih nosnih školjk. Bolnika sta bila brez dodatnih zapletov, kot so meningitis in znotrajkranijski zapleti, ter brez ponovitve likvorske fistule.

Med glavne negativne značilnosti raziskave štejemo omejenost podatkov na operativni zapisnik, potek med hospitalizacijo, podatke iz temperaturnega lista in podatke iz odpustnice. Če se zaplet ne navede, ga kot takega ni mogoče najti. Gre za prvo tovrstno raziskavo, v prihodnje predlagamo, da se zapleti skrbno in rutinsko prospektivno zbirajo. Tovrsten protokol namreč zagotavlja ustrezne popravke pri izvajanju posegov, pri izobraževanju mladih zdravnikov in pri nadzoru nad kakovostjo. Obenem je nujen tudi pri obvladovanju tveganj za bolnika.

Zapleti FESS-/ESS-kirurgije v terciarni ustanovi niso pogosti. Najpogostejši zaplet je krvavitev, sledijo orbitalni emfizem in periorbitalni hematoma. Hujši zapleti so

izjemno redki, med njimi izpostavljamo likvorsko fistulo in kratkotrajno diplopijo. Trajnih zapletov nismo našli. Vsak izmed

zapletov zahteva ustrezen pristop k reševanju, saj samo tako lahko omilimo ali preprečimo trajne posledice.

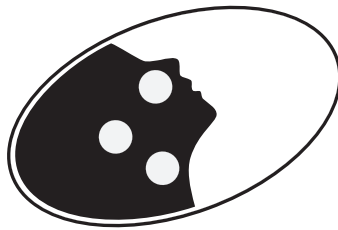
## LITERATURA

1. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1990; 247 (2): 63–76.
2. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, et al. Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 121 (1): 66–8.
3. Govindaraj S, Adappa ND, Kennedy DW. Endoscopic sinus surgery: Evolution and technical innovations. *J Laryngol Otol.* 2010; 124 (3): 242–50.
4. Stammberger H. Nasal and paranasal sinus endoscopy. A diagnostic and surgical approach to recurrent sinusitis. *Endoscopy.* 1986; 18 (6): 213–8.
5. Weber RK, Hosemann W. Comprehensive review on endonasal endoscopic sinus surgery. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 14: Doc08.
6. Badr DT, Gaffin JM, Phipatanakul W. Pediatric Rhinosinusitis. *Curr Treat Options Allergy.* 2016; 3 (3): 268–81.
7. Gras-Cabrerizo JR, Massegur-Solench H, Pujol-Olmo A, et al. Endoscopic medial maxillectomy with preservation of inferior turbinate: How do we do it? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268 (3): 389–92.
8. Homer JJ, Jones NS, Bradley PJ. The role of endoscopy in the management of nasal neoplasia. *Am J Rhinol.* 1997; 11 (1): 41–7.
9. Stankiewicz JA. Complications of endoscopic intranasal ethmoidectomy. *Laryngoscope.* 1987; 97 (11): 1270–3.
10. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, et al. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A 25-year experience. *Laryngoscope.* 2011; 121 (12): 2684–701.
11. Bassiouni A, Wormald P-J. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. *Laryngoscope.* 2013; 123 (1): 36–41.
12. Dessouky O, Hopkins C. Surgical versus medical interventions in CRS and nasal polyps: Comparative evidence between medical and surgical efficacy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15 (11): 66.
13. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F. Comparison of functional results after ethmoidectomy and nasalization for diffuse and severe nasal polyposis. *Acta Otolaryngol.* 1997; 117 (4): 601–8.
14. Alsharif S, Jonstam K, van Zele T, et al. Endoscopic sinus surgery for type-2 CRS wNP: An endotype-based retrospective study. *Laryngoscope.* 2019; 129 (6): 1286–92.
15. Moreno-Luna R, González-García J, Palacios-García J, et al. Usefulness of endonasal mucoplasty in the surgical treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Prospective study. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed).* 2021; 72 (4): 256–61.
16. Chen FH, Deng J, Hong HY, et al. Extensive versus functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: A 1-year study. *Am J Rhinol Allergy.* 2016; 30 (2): 143–8.
17. Stankiewicz JA, Hotaling J. Medicolegal issues in endoscopic sinus surgery and complications. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015; 48 (5): 827–37.
18. Park AH, Stankiewicz JA, Chow J, et al. A protocol for management of a catastrophic complication of functional endoscopic sinus surgery: Internal carotid artery injury. *Am J Rhinol.* 1998; 12 (3): 153–8.
19. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58 (Suppl S29): 1–464.
20. Miller TR, Muntz HR, Gilbert ME, et al. Comparison of topical medication delivery systems after sinus surgery. *Laryngoscope.* 2004; 114 (2): 201–4.

21. Viehweg TL, Roberson JB, Hudson JW. Epistaxis: Diagnosis and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64 (3): 511–8.
22. Bhatti MT, Stankiewicz JA. Ophthalmic complications of endoscopic sinus surgery. *Surv Ophthalmol.* 2003; 48 (4): 389–402.
23. Westfall E, Fridirici Z, El-Kouri N, et al. Diagnosis and management of orbital fat exposure during endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J.* 2021; 1455613211015438.
24. Welch KC, Palmer JN. Intraoperative emergencies during endoscopic sinus surgery: CSF leak and orbital hematoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008; 41 (3): 581–96.

**FONIATRIJA**

**PHONIATRY**





Valentina Umek<sup>1</sup>, Irena Hočevnar Boltežar<sup>2</sup>

# Pomembne značilnosti glasu in govora transspolnih žensk

## *Important Voice and Speech Characteristics of Transgender Women*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: transspolna ženska, akustična analiza glasu, perceptivna ocena, osnovna frekvenca, značilnosti glasu

IZHODIŠČA. Transspolne ženske si v procesu medicinske potrditve spola pogosto želijo doseči glas in govor, ki bi bil v skladu z občuteno spolno identiteto. Feminizacijo glasu in govora jim lahko na strokoven način pomaga doseči logoped. METODE. Opravili smo akustične meritve glasovnih vzorcev pri štirih transspolnih ženskah, štirih moških in štirih ženskah ter primerjali vrednosti med skupinami. Na podlagi poslušanja zvočnih posnetkov govornih in negovornih nalog (opisa slike, branja, smeha, kašlja, spontanega govora) so poslušalci tem osebam podali perceptivno oceno ženskosti oz. moškosti glasu in govora. REZULTATI. Transspolne ženske si v povprečju želijo bolj ženski glas, kot ga trenutno imajo. Pri fonaciji samoglasnika /a/ so transspolne ženske dosegle višje vrednosti akustičnih meritev kot skupina moških in žensk. Pri stavku je transspolnim ženskam povprečna osnovna frekvenca upadla in je bila nižja kot v skupini žensk. Poslušalci so transspolnim ženskam v povprečju glas in govor ocenili kot spolno nevtralen. Na perceptivno oceno so poleg višine vplivali še intonacija, barva, podaljševanje samoglasnikov in izbor besed. RAZPRAVA. Transspolne ženske zmorejo dobro kontrolirati glas pri fonaciji samoglasnika. Ko je prisotna še kognitivna komponenta povedanega, vrednosti akustičnih meritev in perceptivna ocena ženskosti upadejo. Za bolj žensko dožemanje govora transspolnih žensk je pomembna pomoč logopeda, ki jih usmerja na vse tiste elemente govorne produkcije, značilne za ženski spol.

### ABSTRACT

KEY WORDS: transgender woman, voice acoustic analysis, perceptive rate, fundamental frequency, voice characteristics

BACKGROUND. During their transition process, transgender women often aim to match their voice and speech to their perceived gender identity. Speech and language pathologists help them achieve voice and speech feminization in a professional way. METHODS. We performed acoustic measurements of voice samples in four transgender women, four

<sup>1</sup> Valentina Umek, mag. prof. logop. in surdoped., Pedagoška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Kardeljeva ploščad 16, 1000 Ljubljana; Center za duševno zdravje otrok in mladostnikov, Zdravstveni dom Nova Gorica, Rejčeva ulica 4, 5000 Nova Gorica; valentina.umek@zd-go.si

<sup>2</sup> Prof. dr. Irena Hočevnar Boltežar, dr. med., Center za motnje glasu, govora in požiranja, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; irena.hocevar@kclj.si

men and four women, and compared values between the groups. By listening to audio recordings of speech and non-speech tasks (picture description, reading, coughing, laughing, spontaneous speech), the listeners gave these people a perceptual rate of the femininity or masculinity of their voice and speech. RESULTS. Transgender women, on average, want a more feminine voice than they currently have. In the phonation of the vowel /a/, transgender women achieved higher values of acoustic parameters than the group of men and women. In the sentence, the mean fundamental frequency of transgender women decreased and was lower than in the female group. On average, listeners rated the voice and speech of transgender women as gender neutral. In addition to pitch, perceptual ratings were also influenced by intonation, vocal timbre, vowel elongation, and word choice. DISCUSSION. Transgender women are able to control their voice well in the phonation of the vowel. When the cognitive component during speaking is still present, the values of acoustic measurements and perceptual ratings of femininity decline. To successfully achieve feminine voice and speech, the help of a speech pathologist is necessary. This expert directs them to all those elements of speech production that are characteristic of the female sex.

## IZHODIŠČA

Transspolnost je širok pojem, ki v splošnem zajema vse osebe, pri katerih se ob rojstvu pripisani spol ne sklada z njihovo spolno identiteto (1). Na področju medicine se uporablja različne opredelitve transspolnosti. Po avstralski modifikaciji desete revizije mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-10-AM) je diagnoza transseksualizem (F64.0), ki jo poda specialist psihiatrije, kot motnja spolne identitete uvrščena v poglavje duševnih in vedenjskih motenj (2). Po Diagnostičnem in statističnem priročniku duševnih motenj (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) pa se psihološka stiska kot posledica izrazite neskladnosti med spolom, pripisanim ob rojstvu, in spolno identiteto imenuje spolna disforija (3). Potrjena diagnoza transseksualizma je v Sloveniji pogoj za vstop v proces medicinske potrditve spola, ki zajema niz postopkov z namenom izenačitve telesnega videza s spolno identiteto, na primer hormonsko terapijo in kirurške posege (1). Obstaja več skupin transspolnih oseb; ena izmed njih so transspolne ženske, ki jim je bil ob rojstvu pripisan moški spol, a se identificirajo kot ženske. Pogosto svoj fizični izgled in družbeno vlogo pri-

lagodijo ženskemu spolu (4, 5). Logopedi iz tujine opažajo, da je v zadnjih letih naraslo število obravnavanih transspolnih oseb, predvsem transspolnih žensk, ki bi si želele doseči način verbalne in neverbalne komunikacije v skladu z občuteno spolno identiteto. Pri tem jim lahko na strokoven način pomaga logoped (6).

Na značilnosti glasu vplivajo anatomske strukture grla. Moški imajo večji ščitasti hrustanec kot ženske. Kot med ploščama ščitastega hrustanca je pri moških 90°, pri ženskah 120°. Posledično imajo moški daljše glasilke kot ženske; te merijo pri moških približno 17–23 mm, pri ženskah 12–17 mm. Moški imajo nižjo povprečno osnovno frekvenco (F0), ki je približno 100–130 Hz, medtem ko pri ženskah znaša okrog 200 Hz. Debelina glasilk je pri moških približno 6 mm, pri ženskah 5 mm. Ženske so zaradi anatomskih značilnosti bolj nagnjene h glasovnim motnjam, saj je pri višji F0 več nihajev glasilk in s tem mehanske obremenitve na sekundo (7). Transspolnim ženskam se že v času pubertete izoblikuje moška velikost in oblika grla, na kar hormonska terapija, ki jo dobijo v procesu prehajanja, ne vpliva (8).



Razlike med moškim in ženskim glasom oz. govorom lahko opazimo pri F0 (akustični parameter) oz. višini glasu (perceptivna značilnost). Predvsem na podlagi pregleda tuje literature ugotavljamo, da na dojemanje ženskega oz. moškega glasu in govora prispevajo še resonanca oz. barva glasu, glasovni obseg, intonacija, nivo jakosti oz. glasnost, hitrost govora, premori, podaljševanje samoglasnikov, kvaliteta glasu, artikulacija, izbor besed, smeh in kašelj (9). Nekatere od teh značilnosti se lahko na objektivni način izmeri s programi za akustično analizo glasu in govora, na subjektivni način pa lahko perceptivno oceno značilnosti podajo poslušalci ali obravnavana oseba sama. V naši raziskavi smo uporabili oba načina merjenja oz. ocenjevanja.

## Namen raziskave

Z raziskavo smo želeli dobiti vpogled v samooceno glasu oz. govora transspolnih žensk, moških in žensk ter njihovo razmerje do zelenega glasu oz. govora. Z objektivnim merjenjem smo želeli pridobiti vrednosti akustičnih meritev glasu vključenih oseb in jih med skupinami primerjati. Preveriti smo želeli povezanost akustičnih značilnosti glasu s samooceno in s perceptivno oceno, ki so jo tem osebam podali poslušalci. Zanimalo nas je, katere značilnosti glasu oz. govora prispevajo k zaznavi ženskosti oz. moškosti.

## METODE

V raziskavo smo vključili štiri transspolne ženske v medicinskem procesu potrditve spola (od psihiatra so prejele potrjeno diagnozo transseksualizma in prejemale hormonsko terapijo). Za primerjavo rezultatov smo zajeli še štiri ženske in štiri moške, ki niso transspolne osebe, vendar se glede starosti in telesne zgradbe približno ujemajo s transspolnimi ženskami. Udeleženci so bili stari 25–50 let. Za izvedbo raziskave smo dobili soglasje Komisije Republike Slovenije

za medicinsko etiko (številka 0120-294/2021/3).

Z vprašalnikom smo od udeležencev pridobili osnovne podatke (starost, materni jezik), podatke o skrbi za glas, pri transspolnih ženskah pa še o vključenosti v logopedsko obravnavo in času opredelitve kot transspolna oseba. Vse osebe so na vprašalniku označile, kako bi trenutno ocenile svoj glas in kakšnega bi si želele – na petstopenjski lestvici od popolnoma ženskega do popolnoma moškega. Transspolne osebe so še dodatno označile, kako pogosto se jim dogajajo neprijetne situacije v povezavi z glasom.

Z rutinskim otorinolaringološkim pregledom smo izključili organske bolezni vokalnega trakta, ki bi lahko vplivale na vrednosti glasovnih meritev.

Pri vključenih osebah smo naredili akustično analizo na treh ponovitvah glasovnih vzorcev samoglasnika /a/ in stavka: »Bine je doma.« Uporabili smo mikrofonski Shure SM58-LCE® in večdimenzionalni glasovni program (angl. *Multi-Dimensional Voice Program*, MDVP™, Kay Pentax, ZDA). Na fonaciji samoglasnika /a/ smo izmerili povprečno F0, minimalno in maksimalno F0, perturbacijo višine (angl. *jitter*), perturbacijo amplitude (angl. *shimmer*), indeks mehke fonacije (angl. *soft phonation index*, SPI), razmerje med harmoničnimi in šumskimi elementi v glasu (angl. *noise-to-harmonic ratio*, NHR). Na stavku »Bine je doma.« smo izmerili povprečen nivo jakosti (dB) in povprečno F0. Vsako osebo posebej smo s programom Praat posneli še pri različnih govornih in negovornih nalogah: opisu slike, branju, smehu, kašlju in spontanem govoru. Posnetke glasu in govora je poslušalo pet študentk drugostopenjskega študijskega programa Logopedija in surdopedagogika in pet laičnih poslušalcev (brez predhodnih izkušenj ocenjevanja glasu). Za vsak posnetek, ki je bil predvajan samo enkrat, so ocenili, ali glas oz. govor zveni 1 – popolnoma žensko, 2 – nekoliko žensko,

3 – spolno nevtralnno, 4 – nekoliko moško ali 5 – popolnoma moško. Študentke so zaradi strokovnega znanja ocenile ženskost oz. moškost glasu in govora še na podlagi posameznih značilnosti – višine, intonacije, barve, izbora besed in podaljševanja samoglasnikov.

Pridobljene podatke smo statistično obdelali s Statističnim paketom za družbene vede (angl. *Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS) (različica 28.0, IBM®) in programom Microsoft Excel™. Uporabili smo opisno statistiko in Spearmanov koeficient korelacije rangov ( $\rho$ ). Za mejo statistične pomembnosti smo upoštevali stopnjo tveganja  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

Rezultati samoocene glasu in razmerja do zelenega glasu so pokazali, da transspolne ženske v povprečju ocenjujejo svoj glas kot nekoliko ženski, želele pa bi si popolnoma ženskega. Najpogostejšo neugodno situacijo so označile s trditvijo »Moj glas zveni manj žensko, kot bi si želela.« Tri od štirih transspolnih žensk so že bile logopedsko obravnavane. Ženske so v povprečju ocenile svoj glas kot popolnoma ženski in ravnno takšnega si želijo. Moški so v povprečju svoj glas ocenili kot popolnoma moški, kar je v skladu z njihovo željo. Vrednosti akustičnih meritev so prikazane v tabeli 1.

Iz tabele 1 je razvidno, da so najnižjo povprečno F0 pri fonaciji /a/ imeli moški (povprečje (angl. *mean*, M) = 124,9 Hz), nekoliko višjo ženske (M = 192,2 Hz) in najvišjo transspolne ženske (M = 211,9 Hz). Pri povprečni minimalni in maksimalni F0 so najvišje vrednosti dosegle transspolne ženske. Vrednosti povprečne F0, F0 min, F0 max, perturbacije višine in amplitude ter indeks mehke fonacije so bili pri skupini transspolnih žensk visoki, značilni za ženski razpon in višji, kot so jih imele vključene ženske. Pri stavku »Bine je doma.«, ki vključuje še kognitivno komponento povedanega, je v primerjavi s fonacijo /a/ pov-

prečna F0 pri transspolnih ženskah upadla na 176,5 Hz in je bila nižja kot pri ženskah. Pri moških in ženskah ni bilo velike razlike med povprečno F0 pri fonaciji /a/ in F0 pri stavku.

V tabeli 2 so prikazane splošne perceptivne ocene glasu oz. govora, ki so jih podali poslušalci.

Poslušalci so za vsak posnetek podali splošno perceptivno oceno na petstopenjski ocenjevalni lestvici, kjer je ocena 1 pomenila, da je glas oz. govor popolnoma ženski, 5 pa popolnoma moški. Kot je prikazano v tabeli 2, sta pri transspolnih ženskah obe skupini poslušalcev v povprečju glas pri vseh nalogah (razen pri spontanem govoru) ocenili kot spolno nevtralnega, pri moških kot popolnoma moškega (razen pri kašlju v povprečju nekoliko moškega), pri ženskah pa pri vseh nalogah kot popolnoma ženskega. Pri transspolnih ženskah ni bilo pomembnih razlik v ocenah smeha in kašlja – kljub temu da sta naravni funkciji – v primerjavi s perceptivnimi ocenami pri sliki, branju in spontanem govoru.

Študentke so za posnetke opisa slike, branja in spontanega govora označile še ženskost oz. moškost glasu in govora na podlagi posameznih značilnosti – višine, intonacije in barve glasu. Pri posnetkih kašlja in smeha to ni bilo mogoče. Pri transspolnih ženskah so poslušalke glas oz. govor na podlagi teh značilnosti označile v povprečju kot spolno nevtralen ali bolj ženski kot moški, pri moških kot bolj moški kot ženski ali popolnoma moški, pri ženskah kot popolnoma ženski. Za posnetke opisa slike in spontanega govora so študentke ocenile ženskost oz. moškost glasu in govora še na podlagi izbora besed in podaljševanja samoglasnikov. Ocene so bile tukaj bolj raznolike. Na posnetkih opisa slike so pri transspolnih ženskah poslušalke v povprečju ocenile glas oz. govor glede na ti dve značilnosti kot spolno nevtralen, pri spontanem govoru pa kot bolj ženski kot moški. Pri skupini moških so glas zaznali kot

**Tabela 1.** Vrednosti akustičnih meritev glasovnih vzorcev samoglasnika /a/ in stavka pri transpoinih ženskah, moških in ženskah. F0 – temeljna grlna frekvenca, Hz – hertz, M – aritmetična sredina (angl. *mean*), SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*), min – minimalna vrednost, max – maksimalna vrednost, Shimmer – perturbacija amplitude, jitter – perturbacija višine, NHR – razmerje med harmoničnimi in šumskimi elementi v glasu (angl. *noise-to-harmonic ratio*, NHR), SPI – indeks mehke fonacije (angl. *soft phonation index*).

	Transpoinne ženske						Moški						Ženske																																																																																																							
	M	SD	Min	Max	M	SD	M	SD	Min	Max	M	SD	M	SD	Min	Max																																																																																																				
	F0 [Hz]	211,9	23,3	195,8	246,4	124,9	16,9	106,0	147,2	192,2	31,0	162,9	236,0	F0 min [Hz]	206,0	23,2	187,9	239,8	119,8	16,5	102,0	141,9	187,3	32,4	156,0	232,6	F0 max [Hz]	218,7	24,0	204,9	254,5	130,2	17,2	110,0	151,8	197,0	30,1	169,1	239,8	Jitter [%]	0,7	0,6	0,2	1,5	0,8	0,3	0,3	1,0	0,6	0,6	0,3	1,4	Shimmer [%]	2,0	0,4	1,4	2,3	2,9	1,4	1,6	4,4	2,3	0,7	1,4	3,1	NHR	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	SPI	13,2	10,1	6,4	28,1	14,9	3,4	10,6	18,6	11,4	3,5	6,8	14,6	Stavek-nivo jakosti [dB]	58,0	5,8	51,1	64,2	60,7	3,8	55,3	63,7	63,1	3,3	58,3	65,6	Stavek-F0 [Hz]	176,5	13,5	159,6	190,7	119,4	18,4	101,8	141,4	185,4	25,6	160,7

**Tabela 2.** Splošna perceptivna ocena glasu oz. govora, ki so jo podali poslušalci. M – aritmetična sredina (angl. *mean*), SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*), min – minimalna vrednost, max – maksimalna vrednost.

Naloga	Transpoinne ženske						Moški						Ženske																																																			
	M	SD	Min	Max	M	SD	M	SD	Min	Max	M	SD	M	SD	Min	Max																																																
	Slika	2,7	1,1	1	5	4,9	0,3	4	5	1,1	0,2	1	2	Branje	2,8	1,0	1	5	5,0	0,2	4	5	1,2	0,6	1	4	Smeh	2,7	1,0	1	5	4,6	0,6	3	5	1,2	0,6	1	4	Kašelj	2,7	1,0	1	5	3,8	1,0	3	5	1,3	0,6	1	4	Govor	2,4	1,0	1	4	5,0	0,2	4	5	1,1	0,2	1

spolno nevtralen, bolj moški kot ženski ali popolnoma moški. Pri ženskah sta ti dve značilnosti prispevali k zaznavi popolnoma ženskega ali bolj ženskega kot moškega glasu oz. govora.

Z uporabo  $\rho$  smo ugotovili, da je povezava med samooceno transspolnih žensk, moških in žensk in povprečno F0 pri stavku »Bine je doma.« statistično značilna ( $p = 0,013$ ). Prav tako je bila z  $\rho$  ugotovljena statistično značilna povezava med povprečno vrednostjo F0 pri stavku »Bine je doma.« in perceptivno oceno pri opisu slike ( $p = 0,019$ ), ki so jo vključenim osebam podali poslušalci.

## RAZPRAVA

Ena izmed nalog logopeda pri obravnavi transspolnih oseb je dobiti vpogled v samozaznavo glasu oz. govora transspolne osebe in skladnost z želenim glasom. Samozažnava in poslušalčeva zaznava ženskosti glasu sta bistvenega pomena za uspešno potrditev spola transspolnih žensk, zaključevanje prehajanja in pri občutku sprejetosti v družbo (10).

Akustične meritve glasovnih vzorcev pri fonaciji /a/ so pokazale, da imajo transspolne ženske višje – za ženski razpon značilne – vrednosti, ki so bile višje kot v skupini žensk. To pomeni, da zmorejo dobro kontrolirati svoj glas pri fonaciji samoglasnika. Pri merjenju F0 v stavku pa opazimo, da je vrednost pri transspolnih ženskah upadla za 35,4 Hz in bila nižja kot pri skupini žensk. Nižja F0 pri stavku lahko nakazuje, da je tudi spontan govor transspolnih žensk na nižji F0, saj je prisotna še kognitivna komponenta, zaradi katere je težje usmeriti celotno pozornost samo na doseganje ženske višine glasu.

Poslušalci so moškim in ženskam v povprečju pri vseh nalogah podali perceptivno oceno v skladu z njihovo spolno identiteto. Pri transspolnih ženskah so poslušalci v povprečju največkrat zaznali spolno nevtralen glas, kar lahko nakazuje neodločenost

pri ocenjevanju, oz. da so pri poslušanju razpona od popolnoma moškega glasu pri moških do popolnoma ženskega glasu pri ženskah poslušalci zaznali razliko v glasu transspolnih žensk.

Intonacija, barva glasu in višina so pripomogle, da so jih poslušalci pri moških v povprečju zaznali kot moške, pri ženskah pa kot ženske. V več raziskavah omenjajo, da višino, intonacijo in barvo glasu večina ljudi dojema kot najbolj očitne razlike med moškim in ženskim govorom (6, 11, 12). Prav s spreminjanjem teh značilnosti se z logopedsko terapijo doseže feminizacijo ali maskulinizacijo glasu in govora (13). Tako kot v raziskavi Boonea in sodelavcev sta tudi v naši raziskavi podaljševanje samoglasnikov in izbor besed prispevala k zaznavi moškosti oz. ženskosti (8). Tudi ti dve značilnosti lahko prispevata k feminizaciji govora transspolnih žensk.

Statistično značilna povezava, ki se je pokazala med samooceno in povprečno F0 pri stavku »Bine je doma.«, je bila potrjena tudi v raziskavah avtoric Owen, Hancock, Gelfer in sodelavcev, kjer so ugotovili, da je višja vrednost F0 povezana z bolj žensko samooceno (9, 14). Dvig F0 v žensko značilen razpon je eden izmed pomembnejših ciljev pri logopedski obravnavi transspolnih žensk, ne pa edini (15). Pri višji F0 je bila tudi perceptivna ocena poslušalcev pri posnetkih opisa slike bolj ženska. Pričakovali smo, da se bo podobno pokazalo tudi pri ostalih nalogah, a ker se ni, sklepamo, da so poslušalci najverjetneje podali perceptivno oceno še na podlagi drugih zaznanih značilnosti glasu in govora.

Pomanjkljivost naše raziskave je majhen vzorec transspolnih žensk v medicinski potrditvi spola, vendar je večjega v Sloveniji težko dobiti. Poleg tega smo pri udeležencih posneli samo glas in govor, ne pa tudi njihovega fizičnega izgleda in neverbalne komunikacije. V prihodnosti nas bi zanimalo, kako ti dve značilnosti, ki ju logopedi v tujini že vključujejo v terapijo za feminizacijo

glasu, vplivata na perceptivno oceno ženskosti. Zanimala bi nas tudi sprememba vrednosti akustičnih meritev in značilnosti glasu ter govora pred začetkom logopedskih terapij in na koncu. Naša raziskava je izhodišče za nadaljnje raziskovanje in

boljše razumevanje transspolnega glasu. Predstavlja pomemben doprinos k slovenski logopedski stroki, saj akustičnih in perceptivnih značilnosti glasu ter govora transspolnih žensk pri nas doslej ni še nihče raziskal.

---

## LITERATURA

1. Rahne-Otorepec I, Zajc P. Razumevanje transspolnosti in vloga psihiatra pri obravnavi oseb s spolno disforijo. *VICEVERSA*. 2016; 60: 4-19.
2. Mednarodna klasifikacija boleznih in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). Šesta izdaja [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2008 [citirano 2022 Mar 5]. Dosegljivo na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/podatki/klasifikacije\\_sifranti/mkb/mkb10-am-v6\\_v03\\_splet.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/podatki/klasifikacije_sifranti/mkb/mkb10-am-v6_v03_splet.pdf)
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
4. Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of care for the health of transsexual, transgender and gender-nonconforming people. *WPATH*: 2012;13 (4): 165-232.
5. Teich, NM. *Transgender 101: A simple guide to a complex issue*. New York: Columbia University Press; 2012.
6. Thornton J. Working with the transgender voice: The role of the speech and language therapist. *Sexologies*. 2008; 17 (4): 271-6.
7. Hočevar-Boltežar I. Fiziologija in patologija glasu ter izbrana poglavja iz patologije govora. Ljubljana: Pedagoška fakulteta; 2020.
8. Boone DR, McFarlane SC, Von Berg SL, et al. *The voice and voice therapy*. 9th ed. Boston: Pearson; 2013.
9. Owen K, Hancock AB. The role of self- and listener perceptions of femininity in voice therapy. *Int J Transgend*. 2010; 12 (4): 272-84.
10. Van Borsel J, De Cuyper G, Van den Berghe H. Physical appearance and voice in male-to-female transsexuals. *J Voice*. 2001; 15 (4): 570-5.
11. Davies S, Papp VG, Antoni C. Voice and communication change for gender nonconforming individuals: Giving voice to the person inside. *Int J Transgend*. 2015; 16 (3): 117-59.
12. Hancock AB, Garabedian LM. Transgender voice and communication treatment: A retrospective chart review of 25 cases. *Int J Lang Commun Disord*. 2013; 48 (1): 54-65.
13. ASHA: Gender affirming voice and communication change for transgender and gender diverse people [internet]. Rockville: American Speech-Language-Hearing Association; 1997-2022 [citirano 2022 Mar 5]. Dosegljivo na: <https://www.asha.org/public/speech/disorders/Voice-and-Communication-Change-for-Transgender-People/>
14. Gelfer MP, Mikos VA. The relative contributions of speaking fundamental frequency and formant frequencies to gender identification based on isolated vowels. *J Voice*. 2005; 19 (4): 544-54.
15. Watts CR, Awan SN. *Laryngeal function and voice disorders*. Stuttgart: Thieme; 2019.



Irena Hočevar Boltežar<sup>1</sup>, Uroš Krivec<sup>2</sup>, Maja Šereg Bahar<sup>3</sup>, Aleš Jerin<sup>4</sup>, Rado Janša<sup>5</sup>

## Vloga laringofaringealnega refluksa pri nenadni zapori grla pri telesnem naporu

### *The Role of Laryngopharyngeal Reflux in Exercise-induced Laryngeal Obstruction*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: dispneja, obstrukcija grla, telesna vadba, laringofaringealni refluks, pepsin, žolčne kisline

IZHODIŠČA. Vzrok dispneje med telesno aktivnostjo je lahko nenadna zapora grla na nivoju glasilk ali nad njima. Eden od možnih vzrokov za to je gastroezofagealni refluks (GER) do nivoja grla (laringofaringealni refluks, LFR). Kot posreden dokaz za refluks do ustne votline lahko služi prisotnost sestavin želodčne vsebine v slini. METODE. V raziskavo smo vključili 91 mlajših oseb, 23 moških in 68 žensk, pri katerih je cikloergometrija z endoskopijo zgornjih dihal dokazala s telesnim naporom povzročeno zaporo grla (angl. *exercise-induced laryngeal obstruction*, EILO) in so opravili testiranje občutljivosti grla. Rezultate analize sline (pH, koncentracija žolčnih kislin in celokupnega pepsina, aktivnost pepsina) smo primerjali z rezultati skupine 28 oseb, 9 moških in 19 žensk, z instrumentalno dokazanim GER in z rezultati skupine 42 zdravih oseb, 22 moških in 26 žensk, brez simptomov ali znakov GER. Primerjali smo tudi rezultate analize sline med osebami z EILO z ugotovljeno zmanjšano občutljivostjo grla in ostalimi EILO preiskovanci. REZULTATI. Skupina z EILO je imela značilno višji pH in značilno nižjo koncentracijo žolčnih kislin kot skupina z GER in značilno višji pH in višjo koncentracijo celokupnega pepsina v slini kot kontrolna skupina. Statistično značilnih razlik glede analize sline med osebami z EILO in zvišanim pragom za mehanske dražljaje ter osebami z EILO brez zmanjšane občutljivosti grla nismo ugotovili. RAZPRAVA. Rezultati analize sline z določanjem za želodčno vsebino značilnih sestavin so pokazali, da je LFR lahko eden od etioloških dejavnikov za občutek dušenja med telesnim naporom, zlasti pri mladostnikih, kjer je grlo med telesnim naporom najožji del v dihalni poti.

<sup>1</sup> Prof. dr. Irena Hočevar Boltežar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; irena.hocevar@kclj.si

<sup>2</sup> Dr. Uroš Krivec, dr. med., Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Doc. dr. Maja Šereg Bahar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Doc. dr. Aleš Jerin, spec. med. biokem., Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Njegoševa cesta 4, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup> Doc. dr. Rado Janša, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

## ABSTRACT

KEY WORDS: dyspnea, laryngeal obstruction, exercise, laryngopharyngeal reflux, pepsin, bile acids

**BACKGROUND.** Dyspnea during physical activity can be caused by a sudden obstruction at the level of the vocal folds or above them. A possible cause of this is gastroesophageal reflux (GER) to the laryngopharyngeal level (laryngopharyngeal reflux, LPR). The presence of gastric content components in the saliva can be indirect evidence of a reflux event up to the oral cavity. **METHODS.** The study included 91 younger patients, 23 males and 68 females, in whom cycloergometry with upper respiratory endoscopy demonstrated exercise-induced laryngeal obstruction (EILO) and who had laryngeal sensitivity testing performed. The saliva analysis results (pH, bile acid and total pepsin concentration, pepsin activity) were compared with the results of a group of 28 subjects, 9 men and 19 women, with instrumentally proven GER, and the results of 42 healthy people, 22 men and 26 women, without any symptoms or signs of GER. The results of saliva analysis of subjects with EILO with established reduced laryngeal sensitivity were also compared to the results of other EILO subjects. **RESULTS.** The EILO group had a significantly higher pH and a significantly lower bile acid concentration than the GER group, and a significantly higher pH and a higher concentration of total pepsin in saliva than the control group. No statistically significant differences in saliva analysis were observed between subjects with EILO and an elevated threshold for mechanical stimuli and subjects with EILO without laryngeal hyposensibility. **DISCUSSION.** The results of saliva analysis by determining gastric content-specific components showed that LPR may be one of the etiological factors for the dyspnea during exercise, especially in adolescents in whom larynx is the narrowest part of the airway during exercise.

## IZHODIŠČA

Več različnih etioloških dejavnikov lahko sproži občutek težkega dihanja: psihogeni dejavniki, draženje zgornjih dihalnih poti in telesni napor (1). Za nenadno zaporo grla med telesnim naporom, ki povzroča dispnejo in stridor, je bil predlagan izraz s telesnim naporom povzročena zapora grla (angl. *exercise-induced laryngeal obstruction*, EILO) (2). EILO je lahko posledica približevanja glasilk ali kolapsa supraglotisnih struktur ali obojega hkrati (3, 4). Pojavi se lahko ne samo pri vdihu, ampak tudi pri izdihu. Običajno tipični simptomi dušenja in stridorja izzvenijo v nekaj minutah po prenehanju telesne aktivnosti. Pacient med napadi težkega dihanja nima težav z dihanjem (5). Zlati standard za diagnostiko EILO je fiberoptična laringoskopska preiskava med

telesno obremenitvijo na tekalni stezi ali kolesu s sočasno ergospirometrijo (6–8).

Med možnimi vzroki za pojav EILO so navedeni različni dejavniki in situacije (3, 8–16):

- aerodinamične lastnosti grla, ki so lahko povezane s starostjo, spolom in telesno zmogljivostjo,
- sprememba laringealne reaktivnosti po draženju sluznice supraglotisa ali neposredno draženje zgornjega laringealnega živca z gastroezofagealnim reflusom (GER) do nivoja žrela in grla – laringofaringealnim reflusom (LFR),
- alergija,
- okužbe,
- neugodna temperatura in vlažnost zraka v okolici in
- psihološki dejavniki.



V predhodni raziskavi smo ugotavljali občutljivost sluznice grla za mehanske dražljaje pri 54 mladostnikih in mlajših odraslih z dokazano EILO in rezultate primerjali z oceno po protokolu RFS (Reflux Finding Score), narejeno ob telelaringoskopskem pregledu grla. Testiranje je pokazalo povišan prag za mehanske dražljaje pri 81,5% udeležencev. Podskupina preiskovancev s tako zmanjšano občutljivostjo sluznice grla je imela bistveno višjo oceno po protokolu RFS kot ostali preiskovanci. Samo 16,9% udeležencev z EILO ni navedlo simptomov, povezanih z GER oziroma LFR (17). O zmanjšani občutljivosti na mehanske dražljaje kot o znaku, da GER doseže grlo in žrelo, so poročali tudi drugi raziskovalci (18–20). Tako smo na podlagi naših rezultatov sklepali, da je lahko LFR pomemben etiološki dejavnik za pojav EILO. Glede na starost naših udeležencev bi bilo možno, da je predvsem supraglotisna zapora lahko posledica nesorazmerno majhnega grla v primerjavi z velikimi dihalnimi zmogljivostmi mladih športnikov ter nastalih sprememb tlaka v dihalni poti med hitrim tokom zraka skozi njo med telesno aktivnostjo (17).

Namen nadaljevanja predhodne raziskave o etiologiji EILO je bil ugotoviti, ali lahko objektivno z določanjem pH in sestavin želodčne vsebine v slini ugotovimo vlogo LFR v etiologiji EILO. Želeli smo tudi preveriti povezavo med zvišanim pragom za mehanske dražljaje in LFR.

## METODE

V raziskavo smo vključili 91 oseb, pri katerih je cikloergometrija z endoskopijo zgornjih dihal dokazala EILO (EILO skupina) in so v foniatrični ambulanti opravili preiskavo občutljivosti grla, opisano v predhodni raziskavi (17). Med njimi je bilo 23 moških in 68 žensk, stari so bili od 7 do 45 let s srednjo vrednostjo (SV) 15,69 let in standardnim odklonom (SD) 5,31 leta.

Za primerjavo vrednosti analize sline so nam služili podatki iz drugih raziskav, in

sicer skupina 28 oseb, 9 moških in 19 žensk (starostna SV 47 let, SD 10,08 let), pri katerih je bil z impedančno manometrijo s 24-urno pH-metrijo, ezofagoskopijo in histološkim pregledom sluznice požiralnika dokazan refluks želodčne vsebine po požiralniku navzgor (LFR skupina), in skupina 42 zdravih oseb, 22 moških in 26 žensk (starostna SV 52,4 leta, SD 10,9 leta) brez simptomov in znakov refluksa želodčne vsebine (kontrolna skupina) (21).

Podatke o simptomih ob napadu EILO, pogostosti alergije, astme, simptomih GER in LFR, rezultatih testiranja občutljivosti grla smo za EILO skupino povzeli iz zdravstvene dokumentacije foniatričnega pregleda. Vsi udeleženci z EILO so izpolnili vprašalnik RSI (Reflux Symptom Index), na podlagi telelaringoskopije grla, na podlagi protokola RFS, pa sta dva neodvisna ocenjevalca ocenila prisotnost sprememb v grlu, tipičnih za LFR (22, 23).

Vsi udeleženci so pred pregledom oddali nekaj mililitrov sline za določitev pH, žolčnih kislin, celokupnega pepsina in aktivnega pepsina v njej. Vsaj dve uri pred oddajo sline niso jedli ali pili. Meritev pH je bila izvedena s pomočjo pH indikatorja (Siemens Healthcare, Erlangen, Nemčija), rezultati so bili zaokroženi na najbližjo polovico enote. Koncentracijo žolčne kisline (v  $\mu\text{mol/L}$ ) smo dobili z encimsko metodo z uporabo biokemičnega analizatorja Olympus AU600 (Beckman Coulter, Brea, CA) in ustreznimi reagenti (Alere Ltd, Stockport, Velika Britanija). Encimsko vezan imunski test z dvojnimi protitelesi, specifičnimi za človeški pepsin (USCN Life, Wuhan, Kitajska) je bil uporabljen za merjenje koncentracije skupnega (encimsko aktivnega in inaktiviranega) pepsina (v  $\mu\text{g/L}$ ). Proteazno-encimsko aktivnost pepsina (v  $\text{kU/I}$ ) smo izmerili s kolorimetričnim testom encimske aktivnosti (PDQ Protease Analiza, Athena Environmental Sciences, Inc., Baltimore, MD).

Rezultate smo statistično obdelali s programom SPSS® 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Porazdelitev podatkov je bila ocenjena s Shapiro-Wilkovim testom. Primerjali smo rezultate analize sline med EILO skupino in LFR skupino ter med EILO skupino in kontrolno skupino. Primerjali smo tudi rezultate RFS, RSI ter analize sline v EILO skupini med tistimi z zmanjšano občutljivostjo grla in ostalimi v skupini. Podatke smo analizirali s testom  $\chi^2$ , t-testom in neparametričnim Mann-Whitneyjevim testom. Kot statistično značilno smo upoštevali vrednost  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

Preiskovanci so imeli težave z EILO od treh mesecev do deset let pred postavljenjo diagnozo s pomočjo cikloergospirometrije z endoskopijo zgornjih dihal med obremenitvijo na kolesu (SV 2 leti, SD 1 leto). Do težav z dihanjem je prišlo ob teku pri 79 oseb, ob igranju skupinskih športov pri 28 oseb, pri kolesarjenju ali plavanju pri 7 oseb, pri plesu ali hoji navkreber pri 6 oseb, drugi vzroki so bili zastopani pri manj kot 5 oseb. Nekatere osebe so navedle dva vzroka za težave. Pri vseh 91 udeležencih je bil otežen vdih, pri 21 tudi izdih. Stridor je bil slišen pri 80 oseb, 23 jih je bilo ob napadu hripavih, 50 jih je imelo občutek tujka v grlu, 45 jih je pričelo dražeče kašljati in 37 oseb je imelo občutek težkega požiranja. Med udeleženci z EILO jih je 29 imelo potrjeno astmo in 50 alergijo na inhalatorne ali alimentarne alergene.

Pri 82 oseb z EILO je bila spirometrija normalna pred in po endoskopski preiskavi na kolesu, pri šestih se je pokazalo znižanje inspiratornega dela krivulje volumen/pretok, pri treh oseb druga patologija. Samo 21 udeležencev z EILO (23,1 %) ni navajalo težav v smislu GER ali LFR, pri 40 oseb so bili prisotni za GER tipični simptomi, pri 30 za LFR značilni simptomi. Samo dve osebi sta kadili po nekaj cigaret na dan, 10 jih je bilo občasno pasivno izpostavljenih cigaretnemu dimu.

Pri cikloergospirometriji z endoskopijo zgornjih dihal je bil ob pojavu občutka

težkega dihanja viden primik glasilk pri šestih oseb (6,6 %), uvihavanje ariepiglotisnih gub v notranjost grla pri 58 oseb (63,7 %), približevanje struktur grla na obeh nivojih pri 27 oseb (29,7 %). Preiskava občutljivosti grla je pokazala zvišan prag za mehanske dražljaje (vpilne zraka pod tlakom nad 4 mmHg) pri 61 oseb (87,1 % testiranih oseb), znižan prag za mehanske dražljaje pri štirih oseb (5,7 % testiranih oseb) in normalno vzdražnost sluznice grla pri petih oseb (7,1 % testiranih oseb). Pri 21 oseb preiskave ni bilo mogoče izvesti (okvara aparature, slabo sodelovanje preiskovanca).

Ujemanje obeh neodvisnih preiskovalcev pri oceni sprememb sluznice grla po protokolu RFS je bilo 100 %. Rezultat RFS je znašal od 3 do 12, vrednosti nad 7, ki kažejo možnost LFR, je imelo 67 oseb. Rezultati vprašalnika RSI so bili v razponu 0 do 34 točk, vrednosti nad 13 (mejna vrednost za LFR) je imelo 31 oseb. RSI vprašalnika ni izpolnilo 21 oseb.

Primerjava rezultatov analize sline med EILO skupino, LFR skupino in kontrolno skupino je prikazana v tabeli 1. Samo šest preiskovancev iz EILO skupine je imelo vrednosti pH v kislem območju (tri osebe pH = 6, tri osebe pH = 6,5).

Primerjava rezultatov analize sline, RFS in RSI med udeleženci z EILO, pri katerih je bil ugotovljen povišan prag vzdražnosti sluznice grla za mehanske dražljaje (N = 61), in ostalimi udeleženci z normalno vzdražljivostjo ali znižanim pragom (N = 9) ni pokazala statistično pomembne razlike med podskupinama (tabela 2).

## RAZPRAVA

Rezultati naše raziskave so pokazali, da se vrednosti celokupnega in aktivnega pepsina v slini niso pomembno razlikovale med skupino udeležencev z EILO in skupino, pri katerih je bil z več instrumentalnimi diagnostičnimi metodami dokazan refluks želodčne vsebine po požiralniku do nivoja

**Tabela 1.** Primerjava rezultatov analize sline med EILO skupino, LFR skupino in kontrolno skupino. EILO – s telesnim naporom povzročena zapora grla (angl. *exercise-induced laryngeal obstruction*); LFR – laringofaringealni refluks; SV – srednja vrednost; SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*).

Parameter	LFR skupina N=28 SV/SD	P LFR:EILO	EILO skupina N=91 D SV/S	P EILO: kontrolna skupina	Kontrolna skupina N=42 SV/SD
pH	7,55/0,77	0,01	7,96/0,62	0,00	7,18/0,83
Žolčne kisline (μmol/L)	2,16/3,03	0,00	0,79/1,70	0,74	0,73/1,04
Celokupni pepsin (μg/L)	29,82/60,03	0,29	24,32/24,35	0,00	9,59/7,80
Aktivni pepsin (kU/l)	7,76/6,03	0,46	7,23/6,97	0,19	5,67/5,52

**Tabela 2.** Primerjava rezultatov analize sline, protokola RFS (Reflux Finding Score) in vprašalnika RSI (Reflux Symptom Index) med udeleženci z s telesnim naporom povzročeno zaporo grla, pri katerih je bil ugotovljen povišan prag vzdražnosti sluznice grla za mehanske dražljaje (N = 61), in ostalimi udeleženci z normalno vzdražljivostjo ali znižanim pragom (N = 10). RFS – Reflux Finding Score; RSI – Reflux Symptom Index; SV – srednja vrednost; SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*).

Parameter	Udeleženci s povišanim pragom vzdražnosti grla, N = 61 SV/SD	Udeleženci brez povišanega praga vzdražnosti grla, N = 9 SV / SD	P
pH	7,98/0,57	8,28/0,44	0,135
Žolčne kisline (μmol/L)	0,70/1,12	2,02/4,49	0,757
Celokupni pepsin (μg/L)	21,88/21,34	24,09/24,65	0,958
Aktivni pepsin (kU/l)	7,64/7,76	7,49/6,72	0,951
RFS	8,72/1,60	8,63/1,51	0,847
RSI	12,80/6,73	12,86/6,44	0,834

žrela, grla in ustne votline. Po drugi strani se je EILO skupina značilno ločila od kontrolnih zdravih oseb brez simptomov in znakov GER in LFR po vsebnosti celokupnega pepsina v slini in pH sline. Iz teh rezultatov lahko sklepamo, da se pojavlja GER in LFR pri pacientih z EILO značilno pogosteje kot v populaciji zdravih oseb brez težav, rezultati celokupnega in aktivnega pepsina namreč celo dosegajo rezultate oseb z dokazanim GER in LFR.

V dosedanjih raziskavah so raziskovalci že poročali o GER in LFR kot o možnem sprožiteljcu napada težkega dihanja pri EILO, vendar je naša raziskava po nam znanih podatkih prva raziskava, ki je z objektivnimi metodami (analiza sline) poskušala dokazati prisotnost LFR pri bolnikih z EILO.

Refluks bi lahko sprožil zaporo na nivoju grla na dva možna načina. Prvi način bi bil lahko posledica draženja *nervus vagus*, ki oživčuje tudi receptorje v požiralniku. Zaradi draženja živca bi lahko prišlo do približevanja glasilk. V naši raziskavi je cikloergometrija z endoskopijo zgornjih dihal pokazala približevanje glasilk pri šestih bolnikih, zaporo na nivoju glotisa in supraglotisa pa pri 27 bolnikih. To pomeni, da bi pri 33 bolnikih (36,3 %) ta mehanizem lahko povzročil omenjeno reakcijo. Pri večini bolnikov (skoraj 64 %) je bil vzrok oteženemu vdihu in pojavu piskanja ob tem uvihavanje sluznice ariepiglotisnih gub v notranjost grla. Pri dodatnih skoraj 30 % se je uvihavanje pojavilo poleg primika glasilk. To pomeni, da je bila pri skoraj 94 %

bolnikov vzrok za napad dispneje zapora na nivoju supraglotisa. Želodčna vsebina najprej doseže zadnji del grla, tu so tudi najbolj očitne spremembe – zadebelitev sluznice zadnje komisure v grlu (24, 25). Zaradi značilnosti rasti in oblikovanosti grla v rasti se zadebeljena podajna sluznica v zadnjem delu grla, skozi katerega potuje večina toka zraka med dihanjem, še lažje uviha v notranjost grla in s tem zmanjšuje prehodnost dihalne poti (8, 17).

Povprečna starost naših bolnikov z EILO je bila 15,69 let (SD 5,31 let), med njimi je bilo skoraj 75 % deklet; vsi so se redno ukvarjali s športom. Pri mladostnikih je vhod v grlo med ariepiglotisnima gubama in vrhoma aritenoidov s kuneiformnima hrustancema relativno ožji kot pri odraslih. Razlika je tudi med velikostjo grla med dekleti in fanti po puberteti (26, 27). Mogoče je, da je v določenem obdobju rasti velikost grlenega vhoda preprosto premajhna, da bi omogočila močno povečan zračni pretok med intenzivno športno aktivnostjo pri mladostnikih. Pri veliki telesni aktivnosti ne zadostuje dihanje skozi nos, športnik mora dihati skozi usta, da dobi dovolj zraka. Ob hitrem prehodu zračnega toka skozi najožjji del dihalne poti nastane negativen tlak, ki povleče oteklo sluznico v notranjost grla (11).

Slina ima običajno alkalen pH, kar dokazujejo rezultati pH sline pri naših udeležencih. Razlike v meritvah pH med skupinami so sicer prisotne, vendar so bile vrednosti pri večini oseb z EILO v alkalnem območju. Znano je, da se pepsin aktivira pri nižjem pH, tako je pri pH 5,5 aktivnih samo še 28 % pepsina (28). V EILO skupini je samo šest oseb imelo pH sline v kislem območju, a nobena pod pH = 6. Vrednosti pH pri naših preiskovancih so bile precej višje, tako da je vrednost celokupnega prisotnega pepsina tista, ki bolje pokaže obseg zahajanja želodčne vsebine do nivoja grla, žrela in ustne votline. Prav v koncentraciji celokupnega pepsina se je pokazala statistično značilna razlika med kontrolno

skupino in EILO skupino, medtem ko se vrednosti med EILO skupino in LFR skupino niso značilno razlikovale. Razlik v koncentraciji žolčnih kislin nismo našli. Raziskovalci šele iščejo pomen žolčnih kislin pri okvari sluznice grla in žrela, in sicer ali delujejo na samostojen način ali sinergistično s pepsinom (28). Raziskav o pomenu žolčnega refluksa do nivoja grla in pojava EILO doslej ni bilo.

Nekateri avtorji so poročali o spremenjeni občutljivosti grla za mehanske dražljaje pri bolnikih z motnjami požiranja in GER ali pri osebah s kroničnim kašljem in paradoksnim gibanjem glasilk (18, 20). Phua s sodelavci je ugotovil zvišan prag za mehanske dražljaje in znižan prag za kemične dražljaje v grlu oseb z GER (29). Na podlagi teh raziskav smo pričakovali, da bomo odkrili višje vrednosti sestavin želodčne vsebine pri osebah z EILO in zvišanim pragom za mehanske dražljaje. Rezultati naše raziskave tega niso potrdili. Sklepamo, da so najverjetneje prisotni tudi drugi dejavniki, ki vplivajo na občutljivost sluznice grla na mehanske dražljaje. Drugi razlog bi bile lahko tudi okoliščine izvedbe analize sline v naši raziskavi. Preiskovanci so dali vzorec sline v mirovanju. Dopusčamo namreč možnost, da se vrednosti sestavin želodčne vsebine v slini med velikim telesnim naporom, ko je zaradi povišanega tlaka v trebušni votlini možen večji laringofaringealni refluks kot v mirovanju, še povišajo. Če bi preiskovanci oddali vzorec sline neposredno po cikloergospirometriji z endoskopijo zgornjih dihal, ob kateri je bila postavljena diagnoza EILO, bi morda dobili drugačne rezultate. Vprid tej predpostavki govori tudi podatek, da je kar 50 oseb z EILO navedlo, da ima ob napadu težkega dihanja ob telesnem naporu občutek tujka v žrelu, 45 pa jih začne dražeče kašljati. Med osebami z občutkom tujka in med osebami z dražečim kašljem ob napadu težkega dihanja med naporom je 82 % oseb navajalo tudi simptome GER in/ali LFR.

V strokovni literaturi se med možnimi vzroki za pojav težkega dihanja med telesnim naporom omenjata tudi GER in LFR. Doslej so to predpostavko dokazovali z vprašalniki (RSI), ocenjevanjem sluzničnih sprememb v grlu (RFS) ali testiranjem občutljivosti grla. Za našo raziskavo smo uporabili objektivne metode dokazovanja LFR. Z meritvami koncentracij celokupnega pepsina v slini smo dokazali, da je pri osebah z EILO refluxs želodčne vsebine do nivoja grla, žrela in ustne votline prisoten

v enaki meri kot pri osebah z instrumentalno dokazanim LFR. Zato lahko sklepamo, da ima LFR pomembno vlogo pri pojavu EILO. To velja predvsem za mladostnike, katerih dihalni trakt se še razvija. Pri njih lahko nastane zapora v grlu v manjši meri refleksno ob LFR. Še pogosteje do zapore pride, ko se sluznica grla, ki oteče zaradi stika z dražečo želodčno vsebino, uviha v notranjost grla ob hitrem toku zraka med telesnim naporom skozi ta najožji del dihalne poti.

---

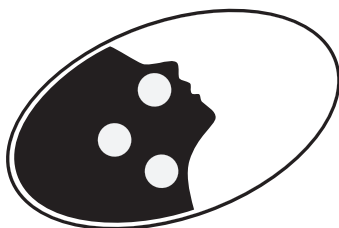
## LITERATURA

1. Christensen PM, Heimdahl JH, Christopher KL, et al. ERS/ELS/ACCP 2013 international consensus conference nomenclature on inducible laryngeal obstruction. *Eur Respir Rev.* 2015; 24: 445–50.
2. Maat RC, Hilland M, Roksund OD, et al. Exercise-induced laryngeal obstruction: Natural history and effect of surgical treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268: 1485–92.
3. Smith RJH, Bauman NM, Bent JP, et al. Exercise-induced laryngomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996; 104: 537–51.
4. Roksund OD, Maat RC, Heimdahl JH, et al. Exercise-induced dyspnea in the young. Larynx as a bottleneck of the airways. *Respir Med.* 2009; 103: 1911–8.
5. Christopher KL, Morris MJ. Vocal fold dysfunction, paradoxical vocal fold motion, or laryngomalacia? Our understanding requires an interdisciplinary approach. *Otolaryngol Clin N Am.* 2010; 43: 43–66.
6. Heimdahl JH, Roksund OD, Halvarson T, et al. Continuous laryngoscopy test: A method for visualizing laryngeal dysfunction during exercise. *Laryngoscope.* 2006; 116: 52–7.
7. Tervonen H, Niskanen MM, Sovijärvi AR, et al. Fiberoptic video laryngoscopy during bicycle ergometry: A diagnostic tool for exercise-induced vocal cord dysfunction. *Laryngoscope.* 2009; 119: 1776–80.
8. Roksund OD, Heimdahl JH, Olofsson J, et al. Larynx during exercise: The unexplored bottleneck of the airways. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015; 272: 2101–9.
9. Bittleman DB, Smith RJ, Weiler JM. Abnormal movement of the arytenoid region during exercise presenting as exercise-induced asthma in an adolescent athlete. *Chest.* 1994; 106 (2): 615–6.
10. Mandell DL, Arjmand EM. Laryngomalacia induced by exercise in a pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003; 67 (9): 999–1003.
11. Fajdiga I. Snoring imaging: Could Bernoulli explain it all? *Chest.* 2005; 128 (2): 896–901.
12. Perkner JJ, Fennelly KP, Balkissoon R, et al. Irritant-associated vocal cord dysfunction. *J Occup Environ Med.* 1998; 40 (2): 13–143.
13. Kenn K, Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: What do we know? *Eur Respir J.* 2011; 37 (1): 194–200.
14. Landwehr LP, Wood RP II, Blager FB, et al. Vocal cord dysfunction mimicking exercise-induced bronchospasm in adolescents. *Pediatrics.* 1996; 98: 971–4.
15. Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest.* 2003; 123: 468–74.

16. Husein OF, Husein TN, Gardner R, et al. Formal psychological testing in patients with paradoxical vocal cord dysfunction. *Laryngoscope*. 2008; 118 (4): 740–7.
17. Hočevar Boltežar I, Krivec U, Šereg-Bahar M. Laryngeal sensitivity testing in youth with exercise-inducible laryngeal obstruction. *Int J Rehabil Res*. 2017; 40 (2): 146–51.
18. Aviv JE, Liu H, Parides M, et al. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010; 109 (11): 1000–6.
19. Dale OT, Alhamarneh O, et al. Laryngeal sensory testing in the assessment of patients with laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol*. 201–124 (3): 330–2.
20. Murry T, Branski RC, Cukier-Blaj S, et al. Laryngeal sensory deficits in patients with chronic cough and paradoxical vocal fold movement disorders. *Laryngoscope*. 2010; 120 (8): 1576–81.
21. Šereg Bahar M, Jerin A, Janša R, et al. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux – a prospective comparative study. *Clin Otolaryngol*. 2015; 40: 234–9.
22. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the Reflux Symptom Index (RSI). *J Voice*. 2002; 16: 274–7.
23. Belafsky P, Postma G, Koufman J. The validity and reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *Laryngoscope*. 2001; 111: 1313–7.
24. Coca-Pelaz A, Rodrigo P, Paccagnella D, et al. Reflux and aerodigestive tract diseases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 270: 417–23.
25. Hom C, Vaezi M. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2013; 42: 71–91.
26. Hast MH. The developmental anatomy of the larynx. *Otolaryngol Clin Nort Am*. 1970; 3 (3): 413–38.
27. Wysocki J, Kielska E, Orzulak P, Reymond J. Measurements of pre- and postpubertal human larynx: A cadaver study. *Surg Radiol Anat*. 2008; 30 (3): 191–9.
28. Ali MS, Parikh S, Chater P, Pearson JP. Bile acids in laryngopharyngeal refluxate: Will they enhance or attenuate the action of pepsin? *Laryngoscope*. 2013; 123 (2): 434–9.
29. Phua SY, McGarvey L, Ngu M, Ing A. The differential effect of gastroesophageal reflux disease on mechanostimulation and chemostimulation of the laryngopharynx. *Chest*. 2010; 138 (5): 1180–5.

# **GLAVA IN VRAT**

## **HEAD AND NECK**







Aleksandar Aničin<sup>1</sup>, Jan Bogataj<sup>2</sup>, Jure Urbančič<sup>3</sup>

# Endoskopska staplerska divertikulotomija Zenkerjevega žepa

## *Endoscopic Staple-Assisted Diverticulotomy of the Zenker's Pouch*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Zenkerjev žep, staplerska divertikulotomija, endoskopija, disfagija

**IZHODIŠČA.** Predstavljamo naše novejšo izkušnje pri zdravljenju Zenkerjevega žepa s poudarkom na endoskopski staplerski divertikulotomiji. **METODE.** Od 21. maja leta 2004 do 30. junija leta 2022 smo na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani diagnosticirali Zenkerjev žep pri 45 bolnikih s težavami pri požiranju. Uveljavljen diagnostični postopek je predstavljal kontrastni rentgenski posnetek. Pri 31 bolnikih smo izpeljali endoskopsko staplersko divertikulotomijo Zenkerjevega žepa, pri čemer smo znižali skupni pretin med 3–6 cm globokimi Zenkerjevimi žepi in požiralnikom za povprečno 2,5 cm. Odprti poseg je bil opravljen pri štirih bolnikih. **REZULTATI.** Po staplerski divertikulotomiji smo dosegli in tudi rentgenološko dokazali boljše požiranje pri 27 od 31 bolnikov. V 2 od 4 primerov z nezadovoljivim izidom smo kasneje endoskopsko divertikulotomijo poglobili. Dolgotrajno izboljšanje požiranja je bilo doseženo pri treh izmed štirih bolnikov, zdravljenih z odprto operacijo. Pri dveh bolnikih (6,5%) je po endoskopski staplerski divertikulotomiji prišlo do večjega zapleta. **RAZPRAVA.** Endoskopska staplerska divertikulotomija je varna in uspešna in verjamemo, da predstavlja zdravljenje izbire za večino bolnikov z Zenkerjevim žepom. Odprti poseg ostaja pomembna izbira v primerih, ko endoskopski postopek ni izvedljiv in tudi pri mlajših bolnikih z velikimi žepi.

### ABSTRACT

KEY WORDS: Zenker's diverticulum, staple assisted diverticulotomy, endoscopy, dysphagia

**BACKGROUND.** We present our recent experience in the treatment of Zenker's diverticulum with a focus on endoscopic staple-assisted diverticulotomy. **METHODS.** From May 21, 2004, to June 30, 2022, 45 patients with difficulty swallowing, were diagnosed with Zenker's diverticulum, at the Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery in Ljubljana. The diagnostic gold standard was the contrast swallow X-ray image. We performed endoscopic staple-assisted diverticulotomy of the Zenker's pouch in 31 patients, lowering the common septum in between 3 to 6 cm deep Zenker's diverticulas

<sup>1</sup> Doc. dr. Aleksandar Aničin, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; aleksandar.ancin@kclj.si

<sup>2</sup> Jan Bogataj, dr. med., Grošelj-Matos otorinolaringologija, Cankarjeva cesta 3, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Asist. Jure Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

and the esophagus for an average 2.5 cm. Transcervical operation was performed in four patients. RESULTS. After staple-assisted diverticulotomy, better swallowing was achieved and roentgenologically proven in 27 out of 31 patients. In two out of four cases with unsatisfactory outcome, a deeper endoscopic diverticulotomy was created later. A long-standing swallowing improvement was reached in three out of four patients treated with open surgery. After diverticulotomy two (6.5%) of the patients suffered from a major complication. DISCUSSION. Endoscopic staple-assisted diverticulotomy is safe and successful and we believe that it is the treatment of choice for most patients with Zenker's diverticulum. The open technique remains an important alternative in cases where the endoscopic method is not feasible and in younger patients with large diverticula.

## IZHODIŠČA

Prvi opis Zenkerjevega žepa (angl. *Zenker's diverticulum*, ZD) je leta 1769 podal Ludlow iz Bristola, ki je bolniku s težavami pri požiranju kot zdravilo proti sifilisu predpisal pol funta živega srebra, dva tedna kasneje pa pri obdukciji našel živo srebro v vreči ob prehodu žrela v požiralnik (1). Čeprav so v literaturi takšen žep večkrat omenjali, so bolezen poimenovali šele po natančnem opisu Zenkerja in von Ziemssena iz leta 1877 (2).

ZD povečini ugotavljajo pri prebivalstvu bele rase, je nekoliko pogostejši pri moških (razmerje moški proti ženski je 1,5: 1) in se pojavlja skoraj izključno pri starejših. ZD je sluznično izbočenje, ki nastane v področju Killianovega trikotnika, kjer je mišična plast zadnje stene žrela najtanjša – nad prečnimi vlakni krikofaringealne mišice ter središčno in spodaj od poševnih vlaken tirofaringealne mišice.

Že Zenker je nastanek ZD razlagal s pritiskom na žrelno sluznico nad krikofaringealno mišico, druge možne razlage so moteno zaporedje krčenja žrelnih mišic, nepopolna sprostitve krikofaringealne mišice, napetost ustja požiralnika, izguba prožnosti krikofaringealne mišice, bolezen skeletnih mišic ali atrofija zaradi prekinitve oživčenja krikofaringealne mišice, krč krikofaringealne mišice zaradi okvare osrednjega živčevja in kot posledica refluksne bolezni. Overbeek meni, da pri osebah z daljšim vratom in posledično tudi daljšim

Killianovim trikotnikom pogosteje nastane ZD, Kern in sodelavci pa, da nastanek ZD pogojuje motena gibljivost grla pri požiranju starejših oseb (3, 4).

Bolniki z ZD težko požirajo, hrana se jim zatika v žrelu, se jim vrača nazaj iz ZD v usta, pri požiranju pa si pomagajo z nagibanjem glave, slišijo pretakanje v vratu (borborigmi), hrana jim zateka v dihalno pot in imajo zadah iz ust. Pomembna izguba telesne mase ni značilna za ZD in nastane le pri zelo napredovali stopnji bolezni in zmeraj pri bolnikih, ki imajo tudi druge bolezni oz. motnje, denimo motnje živčevja ali novotvorbe v področju zgornjih dihal in prebavil.

Uveljavljen postopek za ugotavljanje ZD je kontrastno slikanje žrela in požiralnika v dveh prikazih, kar v novejšem času dopolnjuje tudi ocena požiranja z upogljivim endoskopom. Endoskopija s togim instrumentom je nujna pred odločitvijo o načinu zdravljenja, da izključimo sicer zelo redek rak v samem ZD ali bolj običajno novotvorbo spodnjega žrela in požiralnika.

ZD razvrstijo glede na dolžino v cm po Mortonu kot male (do 2 cm), srednje (2–4 cm) in velike, (daljši kot 4 cm). Overbeekova razvrstitev za merilo uporablja vratna vretenca, medtem ko je pri Laheyevi razvrstitvi poleg velikosti ZD pomembno, v kolikšni meri je požiralnik stisnjen oz. odrinjen naprej.

Zdravljenje bolnikov z ZD je predvsem kirurško. V novejšem času poskušajo pri bolnikih z visokim tveganjem za kirurški poseg

težave omiliti z vbrizganjem toksina botulinum v krikofaringealno mišico, krč krikofaringealne mišice pa poskušajo odpraviti tudi z zaviralci protonске črpalke.

Ob koncu 19. stoletja je Wheeler opravil prvo uspešno divertikulektomijo, ki še danes velja kot uveljavljen kirurški poseg pri zdravljenju ZD. Poleg divertikulektomije običajno pri istem kirurškem postopku naredijo še prerez krikofaringealne mišice, kar se je zlasti v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja izvajalo tudi kot povsem samostojen poseg. Nabor sodobnih kirurških možnosti odprtih posegov dopolnjujeta še uvihanje ZD (imbrikacija) in divertikulepeksija, obe hkrati s prerezom krikofaringelane mišice, izbira postopka pa je seveda odvisna od velikosti ZD in starosti bolnika.

Prvi, ki je endoskopsko prerezal sedlo med ZD in požiralnikom, je bil Mosher leta 1917 (5). Postopek endoskopske divertikulotomije je uspešno povrnil delovanje organa, a je bil kmalu opuščen zaradi visokega deleža resnih zapletov, saj vsak neoskrbljeni globlji vrez pregrade med ZD in požiralnikom predstavlja tveganje za prost iztok vsebine prebavne cevi v medpljučje. Po drugi svetovni vojni je Dohlman endoskopsko divertikulotomijo obudil iz pozabe, vendar je za prerez uporabljal diatermični nož, ki naj bi na principu elektrokoagulacije »zapečatil« robove rane (6). Čeprav je sam poročal o redkih zapletih, so drugi z diatermijsko divertikulotomijo beležili zaplete,

vkjučno z vnetji medplučja in abscesi, zato endoskopska divertikulotomija zopet ni zaživila. V osemdesetih letih prejšnjega stoletja so pri endoskopski divertikulotomiji začeli uporabljati laserski nož (7). Pri tej inčici divertikulotomije kirurg s pomočjo laserskega snopa prekine vsa vlakna krikofaringealne mišice, nadaljnji nižji prerez pa bistveno poveča tveganje za nastanek zapletov. O endoskopski staplerski divertikulotomiji so prvi poročali Collard in sodelavci leta 1993 (8). Uporaba staplerja, naprave, ki reže in hkrati na oba roba prereza postavi vrsto sponk, je znatno zmanjšala incidenco zapletov (slika 1).

## METODE

Od 21. maja leta 2004 do 30. junija leta 2022 smo na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani pri 45 bolnikih z oteženim požiranjem postavili diagnozo ZD. Od tega je bilo 30 moških in 15 žensk. Pri sedmih bolnikih smo se odločili za opazovanje, pri enem bolniku smo naredili zgolj pregled žrela in požiralnika v splošni anesteziji za izključitev rakave bolezni, saj je bolnik zavrnil vsakršno kirurško zdravljenje sicer simptomatskega ZD. Pri 34 bolnikih smo ocenili, da je bila potrebna endoskopska divertikulotomija ZD, ki zaradi značilnih patoanatomskih razmer pri treh ni bila izvedljiva. Divertikulotomija je bila izpeljana pri 31 bolnikih. Dva izmed bolnikov z neugodnimi razmerami za divertikulotomijo smo nadalje opazovali, enega pa operirali z odprtim posegom. Odprti poseg je bil potreben in izpeljan pri še treh bolnikih. Eden izmed bolnikov je bil deset let pred endoskopskim posegom že operiran z odprtim posegom.

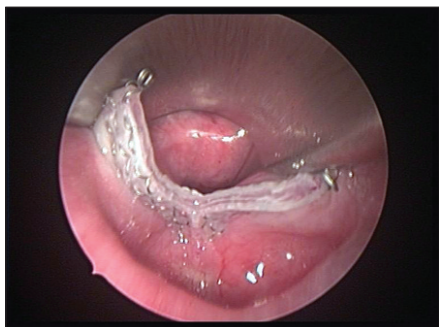
Povprečna starost bolnikov je bila 72 let, navajali so težko požiranje goste hrane, zatikanje hrane in značilno vračanje koščkov hrane uro do dve po obrokih. Težave so se pri vseh bolnikih stopnjevale zlasti v zadnjem letu pred posegom. Globina ZD, izmerjena s kontrastnim rentgenskim slikanjem,



**Slika 1.** Stapler Endo GIA™ 30 in Weerdov laringoskop.

je znašala od tri do šest centimetrov, medtem ko je stranska slika pri vseh bolnikih prikazala še utesnitev in odrinjenost začetnega dela požiralnika naprej.

Pri vseh bolnikih smo najprej v splošni anesteziji naredili natanĉen pregled žrela, grla, požiralnika in tudi samega ZD. Pri bolnikih smo pri endoskopiji pogosto odstranjevali ostanke neprebavljene hrane iz ZD. Sama sluznica ZD pa je bila v vseh primerih neprizadeta. Globina ZD pri endoskopiji je bila enaka kot pri rentgenološki preiskavi. Nato smo s pomoĉjo dvoperesnega laringoskopa tipa Weerda prikazali sedlo oz. pregrado med ZD in požiralnikom. Za prerez sedla smo uporabljali 30-milimeterski in 45-milimeterski endoskopski stapler, ki smo ga namešĉali pod nadzorom 0°-ravnega endoskopa. Pred uvajanjem smo glavo staplerja obrnili tako, da je bila ravna staplerska ĉeljust obrnjena navzgor in upognjena navzdol. Ker smo potem ravno ĉeljust uvažali v požiralnik in upognjeno v ZD, smo pri vsakem ugrizu/prerezu orodja pridobili nekaj milimetrov. Po vsakem staplerskem prerezu smo ponovno izmerili globino ZD in po potrebi naredili še en rez, v štirih primerih pa celo dva. Tako smo znižali pregrado med ZD in požiralnikom v povpreĉju za 2,5 cm, kar je pomenilo več kot polovico globine celotnega ZD (slika 2). Poseg je povpreĉno trajal 50 minut. Odprti posegi so v povpreĉju trajali 135 minut.

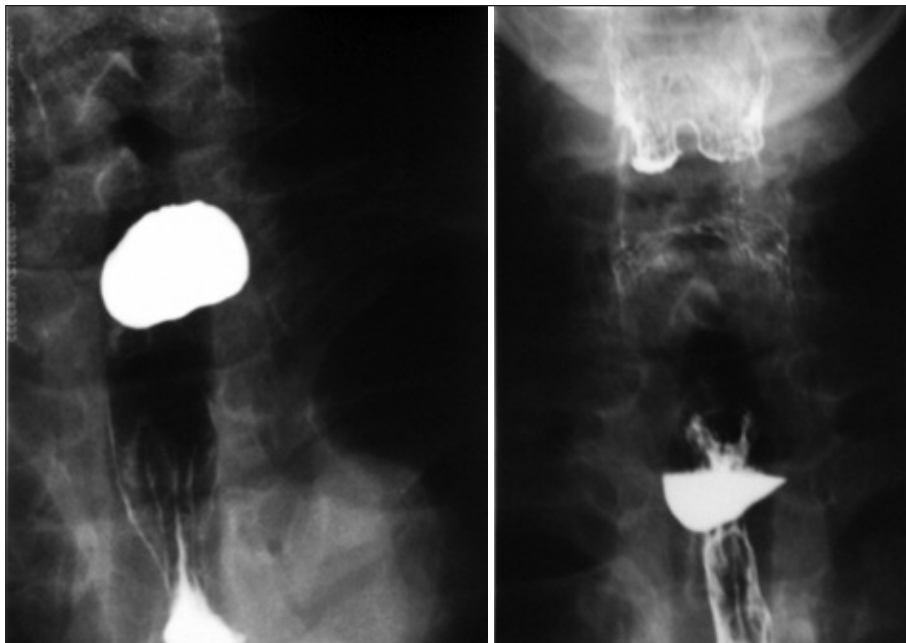


**Slika 2.** S staplerjem prerezano sedlo med Zenkerjevim žepom in požiralnikom.

## REZULTATI

Pri 2 izmed 31 bolnikov je bila po staplerski divertikulotomiji potrebna odprta operacija zaradi vnetja medpljuĉja, ki je bilo posledica predrtja dna ZD pri enem in popuščanja sponk v osrednjem delu staplerskega reza pri drugem (6,5 %). Oba sta okrevala brez posledic. Pri enem bolniku smo ob koncu posega opazili majhno predrtje dna ZD, ta je okrevala s parenteralno prehrano in konzervativno terapijo. Po štirih divertikulektomijah s prerezom krikofaringealne mišice zapletov ni bilo. Pri enem bolniku je ob koncu anestezije prišlo do težav, povezanih z nezadostnim živčno-mišičnim prevajanjem, kar je bilo z ustreznim ukrepanjem odpravljeno, in delovanje dihal se je izboljšalo.

Bolniki so po staplerski divertikulotomiji pričeli s hranjenjem po naravni poti dan po posegu, po divertikulektomijah s prerezom krikofaringealne mišice pa v povpreĉju peti dan po operaciji. Pri 27 bolnikih smo dosegli lažje požiranje brez zatikanja in vraĉanja hrane. S kontrastnim slikanjem smo pri teh bolnikih po posegu beležili izboljšanje, saj je bila kontrastna tekoĉinska raven nižja in ZD bolj prazen kot pred posegom (slika 3), prav tako tudi ni bilo več odrinjenosti požiralnika naprej, zlasti slednje je bilo bistveno oĉitneje na videoposnetkih. V 12 mesecih po posegu je omenjenih 27 bolnikov lahko še vedno učinkovito požiralo in tudi kasneje se ti bolniki niso oglasili na pregled. Pri dveh izmed štirih bolnikov s slabšim subjektivnim in rentgenološkim izidom smo kasneje endoskopsko divertikulotomijo poglobili. Po divertikulektomijah s prerezom krikofaringealne mišice smo pri treh bolnikih dosegli dolgoroĉno izboljšanje požiranja. Āetrti bolnik, pri katerem je bil prvotno predviden endoskopski, a nato zaradi izrazito obrnjenega grla izpeĉljan odprti poseg, je po šestih letih poroĉal o zmernih težavah, a se po opravljeni rentgenološki diagnostiki za endoskopijo pred morebitno vnoviĉno operacijo ni odloĉil.



**Slika 3.** Slikanje žrela in požiralnika s kontrastnim sredstvom pred in po staplerski divertikulotomiji.

## RAZPRAVA

Endoskopska staplerska divertikulotomija traja manj časa kot odprti poseg, bolniki zelo hitro pričenjajo s prehrano po naravni poti, čas bolnišnične obravnave je prav tako krajši, v nekaterih ustanovah poseg opravijo tudi v sklopu dnevne oskrbe (9). Raziskave v dosegljivi literaturi poročajo o nižji incidenci zapletov (10–31 %) in zelo nizki umrljivosti (0–1 %) pri endoskopskem staplerskem postopku, medtem ko pri divertikulektomiji s prerezom krikofaringelane mišice znaša skupna incidenca zapletov 4–47 %, umrljivost pa 0–9,5 % (10). V nasprotju s pričakovanji, da bo uporaba endoskopskega postopka omejena na bolnike z manjšimi ZD, sedaj nekateri poročajo o skoraj enaki dolgoročni učinkovitosti endoskopskega staplerskega postopka in odprtega posega pri ZD, večjih od 3 cm (88 % proti 97 %), medtem ko naj bi bila dolgoročna učinkovitost endoskopske metode ravno pri manjših ZD razmeroma slabša (57 % proti 98 %) (11). Isti avtorji poročajo

o popolnoma enaki učinkovitosti obeh postopkov, vsi pa se strinjajo, da je incidenca zapletov manjša in tudi operacijski čas krajši pri endoskopski staplerski metodi (9–11).

Dejstvo je, da je po odprtem kirurškem posegu delež bolnikov z ostankom ZD in tudi težavami znaten (do 23 %), odstotek resnih zapletov po operaciji pa sorazmerno visok (13 %). Kakor poročajo avtorji iz Munstra, izvajanje prereza krikofaringelane mišice ne vpliva na izid (12). Tudi v novejši literaturi se avtorji strinjajo glede primerljive učinkovitosti endoskopskih pristopov (staplerskega ter laserskega) in odprtega pristopa. Višina ostale pregrade med ZD in požiralnikom po divertikulotomiji se prav tako ni izkazala kot pomembna (13). Večina avtorjev meni, da je odprti kirurški poseg upravičen predvsem pri bolnikih, pri katerih endoskopska operacija ni izvedljiva (13, 14). Sami smo z endoskopsko divertikulotomijo pri bolnikih z ZD dosegli očitno izboljšanje požiranja z rentgenološko potrditvijo.

Zastavimo si lahko vprašanje, kdaj bi bolniku svetovali endoskopski staplerski in kdaj odprti kirurški poseg z divertikulektomijo in morebitnim prerezom krikofaringelane mišice. Nesporno je, da so pri tem odločanju pomembne lastnosti ZD in težave, ki jih ta povzroča, enako kot rentgenološka potrditev teh težav, vključno z zatekanjem hrane v dihalno pot. Odločitev je še posebej težka ob majhnih ZD in sorazmerno hudih subjektivnih težavah, ko je temeljno vprašanje, ali operacijo sploh opraviti, šele nato pa se pojavi vprašanje, katero. Takrat je smiselna endoskopija žrela in požiralnika za izključitev morebitnega raka-vega obolenja. Ob odkritju dobro omejenega ZD, ki je globok več kot 20 mm, s staplerskim vrezom ali v nasprotnem primeru brez njega. Prav tako je v tem procesu odločanja zelo pomembno tudi splošno stanje bolnika z njegovo pričakovano življenjsko dobo in prisotnostjo morebitnih pridruže-

nih bolezni. Praviloma bi bolniku z rentgenološko potrditvijo hudih težav, ki jih povzroča ZD, brez pridruženih bolezni in s sorazmerno dolgo pričakovano življenjsko dobo svetovali odprti kirurški poseg. Večini ostalih bolnikov pa endoskopsko staplersko operacijo, vendar je končna odločitev zmeraj odvisna tudi od samega bolnika in njegove odločitve v odprtem pogovoru s kirurgom.

Na podlagi naših izkušenj in poročil drugih avtorjev, uspešnosti postopka, nižje incidence zapletov, krajšega trajanja posega in hospitalizacije ter razmeroma visoke povprečne starosti bolnikov menimo, da predstavlja endoskopski staplerski prerez postopek izbora pri večini bolnikov z ZD. Odprti poseg ostaja pomembna izbira v primerih, ko endoskopski postopek ni izvedljiv, ter pri sorazmerno mlajših bolnikih z velikimi ZD.

## LITERATURA

1. Ludlow A. A case of obstructed deglutition from a preternatural bag formed in the pharynx. *Med Observations and Inquiries*. 1769; 3: 85–101.
2. Zenker FA, von Ziemsen H. Krankheiten des Oesophagus. In: von Ziemssen H, ed. *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie*. Leipzig: FC Vogel; 1877: 1–87.
3. van Overbeek JJ. Meditation on the pathogenesis of hypopharyngeal (Zenker's) diverticulum and a report of endoscopic treatment in 545 patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994; 103 (3): 178–85.
4. Kern M, Bardan E, Arndorfer R, et al. Comparison of upper esophageal sphincter opening in healthy asymptomatic young and elderly volunteers. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999; 108 (10): 982–9.
5. Mosher H.P. Webs and pouches of the oesophagus, their diagnosis and treatment. *Surg Gynecol Obstet*. 1917; 25: 175–87.
6. Dohlmann G, Mattson O. The endoscopic operation for hypopharyngeal diverticula: A roentgen cinematographic study. *AMA Arch Otolaryngol*. 1960; 71 (5): 744–52.
7. van Overbeek JJ, Hoeksema PE, Edens ET. Microendoscopic surgery of the hypopharyngeal diverticulum using electrocoagulation of carbon dioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984; 93 (1): 34–6.
8. Collard JM, Otte JB, Kestens PJ. Endoscopic stapling technique of esophagodiverticulostomy for Zenker's diverticulum. *Ann Thorac Surg*. 1993; 56 (3): 573–6.
9. Gross ND, Cohen JJ, Andersen PE. Outpatient endoscopic Zenker diverticulotomy. *The Laryngoscope*. 2004; 114 (2): 208–11.
10. Ernster JA. Zenker Diverticulum. eMedicine; c1994–2022 [Internet]. [Citirano 17. 01. 2008]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/836858-overview#a12>.
11. Gutschow CA, Harmoir M, Rombaux P, et al. Management of pharyngoesophageal (Zenker's) diverticulum: Which technique?. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74 (5): 1677–83.
12. Colombo-Benkmann M, Unruh V, Krieglstein C, et al. Cricopharyngeal myotomy in the treatment of Zenker's diverticulum. *J Am Coll Surg* 2003; 196 (3): 370–7.
13. Shah RN, Slaughter KA, Fedore LW, et al. Does residual wall size or technique matter in the treatment of Zenker's diverticulum? *Laryngoscope*. 2016; 126 (11): 2475–9.
14. Verdonck J, Morton RP. Systematic review on treatment of Zenker's diverticulum. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 272 (11): 3095–107.





Sara Bitenc Zore<sup>1</sup>, Robert Šifrer<sup>2</sup>

## Faringokutane fistule po laringektomiji v obdobju od leta 2016 do 2019

*Pharyngocutaneous Fistulae after Laryngectomy in the Period from 2016 to 2019*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: faringokutana fistula, laringektomija, dejavniki tveganja, incidenca fistul, preprečevanje fistul

**IZHODIŠČA.** Faringokutana fistula je najpogostejši pooperativni zaplet pri bolnikih po laringektomiji. **METODE.** V retrospektivni raziskavi smo analizirali dejavnike tveganja, ki bi lahko pri bolnikih po laringektomiji od leta 2016 do 2019 na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani povzročili nastanek faringokutane fistule. Na našem vzorcu bolnikov smo preučili tiste dejavnike tveganja za nastanek fistul, ki so bili v prejšnjih raziskavah že statistično značilni. **REZULTATI.** Ugotovili smo, da so bili pri skupini 158 bolnikov kirurška okužba, uporaba transfuzije koncentriranih eritrocitov in lokalizacija raka v piriformnem žepu statistično značilni dejavniki pri razvoju faringokutane fistule. Incidenca faringokutanih fistul v letih od 2016 do 2019 znaša 15,82 % in je precej nižja kot v prejšnjih letih. **RAZPRAVA.** Razlogi za znižanje incidence faringokutanih fistul niso povsem jasni. K boljšim rezultatom najverjetneje pripomore aseptičen način dela, dosledna antibiotična profilaksa in poostrena skrb operaterjev, izboljšane kirurške tehnike, uporaba boljšega šivalnega materiala, dobra ožiljenost tkiva in maksimalno ohranjena sluznica spodnjega dela žrela pred zapiranjem žrelnega kanala. Incidenco in potencialne dejavnike za razvoj faringokutanih fistul bomo še naprej spremljali, raziskovali in sprotно odstranjevali.

### ABSTRACT

KEY WORDS: pharyngocutaneous fistula, laryngectomy, risk factors, fistula incidence, fistula prevention

**BACKGROUND.** The pharyngocutaneous fistula is the most common postoperative complication in patients undergoing laryngectomy. **METHODS.** In the retrospective study, we analyzed the factors leading to a post-laryngectomy pharyngocutaneous fistula. The study was conducted at the University Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery in Ljubljana from 2016 to 2019. In our sample of patients, we examined the risk factors for the development of fistulas, which were found to be statistically significant

<sup>1</sup> Sara Bitenc Zore, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; bitenc.sara@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Robert Šifrer, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; robert.sifrer@kclj.si

in previous studies. **RESULTS.** We found that in a group of 158 patients, the surgical wound infection, the use of transfusion of concentrated erythrocytes, and localization of cancer in the pyriform sinus were statistically significant factors in the development of a pharyngocutaneous fistula. The incidence of pharyngocutaneous fistulas from 2016 to 2019 is 15.82%, much lower than in previous years. **DISCUSSION.** The reasons for the decrease in the incidence of pharyngocutaneous fistulae are not entirely clear. Aseptic methods, consistent antibiotic prophylaxis, increased operator care, improved surgical techniques, the use of better suture material, good vascularization of the tissue and maximum mucous membrane preservation of the hypopharynx before closing the pharyngeal canal most likely contribute to better results. The incidence and potential factors of developing a pharyngocutaneous fistula will continue to be followed, analyzed and removed daily.

## IZHODIŠČA

Faringokutana fistula (angl. *pharyngocutaneous fistula*, FCF), ki je najpogostejši zaplet po kirurški odstranitvi grla ali laringektomiji (LE), predstavlja patološko povezavo med žrelnim kanalom in kožo na vratu, skozi katero iztekajo slina, zaužita hrana in pijača. Povezava s kožo se navadno pojavi na mestu kirurškega reza, manj pogosto pa okrog traheostome (1). V slednjem primeru govorimo o faringotrahealni fistuli. V prispevku se ne spuščamo v razlike med fistulama glede na izhodno mesto na površini telesa, ampak vse fistule imenujemo in obravnavamo kot faringokutane. Glede na literaturo obstoj FCF znatno poveča obolevnost, podaljša dolžino celjenja rane in hospitalizacijo, zakasni čas ponovnega požiranja skozi usta in glasovno rehabilitacijo ter zviša stroške zdravniške oskrbe. Najpomembneje je, da lahko odloži začetek indicirane adjuvantne terapije ali jo celo onemogoči (2).

Ob dolgotrajni FCF lahko zaradi dolgotrajnega škodljivega delovanja slin sicer redko pride do poškodbe velikih žil vratu, pogosteje pa povzročajo precejšnje nelagodje, saj se morajo bolniki hraniti po nazogastrični sondi ali preko gastrostomske cevke (3).

Po podatkih s Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Uni-

verzitetnega kliničnega centra Ljubljana znaša incidenca FCF v letih 2004–2006 39,2%, v letih 2007–2012 pa 30,4%. Kot se razlikujejo podatki o incidenci, se tudi podatki o vzrokih zanjo. Po naših podatkih iz obdobja 2004–2006 sta dejavnika tveganja za nastanek FCF kirurška okužba in transfuzija koncentriranih eritrocitov, po podatkih iz obdobja 2007–2012 pa poleg kirurške okužbe še srčno-žilne bolezni, predhodni rak glave in vratu, rak v piriformnem žepu in retrokrikoidno. Vzroki za FCF v literaturi za zdaj niso dobro pojasnjeni in so različni.

Z obdelavo novih, še neobdelanih podatkov bolnikov po LE iz let 2016–2019 smo želeli ponovno ugotoviti incidenco FCF in preveriti, ali so statistično značilni dejavniki za nastanek FCF iz obdobja 2004–2006 in 2007–2012 pomembni tudi za nastanek FCF pri laringektomiranih bolnikih v letih 2016–2019.

## METODE

Iz medicinske dokumentacije smo zbrali in statistično obdelali podatke bolnikov, pri katerih smo v letih 2016–2019 zaradi raka grla in žrela napravili LE na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana. Izračunali smo incidenco FCF in statistično preverili napovedne dejavnike, ki bi lahko (glede na rezultate prejšnjih

raziskav) vplivali na razvoj FCF. Pri tem smo uporabili statistični test  $\chi^2$ . Pridobljene rezultate smo primerjali z rezultati naših predhodnih raziskav na drugih skupinah bolnikov. Raziskava je bila retrospektivna.

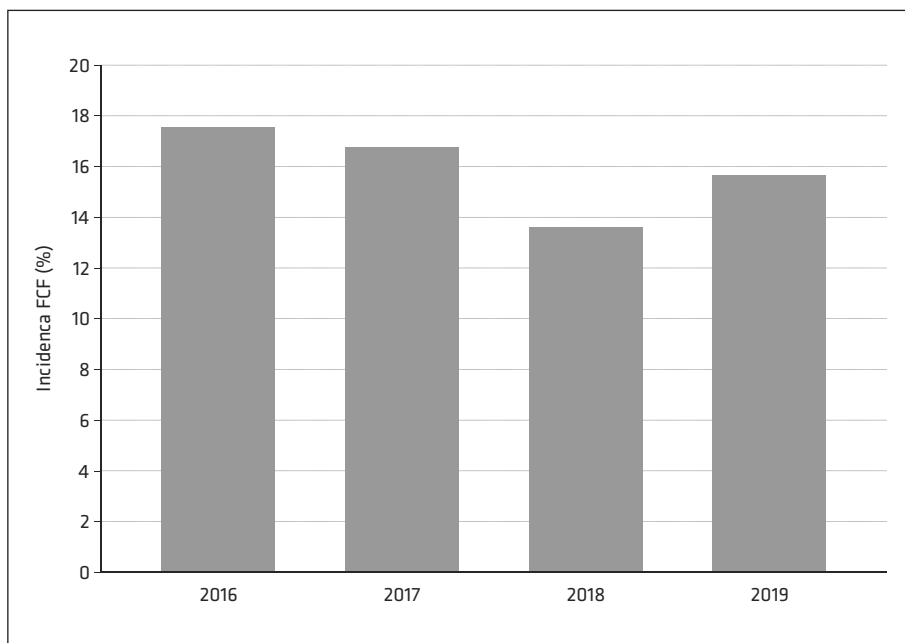
## REZULTATI

V obdobju 2016–2019 smo zaradi raka grla in žrela LE opravili pri 158 bolnikih. Od tega se je primarni tumor nahajal v grlu pri 104 bolnikih (65,8 %), v spodnjem žrelu pri 52 bolnikih (32,9 %) in pri dveh bolnikih v ust-

nem delu žrela (1,3 %). Povprečna starost bolnikov je bila 65,9 let. Med bolniki je bilo 142 moških (89,9 %) in 16 žensk (10,1 %).

Med 158 bolniki, ki so bili v navedenem obdobju operirani, se je FCF razvila pri 25 bolnikih. Incidenca FCF torej znaša 15,85 %. Njeno spreminjanje glede na posamezno leto je prikazano na sliki 1.

Ugotovili smo tri statistično značilne napovedne dejavnike za razvoj FCF pri naši skupini bolnikov, ki so skupni laringektomiranim bolnikom iz prejšnjih let. To so



**Slika 1.** Incidenca FCF v obdobju od leta 2016 do 2019. FCF – faringokutana fistula (angl. *pharyngocutaneous fistula*).

**Tabela 1.** Prikaz statistično značilnih razlik med skupino bolnikov s FCF in brez glede na rizične dejavnike. FCF – faringokutana fistula (angl. *pharyngocutaneous fistula*).

Napovedni dejavnik	Skupaj	FCF	Ni FCF	test $\chi^2$	p
Vsi bolniki	158	25	133	–	–
Kirurška okužba	29 (18,4 %)	14 (56 %)	15 (11,3 %)	16,3755	0,0000000996899
Transfuzija koncentriranih eritrocitov	26 (16,5 %)	8 (32 %)	18 (13,5 %)	4,20541	0,039240856
Rak v piriformnem žepu	65 (41,1 %)	11 (44 %)	54 (40,6 %)	10,09619	0,001485762

kirurška okužba, uporaba transfuzije koncentriranih eritrocitov in predhodni rak v piriformnem žepu. Pri vseh treh parametrih je bil  $p < 0,05$ . Rezultati so prikazani v tabeli 1.

Mediana vrednost pojavnosti FCF je 9. dan. Mediana vrednost spontanega zaprtja FCF ali zaprtja po konzervativnih ukrepih znaša 12 dni.

## RAZPRAVA

Incidenca FCF v naši raziskavi za leta 2016–2019 znaša 15,85 %. Glavni dejavniki tveganja, ki smo jih zajeli v analizo, so kirurška okužba, transfuzija koncentriranih eritrocitov in lokalizacija primarnega tumorja v piriformnem žepu.

Glede na literaturo so tako incidenca FCF kot tudi vzroki za nastanek FCF izredno raznoliki – incidenca FCF se pojavlja v razponu 3–65 % (4–6).

Incidenca FCF v obdobju 2016–2019 (15,8 %) je v primerjavi z rezultati naših prejšnjih raziskav močno padla. To lahko pripisujemo med drugim spremembam kirurške tehnike in uporabi drugačnega šivalnega materiala. Pred leti smo namreč v določenem obdobju žrelni kanal rekonstruirali s posameznimi šivi, danes pa s tekočimi. V raziskavi tega nismo mogli določiti, ker se iz kirurških zapisnikov ni dalo razbrati načina šivanja žrelnega kanala niti uporabe vrste šivalnega materiala. Posledično teh dveh morebitnih napovednih dejavnikov, ki bi bila zelo zanimiva za raziskavo, nismo mogli ovrednotiti.

Rezultati prejšnjih raziskav so bili glede analize incidence slabši od podatkov iz literature. Incidenca FCF se je pri nas približala in celo prekosila rezultate metaanalize iz leta 2019–21 % (7). Ta metaanaliza je zajemala tudi podatke s Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo (8). Dodatni vzrok za dober rezultat (glede na možna zgoraj navedena vzroka) bi lahko bilo spremljanje in sprotne analize naših rezultatov in ustrezno ukrepanje.

Rezultati naše raziskave so izključili srčno-žilne dejavnike, predhodni rak glave in vratu in rak v retrokrikoidnem področju kot napovedne dejavnike za nastanek FCF pri bolnikih v obdobju 2016–2019.

Glede na prejšnje raziskave naše klinike se je med bolniki po LE od leta 2016 do 2019 ponovno pokazala kirurška okužba kot najpomembnejši vzrok za FCF, tokrat z nižjo vrednostjo  $p$  glede na prejšnje raziskave. Predvidevamo lahko, da k boljšim rezultatom pripomore aseptičen način dela, dosledna antibiotična profilaksa in poostrena skrb operaterjev, drugih zdravnikov in negovalnega kadra v zgodnjem pooperacijskem obdobju.

Glede statistično značilnega dejavnika za razvoj FCF – transfuzijo koncentriranih eritrocitov – lahko sklepamo, da večja izguba krvi pomeni večjo možnost za nastanek FCF, kljub nadomeščanju koncentriranih eritrocitov, in da je dobra ožiljenost tkiva zelo pomembna za nižjo pojavnost FCF. Transfuzija eritrocitov bi lahko bila v tem oziru moteča spremenljivka, v smislu, da transfuzija sama ne vodi v razvoj FCF, temveč je le posledica morebitnih drugih vzrokov, ki lahko vodijo v FCF. Ti bi lahko bili slabša kirurška tehnika, slabša anesteziološka priprava bolnika ali spremljajoče bolezni. Morton pojasnjuje, da transfuzija lahko povzroči oslABLJENO delovanje imunskega sistema, kar vodi v več okužb kirurške rane (9). Teh dejavnikov v raziskavi nismo spremljali niti niso v celoti dosegljivi zaradi retrospektivne narave naše raziskave.

Povezavo med pojavnostjo FCF in primarnim rakom v piriformnem žepu pojasnjujemo tako, da moramo v okviru LE pri teh bolnikih odstraniti več sluznice spodnjega dela žrela, torej naredimo dodatno delno hipofaringektomijo in tako ostane manj sluznice za primarno zaporo žrelnega kanala. Pri tem je zelo pomembna tehnika šivanja žrelnega kanala brez tenzije, morebitna uporaba vezanega ali mikrovaskularnega režnja in dobra tesnitev sluznice (7, 8).

Dejstvo, da se je kirurška okužba ponovno izkazala kot najpomembnejši dejavnik za razvoj FCF, ne preseneča, saj se je tudi v prejšnji raziskavi izkazala kot statistično najmočnejša in je bila po multivariantni logistični regresiji celo neodvisna (8). Poudariti je treba, da na pojavnost kirurških okužb z našim vsakodnevnim kliničnim delom lahko vplivamo. Vzpodbuden je podatek, da delež kirurških okužb pri bolnikih po LE med letoma 2016 in 2019 glede na podatke prejšnjih raziskav pada, kar bi lahko povežali tudi z manjšo incidenco FCF po LE, kar je vzpodbudno dejstvo.

Zato bomo incidenco in potencialne dejavnike še naprej spremljali, raziskovali in jih sproti odstranjevali.

Sproti prepoznavanje dejavnikov tveganja oz. vzrokov, še posebej tistih, na katere lahko z našim delom posredno ali neposredno vplivamo in jih tako hitro odstranjujemo in preprečujemo, bi lahko incidenco FCF pri bolnikih po LE še nižali. V ta namen bomo še naprej spremljali incidenco, že poznane vzroke in tiste, ki se bodo v prihodnje še pojavljali, ter jih sproti odstranjevali in preprečevali.

---

## LITERATURA

1. Markouosing factors of pharyngocutaneous fistula formation after total laryngectomy. Is there a relationship with tumor recurrence? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261 (2): 61-7.
2. Cavalot AL, Gervasio CF, Nazionale G, et al. Pharyngocutaneous fistula as a complication of total laryngectomy: Review of the literature and analysis of case records. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 123 (5): 587-92.
3. Saydam L, Kalcioğlu T, Kizilay A. Early oral feeding following total laryngectomy. *Am J Otolaryngol.* 2002; 23 (5): 277-81.
4. Bresson K, Rasmussen H, Rasmussen PA. Pharyngo-cutaneous fistulae in totally laryngectomized patients. *J Laryngol Otol.* 1974; 88 (9): 835-42.
5. Thawley SE. Complications of combined radiation therapy and surgery for carcinoma of the larynx and inferior hypopharynx. *Laryngoscope.* 1981; 91 (5): 677-700.
6. Virtaniemi JA, Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, et al. The incidence and etiology of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistulae. *Head Neck.* 2001; 23 (1): 29-33.
7. Wang M, Xun Y, Wang K, et al. Risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (2): 585-99.
8. Šifrer R, Pukl P, Žargi M, et al. Faringokutane fistule po laringektomiji (2007-2010). *Med Razgl.* 2012; 51 (Suppl 4): 223-7.
9. Morton RP, Mehanna H, Hall FT et al. Prediction of pharyngocutaneous fistulas after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 136 (4): S46-S49



Maja Dolenc<sup>1</sup>, Peter Pukl<sup>2</sup>, Matej Cankar<sup>3</sup>, Imre Boršoš<sup>4</sup>, Daša Gluvajić<sup>5</sup>

## Pointubacijska stenoza grla pri bolnikih s COVID-19

### *Post-intubation Laryngeal Stenosis in COVID-19 Patients*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: COVID-19, pointubacijska stenoza grla, endotrahealna intubacija, dispneja, disfonija, posteriorna glotisna stenoza

IZHODIŠČA. Med pandemijo COVID-19 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) ugotavljamo povečanje števila bolnikov s pointubacijsko stenozo grla, ki se kaže z dispnejo in disfonijo. Do zdaj ugotovljeni dejavniki tveganja za pointubacijsko stenozo grla pri bolnikih s COVID-19 so uporaba večjih endotrahealnih tubusov, povečanje števila urgentnih intubacij, čezmerna obremenjenost zdravstvenega kadra, pridružene bolezni bolnikov s COVID-19, pozne traheotomije in sam COVID-19. Namen prispevka je opisati značilnosti, diagnostiko in zdravljenje skupine bolnikov, pri katerih smo ugotovili pointubacijsko stenozo grla po preboleli bolezni COVID-19. METODE. V retrospektivno raziskavo smo vključili 12 bolnikov, ki so se zdravili zaradi pointubacijske stenoze grla po prebolem COVID-19. Iz medicinske dokumentacije smo zbrali podatke o bolnikih (spol, starost, indeks telesne mase, pridružene bolezni, kadilski status), o endotrahealni intubaciji (trajanje intubacije, velikost endotrahealnega tubusa, morebitne ekstubacije, pronacije in traheotomija) in o opravljeni diagnostiki ter zdravljenju. REZULTATI. V skupini 12 bolnikov po težki obliki COVID-19, ki je potrebovala endotrahealno intubacijo, smo pri 12/12 (100 %) bolnikov ugotavljali posteriorno glotisno stenozo, najpogosteje tretje stopnje (50 %). Debelost pri 10/12 (83 %) bolnikov je bila najpogostejša pridružena bolezen. Bolniki so bili intubirani povprečno 17 dni (standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD) = 5,3; razpon 7–25 dni) z endotrahealnimi tubusi velikosti 8–9. Povprečni čas od ekstubacije do diagnostične direktne laringotraheoskopije v splošni anesteziji je bil 196 dni (SD = 162 dni; razpon 21–498 dni). 9/12 (75 %) bolnikov smo zdravili z endoskopskim kirurškim zdravljenjem in pri vseh (9/9, 100 %) dosegli izboljšanje dispneje. RAZPRAVA. Vodilna simptoma pointubacijske stenoze grla po preboleli bolezni COVID-19 sta dispneja in disfonija, od pridruženih bolezni pa je najpogosteje prisotna debelost. Znana dejavnika tveganja za pointubacijsko stenozo grla, dolgotrajna intubacija in večja velikost endotrahealnega

<sup>1</sup> Maja Dolenc, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Peter Pukl, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Matej Cankar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Imre Boršoš, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup> Asist. Daša Gluvajić, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; dasa.gluvajic@kclj.si

tubusa, sta bila večinoma prisotna tudi v naši skupini bolnikov. Zaradi dolgega povprečnega časa od ekstubacije do otorinolaringološke obravnave so bile pri večini bolnikov brazgotine po pointubacijski poškodbi grla že zrele. Kljub temu je bilo endoskopsko kirurško zdravljenje v 75 % uspešno, pri vseh endoskopsko zdravljenih bolnikih smo odpravili simptom dispneje in traheotomirane bolnike uspešno dekanilirali.

## **ABSTRACT**

**KEY WORDS:** COVID-19, post-intubation laryngeal stenosis, dyspnea, dysphonia, posterior glottic stenosis

**BACKGROUND.** In the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, an increase in laryngeal stenosis following prolonged intubation due to COVID-19 disease has been observed. The main clinical symptoms in these patients are dyspnea and dysphonia. The currently identified risk factors for post-intubation laryngeal stenosis in COVID-19 patients include the use of larger endotracheal tubes, an increase in emergency intubation, overburdening of the medical staff, comorbidities of these patients, late tracheotomies, and COVID-19 disease itself. The purpose of this article is to describe the characteristics, diagnostic measures and treatment of a group of patients in whom post-intubation laryngeal stenosis after COVID-19 disease has been identified. **METHODS.** This retrospective study included 12 patients treated for laryngeal stenosis after prolonged intubation due to COVID-19 disease. We collected demographic data (sex, age, body mass index, comorbidities, smoking status), details of patients' endotracheal intubation (duration of intubation, size of endotracheal tube, possible extubations, pronations, and tracheotomy), and performed diagnostic measures and treatment of these patients. **RESULTS.** In a group of 12 patients with severe COVID-19 requiring endotracheal intubation, posterior glottic stenosis, most commonly grade three (50%), was observed in 12/12 (100%) patients. The most common comorbidity in 10/12 (83%) patients was obesity. Patients were intubated for an average of 17 days (standard deviation (SD) = 5,3, range 7–25 days), with endotracheal tubes ranging in size from 8 to 9. The mean time from extubation to diagnostic direct laryngotracheoscopy under general anesthesia was 196 days (SD = 162 days, range 21–498 days). 9/12 (75%) patients were treated with endoscopic surgery and all (9/9,100%) achieved improved dyspnea. **DISCUSSION.** The leading symptoms of post-intubation laryngeal stenosis due to COVID-19 disease are dyspnea and dysphonia. Of the comorbidities, obesity is the most common. Known risk factors for post-intubation laryngeal stenosis, also present in our group of patients, are prolonged intubation and increased endotracheal tube size. The long average time from extubation to the patient's first otorinolaryngological examination resulted in matured posterior glottic scarring in most patients. Nevertheless, 75% of the endoscopic surgical treatments were successful, the dyspnea was resolved in all endoscopically treated patients, and the tracheotomized patients were successfully decannulated.



## IZHODIŠČA

Pointubacijska stenoza grla prizadene življenjsko pomembne funkcije in so potencialno življenje ogrožajoče, če jih ne prepoznamo in ustrezno zdravimo (1).

Decembra 2019 je svet prizadel pojav koronavirusne bolezni (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19), povzročene z novim izjemno nalezljivim koronavirusom, poimenovanim koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2). Čeprav večina ljudi okužbo preboli z blagimi prehladnimi simptomi, lahko v nekaterih primerih okužba prizadene tudi spodnja dihalna, kar se klinično kaže s pljučnico in redkeje z dihalno odpovedjo (2). Kljub nizki umrljivosti in majhnemu številu bolnikov, ki po okužbi potrebujejo intenzivno oskrbo (5–12%), je zaradi velike stopnje kužnosti in števila obolelih COVID-19 postal veliko breme za zdravstvene sisteme po vsem svetu (2, 3).

Bolniki s COVID-19, ki so zaradi hudega poteka bolezni potrebovali intenzivno oskrbo, so zaradi dihalne odpovedi pogosto potrebovali endotrahealno intubacijo in podaljšano invazivno mehansko ventilacijo. Traheotomije so bile po vsem svetu pri kliničnem delu odložene, dokler bolniki niso bili zunaj obdobja kužnosti in niso več potrebovali pronacij (tj. obračanje bolnika na trebuh za izboljšanje oksigenacije) za izboljšanje poteka bolezni, zato da bi preprečili okužbe zdravstvenih delavcev in nehotene dekanilacije (2, 4). V univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL) je traheotomija pri intubiranih in mehansko ventiliranih bolnikih v običajnih okoliščinah narejena med 7. in 12. dnevom po intubaciji, pri bolnikih s COVID-19 pa smo traheotomijo naredili po vsaj treh tednih intubacije (5).

Bolniki s pointubacijsko stenozo grla so zaradi zapletenega okrevanja po bolezni COVID-19 in pripisovanja težav z dihanjem preboleli okužbi dihal z velikim zamikom napoteni k specialistu otorinolaringologu.

Najpogosteje se v klinični sliki teh bolnikov pojavljajo dispneja, disfonija in inspiratorni stridor različne jakosti, ki se značilno stopnjujejo več tednov po ekstubaciji (6).

Otorinolaringološka skupnost je pričakovala povečano incidenco pointubacijskih stenoz grla ob izrednih razmerah pandemije COVID-19, saj sta se spremenila klinična praksa in potek dela v intenzivnih enotah. Spremembe so bile vezane na endotrahealno intubacijo, uporabo večjih endotrahealnih tubusov, kot so sicer priporočeni, zaradi lažje toalete in ventilacije, večje je bilo število urgentnih intubacij. Z namenom izboljšanja oksigenacije se je intubirane bolnike obračalo na trebuh, ob velikem številu bolnikov pa je prihajalo tudi do pogostejših nehotenih ekstubacij. Med preostalimi dejavniki, ki so pripomogli k povečanju tveganja za nastanek pointubacijskih poškodb grla, so bili čezmerna obremenjenost zdravstvenega kadra, pridružene bolezni bolnikov COVID-19 in pozne traheotomije (2, 6). Zdaj je znano, da že sam COVID-19, ki je protrombotičen, poveča ishemijo sluznice grla in s tem možnost pointubacijskih poškodb in posledičnih stenoz grla (6). Zaradi položaja in pritiska endotrahealnega tubusa v zadajšnjem delu glotisa (zadnja komisura, medialna stran aritenoidnih hrustancev, zadnja tretjina glasilk) in mešička v višini subglotisa (krikoidni hrustanec) sta predel posteriornega dela glotisa in subglotisa najpogostejši mesti pointubacijske stenoze grla. Ob urgentni intubaciji lahko pride do dodatnih poškodb sluznice in izpaha krikoaritenoidnega sklepa, kar pomeni dodatno tveganje za stenozo glotisa (7). Ob pritisku tubusa v grlu pride do ishemične poškodbe sluznice ali celo hrustanca, ki povzroči oteklino, nekrozo, ulceracijo in okvaro ciliarne funkcije sluznice. To poveča tveganje za okužbo in nastanek vnetja hrustanca (perihondritisa). Na mestu ulceracije pride do tvorbe granulacijskega tkiva, sčasoma pa se iz granulacijskega tkiva razvije čvrsta, zrela brazgotina. Brazgotina, ki

tako nastane v posteriornem delu glotisa med glasilkama, povzroči vlek in približanje glasilk ter zmanjšano ali popolnoma odsotno gibljivost krikoaritenoidnega sklepa in posledično omejeno gibljivost ene ali obeh glasilk (8).

Ob okužbi s COVID-19 dodatno poškodujejo sluznico grla vnetni mediatorji – citokini, pomnoževanje virusa v sluznici dihal, hipoksična okvara sluznice in uporaba sistemskih kortikosteroidov med zdravljenjem, ki povzročajo tanjšanje sluznice (6).

Zdravljenje pointubacijskih stenoz grla je težavno, zahteva natančno opredelitev stenoze in načrtovanje zdravljenja, pri tem moramo upoštevati pogoste pridružene bolezni in slabo splošno stanje teh bolnikov. Za varno in stalno zagotovitev dihalne poti je vedno na voljo traheotomija, medtem ko je za zdravljenje stenoze več možnosti: spremljanje, konzervativni ukrepi (zdravljenje laringofaringealnega refluksa, protivnetno zdravljenje), endoskopsko kirurško zdravljenje in kirurško zdravljenje z zunanjim pristopom (9, 10).

V prispevku predstavljamo skupino bolnikov s pointubacijsko stenozo grla po prebolelem COVID-19, ki so bili obravnavani na Kliniki za otorinolaringologijo (ORL) in cervikofacialno kirurgijo (CFK) UKCL. Namen je predstaviti značilnosti navedenih bolnikov in naše izkušnje s prepoznavo, diagnostiko in zdravljenjem pointubacijskih stenoz grla.

## **METODE**

V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili zaradi pointubacijske stenoze grla po prebolelem COVID-19 zdravljeni kirurško (kirurško zdravljenje je bilo končano ali poteka) na Kliniki za ORL in CFK med decembrom 2020 in marcem 2022. Vključitveni pogoj je bil dokazana pridobljena stenoza grla po endotrahealni intubaciji zaradi težkega poteka in zapletov COVID-19 ter dokazana okužba s SARS-CoV-2. Izključili smo vse bolnike, ki kljub

ugotovljenim pointubacijskim poškodbam grla niso potrebovali nobenih ukrepov, tiste, pri katerih je pridobljena stenoza grla nastala iz drugih razlogov, in tiste, pri katerih je šlo za pointubacijsko stenozo sapnika.

Za vsakega bolnika smo pregledali medicinsko dokumentacijo in beležili naslednje podatke: spol, starost ob diagnozi pointubacijske stenoze grla, indeks telesne mase (po prebolelem COVID-19), pridružene bolezni (debelost, sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, astma), kadilski status, trajanje endotrahealne intubacije v dnevih, velikost endotrahealnega tubusa, morebitne pronacije in ekstubacije in čas opravljene traheotomije. Zabeležili smo simptome pointubacijske stenoze grla (dispneja, disfonija) in čas, ko se je začela obravnavati na Kliniki za ORL in CFK. Pregledali smo diagnostične preiskave, načine in uspeh zdravljenja. Uspeh zdravljenja smo opredelili kot zmanjšanje ali odsotnost dispneje in uspešno dekanilacijo pri tistih bolnikih, ki so bili traheotomirani zaradi pointubacijske stenoze grla.





Pri vseh bolnikih smo pregledali shranjene videoposnetke ambulantnih fleksibilnih nazolaringoskopij in/ali telearingoskopij, ki so bile opravljene ob prvem pregledu, in posnetke direktne laringotraheoskopije, pri kateri smo ocenili pointubacijsko poškodbo grla po Bogdasarian razvrstitvi (tabela 1). Pri tistih bolnikih, ki so opravili tudi slikovno diagnostiko, smo pregledali dostopno slikovno dokumentacijo.

Pri statistični analizi smo opisne spremenljivke opisali s frekvencami in deleži, številske z aritmetično sredino in standardnim odklonom (angl. *standard deviation*, SD). Uporabili smo program SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## **REZULTATI** **Skupina bolnikov**

Obravnavali smo 12 bolnikov (osem moških in štiri ženske) s pointubacijsko stenozo grla, ki so bili zaradi dispneje in/ali disfonije in/ali

**Tabela 1.** Stopnje posteriorne glotisne stenoze glede na Bogdasarian razvrstitev (10).

			
Tip 1: interaritenoidna brazgotina z normalno posteriornimi komisurami	Tip 2: interaritenoidna brazgotina posteriorne komisure	Tip 3: brazgotina posteriorne komisure in ankiloza ene krikoharitenoidne sklepe	Tip 4: brazgotina posteriorne komisure in ankiloza obeh krikoharitenoidnih sklepov

stridorja napoteni na otorinolaringološki pregled in ki so bili pred nastankom navedenih težav endotrahealno intubirani ob prebolevanju COVID-19. Povprečna starost bolnikov je bila ob postavitvi diagnoze pointubacijske stenoze grla 55 let (SD = 12,6; razpon 39–78 let). V skupini je bil povprečen indeks telesne mase  $34 \text{ kg/m}^2$  (SD = 5,79; razpon 27–44  $\text{kg/m}^2$ ). Tako je bila debelost, opredeljena z indeksom telesne mase, enako ali več od  $30 \text{ kg/m}^2$ , ki je bila prisotna pri 10/12 (83 %) bolnikov, najpogostejša pridružena bolezen. Sledile so arterijska hipertenzija pri 5/12 (42 %) bolnikov, sladkorna bolezen pri 3/12 (25 %) in astma pri 3/12 (25 %). Eno od navedenih pridruženih bolezni so imeli 3/12 (25 %) bolnikov, 7/12 (58 %) je imelo dve, 2/12 (17 %) je imelo tri, nihče od bolnikov ni bil brez pridruženih bolezni; 5/12 (42 %) bolnikov je bilo kadilcev, 3/5 (60 %) je kajenje opustilo po hospitalizaciji zaradi COVID-19.

Vsi bolniki (12/12, 100 %) so preboleli težko obliko COVID-19 s sindromom akutne dihalne stiske in hudo pljučnico, zato so bili tudi endotrahealno intubirani. Bolniki so bili intubirani povprečno 17 dni (SD = 5,3; razpon 7–25 dni) z endotrahealnimi tubusi velikosti 8–9 (notranji premer 8–9 mm). Pri 5/12 (42 %) bolnikov so bile v času endotrahealne intubacije opravljene pronacije; 3/12 (25 %) bolnikov je bilo med zdravljenjem ekstubiranih, vendar je bila zaradi težkega dihanja po ekstubaciji pri vseh potrebna ponovna intubacija. Traheotomijo so

potrebovali 4/12 (33 %) bolnikov: ena bolnica je bila traheotomirana zaradi podaljšane intubacije (20. dan intubacije) med zdravljenjem COVID-19, dva bolnika sta bila urgentno traheotomirana ob akutni dihalni stiski zaradi pointubacijske stenoze grla (prvi pet mesecev po ekstubaciji, drugi sedem mesecev po ekstubaciji) in ena bolnica je bila traheotomirana v sklopu zdravljenja pointubacijske posteriorne glotisne stenoze četrte stopnje na Kliniki za ORL in CFK.

### Diagnostična obravnava

Vsi bolniki so bili na Kliniko za ORL in CFK napoteni po končani hospitalizaciji zaradi COVID-19. Ob prvem otorinolaringološkem pregledu je disfonijo kot prvi simptom navajalo 12/12 (100 %) bolnikov, sledila je dispneja, ki jo je prav tako navajalo 12/12 (100 %) bolnikov.

Kar 12/12 (100 %) bolnikov je imelo ambulantno opravljeno fleksibilno nazolaringoskopijo ali telelaringoskopijo in pri 10/12 (83 %) bolnikov smo opravili direktno laringotraheoskopijo v splošni anesteziji (dva bolnika imata predvideno navedeno preiskavo v času pripravljanja tega prispevka). Povprečen čas od ekstubacije do diagnostične direktne laringotraheoskopije v splošni anesteziji je bil 196 dni (SD = 162 dni; razpon 21–498 dni).

V svoji skupini smo ugotovili posteriorno glotisno stenozo pri 12/12 (100 %) bolnikov, medtem ko pri nobenem bolniku

nismo ugotovili pointubacijske subglotisne stenoze. Najpogostejša je bila pointubacijska posteriorna glotisna stenoza tretje stopnje pri 6/12 bolnikov (50%), sledile so stenoze četrte stopnje (3/12, 25%), druge stopnje (2/12, 17%) in prve stopnje (1/12, 8%). Z direktno laringotraheoskopijo smo prepoznali brazgotino v predelu posteriornega dela glotisa pri 12/12 (100%) bolnikov in akutne poškodbe grla (oteklina, granulacije, erozija sluznice) pri 4/12 (33%) bolnikov. Motena gibljivost vsaj ene strani grla je bila ugotovljena pri 11/12 (92%) bolnikov, le en bolnik je imel normalno gibljivi glasilki (1/12, 8%). Obojestranska motena gibljivost je bila prisotna pri 8/11 (73%) bolnikov, enostranska motena gibljivost glasilk je pri 1/11 (9%) bolnikov, obe glasilki sta bili popolnoma negibljivi pri 2/11 (18%) bolnikov. Pri 3/11 (27%) bolnikov smo poleg slabše gibljivosti glasilk ugotovili tudi enostranski izpah krikoidnega sklepa.

## Zdravljenje

Z endoskopskim kirurškim zdravljenjem smo zdravili 9/12 (75%) bolnikov, 8/9 (98%) bolnikov je zdravljenje končalo do marca 2022, medtem ko je pri 1/9 (11%) bolnikov endoskopsko zdravljenje marca 2022 še potekalo. Pri 3/12 (25%) bolnikov, pri katerih zdravljenje še poteka, smo ocenili, da bodo potrebovali bolj zapleteno zdravljenje z zunanjim kirurškim pristopom.

Skupno je bilo opravljenih 29 endoskopskih kirurških posegov, povprečno smo opravili 3,2 posega na bolnika (SD = 1,4; razpon 1–6 posegov). Endoskopsko kirurško zdravljenje je pri 8/9 (89%) bolnikov obsegalo lasersko ali klasično (angl. *cold steel*) discizijo posteriorne brazgotine in pri 3/9 (33%) odstranitev granulacij. Pri 3/9 (33%) bolnikov smo naredili enostransko posteriorno hordektomijo, pri 2/9 (22%) bolnikov obojestransko posteriorno hordektomijo, pri 3/9 (33%) lateralizacijo glasilke s šivom in Lichtenbergerjevo iglo, pri 2/9

(22%) enostransko medialno aritenoidektomijo in pri 1/9 (11%) enostransko totalno aritenoidektomijo, da se je povečal prostor prosteriornega glotisa. Vsem bolnikom (9/9, 100%) smo med posegom topikalno nanесли mitomicin C na sluznico področja stenoze v koncentraciji 1 mg/ml za 4 min. in submukozno v mesto stenoze injicirali kortikosteroid triamcinolon (Kenalog® 40 mg/ml, Krka).

Vsi endoskopsko zdravljeni bolniki (9/9, 100%) so prejeli perioperativno antibiotično zdravljenje (amoksicilin s klavulansko kislino) v odmerku 875/125 mg na 12 ur, ki smo ga podaljšali do največ pet dni, pooperativne kortikosteroidne inhalacije deksametazona (Dexamethasone Krka®, koncentracija 4 mg/ml) vsaj en dan do največ tri dni na 6 do 8 ur in v času kirurškega zdravljenja zaviralec protonske črpalke peroralno v odmerku 40 mg na 12 ur.

Vseh 9/9 (100%) bolnikov je po endoskopskih posegih navajalo izboljšanje dispneje, izboljšanje disfonije je navajalo 7/9 bolnikov (78%) in nihče od bolnikov ni navajal težav s požiranjem.

Med traheotomiranimi bolniki sta bila oba traheotomirana bolnika zaradi akutne dihalne stiske ob pointubacijski posteriorni glotisni stenozii po endoskopskem zdravljenju uspešno dekanilirana, ena bolnica je bila dekanilirana še pred endoskopskim zdravljenjem, medtem ko pri eni bolnici splošno zdravstveno stanje ni dopuščalo kirurškega zdravljenja posteriorne glotisne stenoze in pri njej dekanilacija posledično ni bila mogoča.

## RAZPRAVA

COVID-19 je s svojo izredno nalezljivostjo spodnesel svet v zadnjih dveh letih in polnil bolnišnice in oddelke intenzivnega zdravljenja. S celokupnim povečanjem števila bolnikov, ki so potrebovali endotrahealno intubacijo in invazivno mehansko ventilacijo, značilnostmi COVID-19 in pandemiji prilagojenemu kliničnemu delu se je pove-

čalo število bolnikov s pointubacijskimi poškodbami grla (6, 11, 12).

V tem prispevku opisujemo skupino 12 bolnikov s pointubacijsko stenozo grla po COVID-19, ki se je pri vseh bolnikih (12/12, 100 %) pojavila v posteriornem delu glotisa. Več pointubacijskih posteriornih glotisnih stenoz smo ugotavljali pri moških (8/12, 67 %), vendar v drugih raziskavah pomembne razlike incidence po spolu niso opažali (6). Bolniki so bili odrasli, stari od 39 do 78 let, s povprečno starostjo ob diagnozi pointubacijske posteriorne glotisne stenoze 55 let (SD = 12,6), kar je primerljivo z objavljenimi raziskavami o bolnikih s pointubacijskimi poškodbami grla po prebolelem COVID-19, kjer opisujejo povprečno starost 50 in 59,2 leta (6, 11). Visok indeks telesne mase (nad 25 kg/m<sup>2</sup>) je bil prisoten pri vseh bolnikih (povprečen indeks telesne mase 34 kg/m<sup>2</sup>, SD = 5,79; razpon 27–44 kg/m<sup>2</sup>) in glede na znan podatek, da so bolniki z zvečano telesno maso velikokrat intubirani s prevelikimi endotrahealnimi tubusi glede na velikost sapnika, lahko visok indeks telesne mase predstavlja dejavnik tveganja za pointubacijske stenoze grla (13). Tudi v raziskavi Neevela in sodelavcev so opažali visok povprečen indeks telesne mase (29,4 kg/m<sup>2</sup>) pri bolnikih s pointubacijskimi poškodbami grla (6). Debelost je bila tako v naši raziskavi najpogostejša pridružena bolezen pri 10/12 (83 %) bolnikov, od preostalih pridruženih boleznih smo ugotovili arterijsko hipertenzijo pri 5/12 (42 %), astmo pri 3/12 (25 %) in sladkorno bolezen tipa 2 pri 3/12 (25 %) bolnikov. V raziskavi Neevela in sodelavcev so v primerljivih deležih beležili arterijsko hipertenzijo pri 38 % bolnikov, astmo pri 21 % in sladkorno bolezen pri 38 % (6). Kajenje, ki poslabšuje celjenje in povzroča kronične vnetne spremembe sluznice zgornjih dihal, lahko ob pridruženih poškodbah sluznice z endotrahealnim tubusom poveča možnost nastanka stenoze grla (11, 14). V naši skupini je bilo 42 % (5/12)

bolnikov kadilcev, kar je nekaj več kot v podobnih raziskavah, kjer so kajenje opisali pri 33 % bolnikov (6). Kljub preboleli težki obliki COVID-19 in zapletom, kot je poškodba grla, sta dva od naših bolnikov še naprej kadila. Priporočeno je aktivno oza-veščanje bolnikov, da opustitev kajenja zmanjša tveganje za nastanek in izboljša možnosti zdravljenja pointubacijskih stenoz grla (14).

Vsi naši bolniki (12/12, 100 %) so imeli vsaj eno pridruženo bolezen, več kot polovica bolnikov je imela dve pridruženi bolezni (7/12, 58 %) in 17 % (2/12) bolnikov celo tri. Vse zgoraj navedene pridružene bolezni lahko ob pridruženem pritisku endotrahealnega tubusa pomembno vplivajo na obsežnejšo poškodbo in slabše celjenje sluznice grla (11). Navedene bolezni so hkrati tudi znani napovedniki težjega poteka COVID-19 (6). Same notranje dejavnike slabega celjenja, kot sta debelost in sladkorna bolezen, težko obvladujemo med zdravljenjem, moramo pa zato v sklopu preprečevanja pointubacijskih stenoz grla ciljati na obvladovanje zunanjih dejavnikov tveganja s skrbno načrtovano obravnavo bolnikov, ki imajo visoko tveganje za razvoj stenoze. Eden izmed ukrepov je, da se za izbiro velikosti endotrahealnega tubusa upošteva višina bolnika in ne indeks telesne mase in da se ovrže prepričanje, da imajo bolniki s pridruženo debelostjo širšo dihalno pot (13). Dodaten ukrep je skrajšanje trajanja intubacije pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pridruženimi ishemičnimi boleznimi, saj tako pomembno zmanjšamo možnost posteriorne glotisne stenoze. Ključno je pravočasno zamenjati endotrahealno intubacijo za traheotomijo pri bolnikih z visokim tveganjem za razvoj stenoze grla (1, 13).

Vsi naši bolniki (12/12, 100 %) so preboleli težko obliko bolezni COVID-19 in so bili zaradi akutne respiratorne odpovedi endotrahealno intubirani. Povprečen čas od intubacije do ekstubacije je bil daljši (17 dni,

SD = 5,3; razpon 7–25 dni), kot je običajno pri invazivno mehansko ventiliranih bolnikih iz drugih razlogov, pri katerih se za traheotomijo odločimo med sedmim in desetim dnevom po intubaciji (4, 5). V naši skupini bolnikov je bila zaradi dolgotrajne intubacije traheotomirana le ena bolnica, vendar komaj 20. dan po intubaciji. Podaljšan povprečni čas intubacije so ugotavljali še v dveh raziskavah, in sicer 18 in 21,8 dni (6, 11). Izkazalo se je, da so podaljšane intubacije ob spremenjenih protokolih o času odločitve za traheotomijo pri bolnikih s COVID-19 pomemben dejavnik tveganja za nastanek pointubacijske stenoze grla (4, 15, 16). Med pandemijo so se po svetu že pojavili novi protokoli, ki ob zadostni varnostni zaščiti proti okužbi SARS-CoV-2 poudarjajo koristnost in strokovno upravičenost zgodnejše traheotomije (1). Objavljeni rezultati raziskav so pokazali, da imajo največje tveganje za razvoj posteriorne glotisne stenoze bolniki, intubirani 11 dni ali več (15). Najbolj preučevan dejavnik tveganja za poškodbo tkiv zaradi pritiska v predelu posteriornega glotisa je poleg trajanja intubacije velikost endotrahealnega tubusa. Tubus velikosti > 7,5 predstavlja večje tveganje za stenozo grla (1, 16, 17). Tudi v naši skupini so bili bolniki intubirani z večjimi tubusi, saj so vsi imeli tubuse 8–9 mm notranjega premera. Večji endotrahealni tubusi so sicer v intenzivnih enotah zaželeni zaradi manjšega upora pri ventilaciji, lažjega izvajanja toalet in aspiracij ter lažje terapevtske in diagnostične bronhoskopije z večjim premerom tubusa (2).

Posledice pronacij na morebitno dodatno poškodbo grla in nastanka pointubacijskih stenoz še niso dokazane, vendar lahko sklepamo, da premikanje bolnika in s tem tudi endotrahealnega tubusa lahko pripomore k poškodbi na mestu pritiska endotrahealnega tubusa (11). Naši bolniki so bili pronirani v 42 % (5/12), vendar je bil najverjetneje delež še višji, saj je mogoče, da zaradi retrospektivnega zbiranja podatkov

nismo zabeležili vseh opravljenih pronacij. V raziskavi Naunheim in sodelavcev je 100 % proniranih bolnikov s pointubacijsko poškodbo grla razvilo posteriorno glotisno stenozo (11).

Neuspešne ekstubacije s ponovno intubacijo predstavljajo tveganje za dodatno poškodbo grla (16). Dokazano je, da so po ekstubaciji lahko prisotni granulacijsko tkivo, oteklina in razjeda, ki otežijo ponovno intubacijo in povečajo tveganje za poškodbo sluznice grla (16). Med zdravljenjem COVID-19 so bili 3/12 (25 %) naših bolnikov neuspešno ekstubirani in zato ponovno intubirani, vendar podatkov o tem, ali so bile ponovne intubacije otežene, nimamo.

Ob prvem otorinolaringološkem pregledu je disfonijo kot prvi simptom navajalo 12/12 (100 %) bolnikov, medtem ko se je dispneja, ki jo je prav tako navajalo 12/12 (100 %) bolnikov, pojavila pozneje, ko so bolniki postali telesno zmogljivejši. Pri vsakem bolniku, ki po ekstubaciji navaja navedena simptoma, je treba pomisliti na pointubacijsko poškodbo grla. Naša skupina bolnikov je bila obravnavana enotno, pri vseh (12/12, 100 %) je bila opravljena ambulantna fleksibilna nazolaringoskopija ali telolaringoskopija, kjer smo ocenili gibljivost grla, in direktni laringotrahealni pregled (10/12, 83 %) v splošni anesteziji, s katerim smo natančno ocenili mesto, dolžino, stopnjo stenoze in hkrati ocenili morebitno negibljivost krikoaritenoidnih sklepov. Bolniki s simptomi dispneje in disfonije in z inspiratornim stridorjem po ekstubaciji so bili k nam napoteni pozno, v povprečju šest mesecev (196 dni, SD = 162 dni; razpon 21–498 dni) po končanem zdravljenju COVID-19. V raziskavi Neevela in sodelavcev je podobno od potrjene okužbe s SARS-CoV-2 do pregleda pri specialistu otorinolaringologu minilo več mesecev (povprečno 3,6 meseca) (6). V naši skupini je direktna laringotraheoskopija pri vseh bolnikih (12/12, 100 %) potrdila posterior-



no glotisno stenozo različnih stopenj, najpogosteje smo ugotavljali pointubacijsko posteriorno glotisno stenozo tretje stopnje pri 6/12 bolnikov (50 %), sledile so stenoze četrte stopnje (3/12, 25 %), druge stopnje (2/12, 17 %) in prve stopnje (1/12, 8 %). Pojavlja se vprašanje, zakaj v naši skupini ni bilo subglotisnih stenoz, ki so zaradi pritiska mešička na sluznico subglotisa prav tako znan zaplet dolgotrajnih intubacij. Možna razlaga bi lahko bila, da se je bolnikom s COVID-19 v intenzivnih enotah po ustaljeni praksi pravilno spremljal tlak v mešičku endotrahealnega tubusa in se je s tem preprečila ishemična poškodba sluznice in posledično brazgotinjenje, vendar tega v svoji raziskavi nismo ocenjevali. V objavljenih raziskavah so ugotavljali posteriorno glotisno stenozo pri 17 % in 15 % bolnikov, subglotisno stenozo pa pri 22 % in 10 % bolnikov s pointubacijskimi poškodbami grla po bolezni COVID-19 (6, 11).

Pri skoraj vseh (11/12, 92 %) bolnikov smo ugotovili vsaj enostransko moteno gibljivost glasilke, medtem ko so v raziskavi Neevel in sodelavci opazili nižji delež motene gibljivosti glasilk (22 %), kar lahko pripišemo večjemu deležu (61 %) akutnih pointubacijskih poškodb grla v navedeni raziskavi (6). V svoji skupini smo akutne znake pointubacijske poškodbe grla, kot so granulacije, oteklina in erozija sluznice, ugotovili le pri 33 % (4/12) bolnikov. Pri naših bolnikih je bila najpogostejša obojstranska motena gibljivost glasilk (8/11, 73 %), pri dveh bolnikih (2/11, 18 %) sta bili popolnoma negibljivi obe glasilki in pri treh bolnikih (3/11, 27 %) smo ugotovili poškodbo krikoaritenoidnega sklepa z izpahom.

Za uspešno zdravljenje pointubacijskih stenoz pri bolnikih s COVID-19 je potrebno dobro sodelovanje med otorinolaringologom, anesteziološko ekipo in pulmologom (18). Bolniku predstavimo možnosti in namen zdravljenja, ga pripravimo na to, da se lahko na račun izboljšanja dihanja glas po operaciji poslabša, in mu predstavimo

tudi tveganje za pojav aspiracij po posegih na grlu (7). Samo zdravljenje obsega opazovanje, konzervativne ukrepe in kirurško zdravljenje, pri tem sta možna endoskopski in zunanji kirurški pristop (9). Na podlagi ugotovljene stopnje posteriorne glotisne stenozе, splošnega stanja in bolnikovih želja se odločimo za najprimernejše zdravljenje. Opazovanje je kot edini način obravnave primerno, kadar gre za blage stenoze z blagimi simptomi (9).

Kirurško zdravljenje pointubacijskih posteriornih glotisnih stenoz je odvisno od izrazitosti težav, stopnje stenozе in bolnikovega splošnega stanja. Pri pointubacijskih posteriornih glotisnih stenozah prve in druge stopnje je najprimernejše endoskopsko zdravljenje, pri stenozah tretje in četrte stopnje pa se odločamo med endoskopskim in zdravljenjem z zunanjim pristopom. Osnovno načelo endoskopskega zdravljenja je discizija posteriorne glotisne brazgotine in odstranitev granulacij, za pridobitev dodatnega prostora v posteriornem delu glotisa pa lahko naredimo delno posteriorno hordektomijo in/ali delno aritenoidektomijo z lateralizacijo glasilke ali brez nje. Zaradi tveganja za nastanek težav s požiranjem se poskusimo izogniti totalni aritenoidektomiji (7, 9).

Endoskopsko zdravljenje je potrebovalo 9/12 (75 %) bolnikov (pri 3/12 bolnikov v obravnavi je predvideno kirurško zdravljenje z zunanjim pristopom), pri katerih je bilo skupno opravljenih 29 endoskopskih posegov, povprečno 3,2 endoskopskega posega na bolnika. Zaradi možnosti ponovnega brazgotinjenja in nastanka granulacij je pri endoskopskem zdravljenju praviloma potrebnih več posegov za končni uspeh zdravljenja (7, 11).

V sklopu endoskopskega zdravljenja smo najpogosteje opravili discizijo posteriorne brazgotine pri 8/9 (89 %) bolnikov, pri 3/9 (33 %) odstranitev granulacij, pri 3/9 (33 %) enostransko posteriorno hordektomijo, pri 3/9 (33 %) lateralizacijo glasilke

s šivom in Lichtenbergerjevo iglo, pri 2/9 (22 %) obojstransko posteriorno hordektomijo, pri 2/9 (22 %) enostransko medialno aritenoidektomijo in pri 1/9 (11 %) totalno aritenoidektomijo. Destruktivnim posegom na krikoaritenooidnih enotah smo se poskušali izogniti in jih opraviti le, kadar prejšnji, konzervativnejši posegi niso bili dovolj uspešni. V pregledanih objavljenih raziskavah ni opisanih pogostosti in deležev opravljenih posegov za zdravljenje posteriornih glotisnih stenoz, tako da neposredna primerjava ni mogoča, so pa prav tako izvajali vse zgoraj navedene načine endoskopskega zdravljenja (6, 11).

Pri zdravljenju uporabljamo tudi kortikosteroide, lahko v sistemski obliki (pri oteklini in nastajajočih stenozah), v obliki kortikosteroidnih inhalacij ali v obliki submukozne injekcije v predel stenoze. Primerni so kot primarno konzervativno zdravljenje akutnih pointubacijskih poškodb grla ali sočasno ob endoskopskih posegih za zmanjšanje nastanka ponovnih granulacij in brazgotine (19). Pri svojih bolnikih smo kortikosteroid triamcinolon submukozno vbrizgali v mesto brazgotine ali granulacij, vendar točnega podatka o vbrizgani količini nimamo, saj je bila odvisna od podajnosti tkiva in velikosti prizadetega področja. Vsi endoskopsko zdravljeni bolniki so po posegu prejeli kortikosteroidne inhalacije deksametazona do največ tri dni. V drugih raziskavah uporabe inhalacij kortikosteroidov niso navajali, so pa prav tako kortikosteroid submukozno vbrizgali na mesto stenoze (6, 11, 20).

Od medikamentoznega zdravljenja je v uporabi tudi mitomicin C, kemoterapevtik s citotoksičnim učinkom, ki deluje kot zaviralec proliferacije fibroblastov in sproži njihovo apoptozo. Lahko ima tudi nekatere neželene učinke, kot je nastanek fibrinskih oblog, ki same po sebi predstavljajo oviro v dihalni poti. Poleg tega ga ne smemo nanesti na razgaljen hrustanec, saj zavira njegovo epitelizacijo. Učinkovitost

mitomicina C je stvar razprave, vendar raziskave kažejo, da je najučinkovitejši pri nastajajočih stenozah, če je uporabljen ob endoskopskem posegu, za najboljše rezultate pa lahko nanos ponovimo v dveh do štirih tednih po prvem nanosu (9). Vsem (9/9, 100 %) endoskopsko zdravljenim bolnikom s pointubacijsko posteriorno glotisko stenozo smo mitomicin C topično nanesli na mesto prerezane brazgotine ali odstranjenih granulacij, izognili smo se razgaljeni površini hrustanca.

Nekatere raziskave zaradi pogosto pridruženega laringofaringealnega refluksa priporočajo protirefluksno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke, ki je smiselno pred posegom in v času celjenja, zato da se zmanjša refluksno lokalno vnetje (9). V naši raziskavi je 12/12 (100 %) bolnikov v času kirurškega zdravljenja prejelo terapevtske odmerke zaviralca protonske črpalke. Naši bolniki so tako kot v preostalih raziskavah v perioperativnem obdobju zdravljenja pointubacijske posteriorne glotiske stenoze prejeli antibiotično zaščito z amoksicilinom s klavulansko kislino (6, 7, 20).

Z endoskopskim kirurškim zdravljenjem smo uspešno zmanjšali ali odpravili simptome dispneje pri 9/9 (100 %) bolnikov. Nihče od zdravljenih bolnikov ni navajal težav s požiranjem in 78 % bolnikov je opazilo tudi izboljšanje glasu (7/9). Oba bolnika, traheotomirana zaradi dihalne stiske ob nastanku pointubacijske glotiske stenoze, sta bila po končanem endoskopskem zdravljenju uspešno dekanilirana.

Prednost naše raziskave je, da so bili vsi zajeti bolniki obravnavani na Kliniki za ORL in CFK, zato so bili vsi bolniki diagnostično obravnavani in zdravljeni po enotnih in med posameznimi bolniki primerljivih načelih.

Glavna omejitev naše raziskave je retrospektivno zajemanje podatkov, saj je mogoče, da so bili v medicinski dokumentaciji podatki o zdravljenju bolnikov v času prebolevanja bolezni COVID-19 pomanjkljivi.



Kljub navedenim omejitvam smo imeli natančne podatke o ambulantnih pregledih in endoskopskem zdravljenju, ki je bilo videodokumentirano in je tako omogočilo v času priprave prispevka ponovni ogled vseh endoskopskih pregledov in kirurških posegov. Pomanjkljivost predstavlja tudi majhna skupina bolnikov, kar omejuje statistično analizo in interpretacijo podatkov ter sklepe, vendar je po drugi strani naša skupina bolnikov primerljiva z drugimi do zdaj objavljenimi raziskavami o pointubacijskih stenozah grla po prebolelem COVID-19.

Pointubacijska stenozna grla po preboleli bolezni COVID-19 se je v naši raziskavi pri vključenih 12 bolnikih klinično kazala z disfonijo in dispnejo. Vsi bolniki (12/12, 100 %) v naši raziskavi so imeli posteriorno glotisno stenozo, najpogosteje tretje stopnje, ki smo jo ugotovili pri 50 % vseh bolnikov. Med pridruženimi boleznimi, ki smo jih dokazali pri vseh naših bolnikih, je bila najpogostejša debelost pri 83 %. Ugotovili smo, da so se nekateri znani dejavniki tveganja za pointubacijske stenozne grla, kot sta dolgotrajna intubacija (povprečno trajanje endotrahealne intubacije je bilo 17 dni) in večja velikost endotrahealnega tubusa (pri vseh bolnikih sta bili uporabljeni številki 8 ali 9), pojavljali tudi v naši skupini bolnikov. Glede na predstavljene rezultate svoje raziskave menimo, da je treba izboljšati prepoznavanje znakov in simptomov pointubacijske poškodbe grla, saj je bil

povprečen čas od ekstubacije do diagnostičnega pregleda bolnikov pri otorinolaringologu dolg šest mesecev. Zaradi navedenega smo le pri 33 % bolnikov ugotovili akutno poškodbo grla z nastajajočo stenozo, medtem ko je bila pri večini v posteriornem delu glotisa prisotna že zrela brazgotina. Predstavljeni rezultati nakazujejo, da bo v prihodnje treba uvesti spremembe pri obravnavi intubiranih bolnikov zaradi COVID-19, da bi se zmanjšalo tveganje za nastanek pointubacijskih stenoz. Pointubacijske posteriorne glotisne stenozne grla smo pri večini svojih bolnikov zdravili z endoskopskimi kirurškimi posegi in uspešno odpravili dispnejo ter omogočili dekanilacijo pri vseh zdravljenih bolnikih. Najpogosteje je bila endoskopsko narejena discizija posteriorne brazgotine glotisa, vendar smo pri vseh bolnikih uporabili tudi dodatno zdravljenje z vbrizganjem kortikosteroida v sluznico grla, topičnim nanosom mitomicina C, protirefluksnim in antibiotičnim perioperativnim sistemskim zdravljenjem. Naši rezultati kažejo, da je endoskopsko zdravljenje lahko učinkovito pri večini bolnikov s pointubacijskimi posteriornimi glotisnimi stenozami, vendar se je treba v prihodnjih raziskavah osrediniti predvsem na preprečevanje nastanka pointubacijskih stenoz grla in na izboljšanje obravnave ter prepoznavanje pointubacijskih zapletov pri bolnikih po prebolelem COVID-19.

**LITERATURA**

1. Hillel AT, Karatayli-Ozgursoy S, Samad I, et al. Predictors of posterior glottic stenosis: A multi-institutional case-control study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016; 125 (3): 257–63.
2. Piazza C, Filauro M, Dijkers FG, et al. Long-term intubation and high rate of tracheostomy in COVID-19 patients might determine an unprecedented increase of airway stenoses: A call to action from the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [internet]. 2021 [citirano 2022 Mar 15]; 278 (1): 1–7. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06112-6>
3. Kowalski LP, Sanabria A, Ridge JA, et al. COVID-19 pandemic: Effects and evidence-based recommendations for otolaryngology and head and neck surgery practice. *Head Neck*. 2020; 42 (6):1259–67.
4. Sommer DD, Engels PT, Weitzel EK, et al. Recommendations from the CSO-HNS taskforce on performance of tracheotomy during the COVID-19 pandemic. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 49 (1): 23.
5. Šifrer R, Igljič Č. Elektivna odprta traheotomija pri bolniku s covidom-19. *Slov Med J*. 2020; 89 (11–12): 680–91.
6. Neevel AJ, Smith JD, Morrison RJ, et al. Postacute COVID-19 laryngeal injury and dysfunction. *OTO Open*. 2021; 5 (3): 2473974X211041040.
7. Lahav Y, Shoffel-Havakuk H, Halperin D. Acquired glottic stenosis – The ongoing challenge: A review of etiology, pathogenesis, and surgical management. *J Voice*. 2015; 29 (5): 646.e1–646.e10.
8. Liu H, Chen JC, Holinger LD, et al. Histopathologic fundamentals of acquired laryngeal stenosis. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1995; 15 (5): 655–77.
9. Lagier A, Gorostidi F, Demez P, et al. Traitement des sténoses laryngées et trachéales de l'adulte. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp*. 2018; 0 (18): 1–15.
10. Lagier A, Gorostidi F, Demez P, et al. Sténoses laryngées de l'adulte. *EMC - Oto-rhino-laryngolog*. 2018; 33 (4): 1–11.
11. Naunheim MR, Zhou AS, Puka E, et al. Laryngeal complications of COVID-19. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020; 5 (6): 1117–24.
12. Allgood S, Peters J, Benson A, et al. Acquired laryngeal and subglottic stenosis following COVID-19 – Preparing for the coming deluge. Originally published: 2021-08-08, *J Clin Nurs* [internet]. 2021 [citirano 2022 Mar 15]. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34369020/>
13. D'Anza B, Knight J, Scott Greene J. Does body mass index predict tracheal airway size? *Laryngoscope*. 2015; 125 (5): 1093–7.
14. Banjara H, Mungutwar V, Singh D, et al. Objective and subjective evaluation of larynx in smokers and non-smokers: A comparative study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 66 (Suppl 1): 99–109.
15. Whited RE. A prospective study of laryngotracheal sequelae in long-term intubation. *Laryngoscope*. 1984; 94 (3): 367–77.
16. Tadié JM, Behm E, Lecuyer L, et al. Post-intubation laryngeal injuries and extubation failure: A fiberoptic endoscopic study. *Intensive Care Med*. 2010; 36 (6): 991–8.
17. Halum SL, Ting JY, Plowman EK, et al. A multi-institutional analysis of tracheotomy complications. 2012; 122 (1): 38–45.
18. Prince ADP, Cloyd BH, Hogikyan ND, et al. Airway management for endoscopic laryngotracheal stenosis surgery during COVID-19. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 163 (1): 78–80.
19. Wierzbicka M, Tokarski M, Puszczewicz M, et al. The efficacy of submucosal corticosteroid injection and dilatation in subglottic stenosis of different aetiology. 2016; 130 (7): 674–9.
20. Atallah I, Manjunath MK, Al Omari A, et al. Reconstructive transoral laser microsurgery for posterior glottic web with stenosis. *Laryngoscope*. 2017; 127 (3): 685–90.

Matej Cankar<sup>1</sup>, Maja Šereg Bahar<sup>2</sup>, Miha Zabret<sup>3</sup>, Daša Gluvajič<sup>4</sup>

# Otorinolaringološka obravnava otrok s traheostomo

## *Otolaryngologic Management of Children With a Tracheostomy*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: traheostoma, traheotomija, trahealna kanila, suprastomalni granulom, laringotraheoskopija, dekanilacija

**IZHODIŠČA.** Traheostoma omogoča dolgotrajno invazivno ventilacijo, ki je pri otrocih najpogostejša indikacija za traheotomijo. Otorinolaringolog je v obravnavo otroka pred traheotomijo vključen kot del multidisciplinarnega tima, ki indicira poseg in nato otroka redno spremlja, sodeluje pri rehabilitaciji in zdravljenju ter opravi dekanilacijo, ko traheostoma ni več potrebna. **METODE.** V retrospektivni raziskavi smo zbrali podatke o traheotomiranih otrocih (spol, starost, pridružene bolezni), traheotomiji (indikacije, trajanje intubacije, čas traheotomije, zapleti), sledenju (otorinolaringološki pregledi in posegi) in dekanilaciji (čas do dekanilacije, čas od dekanilacije do kirurške zapore traheostome) v obdobju med januarjem 2018 in decembrom 2021. **REZULTATI.** Od 36 otrok s traheostomo jih je bilo 56,8 % mlajših od enega leta, mediana starost ob traheotomiji je bila 6,6 meseca (kvartilni razmik (angl. *interquartile range*, IQR): 2,6–66,6). V povprečju so bili pred traheotomijo intubirani 44,8 dneva (standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD): 38,2), najpogostejša indikacija za poseg je bila dolgotrajna intubacija (pri 55,6 %). 91,7 % bolnikov je imelo vsaj eno pridruženo bolezen, najpogosteje respiratorno (36,4 %), 22,2 % bolnikov je imelo zgodnji in 55,6 % pozni zaplet po traheotomiji. V povprečju so imeli 12,4 (SD: 8,5) otorinolaringoloških pregledov in 61,1 % bolnikov je potrebovalo kirurški poseg. Dekanilirali smo 66,7 % bolnikov, povprečno 11,1 meseca (SD: 8,2) po traheotomiji. **RAZPRAVA.** Otroci, ki potrebujejo traheotomijo, so pogosto mlajši od enega leta s pridruženimi boleznimi. Traheotomija se jim večinoma odredi zaradi dolgotrajne intubacije. V času sledenja so pogosti zapleti povezani s traheostomo, ki jih je potrebno prepoznati, hkrati pa moramo otrokom, pri katerih so ugotovljene okvare, omogočiti rehabilitacijo sluha, govora in požiranja. Končni cilj obravnave je uspešna dekanilacija in zapora traheostome.

<sup>1</sup> Matej Cankar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Doc. dr. Maja Šereg Bahar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Miha Zabret, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Asist. Daša Gluvajič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; dasa.gluvajic@kclj.si

## ABSTRACT

KEY WORDS: tracheostomy, tracheotomy, tracheal cannula, suprastomal granuloma, laryngotracheoscopy, decannulation

**BACKGROUND.** A tracheostomy enables long-term invasive ventilation, which is also the most common indication for the procedure in a child. An otolaryngologist takes part in managing such a child even before the tracheotomy, as a part of a multidisciplinary team, which determines the indications for the procedure, conducts regular follow-ups, takes part in treating and rehabilitating the patient and performs the decannulation. **METHODS.** In this retrospective study we collected data on tracheostomized children (sex, age, comorbidities), the tracheostomy procedure (indications, time of intubation, age at tracheostomy, post-operative complications), regular follow-ups (number of outpatient examinations and procedures) and decannulation (time to decannulation, time to surgical closure of tracheocutaneous fistula) between January 2018 and December 2021. **RESULTS.** Out of 36 tracheostomized children, 56,8% were younger than one year. The median age at tracheostomy was 6,6 months (interquartile range (IQR): 2,6–66,6). The average time of intubation was 44,8 days (standard deviation (SD): 38,2), the most common indication for the procedure was long-term intubation (in 55,6% of cases). 91,7% of patients had at least one comorbidity, most often a respiratory disease (36,4% of cases). 22,2% had an early complication and 55,6% had a late complication after tracheostomy. On average these patients had 12,4 otorhinolaryngologic outpatient follow-ups (SD: 8,5) and 61,1% of them needed a surgical procedure. We successfully decannulated 66,7% of the patients, on average 11,1 months (SD: 8,2) after the tracheotomy. **DISCUSSION.** Children that need a tracheostomy are usually under the age of one year with at least one comorbidity. The most common indication for the procedure is long-term intubation. After the procedure, we must be aware of possible post-operative complications, recognize hearing, speech and swallowing impairments and enable rehabilitation. The final goal of our management is successful decannulation and closure of the tracheostomy.

## IZHODIŠČA

Traheotomija je kirurški poseg, pri katerem naredimo odprtino v zgornjem delu traheje, imenovano traheostoma, ki omogoča vzpostavitev varne dihalne poti, saj obide morebitno obstrukcijo dihal nad ravnjo traheostome, omogoča dolgotrajno invazivno mehansko ventilacijo in toaletno dihal prek trahealne kanile (1).

Traheotomijo lahko opravimo pri otroku v skoraj katerikoli starosti. Napredek v intenzivni pediatrični in neonatalni medicini je omogočil preživetje večjega deleža otrok s prirojenimi okvarami ter nedonošenih otrok, ki nemalokrat zaradi slabo razvitih pljuč potrebujejo dolgotrajno inva-

zivno mehansko ventilacijo. Posledica je nižanje povprečne starosti otrok, ki potrebujejo traheotomijo (2).

V zadnjih desetletjih je kot najpogostejša indikacija za traheotomijo pri otroku opisana potreba po dolgotrajni invazivni mehanski ventilaciji, ki se sicer lahko izvaja prek endotrahealne cevke ali trahealne kanile (3). Dolgotrajno invazivno ventilirani so predvsem otroci s kronično respiratorno odpovedjo nedonošenčka (t. i. bronhopulmonalna displazija) in drugimi kardiorespiratornimi, živčno-mišičnimi in obolenji živčevja. Prednosti traheostome glede na dolgotrajno intubacijo so: večje bolnikovo udobje, odsotnost potrebe po sedaciji, mož-

nost interakcije s starši, učinkovita toaleta dihal, manjši upor v dihalih, lažja mobilizacija bolnika, možnost boljšega razvoja živčevja in govora, hranjenja na usta, oskrbe in ventilacije na domu ter manjša verjetnost nastanka zapletov intubacije v področju grla (poškodba sluznice, nastanek stenoze) (4, 5).

Druga najpogostejša indikacija za traheotomijo pri otroku je obstrukcija v zgornjih dihalih (prirojena ali pridobljena), ki je lahko posledica laringealne oz. trahealne stenoze, laringotraheomalacije, tumorske mase (npr. subglotisni hemangiom, cistični higrom), obojestranske motene gibljivosti glasilk, juvenilne laringealne papilomatoze, kraniofacialnih anomalij, aspiracije tujka in vnetij v področju grla in žrela z obstrukcijo dihanja. Poleg navedenih indikacij je traheotomija lahko indicirana tudi za lažjo toaleto pljuč skozi trahealno kanilo in preprečitev aspiracij pri nekaterih obolenjih živčevja ali redkeje prirojenem laringealnem razcepu (3).

Specialist otorinolaringolog (ORL) se vključi v obravnavo otroka večinoma še pred traheotomijo kot del multidisciplinarnega zdravniškega tima, ki postavi indikacijo za navedeni poseg (6). Po opravljeni traheotomiji endoskopsko oceni dihalno pot, kar je izjemnega pomena pri otrocih, ki so bili dolgotrajno intubirani, saj je treba ugotoviti in čim prej zdraviti morebitne pointubacijske poškodbe dihal (6). Otrok s traheostomo nato zaradi morebitnih zapletov, povezanih s tem obolenjem, ki ga je treba preprečiti oziroma pravočasno prepoznati, potrebuje redno spremljanje specialista ORL (7). Poleg navedenega ima specialist ORL pri otrocih s traheostomo izjemno pomembno vlogo tudi pri rehabilitaciji govora in požiranja (8, 9). Ko je pri otroku razrešen prvotni razlog, zaradi katerega je bila potrebna traheotomija, specialist ORL indicira in opravi dekanilacijo ter po potrebi kirurško zaporo traheostome (10, 11).

Namen našega prispevka je opisati vlogo specialista ORL pri obravnavi otrok s traheostomo in predstaviti obravnavo teh otrok na Kliniki za otorinolaringologijo (ORL) in cervikofacialno kirurgijo (CFK) Univerzitenega kliničnega centra Ljubljana.

## METODE

Opravili smo retrospektivno raziskavo in zbrali podatke otrok, starih do 16 let, ki so jim med januarjem 2018 in decembrom 2021 opravili traheotomijo na Pediatrični kliniki (PeK) Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v sodelovanju s Klinikom za ORL in CFK.

Podatke smo zbrali s podporo informacijskega sistema PeK in Klinike za ORL in CFK in tako pregledali dokumentacijo vseh ambulantnih in bolnišničnih obravnav, vključno z opravljenimi kirurškimi posegi in morebitnimi drugimi preiskavami.

Beležili smo naslednje podatke: spol, datum rojstva, datum traheotomije, starost ob traheotomiji (v mesecih), trajanje endotrahealne intubacije pred traheotomijo (v dnevih), indikacije za traheotomijo, pridružene bolezni, zgodnje zaplete traheotomije (v manj kot sedmih dneh po traheotomiji), pozne zaplete traheotomije (po več kot sedmih dneh po traheotomiji), smrtnost, otorinolaringološke ambulantne in/ali konziliarne preglede, obravnave v Avdiovestibulološkem centru na Kliniki za ORL in CFK, obravnave v Centru za motnje glasu, govora in požiranja (CMGGP) na Kliniki za ORL in CFK, hospitalizacije in opravljene otorinolaringološke kirurške posege na Kliniki za ORL in CFK (ali na PeK), datum dekanilacije, čas od traheotomije do dekanilacije (v mesecih), starost ob dekanilaciji (v mesecih), čas od dekanilacije do kirurške zapore traheostome (v mesecih).

Indikacije za traheotomijo smo uvrstili v eno izmed naslednjih skupin: dolgotrajna endotrahealna intubacija, obstrukcije zgornjih dihal, bolezen živčevja, kraniofacialni sindromi, poškodbe in drugo. Pridružene

bolezni smo razdelili na naslednje skupine: respiratorne bolezni, sindromske bolezni, kardiološke bolezni, nedonošenost, bolezni živčevja in drugo.

Podatke smo statistično obdelali v programu IBM® SPSS® Statistics različica 28.0.1.1 (15). Opisne spremenljivke smo opisali z deleži in frekvencami, medtem ko smo številske opisali z aritmetičnim povprečjem, standardnim odklonom (ang. *standard deviation*, SD) in razponom. Ob odstojanju porazdelitve od normale smo številske spremenljivke opisali z mediano in kvartilnim razponom (ang. *interquartile range*, IQR).

## REZULTATI

V obdobju med letoma 2018 in 2021 je bilo opravljenih 36 traheotomij pri otrocih (22 dečkih, 14 deklicah) z mediano starostjo ob navedenem posegu 6,6 meseca (IQR: 2,6–66,6; razpon: 0,8–187,7 meseca). V času traheotomije je bilo 21 (56,8%) bolnikov mlajših od enega leta, pri teh je bila mediana starosti 2,9 meseca (IQR: 1,4–4,2; razpon: 0,8–11,5 meseca); 34 (94,4%) bolnikov je bilo endotrahealno intubiranih vsaj en dan pred traheotomijo (povprečni čas intubacije 44,8 dneva; SD: 38,2; razpon: 1–190 dni), 2 (5,6%) bolnika pa sta bila intubirana le med navedenim posegom. Indikacija za traheotomijo je bila pri 20 (55,6%) bolnikih dolgotrajna intubacija, sledile so obstrukcija zgornjih dihal (5/36; 13,9%), bolezni živčevja (5/36; 13,9%), kraniofacialni sindromi (4/36; 11,1%), poškodba grla (1/36; 2,8%) in pri enem (2,8%) bolniku je bila opravljena elektivna traheotomija pred zdravljenjem meduloblastoma z obsevanjem v splošni anesteziji; 33 (91,7%) bolnikov je imelo vsaj eno pridruženo bolezen, trije (8,3%) so bili predhodno zdravi. Pridružene bolezni je imelo 33 bolnikov, od tega jih je 12 (36,4%) imelo respiratorno bolezen, 8 od 12 je imelo bronhopulmonalno displazijo, 4 pa druge respiratorne bolezni. Prirojen sindrom je

imelo devet bolnikov (27,3%), od tega trije sindrom pridruženih anomalij, ki ga sestavljajo kolobom očesa, srčna napaka, atrezija hoan, motnja v duševnem razvoju, anomalije spolovil in ušes (angl. *coloboma, heart defects, choanal atresia, growth retardation, genital abnormalities, and ear abnormalities*, CHARGE), en Beckwith-Wiedemannov, en Haddadov, en Wiskott-Aldrichov, en Downov, en Polandov in en prirojeni centralni hipoventilacijski sindrom. Kardiološko bolezen je imelo devet bolnikov (27,3%), osem bolnikov (24,2%) je bilo nedonošenih, pet (15,2%) jih je imelo bolezen živčevja, šest (18,2%) jih je imelo druge pridružene bolezni (hemato-onkološke, kužne ali druge). Deleži se v tem primeru ne seštevajo, saj je imelo več bolnikov lahko tudi več pridruženih bolezni.

Do zgodnjega zapleta po traheotomiji je prišlo pri osmih (22,2%) obravnavanih bolnikih, pri katerih smo beležili 11 zgodnjih zapletov. Najpogosteje je prišlo do lokalnega vnetja ob traheostomi (6/11; 54,5%), sledil je pnevmomediastinum (2/11; 18,2%), emfizem mehkih tkiv vratu (1/11; 9,0%), peristomalne granulacije (1/11; 9,0%) ter nenamerna dekanilacija in napačna vstavitev kanile v mehka tkiva (1/11; 9,0%). Do poznega zapleta je prišlo pri 20 (55,6%) bolnikih, najpogosteje je prišlo do nastanka suprastomalnega granuloma in/ali kolapsa, in sicer pri desetih (50,0%) od teh bolnikov. Skupno smo tako beležili 24 poznih zapletov, najpogosteje suprastomalni granulom in/ali kolaps (11/24; 45,8%), nastanek traheokutane fistule po dekanilaciji (6/24; 25,0%), peristomalne granulacije (4/24; 16,7%), granulacije traheje pod trahealno kanilo (2/24; 8,3%) ter preležanino traheostome (1/24; 4,2%). Umrlo je 6/36 (16,7%) bolnikov, nobena smrt ni bila neposredno povezana s traheostomo.

V povprečju je bilo opravljenih 12,4 (SD: 8,5; razpon: 0–42) ambulantnih in/ali konziliarnih otorinolaringoloških pregledov. Pregled v Avdiovestibulološkem centru je

opravilo deset (27,8 %) bolnikov, pri katerih je bila mediana števila pregledov 1 (IQR: 1–4; razpon: 1–10). Pri štirih od teh bolnikov (40,0 %) smo ugotovili obojestransko zaznavno naglušnost, pri treh (30,0 %) normalen sluh, pri dveh (30,0 %) obojestranski izlivni otitis in pri enem (10 %) kombinirano izgubo sluha z zaznavno naglušnostjo in izlivnim otitisom.

Pregled v CMGGP je opravilo 25 (69,4 %) bolnikov, mediana števila pregledov je bila 2,0 (IQR: 1–4,8; razpon: 1–11). Pri šestih od njih (24,0 %) smo ugotavljali okvaro gibljivosti ene strani grla. Skupno smo opravili 30 analiz požiranja pri 16 (64,0 %) bolnikih ter ugotavljali motnje požiranja pri 11 (68,8 %) bolnikih.

Opravili smo 41 otorinolaringoloških posegov v splošni anesteziji pri 22 (61,1 %) bolnikih. Največkrat smo naredili direktno laringotraheoskopijo v splošni anesteziji (18/41; 43,9 %), sledila je razrešitev suprastomalnega granuloma/kolapsa (13/41; 31,7 %), revizija traheostome (3/41; 7,3 %), adenotonzilektomija (2/41; 4,9 %), aplikacija botulinum toksina v velike žleze slinavke zaradi motnje požiranja in pridružene sialoreje (2/41; 4,9 %), endoskopsko zdravljenje pointubacijske subglotisne stenoze (1/41; 2,4 %), endoskopsko zdravljenje atrezije hoan (1/41; 2,4 %) ter obojestranska miringotomija z vstavitvijo timpanalnih cevčic (TC) (1/41; 2,4 %).

Uspešno smo dekanilirali 20 od 30 (66,7 %) bolnikov. Pri enem (5,0 %) bolniku prvi poskus dekanilacije ni bil uspešen in je dekanilacija uspela po kontrolni direktni laringotraheoskopiji in odstranitvi granulacij v grlu. Pri dekaniliranih bolnikih je bil povprečni čas med traheotomijo in dekanilacijo 11,1 meseca (SD: 8,2; razpon: 0,7–23,3 meseca). Ob dekanilaciji so bili bolniki v povprečju stari 47,2 meseca (SD: 45,9; razpon: 9,3–178,4 meseca). Pri devetih (45,0 %) dekaniliranih bolnikih je prišlo do spontane zapore traheostome, pri šestih (30,0 %) dekaniliranih bolnikih je bila

potrebna kirurška zapora, pri petih (25,0 %) bolnikih pa med pisanjem prispevka še čakamo na spontano zaporo ali pa že imajo predvideno kirurško zaporo. Povprečen čas od dekanilacije do kirurške zapore traheostome je bil 9,6 meseca (SD: 3,5; razpon: 5,3–15,6 meseca).

## RAZPRAVA

Otroci s traheostomo so večinoma kompleksni bolniki, ki za kakovostno zdravljenje in čim boljši izid zdravljenja potrebujejo obravnavo multidisciplinarnega tima, v katerega je vključen tudi specialist ORL. Slednji mora poleg traheotomije in indikacij zanjo poznati tudi možne zaplete in ukrepe pri zapletih, se zavedati morebitnih drugih težav, ki jih imajo lahko taki bolniki v področju ORL, in k njim pristopiti celovito in individualno (10).

### Indikacija za traheotomijo

V svojo raziskavo smo vključili 36 traheotomiranih otrok, od katerih je bilo 61,1 % dečkov, kar je skladno s podatki iz literature, kjer se prav tako navaja večja verjetnost za traheotomijo pri dečkih (12–15). Slednje bi lahko bila posledica v literaturi opisane manjše verjetnosti za nedonošenost in pojav kroničnih boleznih pljuč pri deklicah na račun pozitivnega vpliva estrogena na razvoj pljuč ter dejstva, da se pri deklicah surfaktant v obdobju razvoja pljuč pojavi prej kot pri dečkih (16, 17).

Mediana starost ob traheotomiji je bila 6,6 meseca (IQR: 2,6–66,6; razpon: 0,8–187,7 meseca), kar je skladno s podatki iz literature, kjer mediana starost sega od 5,6 do 8 mesecev (18, 19). V naši raziskavi je bila več kot polovica otrok ob traheotomiji mlajša od enega leta (21/36; 56,8 %), kar je podobno opisanemu deležu v strokovni literaturi med 57,1 in 60,2 %. Opisano je posledica napredka intenzivne neonatalne medicine in posledičnega izboljšanja preživetja bolj nedonošenih otrok in otrok z več kroničnimi in prirojenimi boleznimi, ki zgodaj



potrebujejo intenzivno zdravljenje (2, 12, 13, 20). V skupini mlajših od enega leta je bila mediana starost ob traheotomiji 2,9 meseca (IQR: 1,4–4,2, razpon: 0,8–11,5 meseca), najmlajši bolnik je bil ob posegu star 25 dni. V nedavni raziskavi, ki so jo opravili Chen in sodelavci in v katero je bilo vključenih 56 traheotomiranih otrok, mlajših od enega leta, je bila ob podobnem razponu (0,3–11,1 meseca) mediana starost 3,5 meseca (21).

V primerjavi z odraslim prebivalstvom pri otrocih nimamo jasnih priporočil glede najprimernejšega trajanja endotrahealne intubacije ter najprimernejšega časa za traheotomijo in se o slednjem pri njih odločamo individualno (10). Vsakega otroka, ki je kandidat za traheotomijo, obravnava multidisciplinarni zdravniški tim, ki ga poleg specialista ORL sestavljajo še lečeči pediater ali intenzivist, pulmolog in anesteziolog, po potrebi pa so vključeni tudi drugi specialisti (odvisno od pridruženih bolezni pri otroku). Skupaj preučijo bolnikovo stanje, predvideno obravnavo ter druge možnosti, ki bi omogočile, da se traheotomiji izognemo. Občasno se specialist ORL v obravnavo vključi šele, če pride do neuspešne ekstubacije otroka ali če obstaja sum na obstrukcijo zgornjih dihal in je potrebna endoskopija dihal (6).

Najprimernejši čas traheotomije pri otroku je odvisen od osnovne bolezni, zaradi katere potrebuje traheotomijo, pridruženih bolezni, tveganja za zaplete, privolitve staršev, velikosti in starosti otroka ter prognoze (22). Posledično se pri kritično bolnih otrocih za traheotomijo odločamo redkeje kot pri odraslih, poleg tega pa prihaja tudi do velike variacije v času med začetkom invazivne mehanske ventilacije in traheotomije, ki je pri otrocih po literaturi sodeč od 2 do 134 dni (2). Naši rezultati se z navedenimi skladajo, saj je bilo 94,4 % otrok endotrahealno intubiranih pred traheotomijo vsaj en dan, beležili pa smo tudi povprečni čas trajanja endotrahealne intubacije 44,8 dneva (SD: 38,2) in

širok razpon od 1 do 190 dni, ki še dodatno kaže, da jasnih priporočil ni in da je odločitev o primernem času za traheotomijo pri vsakem otroku individualna. Le dva otroka (5,6 %) v naši raziskavi sta bila endotrahealno intubirana samo med traheotomijo. Prvi je imel znano živčno-mišično bolezen in je bil odvisen od stalne neinvazivne ventilacije, drugi pa je bil, zato da smo se izognili ponavljajočim endotrahealnim intubacijam, traheotomiran elektivno pred začetkom zdravljenja meduloblastoma z obsevanjem v splošni anesteziji. Ertugrul in sodelavci so prav tako izvedli retrospektivno raziskavo o pediatričnih traheotomijah v Antalyi, v katero je bilo vključenih 152 bolnikov. V primerjavi z našimi rezultati so opisali krajši povprečni čas trajanja intubacije pred traheotomijo, ki je znašal 23,8 dneva. Slednje bi lahko bilo posledica različnih pridruženih bolezni vključenih bolnikov in indikacij za traheotomijo, saj je v njihovem primeru približno dve tretjini bolnikov v osnovi imelo bolezen živčevja ali živčno-mišično bolezen (22). Nasprotno je bila v naši raziskavi najpogostejša indikacija za traheotomijo dolgotrajna intubacija pri 55,6 % bolnikov, sledili sta obstrukcija v zgornjih dihalih pri 13,9 %, ki je tudi sicer opisana kot druga najpogostejša indikacija za traheotomijo in bolezen živčevja pri 13,9 % (3). Preostale indikacije, kot so kraniofacialni sindromi (pri 11,1 % obravnavanih bolnikov), poškodba grla (pri 2,8 % obravnavanih bolnikov) in potreba po pogostih obsevanjih v splošni anesteziji (pri 2,8 % obravnavanih bolnikov), so bile redke. Najpogostejše indikacije se spreminjajo s starostjo bolnikov. Tako so kardio-respiratorne bolezni, kraniofacialni sindromi in obstrukcije zgornjih dihal najpogostejša indikacija pri otrocih, starih od štiri do šest mesecev, medtem ko so bolezni živčevja in poškodbe pogostejša indikacija pri otrocih, starih od dveh do treh let (23). Če pričakujemo potrebo po dolgotrajni ali celo dosmrtni ventilatorni podpori, se za tra-



heotomijo pogosto odločamo prej, medtem ko je pri boleznih, pri katerih lahko pričakujemo izboljšanje, traheotomija priporočena pozneje. Glede na strokovno literaturo je tako pri bronhopulmonalni displaziji priporočena po približno treh mesecih invazivne mehanske ventilacije, oziroma ko izboljšanje pljučne funkcije doseže plato (24, 25).

V naši skupini bolnikov je imelo vsaj eno pridruženo bolezen 91,7 % bolnikov, kar je skladno s podatki iz literature, kjer so v več kot 80,0 % opisane pridružene bolezni traheotomiranih otrok (26). Od otrok s pridruženimi boleznimi (33 od 36 otrok, vključenih v raziskavo) jih je 36,4 % imelo bolezen respiratornega sistema, od tega najpogosteje bronhopulmonalno displazijo (8/12; 66,7 %); sledili so prirojeni sindromi (najpogosteje sindrom CHARGE pri treh bolnikih in redkeje drugi, kot so Downov, Haddadov, Wiskott-Aldrichov, Polandov, Beckwith-Wiedemannov ter prirojeni centralni hipoventilacijski sindrom). Kardiološke bolezni je imelo 24,2 % teh otrok, nedonošenih je bilo prav tako 24,2 %, bolezni živčevja pa so bile prisotne pri 15,2 % otrok s pridruženimi boleznimi. Glede na opisano lahko sklepamo, da je daljše trajanje endotrahealne intubacije v naši skupini bolnikov lahko posledica višjega deleža bolezni respiratornega sistema in bolnikov z bronhopulmonalno displazijo v primerjavi z drugimi raziskavami, kjer so med najpogostejšimi pridruženimi boleznimi opisane nevrološke bolezni (22, 26).

V primerjavi z odraslimi otroci bolje prenašajo dolgotrajno intubacijo in zaradi mehkih hrustancev pri njih redkeje prihaja do zapletov (10). Kljub temu so raziskave pokazale prednosti zgodnje traheotomije, kot je manjša verjetnost z ventilacijo povezane pljučnice, krajša potreba po mehanski ventilaciji, krajša hospitalizacija in manjša verjetnost za zaplete intubacije, zato je priporočeno, da se pri vsakem otroku, ki je intubiran 14 dni, opravi multidisciplinarna obravnava za pripravo na morebitno tra-

heotomijo, pri čemer ima specialist ORL pomembno vlogo (27).

## Traheotomija in zapleti

Ko je postavljena indikacija za traheotomijo, specialist ORL pregleda otroka, oceni anatomijo vratu (višina grla, velikost ščitnice, stanje mehkih tkiv), določi velikost trahealne kanile in po potrebi naroči dodatne predoperativne preiskave (10).

Če endoskopija dihal pri otroku, ki je potreboval dolgotrajno invazivno mehansko ventilacijo, ni bila opravljena pred traheotomijo, jo je treba za oceno položaja kanile in pregled stanja dihal nad in pod njo opraviti takoj po traheotomiji. Pomembno je oceniti pointubacijsko poškodbo zgornjih dihal in nemudoma začeti z zdravljenjem (6).

Pri otroški traheotomiji je pomembno, da naredimo na traheji le rez in ne izrezujemo hrustančnega okna, poleg tega se izognemo zgodnjim pooperativnim zapletom tako, da uporabimo začasne držalne šive na traheji lateralno od reza na vsaki strani ter maturacijske šive med rezom kože in traheje. Z držalnimi šivi lahko v prvih dneh po traheotomiji dvignemo in razpremo trahejo za lažjo ponovno vstavitve kanile ob nehotenem izpadu kanile, maturacijski šivi pa v času celjenja trahestome omogočajo lažjo vstavitve trahealne kanile in zmanjšajo verjetnost napačne vstavitve v mehka tkiva vratu (28). Prvo menjavo kanile vedno izvaja specialist ORL, ki tako oceni prisotnost zgodnjih zapletov (12).

Incidenca zapletov, povezanih s traheostomo, je pri otrocih višja kot pri odraslih. V povprečju se vsaj ena vrsta zapleta zgodi pri približno 40,0 % otrok (30). Dejavniki tveganja za zaplete so nizka starost, nizka porodna teža, nedonošenost in več pridruženih boleznih. Otroci, stari od enega do štirih let, imajo po raziskavah kar štirikrat večjo verjetnost za zaplete kot otroci, starejši od 13 let (31).

V naši skupini je 22,0 % bolnikov imelo zgodnje in 55,6 % pozne zaplete, povezane

s traheostomo. D'Souza in sodelavci so opravili retrospektivno raziskavo, kjer so proučevali zaplete pri 302 traheotomiranih otrocih. Pri njih je do zgodnjega zapleta prišlo pri 13,9 % bolnikov, najpogosteje so opisali lokalno vnetje tkiv (32). V naši raziskavi je bil najpogostejši zgodnji zaplet (v 54,5 % primerov) lokalno vnetje tkiv traheostome. Ta zaplet je tudi sicer pogosto opisan pri otrocih (po literaturi predstavlja približno med 20 in 30 % vseh zapletov), saj je njihova koža nežnejša in ranljivejša, sama kanila in trakec, ki jo pritrjuje, pokrivata relativno večji del površine vratu kot pri odraslih, poleg tega pa otroci pogosto niso zmožni opozoriti na nelagodje in pritisk kanile (29, 31). Nemalokrat se v zgodnjem pooperativnem obdobju še toliko bolj bojimo nehotenega izpada kanile, saj traheostoma še ni zaceljena, zato morda tesneje pritrdimo držalni trak okoli vratu. Poleg tega se trak namoči zaradi izcedka ali sekrecij ob traheostomi, kar ustvari ugodno okolje za razmnoževanje bakterij, vse navedeno pa omogoča večjo verjetnost lokalnega vnetja v okolici traheostome. Navedenemu zapletu se izognemo tako, da pravilno pritrdimo kanilo in vsak dan opazujemo okolico traheostome, poskrbimo za pravilno nego in toaleta ter redne menjave kanile in držalnega traku trahealne kanile (29). Zaradi vnetja lahko nastanejo tudi granulacije v področju traheostome, ki lahko otežujejo menjavo kanile in povzročajo krvavitve, vendar so bile v naši skupini bolnikov krvavitve redke (le pri enem bolniku). Redko so se pojavljali tudi bolj ogrožajoči zapleti, ugotovili smo samo dva primera (2/11; 18,2 %) pnevmomediastinuma, ki je v enem primeru sledil emfizemu mehkih tkiv na vratu (1/11, 9,1 %) pri mehansko ventiliranem otroku in v enem primeru napačni vstavitvi kanile v mehka tkiva vratu po nehotenem izpadu kanile (1/11; 9,1 %). Zgodnjim pooperativnim zapletom se izognemo s pravilno nego ter pravočasnimi in pravnimi menjavami trahealne kanile (31).

Med poznimi zapleti so v literaturi najpogosteje opisani suprastomalni kolaps ali granulom in peristomalne ali trahealne granulacije, sledijo nehoten izpad kanile, zamašitev kanile, okužba mehkih tkiv ali dihalnih poti, trahealna stenoza, traheozofagealna fistula, traheoinominatna fistula in traheomalacija. Suprastomalni kolaps je v literaturi opisan pri 0,2–13,1 %, medtem ko suprastomalne ali trahealne granulacije nastanejo kar pri 12,0–66,0 % traheotomiranih otrok (31). V svoji raziskavi smo suprastomalni kolaps in granulacije beležili skupaj, saj je njuna etiologija sorodna, pojavila pa sta se pri polovici bolnikov z ugotovljenimi poznimi zapleti oziroma sta predstavljala skoraj polovico (45,8 %) vseh zabeleženih poznih zapletov. Navedena zapleta nastaneta kot posledica trenja kanile ob zgornji rob traheostome in vnetja tkiva traheostome. Vnetje nastane zaradi maceracije vlažne kože v okolici traheostome, na tem mestu se nemalokrat zadržuje sekret iz dihal, posledično pa nastanejo granulacije (33). Če je prisoten še pritisk na prvi ali drugi trahealni obroček, lahko dodatno pride do lokalnega hondritisa in oslabljenosti hrustancev nad traheostomo, kar povzroči malacijo in nastanek suprastomalnega kolapsa (10). Oba zapleta sta lahko klinično pomembna, predvsem če omejujeta prehodnost traheje, saj ogrožata otroka, če nehote izpade kanila, poleg tega pa onemogočata načrtovano dekanilacijo, ko traheostoma ni več potrebna (34).

Peristomalne ali trahealne granulacije so se v naši skupini pojavljale redko, prve v 16,7 % primerov z zapleti in druge v 8,3 % primerov z zapleti. Nastanejo kot posledica vnetja tkiv traheostome oziroma v primeru granulacij traheje pod trahealno kanilo kot posledica poškodbe trahealne sluznice zaradi draženja same kanile ali ob manipulaciji z aspiracijsko cevko (10, 34). Ugotovili smo le en primer nastanka preležanine v področju traheostome, kar je lahko tudi posledica pritiska prevelike trahealne kanile in

tesno pritrjenega traku okoli vratu, vendar teh podatkov nismo zajeli, tako da ne moremo podati podrobnejših ugotovitev. Nekoliko višji odstotek poznih zapletov v naši skupini bolnikov v primerjavi s podatki iz literature je lahko posledica tega, da smo med pozne zaplete zajeli tudi traheokutane fistule po dekanilaciji (6/24, 25,0%) in dejstva, da vse traheotomirane otroke redno spremlja specialist ORL na Kliniki za ORL in CFK, medtem ko je v literaturi pogosto opravljena traheotomija v terciarnem referenčnem centru, sledenje otrok pa poteka v drugih ustanovah (32).

Po literaturi smrtnost otrok s traheostomo sega od 13,0 do 19,0%, največkrat kot posledica pridruženih bolezni (predvsem kardioloških ali bolezni živčevja) in ekstremne nedonošenosti (35). Smrtnost neposredno zaradi traheostome je bistveno nižja, in sicer med 0,7–3,6% in je največkrat posledica nehotenega izpada kanile ali zamašitve kanile, le izjemoma zaradi traheoinominatne fistule ali perioperativnih zapletov (35). Med raziskavo je umrlo 16,7% traheotomiranih otrok, nihče izmed smrtnih primerov ni bil v neposredni povezavi s traheostomo.

### Sledenje otroku s traheostomo

Specialist ORL se kot del multidisciplinarnega tima po opravljeni traheotomiji vključi v redno sledenje otroka s traheostomo. Prvi kontrolni pregled za prvo menjavo kanile opravi že v nekaj dneh po traheotomiji, ob prvi menjavi pa tudi odstrani držalne šive, če je traheostoma primerno oblikovana in je menjava kanile varna in enostavna. Po literaturi je najprimernejši čas za prvo menjavo med tretjim in sedmim dnevom po traheotomiji (12). Nadaljnje ambulantno sledenje omogoča preprečevanje zapletov in pravočasno ukrepanje, oceno drugih težav v področju ORL, prilagoditev velikosti kanile z rastjo otroka, sodelovanje pri rehabilitaciji govora, hranjenja in požiranja (8, 36, 37).

V naši skupini so imeli bolniki v povprečju 12,4 (SD: 8,5) ambulantnih in/ali konziliarnih otorinolaringoloških pregledov. Maksimalno ugotovljeno število obravnav je bilo 42, in sicer pri otroku, ki je po transplantaciji ledvice razvil potransplantacijsko limfoproliferativno bolezen v področju supraglotisa.

Traheotomirani otroci imajo več pridruženih bolezni, težave z živčevjem ali znane sindrome, v okviru katerih je lahko okvarjen tudi sluh. Za čim boljši razvoj govora in sporazumevanja v tem kritičnem obdobju je smiselna avdiološka obravnava za oceno sluha in slušno rehabilitacijo, če je potrebna (38). V naši raziskavi je 27,8% bolnikov opravilo pregled (mediana števila pregledov je bila 1 (IQR: 1–4)) v Avdiiovestibulološkem centru Klinike za ORL in CFK. Večina traheotomiranih otrok ni bila napotena na oceno sluha, kar je sicer posledica presejalnih testiranj sluha pri vseh novorojenčkih in napotitve na dodatno avdiološko obravnavo le tistih, pri katerih obstaja sum na okvaro sluha (39). Pri naših preiskovancih je pet otrok imelo ugotovljeno zaznavno naglušnost (štirje zaznavno naglušnost in en kombinirano naglušnost). Izlivni otitis smo dokazali pri dveh otrocih, medtem ko je nedavna raziskava pokazala tudi več kot dvakrat večjo incidenco izlivnega otitisa pri otrocih, ki so traheotomirani in mehansko ventilirani v primerjavi z otroki brez mehanske ventilacije (40).

Znano je, da prisotnost trahealne kanile lahko ovira fiziološke mehanizme požiranja (41). Požiranje otežujejo ovirano dvigovanje grla, manj učinkovit kašelj, sprememba subglotisnega tlaka in zmanjšana občutljivost sluznice grla ob presmeritvi zraka skozi trahealno kanilo (41, 42). Posledica sta motnja požiranja in večja verjetnost aspiracije. Po literaturi naj bi imelo težave v vsaj eni od faz požiranja približno 70,0% traheotomiranih otrok, izmed katerih ima 43,0% dokazane aspiracije (8). V naši raziskavi je 69,4% bolnikov opravilo

pregled v CMGGP, pri tem je bila mediana števila pregledov 2,0 (IQR: 1–4,8; razpon: 1–11). Pri 6 od 25 pregledanih bolnikov smo ugotovili okvaro gibljivosti ene strani grla. Slednja je pri otrocih najpogosteje posledica iatrogenega vzroka (posegi na srcu, v mediastinumu, na vratu) ali bolezn živčevja, vendar podatkov o etiologiji okvarjene gibljivosti glasilk pri naših bolnikih v raziskavi nismo zajeli in jih ne moremo dodatno komentirati (43). Analizo požiranja je potrebovalo 16 od 25 (64,0 %) bolnikov (skupno smo opravili 30 analiz požiranja), ob tem smo ugotovili motnjo požiranja pri kar 11 od 16 (68,8 %). Luu in sodelavci so prav tako preučevali požiranje pri otrocih po traheotomiji in ugotovili, da se je približno leto dni po traheotomiji funkcija požiranja izboljšala pri 42,0 % otrok, 36,4 % otrok je imelo podobna prehranska priporočila kot pred traheotomijo, medtem ko se je pri 21,5 % bolnikov funkcija požiranja po posegu poslabšala (44).

Vloga specialista ORL med rednim sledenjem traheotomiranih otrok je, da poleg napotitve na analizo požiranja na podlagi izvida oceni tudi, ali je otrok kandidat za rehabilitacijo hranjenja in požiranja. Dodatno lahko priporoča in uvede uporabo govorne valvule ali t. i. Passy-Muir valvule, ki pripomore k boljši rehabilitaciji požiranja zaradi vzpostavitve pretoka zraka skozi grlo med izdihom in zmožnosti tvorbe pozitivnega subglotisnega tlaka med požiranjem (45). Poleg požiranja je govorna valvula pomembna tudi za rehabilitacijo govora, saj omogoča fonacijo in ponovno rekrutiranje mišic žrela in ustne votline, ki sodelujejo pri izvedbi govora (45, 46). Specialist ORL oceni, ali je otrok kandidat za uporabo govorne valvule, saj so kontraindikacije za njeno rabo prevelika trahealna kanila, ki zajema več kot dve tretjini svetline traheje, nestabilno zdravstveno stanje, obilne aspiracije, zožitev dihal nad traheostomo, gosta sekrecija iz dihal ter potreba po napihnjem mešičku na kanili (9).

V svoji raziskavi smo opravili 41 otorinolaringoloških posegov pri 61,1 % obravnavanih bolnikov. Najpogosteje smo opravili direktno laringotraeoskopijo v splošni anesteziji (18 posegov, 43,9 %), ki je tudi sicer opisana kot najpogostejši poseg pri traheotomiranih otrocih, saj poleg ugotavljanja zapletov lahko tako spremljamo njihovo dinamiko, ocenimo in prilagodimo velikost kanile, zdravimo morebitne zaplete in ocenimo prehodnost dihal pred dekanilacijo (19). Carrie Liu in sodelavci so v svoji raziskavi proučevali najdbe na kontrolnih endoskopijah pri traheotomiranih otrocih in najpogosteje ugotovili subglotšno stenozo (57 %), edem glotisa (37 %) ter suprastomalne granulacije (32 %), medtem ko so od posegov najpogosteje naredili ekscizijo suprastomalnega granuloma (44 %) (19). V drugi raziskavi so Henningfeld in sodelavci ugotovili, da je kirurško ukrepanje potrebno pri dveh tretjinah dolgotrajno ventiliranih traheotomiranih otrok pred dekanilacijo. V njihovem primeru so najpogosteje opravili adenotonzilektomijo (70 %) in odstranitev suprastomalnega granuloma (80 %) (47). Tudi naša raziskava je potrdila, da je kirurško zdravljenje suprastomalnega granuloma in/ali kolapsa (13 posegov, 31,7 %) med najpogostejšimi kirurškimi posegi pri otrocih s traheostomo, medtem ko so bili redkeje potrebni revizija traheostome (tri posegi, 7,3 %), adenotonzilektomija (dva posega, 4,9 %), injiciranje botulinum toksina v velike žleze slinavke (dva posega, 4,9 %), razrešitev subglotisne stenoze (en poseg, 2,4 %), endoskopsko zdravljenje atrezije hoan (en poseg, 2,4 %) ter miringotomija z vstavitvijo TC (en poseg, 2,4 %).

Najpogosteje smo opravili laringotraeoskopijo, saj je ta del standardnega protokola za dekanilacijo, sočasno pa omogoča tudi odstranitev suprastomalnega granuloma in/ali kolapsa. Suprastomalni granulom se lahko odstranjuje endoskopsko ali pogosteje kar prek traheostome bodisi

s klasičnimi instrumenti, uporabo laserja, mikrodebriderja ali radiofrekvenco. Odstranitev suprastomalnega kolapsa je nekoliko zahtevnejša, literatura pa opisuje laringotrahealno rekonstrukcijo z uporabo anteriornega hrustančnega grafta, uporabo suspenzijskega šiva, ekscizijo z laserjem, delno trahealno resekcijo in anastomozo ter uporabo mikroplošč za stabilizacijo traheje (10, 31, 48, 49).

### Dekaniacija

Dekaniacija je načrtovana odstranitev trahealne kanile, zato da bi otrok ponovno dihal po fiziološki poti. O njej razmišljamo, ko je primarni vzrok za traheotomijo razrešen, upoštevati pa moramo tudi morebitne pridružene bolezni, ki lahko negativno vplivajo na uspeh dekanilacije (predvsem respiratorne in pridružene bolezni živčevja) (50). Pri otrocih je dekanilacijo najvarneje opraviti med nekajdnevno hospitalizacijo, ko najprej ocenimo funkcijo zgornjih dihal (gibljivost glasilk, ocena požiranja) in nato opravimo laringotraheoskopijo v splošni anesteziji za oceno prehodnosti in kirurško zdravljenje ugotovljene zožitve (suprastomalni kolaps in granulom, trahealne granulacije, subglotitsna stenoza) (11, 51).

Za uspešno dekanilacijo morajo biti izpolnjeni naslednji pogoji: otrok mora biti brez ventilatorne podpore vsaj tri mesece pred dekanilacijo, brez pogoste potrebe po toaleti spodnjih dihal, potrditi moramo gibljivost vsaj ene glasilke in endoskopsko potrditi prosto dihalno pot (50).

V svoji raziskavi smo do časa pisanja prispevka dekanilirali 20 bolnikov. Pri enem je v prvem poskusu prišlo do neuspešne dekanilacije, zato smo ponovili endoskopijo, odstranili granulacije v grlu in potem je bil naslednji poskus dekanilacije uspešen. Odstotek uspešnosti prvega poskusa dekanilacije je torej 95,0%. V literaturi obstaja širok razpon deleža dekaniliranih otrok, ki znaša med 35,0 in 75,0%

(52). Canning in sodelavci, ki so v svoji raziskavi proučevali uspešnost dekanilacije, so beležili 88,0-% uspešnost prve dekanilacije (53). Pri naših dekaniliranih bolnikih je bil povprečen čas med traheotomijo in dekanilacijo 11,1 meseca (razpon: 0,7–23,3), ob dekanilaciji pa so bili v povprečju stari 47,2 meseca (razpon: 9,3–187,4). Podatek o povprečni starosti ob dekanilaciji je primerljiv s podatki iz literature, kjer lahko zasledimo, da so otroci ob dekanilaciji v povprečju stari od 29 do 59 mesecev, medtem ko je povprečen čas trajanja potrebe po traheostomi med 24 in 27,5 meseci (53–55). Razlog za navedeno razliko v trajanju potrebe po traheostomi bi lahko bile razlike v indikacijah za traheotomijo, saj sta po podatkih iz literature verjetnost za dekanilacijo in njena uspešnost boljši, če je indikacija potreba po dolgotrajni invazivni ventilaciji, kot pri obstrukciji zgornjih dihal ali kraniofacialnih anomalij (54).

### Kirurška zapora traheostome

Traheokutana fistula, ki se pojavlja pri 6,2–52,2% dekaniliranih otrok, predstavlja odprto traheostomo, ki se spontano ne zapre in potrebuje kirurško zaporo (56). V svoji raziskavi smo traheokutano fistulo opažali pri šestih (30,0%) od dekaniliranih otrok, spontano se je zaprlo devet (45,0%) traheostom, medtem ko je bila med pisanjem prispevka pri petih (25,0%) bolnikih dekanilacija opravljena pred kratkim ali pa že imajo predvideno kirurško zaporo. Pri dekaniliranih bolnikih prvo kontrolo na Kliniki za ORL in CFK opravimo en mesec po dekanilaciji, če pa traheokutana fistula vztraja več kot tri mesece, razmišljamo o kirurški zapori traheostome, ki se opravi v splošni anesteziji (6). V naši raziskavi je bil povprečen čas od dekanilacije do kirurške zapore traheostome 9,6 meseca (razpon: 5,3–15,6), kar je primerljivo s podatki iz literature, kjer zasledimo povprečne čase do kirurškega zaprtja od 7,4 meseca do 1,2 leta (57–59).

Traheotomija pri otrocih je zaradi napredka medicine in boljšega preživetja kritično bolnih otrok opravljena pri vedno mlajših otrocih, kar se je pokazalo tudi v naši raziskavi, saj je bila več kot polovica otrok ob traheotomiji mlajših od enega leta. Jasnih priporočil glede trajanja endotrahealne intubacije pred odločitvijo za traheotomijo ni, tako je odločitev odvisna predvsem od indikacije za navedeni kirurški poseg in spremljajočih bolezni otroka. Traheotomirane otroke obravnava multidisciplinarni tim, v katerega se specialist ORL vključi ob postavitvi indikacije za traheotomijo, potem opravi navedeni poseg, zdravi morebitne zaplete in bolnika redno spremlja. Pri otrocih so zgodnji in pozni zapleti po traheotomiji relativno pogosti, na njih je treba misliti in jih pravočasno zaznati ter zdraviti. Pogosto gre za bolnike, ki so v kritičnem obdobju učenja veščin požira-

nja in govorjenja, na katere lahko traheostoma negativno vpliva. V času sledenja ima specialist ORL pomembno vlogo tudi pri oceni sluha, govora in požiranja ter njihovi rehabilitaciji. V času sledenja so pogosto potrebni tudi kirurški posegi za preverjanje bolnikovega stanja in zdravljenje morebitnih zapletov. Končni cilj obravnave traheotomiranih otrok je dekanilacija, ki jo indicira in opravi specialist ORL in nato spremlja otroka vsaj do zapore traheostomske odprtine. Otorinolaringološka obravnava otrok s traheostomo se torej začne že pred traheotomijo in se nato po opravljenem posegu dolgotrajno nadaljuje, saj so naši podatki pokazali, da je redno sledenje, ki ga izvaja specialist ORL, ključnega pomena za prepoznavanje in preprečevanje pogostih zapletov po traheotomiji ter za izvedbo pravočasne in uspešne dekanilacije.

## LITERATURA

1. MacKinnon RJ, Volk MS. An innovative collaborative interdisciplinary approach to new paediatric tracheostomy safety guidelines. *Anaesthesia*. 2018; 73 (11): 1309–12.
2. Parrilla C, Scarano E, Guidi ML, et al. Current trends in paediatric tracheostomies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007; 71 (10): 1563–7.
3. Hadfield PJ, Lloyd-Faulconbridge RV, Almeyda J, et al. The changing indications for paediatric tracheostomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003; 67 (1): 7–10.
4. Freeman BD, Morris PE. Tracheostomy practice in adults with acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2012; 40 (10): 2890–6.
5. King C, Moores LK. Controversies in mechanical ventilation: When should a tracheostomy be placed? *Clin Chest Med*. 2008; 29 (2): 253–63.
6. Avelino MAG, Maunsell R, Cardoso Pereira Valera F, et al. First clinical consensus and national recommendations on tracheostomized children of the Brazilian Academy of Pediatric Otorhinolaryngology (ABOPe) and Brazilian Society of Pediatrics (SBP). *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017; 83 (5): 498–506.
7. Al Bahri K, Liu CC. Surveillance endoscopy in pediatric tracheostomy: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021; 140: 110533.
8. Pullens B, Streppel M. Swallowing problems in children with a tracheostomy. *Semin Pediatr Surg*. 2021; 30 (3): 151053.
9. Zabih W, Holler T, Syed F, et al. The use of speaking valves in children with tracheostomy tubes. *Resp Care*. 2017; 62 (12): 1594–601.
10. Watters KF. Tracheostomy in infants and children. *Resp Care*. 2017; 62 (6): 799–825.
11. Kennedy A, Hart CK, de Alarcon A, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) management recommendations: Pediatric tracheostomy decannulation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021; 141: 110565.
12. Mizuno K, Takeuchi M, Kishimoto Y, et al. Indications and outcomes of paediatric tracheotomy: A descriptive study using a Japanese claims database. *BMJ Open*. 2019; 9 (12): e031816.
13. Peñez-Ruiz E, Caro P, Peñez-Frías J, et al. Paediatric patients with a tracheostomy: A multicentre epidemiological study. *Eur Respir J*. 2012; 40 (6): 1502–7.
14. Akdag M, Baysal Yildirim Z, Pirincioglu AG, et al. Retrospective analysis of pediatric tracheostomy. *Advances in Otolaryngology*. 2014; 2014: 1–4.
15. Adoga AA, Ma'An ND. Indications and outcome of pediatric tracheostomy: Results from a Nigerian tertiary hospital. *BMC Surg*. 2010; 10: 2.
16. Ingemarsson I. Gender aspects of preterm birth. *BJOG*. 2003; 110 (Suppl 20): 34–8.
17. Townsel CD, Emmer SF, Campbell WA, et al. Gender differences in respiratory morbidity and mortality of preterm neonates. *Front Pediatr*. 2017; 5: 6.
18. Chia AZH, Ng ZM, Pang YX, et al. Epidemiology of paediatric tracheostomy and risk factors for poor outcomes: An 11-year single-center experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 162 (1): 121–8.
19. Liu CC, Soares JJ, Elder L, et al. Surveillance endoscopy after tracheostomy placement in children: Findings and interventions. *Laryngoscope*. 2020; 130 (5): 1327–32.
20. Berry JC, Graham DA, Graham RJ, et al. Predictors of clinical outcomes and hospital resource use of children after tracheotomy. *Pediatrics*. 2009; 124 (2): 563–72.
21. Chen CH, Chang JH, Hsu CH, et al. A 12-year-experience with tracheostomy for neonates and infants in northern Taiwan: Indications, hospital courses, and long-term outcomes. *Pediatr Neonatol*. 2018; 59 (2): 141–6.
22. Ertugrul I, Kesici S, Bayrakci B, et al. Tracheostomy in pediatric intensive care unit: When and where? *Iran J Pediatr*. 2016; 26 (1): e2283.
23. Fuller C, Wineland AM, Richter GT. Update on pediatric tracheostomy: Indications, technique, education, and decannulation. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2021; 9 (2): 188–99.
24. DeMauro SB, D'Agostino JA, Bann C, et al. Developmental outcomes of very preterm infants with tracheostomies. *J Pediatr*. 2014; 164 (6): 1303–10.e2.
25. Mandy G, Malkar M, Welty SE, et al. Tracheostomy placement in infants with bronchopulmonary dysplasia: Safety and outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2013; 48 (3): 245–9.
26. Schweiger C, Manica D, Fischer Becker C, et al. Tracheostomy in children: A ten-year experience from a tertiary center in southern Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017; 83 (6): 627–32.



27. Ribeiro de Araujo O, Teixeira Azevedo R, Rezende Caino de Oliveira F, et al. Tracheostomy practices in children on mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2022; 98 (2): 126–35.
28. Gallagher TQ, Hartnick CJ. Open airway cases: Pediatric tracheotomy. *Adv Otorhinolaryngol.* 2012; 73: 26–30.
29. Lippert D, Hoffman MR, Dang P, et al. Care of pediatric tracheostomy in the immediate postoperative period and timing of first tube change. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78 (12): 2281–5.
30. Ligoski Dal'Astra AP, Vieira Quirino A, Alves de Sousa Caixêta J, et al. Tracheostomy in childhood: Review of the literature on complications and mortality over the last three decades. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017; 83 (2): 207–14.
31. Faibes Lubianca Neto J, Carvalho Castagno O, Koerig Schuster A. Complications of tracheostomy in children: A systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020; 51808-8694(20)30247-0.
32. D'Souza JN, Levi JR, Park D, et al. Complications following pediatric tracheotomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 142 (5): 484–8.
33. Gupta A, Cotton RT, Rutter MJ. Pediatric suprastomal granuloma: Management and treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 131 (1): 21–5.
34. Bhatia G, Abraham V, Louis L. Tracheal granulation as a cause of unrecognized airway narrowing. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012; 28 (2): 235–8.
35. Funamura JL, Yuen S, Kawai K, et al. Characterizing mortality in pediatric tracheostomy patients. *Laryngoscope.* 2017; 127 (7): 1701–6.
36. Itamoto CH, Thieme Lima B, Sato J, et al. Indications and complications of tracheostomy in children. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010; 76 (3): 326–31.
37. Esianor BI, Jiang ZY, Diggs P, et al. Pediatric tracheostomies in patients less than 2 years of age: Analysis of complications and long-term follow-up. *Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg.* 2020; 41 (2): 120368.
38. Lieu JEC, Kenna M, Anne S, et al. Hearing loss in children: A review. *JAMA.* 2020; 324 (21): 2195–205.
39. NIJZ: Program preventivnih pregledov otrok in mladostnikov. [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2014. [citirano 2022 Jul 25] Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/publikacije/program-preventivnih-pregledov-otrok-in-mladostnikov>
40. Wynings EM, Jaffal H, St John R, et al. Mechanical ventilation and middle ear effusions among tracheostomy-dependent children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022; 155: 111062.
41. Henningfeld J, Lang C, Erato G, et al. Feeding disorders in children with tracheostomy tubes. *Nutr Clin Pract.* 2021; 36 (3): 689–95.
42. Joshi RR, Kacker A. Dysphagia and tracheotomy. In: Carrau RL, Murry T, Howell RJ, eds. *Comprehensive Management of Swallowing Disorders.* 2nd ed. San Diego: Plural Publishing, Inc.; 2017. p. 215–21.
43. Daya H, Hosni A, Bejar-Solar I, et al. Pediatric vocal fold paralysis: A long-term retrospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 126 (1): 21–5.
44. Luu K, Belsky MA, Dharmarajan H, et al. Dysphagia in pediatric patients with tracheostomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2022; 131 (5): 457–62.
45. Cho Lieu JE, Muntz HR, Prater D, et al. Passy-Muir valve in children with tracheotomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999; 50 (3): 197–203.
46. Passy-Muir tracheostomy and ventilator speaking valve resource guide [internet]. Irvine: Passy Muir, Inc.; 1997 [citirano 2022 Jul 25]. Dosegljivo na: <https://sentient-healthcare.ie/wp/wp-content/uploads/2019/01/Passy-Muir-Speaking-Valve-Resource-Guide.pdf>
47. Henningfeld JK, Maletta K, Ren B, et al. Surgical intervention is a common requirement before successful decannulation in children requiring long-term mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189: A2618.
48. Doody J, Alkhateeb A, Balakrishnan K, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: Management of suprastomal collapse in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 139: 110427.
49. Sahin Onder S, Ishii A, Sandu K. Surgical options in suprastomal collapse-induced severe airway obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (12): 3415–21.
50. Knollman PD, Baroody FM. Pediatric tracheotomy decannulation: A protocol for success. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 23 (6): 485–90.
51. Wirtz N, Tibesar RJ, Lander T, et al. A pediatric decannulation protocol: Outcomes of a 10-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 154 (4): 731–4.
52. Funamura JL, Durbin-Johnson B, Tollefson TT, et al. Pediatric tracheotomy: Indications and decannulation outcomes. *Laryngoscope.* 2014; 124 (8): 1952–8.



53. Canning J, Mills N, Mahadevan M. Pediatric tracheostomy decannulation: When can decannulation be performed safely outside of the intensive care setting? A 10 year review from a single tertiary otolaryngology service. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 133: 109986.
54. Bandyopadhyay A, Cristea AI, Davis SD, et al. Retrospective analysis of factors leading to paediatric tracheostomy decannulation failure: A single-institution experience. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14 (1): 70–5.
55. Beaton F, Baird TA, Clement WA, et al. Tracheostomy decannulation at the Royal Hospital for Sick Children in Glasgow: Predictors of success and failure. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016; 90: 204–9.
56. Wisniewski BL, Jensen EL, Prager JD, et al. Paediatric tracheocutaneous fistula closure following tracheostomy decannulation. *Int J Paediatr Otorhinolaryngol.* 2019; 125: 122–7.
57. Kao CN, Liu YW, Chang PC, et al. Decision algorithm and surgical strategies for managing tracheocutaneous fistula. *J Thorac Dis.* 2020; 12 (3): 457–65.
58. Wine TM, Simons JP, Mehta DK. Comparison of 2 techniques of tracheocutaneous fistula closure: Analysis of outcomes and health care use. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140 (3): 237–42.
59. Schroeder JW Jr, Greene RM, Holinger LD. Primary closure of persistent tracheocutaneous fistula in paediatric patients. *J Pediatr Surg.* 2008; 43 (10): 1786–90.



Daša Gluvajjić<sup>1</sup>, Lea Hošnjak<sup>2</sup>, Vida Stegel<sup>3</sup>, Srdjan Novaković<sup>4</sup>, Nina Gale<sup>5</sup>, Mario Poljak<sup>6</sup>, Irena Hočevnar Boltežar<sup>7</sup>

## Rakava preobrazba v laringealni papilomatozi

### *Malignant Transformation in Laryngeal Papillomatosis*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: humani papilomavirus, grlo, papilom, ploščatocelični karcinom

IZHODIŠČA. Pri bolnikih z laringealno papilomatozo smo opredelili incidenco visokorizične intraepitelijske ploščatocelične spremembe in ploščatoceličnega karcinoma v papilomih grla ter dejavnike tveganja za nastanek navedenih epitelijskih sprememb. METODE. Pri 163 bolnikih z laringealno papilomatozo smo iz kliničnih podatkovnih zbirk retrospektivno zbrali podatke ter v arhivskih tkivnih vzorcih laringealnih papilomov z molekularnimi postopki opredelili okužbo s humanimi papilomavirusi (HPV), z *in situ* hibridizacijo pa mRNA prepise beljakovin *E6* in *E7* ter opravili sekvenciranje nekaterih gostiteljevih genov. REZULTATI. Visokorizične intraepitelijske ploščatocelične spremembe smo dokazali pri 21,5%, ploščatocelični karcinom v papilomih grla pa pri 4,3% bolnikov z laringealno papilomatozo. Najpomembnejša dejavnika tveganja za nastanek navedenih epitelijskih sprememb sta bila višja starost ob diagnozi in HPV-negativno tkivo laringealnih papilomov ( $p < 0,05$ ). Visokorizične intraepitelijske ploščatocelične spremembe v tkivu laringealnih papilomov so se pokazale kot dejavnik tveganja za rakavo preobrazbo ( $p < 0,05$ ). Patološke mutacije v gostiteljevih genih smo dokazali pri treh od sedmih bolnikov z rakavo preobrazbo laringealne papilomatoze. RAZPRAVA. Histopatološka ocena kirurško odstranjenih laringealnih papilomov in dokaz HPV DNA sta pomembna za zgodnje odkrivanje epitelijskih sprememb v laringealni papilomatozi. Potrebno je dodatno raziskovanje vloge mutacij gostiteljevih genov, ki lahko sodelujejo pri rakavi preobrazbi laringealne papilomatoze.

<sup>1</sup> Asist. Daša Gluvajjić, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; dasa.gluvajjic@kclj.si

<sup>2</sup> Asist. znanst. sod. dr. Lea Hošnjak, univ. dipl. mikr., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol., Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol., Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup> Prof. dr. Nina Gale, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

<sup>6</sup> Prof. dr. Mario Poljak, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

<sup>7</sup> Prof. dr. Irena Hočevnar Boltežar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## ABSTRACT

KEY WORDS: human papillomavirus, larynx, papilloma, squamous cell carcinoma

**BACKGROUND.** The incidence and risk factors for the development of high-grade squamous intraepithelial lesions and laryngeal squamous cell carcinoma were assessed in patients with laryngeal papillomatosis. **METHODS.** Clinical data, the presence of human papillomaviruses (HPV), HPV *E6/E7* mRNA transcripts and mutations of host genes in laryngeal papillomatosis biopsies of 163 patients were analysed. **RESULTS.** Progression to high-grade squamous intraepithelial lesions and laryngeal squamous cell carcinoma were identified in 21.5% and 4.3% of patients with laryngeal papillomatosis, respectively. Older age at laryngeal papillomatosis onset and lack of HPV infection were detected as risk factors for the development of high-grade squamous intraepithelial lesions and laryngeal squamous cell carcinoma ( $p < 0.05$ ). The identification of a high-grade squamous intraepithelial lesion was associated with its progression to laryngeal squamous cell carcinoma ( $p < 0.05$ ). Host gene mutations were identified in three out of seven patients with laryngeal squamous cell carcinoma. **DISCUSSION.** The histological monitoring of laryngeal papillomatosis and HPV typing are necessary for early detection of epithelial changes. Further research is needed to elucidate the role of host gene mutations in laryngeal squamous cell carcinoma transformation.

## IZHODIŠČA

Laringealno papilomatozo (LP), ki se klinično kaže s hripavostjo, redkeje pa z oteženim dihanjem in stridorjem, glede na starost ob diagnozi delimo na juvenilno in odraslo obliko (1–3). Čeprav je trenutno uradno opredeljenih že več kot 220 različnih genotipov humanih papilomavirusov (HPV), HPV-6 in -11 iz rodu *Alphapapillomavirus* povzročata več kot 90 % vseh primerov LP (2, 4). Napoved poteka bolezni je pri večini bolnikov z LP dobra, vendar je klinični potek bolezni nepredvidljiv. Tako so Doyle in sodelavci glede na letno število opravljenih kirurških posegov, skupno število kirurških posegov in hitro širjenje papilomov v subglotis ter v distalne dihalne poti opredelili agresivni in neagresivni klinični potek LP (5). Poleg agresivnega lahko težji klinični potek predstavlja tudi rakava preobrazba LP. V strokovni literaturi je pojavljanje visokorizične intraepitelijske ploščatocelične spremembe (VR-IPS) v LP opisano pri do 17,6 % bolnikov, pojavljanje ploščatoceličnega karcinoma v laringealni

papilomatozi (PCK-LP) pa pri do 5,7 % bolnikov (6, 7). Čeprav je bilo dokazano, da se v LP lahko pojavljajo različne stopnje intraepitelijske ploščatocelične spremembe (IPS), še ni bilo potrjeno, ali je VR-IPS pri bolnikih z LP dejavnik tveganja za rakavo preobrazbo (7, 8). Glede na onkogeno zmožnost sta HPV-6 in -11 uvrščena v nizkorizične humane papilomaviruse (NR-HPV), saj zelo redko povzročata rakave bolezni. Genom NR-HPV je večinoma v episomalni obliki in ne izraža onkogenih virusnih beljakovin E6 in E7, ki imata sicer tudi nižjo afiniteto vezave na tumor zavirajoči beljakovino 53 (angl. *protein 53, p53*) in retinoblastomsko beljakovino (angl. *retinoblastoma protein, pRb*) (9). Čeprav v primerjavi z NR-HPV E6 in E7 visokorizičnih humanih papilomavirusov (VR-HPV) delujeta na več načinov, so nekatere od nalog virusnih onkogenih beljakovin podobne in tako lahko tudi po okužbi z NR-HPV pride do zaviranja celične apoptoze, čezmerne celične rasti in razmnoževanja ter celične nesmrtnosti, vendar redkeje kot pri VR-HPV (10). Do zdaj opisani

dejavniki tveganja za pojav VR-IPS in PCK-LP so: odsotnost HPV DNA v tkivu LP, okužba z VR-HPV, kajenje, predhodno obsevanje grla in uporaba dopolnilnega zdravila cidofovir, ki se vbrizga neposredno v glasilki po odstranitvi papilomov (6, 7). Dokaz HPV DNA v tkivu ni zadosten dokaz vzročne povezave med okužbo in nastankom PCK, saj je za nastanek navedene maligne preobrazbe celic potrebna vgraditev genoma HPV v gostiteljev genom in izražanje virusnih onkogenov *E6* in *E7*, kar lahko dokažemo z določanjem prisotnosti mRNA *E6* in *E7* v tkivu (11).

Namen naše raziskave je bil opredeliti incidenco VR-IPS ter PCK-LP pri bolnikih z LP in ugotoviti, kateri dejavniki tveganja vplivajo na pojav navedenih epitelijskih sprememb v LP. Dodatno smo v tkivu kirurško odstranjenih LP in PCK-LP želeli ugotoviti, ali pri rakavi preobrazbi LP pride do vgraditve HPV v gostiteljev genom in ali so v tkivu prisotne mutacije gostiteljevih genov (npr. *TP53* (angl. *tumor protein 53*)), ki so sicer pogoste pri malignih tumorjih glave in vratu.

## **METODE** **Izbor preiskovancev**

V longitudinalno retrospektivno raziskavo smo vključili 217 bolnikov s histopatološko potrjeno diagnozo LP, ki so se med letoma 1974 in 2018 zdravili na Kliniki za otorinolaringologijo (ORL) in cervikofacialno kirurgijo (CFK) Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Izmed navedenih 217 bolnikov smo nato na podlagi pregleda kliničnih podatkovnih zbirk in histopatološkega arhiva Inštituta za patologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani izbrali 163 preiskovancev z LP, ki so bili na Kliniki za ORL in CFK spremljani vsaj eno leto. Zaradi krajšega obdobja spremljanja in pomanjkanja arhivskih tkivnih vzorcev smo iz raziskave izključili preostalih 54 bolnikov.

Vsi tkivni vzorci so bili odvzeti po predhodnem soglasju bolnikov in v skladu

s Helsinško deklaracijo, raziskavo pa je odobrila tudi Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. dokumenta 79/07/15).

## **Klinični podatki preiskovancev**

Iz popisov bolni smo za vseh 163 bolnikov, vključenih v raziskavo, pridobili naslednje podatke: spol, starost ob diagnozi LP, število in datume kirurških posegov, širjenje LP v subglotis in distalne dihalne poti, opravljena traheotomija zaradi LP, kajenje, dopolnilno zdravljenje s cidofovirjem in čas sledenja. Glede na starost ob histopatološki diagnozi LP (več ali manj kot 15 let) smo bolnike razvrstili v skupini z odraslo in juvenilno obliko LP (1, 12). Klinični potek LP smo kot agresiven opredelili po naslednjih merilih: pri zdravljenju LP je bilo potrebnih deset ali več kirurških posegov in/ali tri ali več kirurških posegov letno in/ali hitra (v šestih mesecih od diagnoze) razširitev papilomov v subglotis in/ali v distalne dihalne poti (5).

Skupino 163 bolnikov z LP smo glede na pregledane histopatološke izvide vseh opravljenih kirurških posegov v skladu z Modificirano ljubljansko razvrstitvijo razdelili v skupino z dokazano nizkorizično intraepitelijsko ploščatocelično spremembo (NR-IPS) (128/163; 78,4%), skupino z dokazano VR-IPS v vsaj enem tkivnem vzorcu LP (35/163; 21,5%) (13, 14).

## **Opredeljevanje okužbe s humanimi papilomavirusi**

Pri vseh 163 bolnikih smo v vsaj enem tkivnem vzorcu LP in/ali PCK-LP osamili celokupno DNA s komercialno dostopnim kompletom kemikalij QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Nemčija) po predhodno opisanem postopku, opredelili koncentracijo celokupne DNA na napravi NanoDrop 2000c (NanoDrop Technologies, Oxfordshire, Velika Britanija) in primernost izolatov DNA za nadaljnje analize na podlagi pomnoževanja 150 baznih parov (bp) dolgega dela gena za človeški beta-globin (15–17).

V nadaljevanju smo opredelili prisotnost HPV-6/-11 z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) v realnem času, ki omogoča zelo občutljivo in specifično zaznavanje ter zanesljivo razlikovanje med HPV-6 in -11 ter dodatno tudi razlikovanje med prototipskimi (HPV-6b) in neprototipskimi različicami HPV-6 (HPV-6a) po predhodno opisanem postopku (18). Če nismo zaznali HPV-6/-11 DNA v tkivih, smo izvedli še opredeljevanje prisotnosti drugih klinično pomembnih virusov iz rodu *Alphapapillomavirus*, pri tem smo uporabili splošni začetnik (angl. *general primer*, GP) 5+/6+/68 za PCR, s katerim lahko poleg HPV-6/-11 dokažemo tudi 140–150 bp velik del gena *L1* naslednjih genotipov HPV: HPV-13, -26, -16, -18, -30, -31, -32, -33, -34, -35, -39, -40, -42, -43, -44, -45, -51, -52, -53, -54, -55, -56, -57, -58, -59, -61, -66, -68, 70, -71, -72, -73, -81, -82, -83, -84, -89, -90 in -91 (19–21). Da bi se izognili lažno negativnim rezultatom, smo pri GP5+/6+/68 PCR-negativnih vzorcih dodatno uporabili še komercialno dostopen Anyplex II HPV28 Detection Kit (Seegene, Seoul, Južna Koreja), ki omogoča sočasno pomnoževanje s PCR v realnem času in zaznavanje 14 VR-HPV (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 in -68) in devetih NR-HPV (HPV-6, -11, -40, -42, -43, -44, -54, -61 in -70), v skladu z navodili proizvajalca.

### **Opredeljevanje vgraditvene in prepisovalne dejavnosti humanih papilomavirusov**

Pri dveh tkivnih vzorcih PCK v LP smo predhodno dokazali prisotnost HPV DNA in v njih z *in situ* hibridizacijo na podlagi dokazovanja mRNA prepisov VR-HPV (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -52, -58) ali NR-HPV (HPV-6, -11), glede na predhodno dokazan genotip HPV, dodatno opredelili izražanje virusnih beljakovin *E6* in *E7*. Pri tem smo uporabili diagnostični komplet kemikalij in sonde RNA scope Probe 2.5 HD Assay-Brown

(Advanced Cell Diagnostics, Hayward, ZDA) po navodilih proizvajalca.

### **Genotipizacija tumor protein 53 za dokaz vloge mutacije gena tumor protein 53 pri rakavi preobrazbi laringealnih papilomov**

Za vsakega od sedmih bolnikov s PCK-LP smo izbrali vzorec LP pred rakavo preobrazbo in vzorec PCK-LP (14 vzorcev) ter v raziskavo dodatno vključili osem kontrolnih vzorcev bolnikov z LP z dokazano NR-IPS. Postopek smo začeli z osamitvijo DNA iz fiksiranih tkivnih vzorcev, s formalinom vklopljenih v parafin (angl. *formalin-fixed paraffin-embedded*, FFPE) z uporabo QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen).

Kvantifikacijo osamljene DNA smo izvedli na Qubit Fluorimetru (Thermo Fisher Scientific) z uporabo Qubit dsDNA HS Assay Kita (Thermo Fisher Scientific, Waltham, ZDA) po navodilih proizvajalca. Kakovost genomske DNA smo ocenili glede na delta vrednosti praga cikla (angl. *cycle threshold*, Ct), ki smo jih pridobili z uporabo TruSeq FFPE DNA Library Prep QC Kita (Illumina, San Diego, ZDA) in izračunali kot razliko med vrednostmi-Ct svojih vzorcev in kontrolne DNA. Tako smo opredelili DNA dobre kakovosti (delta Ct 0–2), DNA srednje kakovosti (delta Ct 2–4) in DNA slabe kakovosti (delta Ct 4–6).

Analizo vzorcev smo izvedli s postopkom sekvenciranja druge generacije (angl. *next generation sequencing*) na aparatu MiSeqDx (Illumina) s kompletom reagentov za pripravo knjižnic TruSightTumor 15 Kit (Illumina), ki omogoča sekvenciranje najpogostejših klinično pomembnih točkovnih mutacij (angl. *hot spot mutations*) na vseh kodirajočih področjih (eksonih) gena *TP53* in v širokem razponu nekaterih drugih genov (*AKT1* (angl. *Ras-related C3 botulinum toxin substrate-beta serine/threonine-protein kinase 1*), *BRAF* (angl. *serine/threonine-protein kinase B-rapidly accelerated fibrosarcoma*), *EGFR* (angl. *epidermal growth factor receptor*),

ERBB2 (angl. *Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2*), FOXL2 (angl. *forkhead box L2*), GNA11 (angl. *G protein subunit alpha 11*), GNAQ (angl. *guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha*), KIT (angl. *KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase*), KRAS (angl. *Kirsten rat sarcoma virus*), MET (angl. *MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase*), NRAS (angl. *neuroblastoma rat sarcoma virus viral oncogene homolog*), PDGFRA (angl. *platelet-derived growth factor receptor alpha*), PIK3CA (angl. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*), RET (angl. *rearranged during transfection*)).

### Statistična obdelava podatkov

Opisne spremenljivke smo opisali s frekvencami in deleži, številske pa z aritmetično sredino in standardnim odklonom (angl. *standard deviation*, SD). Povezavo med dejavniki tveganja in nastankom VR-IPS in/ali PCK-LP smo preverili s testom  $\chi^2$  ali v primeru majhnega števila preiskovancev s Fisherjevim testom. Za oceno vpliva statistično značilnih dejavnikov tveganja za nastanek VR-IPS in/ali PCK-LP smo uporabili relativno tveganje (95% interval zaupanja (IZ)). Vse povezave in razlike s  $p < 0,05$  smo obravnavali kot statistično značilne.

### REZULTATI

V tabeli 1 so prikazane klinične značilnosti 163 bolnikov (113 moških in 50 žensk) s povprečnim časom sledenja 11,4 leta (SD 11,3, razpon: 1–62 let). Večina bolnikov (132/163, 81,0%) s povprečno starostjo ob diagnozi LP 37,2 leta (SD 20,7, razpon: 1–82 let) (tabela 1) je imela odraslo obliko LP.

### Opredelevanje okužbe s humanimi papilomavirusi

HPV DNA smo dokazali pri 139/163 (85,3%) bolnikov in pri večini (93/139, 66,9%) opredelili okužbo s HPV-6: HPV-6a je bil prisoten pri 66/93 (71,0%) bolnikov, HPV-6b pri 27/93 (29,0%) bolnikov, en bolnik pa je imel sočasno okužbo s HPV-6a

in -6b (1/139, 0,7%). Medtem ko smo okužbo z genotipom HPV-11 dokazali pri 38/139 (27,3%) bolnikov, so 4/139 (2,9%) bolnikov imeli sočasno okužbo s HPV-6 in -11. Dodatno smo pri 2/139 (1,4%) bolnikov opredelili prisotnost HPV-16, pri enem bolniku pa sočasno okužbo s HPV-11 in -16 (1/139, 0,7%). Pri statistični analizi nismo upoštevali bolnikov s sočasno okužbo HPV-6 in -11, medtem ko smo bolnika s sočasno okužbo s HPV-11 in -16 pri analizi vključili k bolnikom z dokazanim HPV-16.

### Incidenca nizko- in visokorizične intraepitelijske ploščatocelične spremembe v laringealni papilomatozi

Medtem ko je pregled histopatoloških izvidov tkivnih vzorcev, odvzetih pri vseh opravljenih kirurških posegih, pokazal prisotnost NR-IPS v LP pri 128/163 (78,5%) bolnikov, je bila VR-IPS dokazana v vsaj enem od tkivnih vzorcev LP pri 35/163 (21,5%) bolnikov. Pri 9/35 (25,7%) bolnikov smo VR-IPS dokazali že ob diagnozi iz prvega tkivnega vzorca LP, pri preostalih pa je bil povprečen čas od histopatološke diagnoze LP do pojava VR-IPS 6,9 leta (SD 10,1, razpon: 0–43 let). Povprečni čas sledenja med skupinama se ni statistično značilno razlikoval, saj je pri bolnikih z NR-IPS v LP znašal 11,3 leta (SD 11,7, razpon: 1–62 let), pri bolnikih z VR-IPS v LP pa 11,7 leta (SD 13,8, razpon: 1–61 let) ( $p = 0,933$ ).

Ugotovili smo, da so bili v primerjavi s skupino z odraslo obliko LP (povprečna starost 58,2 leta, SD 16,7, razpon: 27–82 let) bolniki v skupini z juvenilno obliko LP ob pojavu VR-IPS v LP statistično značilno mlajši (povprečna starost 27 let, SD 15,9, razpon: 10–46 let) ( $p < 0,001$ ). Prav tako je bil v skupini bolnikov z juvenilno obliko LP povprečni čas med histopatološko diagnozo LP in nastankom VR-IPS v LP daljši (21 let, SD 16,1, razpon: 1–42 let) v primerjavi z bolniki z odraslo obliko LP (3,9 leta, SD 3,4, razpon: 0–19 let) ( $p = 0,004$ ).

**Tabela 1.** Opisna statistika in analiza dejavnikov tveganja v skupini bolnikov z dokazano nizkorizično intraepitelijsko ploščatocelično spremembo (NR-IPS) v laringealnih papilomih (LP) in skupini bolnikov z dokazano visokorizično intraepitelijsko ploščatocelično spremembo (VR-IPS) in/ali ploščatoceličnim karcinomom v laringealni papilomatozi (PCK-LP). N – število bolnikov, NR-IPS – nizkorizična intraepitelijska ploščatocelična sprememba, LP – laringealna papilomatoza, VR-IPS – visokorizična intraepitelijska sprememba, PCK-LP – ploščatocelični karcinom v laringealni papilomatozi, SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*), HPV – humani papilomavirus.

Dejavniki tveganja	Vsi bolniki (N = 163) N (%)	Skupina bolnikov z NR-IPS v LP (N = 127) N (%)	Skupina bolnikov z VR-IPS in/ ali PCK-LP (N = 136) N (%)	p-vrednost
<b>Spol</b>				
Moški	113 (69,3 %)	86 (67,7 %)	27 (75,0 %)	0,403
Ženski	50 (30,7 %)	41 (32,3 %)	9 (25,0 %)	/
<b>Povprečna starost ob diagnozi LP v letih</b>				
	37,2	34,4	46,5	0,013
(SD)	(20,7)	(19,1)	(24,1)	/
Razpon	1–82	1–73	1–82	/
<b>Oblika LP</b>				
Juvenilna oblika	31 (19,0 %)	25 (19,7 %)	6 (16,7 %)	0,684
Odrasla oblika	132 (81,0 %)	102 (80,3 %)	30 (83,3 %)	/
<b>Povprečno število kirurških posegov</b>				
	5,6	5,2	7,1	0,754
(SD)	(6,7)	(5,1)	(10,6)	/
Razpon	1–48	1–27	1–48	/
<b>Agresivni potek LP</b>				
	33 (20,2 %)	25 (19,7 %)	8 (22,2 %)	0,738
<b>Širjenje v subglotis</b>				
	56 (34,4 %)	39 (30,7 %)	17 (47,2 %)	0,066
<b>Širjenje v distalne dihalne poti</b>				
	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	/
<b>Traheotomija</b>				
	6 (3,7 %)	4 (3,1 %)	2 (5,6 %)	0,499
<b>HPV</b>				
Pozitivno	139 (85,3 %)	112 (88,2 %)	27 (75,0 %)	0,049
Negativno	24 (14,7 %)	15 (11,8 %)	9 (25,0 %)	/
<b>Kajenje</b>				
	65 (41,0 %)	52 (42,8 %)	13 (38,1 %)	0,698
Manjkajoči podatki	5 (3,1 %)	3 (2,4 %)	2 (5,6 %)	/
<b>Zdravljenje s cidofovirjem</b>				
	15 (9,1 %)	9 (7,1 %)	6 (16,7 %)	0,100



## Dejavniki tveganja za nastanek visokorizične intraepitelijske ploščatocelične spremembe in/ali ploščatoceličnega karcinoma v laringealni papilomatozi

Bolnike smo razdelili v dve skupini: (i) 127/163 (77,8 %) bolnikov z ugotovljeno NR-IPS v LP brez histološkega razvoja v višjo IPS v času sledenja in (ii) sestavljena skupina 36/163 (22,1 %) bolnikov z ugotovljeno VR-IPS v LP in/ali tistih z rakavo histološko spremembo PCK-LP.

V tabeli 1 smo prikazali analizo dejavnikov tveganja (spol, starost ob diagnozi, oblika LP, število posegov, potek LP, širjenje v subglotis in pljuča, prisotnost traheotomije, okužba s HPV, kajenje, zdravljenje s cidofovirjem) in ugotovili, da sta statistično značilna dejavnika za nastanek VR-IPS in/ali PCK-LP višja povprečna starost ob diagnozi ( $p = 0,013$ ) in odsotnost HPV DNA v tkivu LP ( $p = 0,049$ ).

Kot je razvidno iz tabele 1, so bili bolniki z VR-IPS in/ali PCK-LP ob diagnozi LP statistično značilno starejši v primerjavi s tistimi, ki so imeli le NR-IPS v LP (46,5 leta proti 34,4 leta). Dodatno pa smo dokazali tudi statistično značilno večje relativno tveganje za nastanek VR-IPS in PCK-LP po 40. letu (2,9-krat; 95 % IZ: 1,5–5,6), 50. letu

(2,5-krat; 95 % IZ: 1,4–4,4) in 60. letu (3,0-krat; 95 % IZ: 1,8–5,2) starosti ob diagnozi LP ( $p < 0,001$ ). Kot smo nakazali že zgoraj, smo ugotovili, da so imeli bolniki, pri katerih nam HPV DNA ni uspelo opredeliti, v primerjavi z bolniki z dokazanim HPV DNA v tkivu LP 1,8-krat (95 % IZ: 1,0–3,6) večje relativno tveganje za nastanek VR-IPS v LP.

V tabeli 2 smo prikazali, da se prevalenca okužbe HPV in prisotnost določenih (pod)tipov HPV med analiziranimi skupinama ni statistično značilno razlikovala (tabela 2).

## Analiza skupine preiskovancev z rakavo preobrazbo laringealnih papilomov

Pri 7/163 (4,3 %) bolnikov (šest moških, ena ženska) s povprečnim časom sledenja 13,8 leta (SD 20,6, razpon: 2–60 let) in mediano časa sledenja 5 let (kvartilni razmik (angl. *interquartile range*, IQR): 5–13) je histopatološka diagnostika razkrila, da se je v tkivu predhodno histopatološko opredeljenih LP razvil PCK-LP. Povprečna starost ob diagnozi LP v navedeni skupini bolnikov je bila 55,3 leta (SD 29,1, razpon: 3–82 let), kar je v primerjavi s celotno kohorto bolnikov (34,4 leta proti 55,3 leta; razlika povprečnih

**Tabela 2.** Opredeljeni (pod)tipi humanih papilomavirusov (HPV) v tkivnih vzorcih bolnikov z dokazano nizkorizično intraepitelijsko ploščatocelično spremembo (NR-IPS) v primerjavi s skupino bolnikov z dokazano visokorizično intraepitelijsko ploščatocelično spremembo (VR-IPS) in/ali ploščatoceličnim karcinomom v laringealni papilomatozi (PCK-LP). HPV – humani papilomavirus, NR-IPS – nizkorizična intraepitelijska ploščatocelična sprememba, LP – laringealna papilomatoza, N – število bolnikov, VR-IPS – visokorizična intraepitelijska sprememba, PCK-LP – ploščatocelični karcinom v laringealni papilomatozi.

HPV tip	Skupina bolnikov z NR-IPS v LP (N = 107) N (%)	Skupina bolnikov z VR-IPS in/ali PCK-LP (N = 27) N (%)	p-vrednost
HPV-6	73 (68,2 %)	20 (74,1 %)	0,771
HPV-6a	55 (75,3 %)	11 (55,0 %)	0,169
HPV-6b	18 (24,6 %)	9 (45,0 %)	0,159
HPV-11	33 (30,8 %)	5 (18,5 %)	0,130
HPV-16	1 (0,9 %)	2 (7,4 %)	0,123

vrednosti: 19,1; 95 % IZ: 3,4–34,6) statistično značilno višje ( $p = 0,017$ ). Povprečna starost ob diagnozi PCK-LP je bila 65,3 leta (SD 20,3, razpon: 29–87 let), s povprečnim časom od diagnoze LP do rakave preobrazbe 9,8 leta (SD 18,5, razpon: 0–49 let).

V navedeni skupini smo pred pojavom PCK-LP pri 6/7 (85,6 %) bolnikov dokazali prisotnost VR-IPS v LP s povprečnim časom razvoja iz VR-IPS v PCK-LP 3,1 leta (SD 2,6, razpon: 0–6 let). Ugotovili smo, da je relativno tveganje za nastanek PCK-LP pri bolnikih z dokazano VR-IPS 21,8-krat večje (95 % IZ: 2,6–176,3) v primerjavi z bolniki, ki so imeli dokazano NR-IPS v LP (17,2 % proti 0,8 %) ( $p < 0,001$ ).

Razliki v incidenci PCK v LP med bolniki z juvenilno in tistimi z odraslo obliko LP (3,1 % proti 4,4 %;  $p = 1,000$ ) ter med kadilci in nekadilci (7,7 % proti 2,1 %;  $p = 0,612$ ) nista bili statistično značilni. Kot je prikazano v tabeli 3, noben izmed sedmih bolnikov s PCK-LP ni bil zdravljen s cidofovirjem in le eden je imel agresivni klinični potek LP (tabela 3).

### **Opredeljevanje vgraditvene in prepisovalne aktivnosti humanih papilomavirusov**

Pri večini bolnikov (5/7, 71,3 %) v tkivu LP in PCK-LP nismo opredelili prisotnosti HPV. Ugotovili smo, da do nastanka PCK v primerjavi s HPV-pozitivnimi statistično značilno pogosteje pride v HPV-negativnih LP (1,4 % proti 20,8 %,  $p = 0,001$ ) in da je relativno tveganje za nastanek PCK 14,5-krat večje (95 % IZ: 2,8–70,3), če v tkivu LP ne moremo dokazati HPV DNA.

Kot smo predstavili v tabeli 3, smo pri 2/7 (28,6 %) PCK-LP bolnikov opredelili okužbo z istim (pod)tipom HPV (pri bolniku št. 1 HPV-6b in bolniku št. 7 HPV-16) v tkivu LP pred rakavo preobrazbo in v tkivu z dokazanim PCK. V obeh primerih smo v tkivnem vzorcu PCK-LP s postopkom *in situ* hibridizacije naknadno dokazali, da je prišlo do vgraditve HPV DNA v človeški genom (tabela 3).

### **Genotipizacija gena tumor protein 53 za dokaz vloge njegove mutacije pri rakavi preobrazbi laringealne papilomatoze**

Genotipizacijo TP53 smo uspešno opravili v vseh (8/8, 100,0 %) kontrolnih vzorcih NR-IPS v LP in v vsaj enem vzorcu 4/7 (57,1 %) bolnikov s PCK-LP (št. 1, 2, 3, 7). Ne glede na prisotnost okužbe HPV v kontrolni skupini v navedenih vzorcih nismo dokazali mutacij v tarčnem delu človeškega genoma. Kot smo prikazali v tabeli 4, smo v tkivu PCK bolnika št. 1 odkrili verjetno patogeno različico TP53, ki pa je nismo mogli preveriti v tkivu LP, saj v njem genotipizacija ni bila uspešna. Pri bolniku št. 2 smo v tkivu PCK dokazali patogeno različico PIK3CA, vendar tudi v tem primeru genotipizacija v tkivu LP ni bila uspešna. Pri bolniku št. 3 nismo dokazali mutacij TP53, sta pa bili v tkivu LP dokazani patogeni različici AKT1 in PIK3CA. Pri bolniku št. 7, pri katerem je bila dokazana okužba s HPV-16, nismo dokazali mutacije v TP53 (tabela 4).

### **RAZPRAVA**

V svojo raziskavo smo vključili 163 bolnikov z LP s povprečnim časom sledenja 11,4 leta (SD 11,3, razpon: 1–62). Bolnike smo spremljali več kot eno leto. Večina je imela odraslo obliko LP (132/163, 81,0 %) in bila moškega spola (113/163, 69,3 %), kar je podobno opisanim deležem v raziskavah na večjem številu bolnikov z juvenilno in odraslo obliko LP (6, 23, 24).

Tako VR-IPS kot PCK-LP se pri LP redko pojavita. V svoji skupini smo VR-IPS dokazali pri 35/163 (21,5 %) bolnikov, medtem ko se je PCK-LP pojavil pri 7/163 (4,3 %) bolnikov, kar sta relativno visoka deleža glede na rezultate preostalih raziskav. V raziskavah s kohortami nad 50 bolnikov z LP sta deleža navedenih diagnoz namreč precej spremenljiva. Tako je bila VR-IPS opisana pri 3,2 do 17,6 %, PCK-LP pa pri 0 do 5,7 % bolnikov (6, 7, 23–29). Pri oceni

**Tabela 3.** Značilnosti bolnikov z razvojem ploščatoceličnega karcinoma v tkivu laringealnih papilomov. VR-IPS – visokorizična intraepitelijska sprememba, LP – laringealni papilomi, PCK-LP – ploščatocelični karcinom v laringealni papilomatozi, HPV – humani papilomavirus, ISH – *in situ* hibridizacija, neg – negativno, poz – pozitivno, NO – ni bilo opredeljeno.

Bolnik	VR-IPS	Starost pri LP/VR-IPS/ PCK-LP diagnozi (leta)	Juvenilna/ odrasla LP	Agresivna/ neagresivna LP	Kajenje	Cidofovir	Genotip HPV v LP in v PCK-LP	ISH mRNA HPV	Sledenje (leta)
1.	da	3/46/52	juvenilna	agresivna	ne	ne	6b	poz	60
2.	ne	60/.../64	odrasla	neagresivna	da	ne	neg	NO	5
3.	da	70/71/77	odrasla	neagresivna	da	ne	neg	NO	7
4.	da	82/82/87	odrasla	neagresivna	da	ne	neg	NO	5
5.	da	82/82/84	odrasla	neagresivna	da	ne	neg	NO	2
6.	da	62/64/64	odrasla	neagresivna	da	ne	neg	NO	5
7.	da	29/29/29	odrasla	neagresivna	ne	ne	16	poz	13

**Tabela 4.** Patogene in verjetno patogene različice človeških genov v tkivnih vzorcih bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom v laringealni papilomatozi (PCK-LP), dokazane s komercialno dostopnim kompletom kemikalij TruSightTumor15 (Illumina, San Diego, ZDA). HPV – humani papilomavirus, RT-PCR – verižna reakcija s polimerazo v realnem času (angl. *real-time polymerase chain reaction*), Ct – prag cikla (angl. *cycle threshold*), TP53 – angl. *tumor protein 53*, AF – alelna frekvenca različice v vzorcu, LP – laringealna papilomatoza, PCK – ploščatocelični karcinom, neg – negativno, NO – ni bilo opredeljeno, PIK3CA – angl. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*, AKT1 – angl. *Ras-related C3 botulinum toxin substrate-beta serine/threonine-protein kinase 1*.

	Tkivni vzorci	Genotip HPV	DNA koncentracija Qubit (ng/ $\mu$ l)	DNA kvaliteta z RT-PCR (delta Ct)	Uspešna genotipizacija	TP53 genotip	Druge mutacije človeškega genoma	AF
1.	LP	HPV-6b	0,3	7,2	ne	/	/	/
	PCK	HPV-6b	13,1	0,5	da	TP53:c.536A>C p.(His179Arg) <sup>a</sup>	ni mutacije	65,4
2.	LP	HPV-neg	10,6 <sup>b</sup>	NO	ne	/	/	/
	PCK	HPV-neg	0,6	4,3	da	ni mutacije	PIK3CA: c.3140A>Tp.(His1047Leu) <sup>c</sup>	33,9
3.	LP	HPV-neg	1,3	4,8	da	ni mutacije	AKT1: c.49G>A p.(Glu17Lys) <sup>c</sup>	30,6
	PCK	HPV-neg	4,6	4,0	da	ni mutacije	PIK3CA: c.1633G>Ap.(Glu545Lys) <sup>c</sup>	7,9
4.	LP	HPV-neg	0,1 <sup>b</sup>	NO	ne	/	/	/
	PCK	HPV-neg	0,1 <sup>b</sup>	NO	ne	/	/	/
5.	LP	HPV-neg	0,6	9,2	ne	/	/	/
	PCK	HPV-neg	12,2	8,3	ne	/	/	/
6.	LP	HPV-neg	3,6	8,8	ne	/	/	/
	PCK	HPV-neg	2,6	8,4	ne	/	/	/
7.	LP	HPV-16	9,7 <sup>b</sup>	NO	da	ni mutacije	ni mutacije	/
	PCK	HPV-16	10,7 <sup>b</sup>	NO	ne	/	/	/

<sup>a</sup> verjetno patogene različice glede na ClinVar razvrstitevjo (22)

<sup>b</sup> V primeru nizke koncentracije DNA, ki je s postopkom Qubit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, ZDA) nismo mogli zaznati, smo uporabili NanoDrop (NanoDrop Technologies, Oxfordshire, Velika Britanija).

<sup>c</sup> patogene ali verjetno patogene različice glede na razvrstitev ClinVar (22)

deleža bolnikov z rakavo preobrazbo je sicer treba razlikovati med bolniki s PCK-LP in tistimi z rakavo preobrazbo v redkejših pljučnih papilomih (7, 29, 30). Razlike v ocenjenih deležih IPS so lahko posledica uporabe različnih razvrstitev, poleg tega pa je ocena IPS v tkivu lahko otežena zaradi histopatoloških sprememb, ki so posledica okužbe HPV, in je tako precej odvisna od ocenjevalca in interpretacije epitelijskih sprememb (7, 14, 31).

Pri klinični in histopatološki diferencialni diagnozi PCK-LP moramo biti pozorni tudi na dva redkejša podtipa PCK, papilarni in verukozni karcinom, ki se lahko pojavljata v grlu in imata nekatere makroskopske in mikroskopske podobnosti z LP (32).

Hall in sodelavci so opisali relativno kratek čas od diagnoze LP do nastanka IPS v epiteliju LP, saj so ocenili, da do pojava epitelijskih sprememb v povprečju mine 16 mesecev, vendar pa niso specifično opisali časa do nastanka VR-IPS (26). Pri svojih bolnikih smo VR-IPS v tkivu ob diagnozi LP dokazali pri 25,6 % (9/35) bolnikov, medtem ko je bil povprečen čas od prvotne diagnoze LP do nastanka VR-IPS in PCK-LP dolg 6,9 leta (SD 10,1, razpon: 0–43) oz. 9,8 leta (SD 18,5, razpon: 0–49). Opisana dolžina časa, ki je potrebna za nastanek navedenih epitelijskih sprememb v tkivu papilomov, dodatno poudarja pomen dolgega časovnega sledenja, ki je bil v naši raziskavi povprečno 11 let pri bolnikih z NR-IPS in tistih z VR-IPS (11,3 leta, SD 11,7, razpon: 1–62 proti 11,7 leta, SD 13,8, razpon: 1–61;  $p = 0,933$ ). Pri bolnikih s PCK-LP je bil povprečen čas sledenja še daljši in je znašal 13,8 leta (SD 20,6, razpon: 2–60, mediana časa 5 let). Tudi ta značilnost naše raziskave je v primerjavi z drugimi lahko vzrok za višji delež VR-IPS (6, 23, 24, 28, 33).

Pri ocenjevanju nastanka epitelijskih sprememb v LP je ključnega pomena razlikovanje juvenilne in odrasle oblike, saj se pri bolnikih, ki so imeli ugotovljeno LP

v otroštvu, pričakuje, da se lahko višja stopnja IPS pojavi pri nižji starosti. Naši rezultati kažejo, da se je VR-IPS v tkivu bolnikov z juvenilno obliko pojavila pri statistično značilno nižji starosti v primerjavi z odraslimi bolniki (27 let, SD 15,9, razpon: 10–46 proti 58,2 leta, SD 16,7, razpon: 27–82;  $p < 0,001$ ), vendar pa je bil čas od diagnoze LP do pojava VR-IPS statistično značilno daljši pri bolnikih z juvenilno obliko (21 let, SD 16,1, razpon: 1–42 proti 3,9 leta, SD 3,4, razpon: 0–19;  $p = 0,004$ ). Krajši čas (tri do pet let) do nastanka VR-IPS pri odrasli obliki je opisan tudi v drugih raziskavah (6, 29).

### **Dejavniki tveganja za nastanek visokorizične intraepitelijske ploščatocelične spremembe in/ali ploščatoceličnega karcinoma v laringealni papilomatozi**

Naša analiza dejavnikov tveganja za nastanek VR-IPS in/ali PCK-LP je pokazala, da je bila odsotnost HPV DNA pri 9/36 (25,0 %) bolnikov z VR-IPS in/ali PCK-LP statistično značilen dejavnik tveganja za nastanek sprememb epitelija v LP ( $p = 0,049$ ), kar je v skladu z rezultati nekaterih predhodnih raziskav (6, 34). Dodatno smo ugotovili, da ima negativna biopsija papilomov grla HPV v primerjavi s pozitivno biopsijo HPV skoraj dvakrat (95 % IZ: 1,0–3,6) večje relativno tveganje za nastanek VR-IPS. Na tem mestu je sicer treba navesti možnost, da bi v tkivu, ki je bilo ocenjeno kot HPV-negativno in pri katerem smo opravili dodatne teste za dokaz več različnih HPV, kljub temu lahko bili prisotni tudi genotipi HPV, ki jih nismo dokazovali, ali mogoče taki, ki še niso bili opredeljeni in tako tudi niso vključeni v te teste.

Podobno kot v preostalih raziskavah na mešani juvenilni in odrasli populaciji je bil tudi v naši raziskavi v tkivu HPV-pozitivnih papilomov (139/163, 85,3 %) najpogosteje opredeljen HPV-6 (94/139, 67,5 %). Vendar pa smo v primerjavi z drugimi

avtorji opredelili tudi (pod)tip HPV-6 in kot najpogostejšega opredelili HPV-6a (66/93, 71,0%). Kolikor nam je znano, smo v svoji raziskavi prvi ocenili vlogo (pod)tipov HPV-6 pri nastanku VR-IPS in/ali PCK-LP. V tej skupini naših bolnikov je bil najpogosteje (74,1%, 20/27) opredeljen HPV-6 in pri tem je pri 55,5% (11/20) primerov šlo za HPV-6a in pri 45,0% (9/20) primerov za HPV-6b. Vsakega od (pod)tipov HPV smo ocenili tudi kot morebitni dejavnik tveganja za nastanek VR-IPS in/ali PCK-LP, vendar statistično značilnega vpliva nismo dokazali (vsi  $p > 0,05$ ).

Sočasne ali izolirane okužbe z VR-HPV, najpogosteje s HPV-16, so pri bolnikih z LP lahko prisotne pri manj kot 9%, vendar pa v nasprotju s pričakovanji ni bilo dokazano, da bi bile okužbe z VR-HPV pogostejše v tkivih z VR-IPS in/ali PCK-LP (6, 23, 25, 35). Čeprav smo HPV-16 dokazali tudi pri enem bolniku s PCK-LP, so rezultati naše raziskave pokazali, da okužba VR-HPV ni pomemben dejavnik tveganja za nastanek VR-IPS in/ali PCK-LP ( $p = 0,123$ ).

V primerjavi z bolniki z NR-IPS v LP so bili tisti z ugotovljeno VR-IPS in/ali PCK-LP ob diagnozi LP statistično značilno starejši (34,4 leta, SD 19,1, razpon: 1–73 let proti 46,5 leta, SD 24,1, razpon: 1–82 let,  $p = 0,013$ ), medtem ko so bili bolniki s PCK-LP v povprečju skoraj dve desetletji (19,1 leta; 95% IZ: 3,4–34,6) starejši od preostale kohorte in je bila pri teh bolnikih povprečna starost ob diagnozi statistično značilno višja (55,3 leta, SD 29,1, razpon: 3–82 let proti 34,4 leta, SD 19,1, razpon: 1–73 let;  $p = 0,017$ ). Podobno so Karatayli in sodelavci opisali višjo povprečno starost ob diagnozi pri tistih bolnikih, ki so pozneje razvili VR-IPS, v primerjavi s tistimi, ki so imeli v LP le NR-IPS (56 let proti 45 let;  $p = 0,005$ ) (7).

Pri bolnikih, ki so bili ob diagnozi LP starejši od 40 let, je bilo v primerjavi z mlajšimi večje tveganje za pojav VR-IPS in/ali PCK-LP. Tako je bilo relativno tveganje

za napredovanje epitelijskih sprememb glede na starost ob diagnozi 2,9-krat višje (95% IZ: 1,5–5,6) po 40. letu, 2,5-krat višje (95% IZ: 1,4–4,4) po 50. letu in 3-krat višje (95% IZ: 1,8–5,2) po 60. letu ( $p < 0,001$ ). Če povzamemo, je višja starost ob diagnozi LP pomemben dejavnik tveganja za nastanek VR-IPS in/ali PCK-LP, kar so opisali tudi nekateri drugi avtorji (7, 29, 33, 35).

Nekateri avtorji so sicer poročali o redkejšem pojavu VR-IPS pri bolnikih z juvenilno LP, vendar pa v skladu z rezultati raziskav, opravljenih na večjem številu bolnikov z LP, tudi mi nismo dokazali razlike med pojavom VR-IPS in/ali PCK-LP med juvenilno in odraslo obliko (19,3% proti 22,7%;  $p = 0,684$ ), čeprav je bila VR-IPS pogostejša pri bolnikih z odraslo obliko (6, 7, 24, 27, 36, 37). Eden od možnih razlogov, zakaj sta VR-IPS in PCK-LP pogostejši pri odraslih bolnikih, je daljša izpostavljenost karcinogenim dejavnikom, kot sta alkohol in kajenje (36).

V svoji raziskavi, v skladu z rezultati do zdaj objavljenih raziskav, nismo dokazali, da ima sicer pogostejši moški spol bolnikov z LP ( $p = 0,403$ ) povezavo z nastankom VR-IPS in/ali PCK-LP. Agresivni klinični potek LP ( $p = 0,738$ ) in oba označevalca agresivnega poteka, višje število posegov ( $p = 0,754$ ) in subglotisna rast papilomov ( $p = 0,066$ ), niso pomembni dejavniki tveganja za nastanek VR-IPS in PCK-LP, kar so predhodno opisali tudi drugi raziskovalci (6, 7, 23, 26, 33).

Znano je, da ima distalno širjenje papilomov v dihalih slabšo napoved boleznin in da je glavni dejavnik tveganja zanj traheotomija, ki je bila pri naših bolnikih opravljena redko (7/165, 3,7%), kar je tudi najverjetnejši razlog, da v svoji skupini bolnikov nismo imeli primera pljučne papilomatoze z značilno pogostejšo rakavo preobrazbo (7). Pričakovano se traheotomija ni pokazala kot dejavnik tveganja za pojav VR-IPS in/ali PCK-LP v grlu ( $p = 0,499$ ).

Ker je kajenje dokazan karcinogeni dejavnik in ima vlogo pri nastanku PCK

grla, preseneča dejstvo, da se kajenje v nobeni od raziskav ni pokazalo kot statistično značilen etiološki dejavnik za nastanek VR-IPS in PCK-LP, čeprav so bili bolniki s PCK-LP pogosto kadilci (7, 25, 26, 33, 34, 38–40). Naši rezultati so prav tako potrdili, da med kadilci ni statistično značilne razlike v pojavnosti NR-IPS in VR-IPS in/ali PCK-LP (38,1 % proti 42,8 %;  $p = 0,698$ ). Med bolniki s PCK-LP je bilo namreč 71,4 % (5/7) bolnikov kadilcev, vendar razlika v deležu rakave preobrazbe med kadilci in nekadilci ni bila statistično značilna (7,7 % proti 2,1 %;  $p = 0,612$ ).

Dopolnilno zdravilo cidofovir se vbrizga neposredno v tkivo glasilk, pri tem pa je nekaj avtorjev po uporabi navedenega zdravila poročalo o primerih nastanka VR-IPS v LP, kar je sprožilo številne raziskave o morebitni karcinogenosti tega zdravila (41–43). Naši rezultati niso dokazali vloge cidofovirja pri nastanku VR-IPS in/ali PCK-LP, saj razlika med deležema bolnikov, ki so prejeli to vrsto dopolnilnega zdravljenja in imeli NR-IPS ali VR-IPS in/ali PCK-LP, ni bila statistično značilno različna (16,7 % proti 7,1 %,  $p = 0,100$ ), kar je pred nami opisalo tudi več drugih avtorjev (7, 33, 36, 40, 44).

### **Analiza skupine preiskovancev z rakavo preobrazbo laringealnih papilomov**

Pri bolnikih z dokazanim PCK-LP smo ločeno opravili tudi analizo dejavnikov tveganja za razvoj navedene patologije. V tej skupini je imelo 71,3 % (5/7) bolnikov HPV-negativno tkivo LP, pri čemer je bila razlika v pojavljanju PCK-LP med bolniki s HPV-negativnimi in -pozitivnimi LP statistično značilna (1,4 % proti 20,8 %,  $p = 0,001$ ). HPV-negativna biopsija papilomov se je nadalje pokazala kot skoraj 15-krat (95 % IZ: 2,8–70,3) višje relativno tveganje za PCK-LP v primerjavi s HPV-pozitivno biopsijo.

VR-IPS smo dokazali v 85,6 % (6/7) LP pred pojavom PCK-LP in se je v primerja-

vi z NR-IPS statistično značilno pogosteje pojavljala v papilomih pred rakavo preobrazbo (12,2 % proti 0,8 %;  $p < 0,001$ ). Dokaz VR-IPS v LP predstavlja kar 22-krat (95 % IZ: 2,6–176,3) višje relativno tveganje za PCK-LP v tkivu. Tudi Omland in sodelavci so ugotovili, da je najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek PCK-LP prisotnost VR-IPS v tkivu papiloma in pri teh bolnikih ocenili 50-krat višje relativno tveganje za rakavo preobrazbo v primerjavi z bolniki s papilomi z NR-IPS (6).

Razlike med pojavljanjem PCK-LP pri juvenilni in odrasli obliki bolezni (3,1 % proti 4,4 %;  $p = 1,000$ ) v svoji raziskavi nismo ugotovili.

Ker je genom NR-HPV redkeje v vgrajeni obliki, ima manjše onkogeno delovanje v primerjavi z VR-HPV (9). Dokazano je bilo, da je pri onkogenezi malignih tumorjev grla ena od najpogostejših genskih mutacij tista v *TP53*, medtem ko je ta gen nemutiran in deluje običajno pri tumorjih, ki jih povzročajo VR-HPV in izražajo virusna gena *E6* in *E7* (45–51).

V naši raziskavi sta imela dva bolnika s PCK-LP (2/7, pri enem bolniku HPV-6b in drugem HPV-16) dokazan enak (pod)tip HPV v tkivu LP in PCK. Iz strokovne literature vemo, da je pri manjšem deležu PCK-LP mogoče dokazati vgraditev genoma NR-HPV in s tem prepisovalno aktivno okužbo (35, 52–55). V nadaljevanju analize smo zato v tkivih PCK-LP obeh navedenih bolnikov z *in situ* hibridizacijo dokazali tudi mRNA *E6* in *E7* in tako v obeh primerih potrdili vgraditev HPV v genom gostiteljeve celice.

V svoji raziskavi smo v tkivu LP in PCK-LP vseh sedmih bolnikov s PCK-LP opravili sekvenciranje razpona genov, za katere je bilo dokazano, da so pri malignih tumorjih glave in vratu pogosto mutirani. Genotipizacija v tkivu PCK-LP je bila uspešna pri 4/7 bolnikov, pri tem je bila patogena različica *TP53* dokazana pri bolniku, ki je imel tudi vgrajeno obliko okužbe HPV-6b. To



nakazuje, da so kljub vgraditvi NR-HPV najverjetneje potrebni dodatni dejavniki za rakavo preobrazbo v LP.

Pri bolnici z dokazano vgrajeno okužbo HPV-16 mutacije genov v tkivu LP nismo dokazali, medtem ko genotipizacija v tkivu PCK-LP žal ni bila uspešna, kar je onemogočilo dodatne ugotovitve. Kljub temu lahko domnevamo, da je v primeru VR-HPV izražanje onkogenov *E6* in *E7* zadosten pogoj za rakavo preobrazbo celic, kar je bilo že dokazano v s HPV povzročeni tumorji glave in vratu (49, 50).

S sekvenciranjem gostiteljevih genov smo v tkivu PCK-LP dodatno dokazali patogeno različico *PIK3CA*, v tkivu LP drugega bolnika pa morebitni patogeni različici *AKT1* in *PIK3CA*. Zaradi slabe kakovosti tkivnih vzorcev je bila genotipizacija žal neuspešna v večini tkiv, kar je onemogočilo dodatne ugotovitve o vplivu mutacij v testiranih genih pri nastanku PCK-LP.

Pomanjkljivost naše analize bolnikov s PCK-LP je poleg retrospektivnega zaje-manja podatkov, zaradi katerega smo izpu-stili nekatere znane dejavnike tveganja, ki sodelujejo v karcinogenezi grla (uživanje alkohola in laringo-faringealni refluks), tudi majhno število analiziranih bolnikov, ki pa je po drugi strani primerljivo z dru-gimi raziskavami (6, 7, 13, 29, 31, 35).

VR-IPS v LP (21,5 %) in PCK-LP (4,3 %) sta se v skupini 163 bolnikov s povprečnim časom sledenja 11 let pojavljala redko, kljub temu pa smo lahko prepoznali tiste

bolnike, pri katerih je bilo tveganje za nastanek navedenih epitelijskih sprememb v LP višje. Višja starost ob diagnozi LP in odsotnost dokazljive HPV DNA v papilomih sta pomembna dejavnika tveganja za VR-IPS in PCK-LP. V primerjavi s HPV-pozitivnimi papilomi je bilo v HPV-negativnih papilomih relativno tveganje za nastanek VR-IPS dvakrat večje in za nastanek PCK-LP 15-krat večje. Pomembna ugotovitev naše raziskave je, da je VR-IPS v LP dejavnik tveganja za rakavo preobrazbo papilomov, saj do 22-krat poveča relativno tveganje za nastanek PCK-LP v primerjavi z NR-IPS. Tako smo pri bolniku s PCK-LP in dokazano okužbo VR-HPV ter pri tistem z okužbo NR-HPV v tkivu PCK-LP dokazali vgraditev HPV v gostiteljev genom. V nadaljevanju analiz smo pri bolniku z NR-HPV dokazali tudi patogeno različico *TP53*, iz česar bi lahko sklepali, da je v primeru NR-HPV za to, da pride do rakave preobrazbe tkiva, najverjetneje potreben dodaten dejavnik, kot je v tem primeru mutacija v tumor zavirajočem genu gostitelja. Povzamemo lahko, da se nakazujeta dve skupini bolnikov z rakavo preobrazbo v LP. Pokazalo se je namreč, da je HPV-negativna LP dejavnik tveganja za nastanek PCK-LP, hkrati pa smo tudi dokazali, da v redkih primerih rakava preobrazba lahko nastane tudi v HPV-pozitivnih papilomih, v katerih pride do vgraditve HPV DNA v gostiteljev genom in posledičnega izražanja virusnih onkogenov.



## LITERATURA

1. Lindeberg H, Oster S, Oxlund I, et al. Laryngeal papillomas: Classification and course. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1986; 11 (6): 423–9.
2. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: Current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 731–8.
3. Derkey CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006; 115 (1): 1–11.
4. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004; 324 (1): 17–27.
5. Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: Juvenile versus adult forms. *Laryngoscope.* 1994; 104 (5): 523–7.
6. Omland T, Lie KA, Akre H, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: HPV genotypes and risk of high-grade laryngeal neoplasia. *PLoS One.* 2014; 9 (6): e99114.
7. Karatayli-Ozgursoy S, Bishop JA, Hillel A, et al. Risk factors for dysplasia in recurrent respiratory papillomatosis in an adult and pediatric population. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016; 125 (3): 235–41.
8. Gale N, Poljak M, Kambic V, et al. Laryngeal papillomatosis: Molecular, histopathological, and clinical evaluation. *Virchows Arch.* 1994; 425 (3): 291–5.
9. Pim D, Banks L. Interaction of viral oncoproteins with cellular target molecules: Infection with high-risk vs low-risk human papillomaviruses. *APMIS.* 2010; 118 (6–7): 471–93.
10. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012; 45 (3): 671–94.
11. Torrente MC, Rodrigo JP, Haigentz M Jr, et al. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. *Head Neck.* 2011; 33 (4): 581–6.
12. Pinter B, Čeh F, Verdenik I, et al. Spolno vedenje slovenskih srednješolcev v letu 2004. *Zdrav Vestn.* 2006; 75: 615–9.
13. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: What is new in the 2017 WHO Blue Book for tumours of the hypopharynx, larynx, trachea and parapharyngeal space. *Head Neck Pathol.* 2017; 11 (1): 23–32.
14. Gale N, Blagus R, El-Mofty SK, et al. Evaluation of a new grading system for laryngeal squamous intraepithelial lesions – A proposed unified classification. *Histopathology.* 2014; 65 (4): 456–64.
15. Fujs Komloš K, Kocjan BJ, Košorok P, et al. Tumor-specific and gender-specific pre-vaccination distribution of human papillomavirus types 6 and 11 in anogenital warts and laryngeal papillomas: A study on 574 tissue specimens. *J Med Virol.* 2012; 84 (8): 1233–41.
16. Kocjan BJ, Hošnjak L, Poljak M. Detection of alpha human papillomaviruses in archival formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue specimens. *J Clin Virol.* 2016; 76 (Suppl 1): S88–97.
17. Hošnjak L, Kocjan BJ, Pirš B, et al. Characterization of two novel gammapapillomaviruses, HPV179 and HPV184, isolated from common warts of a renal-transplant recipient. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0119154.
18. Kocjan BJ, Seme K, Poljak M. Detection and differentiation of human papillomavirus genotypes HPV-6 and HPV-11 by FRET-based real-time PCR. *J Virol Methods.* 2008; 153 (2): 245–9.
19. de Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, et al. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol.* 1995; 76 (4): 1057–62.
20. Jacobs MV, Sniijders PJ, van den Brule AJ, et al. A general primer GP5+/GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J Clin Microbiol.* 1997; 35 (3): 791–5.
21. van den Brule AJC, Pol R, Franssen-Daalmeijer N, et al. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol.* 2002; 40 (3): 779–87.
22. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: Improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46 (D1): D1062–7.
23. Sanchez GI, Jaramillo R, Cuello G, et al. Human papillomavirus genotype detection in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in Colombia. *Head Neck.* 2013; 35 (2): 229–34.
24. Papaioannou VA, Lux A, Voigt-Zimmermann S, et al. Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis: Retrospective analysis of juvenile and adult cases. *HNO.* 2018; 66 (Suppl 1): 7–15.
25. Davids T, Muller S, Wise JC, et al. Laryngeal papillomatosis associated dysplasia in the adult population: An update on prevalence and HPV subtyping. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014; 123 (6): 402–8.

26. Hall JE, Chen K, Yoo MJ, et al. Natural progression of dysplasia in adult recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 144 (2): 252–6.
27. Ribeiro El Achkar VN, Duarte A, Carlos R, et al. Histopathological features of juvenile-onset laryngeal papillomatosis related to severity. *Head Neck.* 2019; 41 (5): 1412–7.
28. Jeong WJ, Park SW, Shin M, et al. Presence of HPV type 6 in dysplasia and carcinoma arising from recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck.* 2009; 31 (8): 1095–101.
29. Ilmarinen T, Hagström J, Haglund C, et al. Low expression of nuclear Toll-like receptor 4 in laryngeal papillomas transforming into squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 151 (5): 785–90.
30. Omland T, Akre H, Lie KA, et al. Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e113584.
31. Gale N, Gnepp DR, Poljak M, et al. Laryngeal squamous intraepithelial lesions: An updated review on etiology, classification, molecular changes, and treatment. *Adv Anat Pathol.* 2016; 23 (2): 84–91.
32. Zidar N, Cardesa A, Gillison M, et al. Verrucous squamous cell carcinoma. *Pathology and Genetics of Tumours of the Head and Neck WHO Classification of Tumours, 4th ed.* Lyon IARC; 2017. p. 84–5.
33. Blumin JH, Handler EB, Simpson CB, et al. Dysplasia in adults with recurrent respiratory papillomatosis: Incidence and risk factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009; 118 (7): 481–5.
34. Lee LA, Cheng AJ, Fang TJ, et al. High incidence of malignant transformation of laryngeal papilloma in Taiwan. *Laryngoscope.* 2008; 118 (1): 50–5.
35. Weiss D, Heinklele T, Rudack C. Reliable detection of human papillomavirus in recurrent laryngeal papillomatosis and associated carcinoma of archival tissue. *J Med Virol.* 2015; 87 (5): 860–70.
36. Sajjan JA, Kerschner JE, Merati AL, et al. Prevalence of dysplasia in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136 (1): 7–11.
37. Lindsay F, Bloom D, Pransky S, et al. Histologic review of cidofovir-treated recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008; 117 (2): 113–7.
38. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004; 83: 1–1438.
39. Rasmussen ER, Schnack DT, Schjellerup Jørvkov A, et al. Long-term follow-up and outcome in patients with recurrent respiratory laryngeal papillomatosis. *Dan Med J.* 2017; 64 (12).
40. Moore JE, Garcia A, Sanyal S, et al. Degrees of dysplasia based on viral typing in patients with cidofovir use and recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice.* 2013; 27 (6): 765–8.
41. Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, et al. Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine]. *J Med Virol.* 1998; 54 (3): 219–25.
42. Wemer RD, Lee JH, Hoffman HT, et al. Case of progressive dysplasia concomitant with intralesional cidofovir administration for recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005; 114 (11): 836–9.
43. Dikkers FG. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with microsurgery in combination with intralesional cidofovir—a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006; 263 (5): 440–3.
44. Tjon Pian Gi REA, Ilmarinen T, van den Heuvel ER, et al. Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: An international retrospective study on 635 RRP patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270 (5): 1679–87.
45. van Houten VM, Snijders PJ, van den Brekel MW, et al. Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 2001; 93 (2): 232–5.
46. Braakhuis BJ, Snijders PJF, Keune WJH, et al. Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96 (13): 998–1006.
47. Braakhuis BJM, Brakenhoff RH, Meijer CJLM, et al. Human papilloma virus in head and neck cancer: The need for a standardised assay to assess the full clinical importance. *Eur J Cancer.* 2009; 45 (17): 2935–9.
48. Halec G, Holzinger D, Schmitt M, et al. Biological evidence for a causal role of HPV16 in a small fraction of laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2013; 109 (1): 172–83.
49. Westra WH, Taube JM, Poeta ML, et al. Inverse relationship between human papillomavirus-16 infection and disruptive p53 gene mutations in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2008; 14 (2): 366–9.
50. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: Head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine.* 2012; 30 (Suppl 5): F34–54.
51. Manterola L, Aguirre P, Larrea E, et al. Mutational profiling can identify laryngeal dysplasia at risk of progression to invasive carcinoma. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 6613.

52. Reidy PM, Dedo HH, Rabah R, et al. Integration of human papillomavirus type 11 in recurrent respiratory papilloma-associated cancer. *Laryngoscope*. 2004; 114 (11): 1906–9.
53. Huebbers CU, Preuss SF, Kolligs J, et al. Integration of HPV6 and downregulation of AKR1C3 expression mark malignant transformation in a patient with juvenile-onset laryngeal papillomatosis. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e57207.
54. Garcia JA, Best SR, Rooper LM. HPV RNA in-situ hybridization as a diagnostic aid in papillary laryngeal lesions. *Laryngoscope*. 2020; 130 (4): 955–60.
55. Bedard MC, de Alarcon A, Kou YF, et al. HPV strain predicts severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis with implications for disease screening. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (11): 2556.



Robert Šifrer<sup>1</sup>

## Določanje kirurških robov pri raku glave in vratu z endoskopijo z ozkospektralno osvetlitvijo

### *The Definition of Surgical Margins in Head and Neck Cancer with Narrow-band Imaging*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kirurški robovi, endoskopija z ozkopasovno osvetlitvijo, zaledeneli rez, rak glave in vratu

IZHODIŠČA. Namen članka je vrednotenje koristi endoskopije z ozkopasovno osvetlitvijo pri določanju kirurških robov pri zdravljenju raka glave in vratu. METODE. Testna skupina je vključevala bolnike, pri katerih smo določili kirurške robove z endoskopijo z ozkopasovno osvetlitvijo, medtem ko je kontrolna skupina vključevala bolnike, pri katerih smo robove določili na standarden način. Vsem bolnikom smo odstranili tumor in površinske kirurške robove analizirali z zaledenelimi rezi. Skupini smo statistično primerjali glede na delež začetnih radikalnih resekcij in delež histološko negativnih kirurških robov. REZULTATI. Delež začetnih radikalnih resekcij v testni in kontrolni skupini sta bila 88,9 % in 70,9 % ( $p = 0,047$ ), deleža histološko negativnih kirurških robov pa 95,9 % in 88,4 % ( $p = 0,017$ ). RAZPRAVA. Endoskopija z ozkopasovno osvetlitvijo boljše razkrije mikroskopsko razširitev tumorja, kar bi lahko učinkovito uporabili za boljše načrtovanje površinskih robov in za doseganje višje stopnje začetnih radikalnih resekcij.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: surgical margins, narrow-band-imaging, frozen section, head-and-neck cancer

BACKGROUNDS. The aim of this study was to evaluate the diagnostic gain of Narrow-band imaging in the definition of surgical margins in the treatment of head-and-neck cancer. METHODS. The study group included patients subjected to the intraoperative definition of margins by Narrow-band-imaging whereas the control group included patients that had undergone the standard definition of margins. All patients underwent resection of the tumour and frozen section analysis of superficial margins. The rate of initial radical resection and the ratio of histologically negative margins for both groups were statistically compared. RESULTS. The rate of initial radical resection in the test and in the control group were 88.9% and 70.9% ( $p = 0.047$ ) and the ratio of histologically negative margins were 95.9% and 88.4% ( $p = 0.017$ ), respectively. DISCUSSION. Narrow-band imaging better reveals a microscopic extension of the tumour which could be used to better define superficial margins and to achieve a higher rate of initial radical resections.

<sup>1</sup> Doc. dr. Robert Šifrer, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Zaloška 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; robert.sifrer@kclj.si

## IZHODIŠČA

Kirurški rob (KR) je rezna ploskev v tkivu na tistem mestu, kjer kirurški inštrument, s katerim kirurg odstranjuje tumor, pride v stik z bolnikom (1). Pri tem nastaneta dve rezni ploskvi in obe lahko štejemo za KR. Prva rezna ploskev oziroma prvi KR nastane na strani tumorja, druga rezna ploskev oz. drugi KR pa na strani tkivne vrzeli. Kateri KR je za korenitost izreza pomembnejši, v literaturi še ni dorečeno – 76 % kirurgov priznava KR na strani vrzeli, 14 % na strani tumorja, 10 % pa obe možnosti (2). V tem prispevku za KR upoštevamo rezno ploskev na strani vrzeli.

KR je eden najpomembnejših prognoističnih dejavnikov pri kirurgiji raka glave in vratu (RGV), nanj s svojim delom med operacijo (OP) vpliva kirurg (3). Pozitivni KR je definiran s prisotnostjo karcinoma (*in situ*, invazivnega) v KR (4). Negativni KR je določen z razdaljo karcinoma od rezne ploskve oz. KR, ki mora biti vsaj 5 mm, obstajajo pa tudi druge dimenzije in načini za določanje negativnih KR (4, 5).

Način določanja negativnih KR z razdaljo 5 mm je možen le, če operater patologu v analizo pošlje celoten preparat. Drugi način preverjanja KR je odstranitev tankih trakov tkiva z roba vrzeli, ki jih patolog analizira z metodo zaledenelega reza. V tem primeru negativnega KR ne moremo določiti z razdaljo 5 mm, ampak velja, da je KR negativen in OP radikalna, če v teh traktih tkiva patolog ne najde rakastih celic (2). Na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani za ugotavljanje korenitosti OP uporabljamo slednji način.

Status KR nedvomno vpliva na prognozo, zato so pozitivni KR indikacija za adjuvantno konkomitantno radiokemoterapijo (6). Tveganje za lokalni recidiv pri pozitivnih KR znaša 70–100 % (7, 8), pri negativnih pa 15–25 % (7, 9). Doseg negativnih KR in s tem radikalne odstranitve tumorja je glavni cilj onkološke OP, pomem-

beno pa je tudi, da se tumor odstrani v enem kosu in ne v več. Z drugimi besedami, zaželeno je, da so KR negativni že v prvem poskusu resekcije, torej začetno negativni (ZN). Če so KR v prvem poskusu resekcije pozitivni in kirurg tkivo dodatno odstranjuje in naknadno doseže negativne KR, je vsaj na mikroskopskem nivoju incidiral skozi tumor in ga s tem odstranil v več kosih. Govorimo o začetno pozitivnih končno negativnih (ZPKN) KR. Za bolnike pomenijo ZPKN slabšo prognozo kot ZN KR (7).

Endoskopija z ozkospektralno osvetlitvijo (angl. *narrow-band imaging*, NBI) je endoskopska metoda, s katero sluznice osvetlimo z modrim in zelenim snopom svetlobe. S tem se izboljša prikaz površinskih žil, ki so že zgodaj v kancerogenezi značilno spremenjene – pri uporabi NBI žilne spremembe lažje in prej prepoznamo v primerjavi z običajno endoskopijo (z belo svetlobo). Tako lahko onkološko sumljive spremembe ugotovimo veliko prej in njihove dimenzije določimo veliko natančneje kot bi jih z belo svetlobo. V tem oziru je NBI dobro ustaljena metoda pri odkrivanju zgodnjih malignih in premalignih lezij (10).

Cilj raziskave je preveriti, ali lahko z NBI bolje definiramo mesto ekscizije RGV na sluznici in tako dosežemo več radikalnih resekcij in več negativnih kirurških robov v prvem poskusu resekcije tumorja.

## METODE

V raziskavo smo vključili 100 bolnikov z RGV, z lokalizacijo tumorja, omejeno na ustno votlino, ustno žrelo, spodnje žrelo in grlo. Po zaključeni diagnostični in konzilijarni obravnavi je bolnike operiral isti operater. V kontrolni skupini, ki je vključevala 55 bolnikov, smo po opravljenem kirurškem pristopu tumor opredelili z običajnim pregledom pod belo svetlobo. Mesto ekscizije na sluznici smo določili tako, da smo upoštevali 15 mm širok rob od klinično vidnega in tipnega tumorja. V testne skupini, ki je zajemala 45 bolnikov, smo mesto eksci-

zije na sluznici ravno tako določili 15 mm vstran od kliničnega roba tumorja. Razlika od kontrolne skupine je bila v tem, da smo pri testni skupini klinični rob tumorja določili z NBI.

Po eksciziji tumorja smo pri obeh skupinah po obodu vrzeli ekscidirali tanke trakove tkiva, jih orientirali in poslali na histopatološko analizo zaledenelega reza. Seveda so bili vsi odvzeti trakovi tkiva (ne glede na skupino, ki ji je bolnik pripadal) klinično negativni. Če so bili tudi histološko negativni, so bili resnično negativni (RN), če pa so bili histološko pozitivni, smo govorili o lažno negativnih robovih (LN).

Torej, če je rezultat patohistologa govoril samo za ZN KR, smo z OP zaključili in jo označili kot radikalno v prvem poskusu –  $R_0$ . V primeru, da je bil kateri koli KR na zaledenem rezu pozitiven, smo dodatno ekscidirali onkraj pozitivnih KR, ponovno pošiljali robove na patohistološko analizo, dokler nismo dosegli negativnih robov. V teh primerih je šlo za ZPKN KR, OP pa smo označili kot neradikalno v prvem poskusu –  $R_+$ .

Testno in kontrolno skupino bolnikov smo medsebojno primerjali glede deleža  $R_0$  in števila ZP in ZPKN KR. Uporabili smo statistične teste; test  $\chi^2$ , t-test in Mann-Whitneyjev U-test.

## REZULTATI

V raziskavo smo vključili 100 bolnikov. V testni skupini je bilo 36 moških (80 %) in 9 žensk (20 %), povprečna starost bolnikov je bila 61,9 leta (razpon (Ra) = 38–83 let). V kontrolni skupini je bilo 46 moških

(83,6 %) in 9 žensk (16,4%), povprečna starost bolnikov je znašala 61,2 leta (Ra = 42–82 let). Glede lokalizacije primarnega tumorja je imelo 33 bolnikov rak ustne votline, 27 rak ustnega žrela, 22 rak grla in 18 rak spodnjega dela žrela. Histološko je šlo pri večini za invazivni ploščatocelični rak, pri 7 bolnikih je šlo za karcinom *in situ*. V zgoraj navedenih parametrih razlik med skupinama ni bilo.

Razlike so se pojavile v razsežnosti raka, saj je bilo v testni skupini več bolnikov z višjimi stadiji. Stadija  $T_3$  in  $T_4$  sta se v testni skupini pojavila pri 48,9 % (22/45), v kontrolni pa v 21,9 % (12/55). Podobno sta se stadija  $N_2$  in  $N_3$  v testni skupini pojavila v 48,9 % (22/45) in v kontrolni v 25,5 % (14/55). Razlike so bile tako pri stadiju T ( $p = 0,039$ ) kot pri stadiju N ( $p = 0,024$ ) statistično značilne.

Delež radikalnih resekcij v prvem poskusu je znašal v testni skupini 88,9 % (40/45), v kontrolni pa 70,9 % (39/55). Razlika je bila statistično značilna ( $p = 0,047$ ). Delež ZN KR je bil v testni skupini 95,9 % (186/194), v kontrolni skupini pa 88,4 % (183/207). Razlike so bile tudi v tem oziru statistično značilne ( $p = 0,032$ ). Rezultati so prikazani v tabelah 1 in 2.

## RAZPRAVA

V raziskavi se je izkazalo, da smo pri bolnikih, pri katerih smo tumor in njegovo okolico opredelili in položaje ekscizije določili z NBI, dosegli višji delež začetno negativnih resekcij ( $R_0$ ) kot v skupini bolnikov, ki smo jih obravnavali na tradicionalni način. Dodatno smo s pomočjo NBI dosegli višji

**Tabela 1.** Delež radikalnih resekcij tumorja v prvem poskusu ( $R_0$ ) in v nadaljnjih poskusih ( $R_+$ ) v testni in kontrolni skupini.

Začetna resekcija	Vsi bolniki	Testna skupina	Kontrolna skupina	p
$R_0$	79 (79 %)	40 (88,9 %)	39 (70,9 %)	0,047 <sup>a</sup>
$R_+$	21 (21 %)	5 (11,1 %)	16 (29,1 %)	

<sup>a</sup>test  $\chi^2$

**Tabela 2.** Kirurški robovi (KR) v testni in kontrolni skupini, ZPKN – začetno pozitivni končno negativni kirurški robovi, ZN – začetno negativni kirurški robovi, N – skupno število, M – srednja vrednost, Mdn – mediana, Ra – razpon.

Kirurški robovi	Vsi bolniki	Testna skupina	Kontrolna skupina	p
ZPKN (lažno negativni)				0,032 <sup>a</sup>
N	32 (8 %)	8 (4,1 %)	24 (11,6 %)	
M	0,32	0,18	0,44	
Mdn	0	0	0	
Ra	0-3	0-3	0-3	
ZN (resnično negativni)				0,017 <sup>b</sup>
N	369 (92 %)	186 (95,9 %)	183 (88,4 %)	
M	3,69	4,13	3,33	
Mdn	3	4	3	
Ra	1-9	1-9	1-9	

<sup>a</sup> Mann-Whitneyjev U-test, <sup>b</sup> t-test.

delež ZN KR. To lahko pojasnimo s tem, da smo v testni skupini zaradi NBI robove tumorja prikazali natančneje in posledično izrezali pri bolnikih nekaj mm tkiva več kot v kontrolni skupini.

Prednost raziskave je v tem, da je vse bolnike operiral isti operater. S tem smo se izognili razlikam v kirurški tehniki med morebitnimi različnimi operaterji, kar bi lahko vodilo v pristranskost. Naši rezultati (več radikalnih resekcij v prvem poskusu in večje število ZN KR pri določanju položaja KR z NBI) dokazujejo, da NBI omogoča boljše opredelitev razširitve tumorja po sluznici. Na ta način se tumor lahko natančneje operira in posledično se večkrat izognemo mikroskopskemu vrezu skozi tumor. Vendar pa to ne pomeni, da NBI želi nadomestiti histološko analizo, ampak je le dopolnilno orodje, s katerim lahko dosežemo več ugodnejših histoloških izvidov med OP, torej več radikalnih resekcij tumorja v prvem poskusu resekcije.

Obstaja majhno število raziskav, ki so opredeljevale korist določanja KR z NBI pri odprtih operacijah RGV.

Tirelli in sodelavci so pri 16 bolnikih z rakom ustne votline in srednjega žrela

načrtovali položaj ekscizije 15 mm onstran vidnega in tipnega roba tumorja. Po pregledu tumorja in okolice z NBI je glede na ugotovitve sumljivih žilnih vzorcev položaj ekscizije ustrezno prilagodil. To je pomenilo, da je KR postavil dlje od centra tumorja. Razdalja med starim in novim robom je znašala  $11 \pm 3$  mm. Histološka analiza območja med robovi je pokazala visokorizično epitelijsko spremembo/displazijo v 37,5 % in rak v 62,5 % (11). Kot naša tudi Tirellijeva raziskava potrjuje uporabnost NBI pri določanju položaja KR. Posebna teža slednje je, da je histološko opredelil z NBI dokazano »sporno« sluznico.

V kasnejši raziskavi so Tirelli in sodelavci primerjali delež radikalnih resekcij karcinoma ustne votline in orofarinksa glede na določitev položaja ekscizije z NBI ali na običajen način. V skupini, kjer je načrtoval položaj ekscizije z NBI, je dosegel 73,1 % R<sub>0</sub>, v kontrolni skupini pa 56,8 % (12).

Nekoliko drugačni so rezultati Baja in sodelavcev. Baj je določal KR z NBI in makroskopsko, pri čemer je ugotovil, da so bili NBI-robovi postavljeni v 50 % primerih dlje od tumorja, v 50 % pa bližje tumorju. Tudi delež R<sub>0</sub>-resekcij je bil pri obeh



načinih določitve robov podoben. Zaključili so, da so najboljši rezultati pri tistih bolnikih, kjer se KR določi na oba načina hkrati (13).

Farah in sodelavci so pri 18 bolnikih z rakom ustne votline načrtovali KR na običajen način in nato z NBI. Nato so iz tumorja genetsko analizirali 3 vzorce – iz sredine tumorja, iz roba, določenega na običajni način, in iz roba, določenega z NBI. Ob genetski primerjavi so ugotovili, da na molekularnem nivoju obstaja več razlik med sredino tumorja in NBI-robom kot med sredino tumorja in običajnim robom (14).

Iz naše raziskave in nekaterih ostalih lahko vidimo, da obstaja svetla prihodnost pri načrtovanju KR z naprednimi oblikami endoskopije, kot je NBI (15, 16). Za širšo uporabo v kliniki bo treba opraviti še več raziskav na večjem številu bolnikov.

Slabosti opredeljevanja KR z NBI so podaljšan čas operacije zaradi priprave endoskopov in kamere ter ohranitve ste-

rilnosti kirurškega polja. Podoben problem je kri na operacijskem polju, ki močno zmanjšuje uporabnost NBI. Kri je treba med oceno stalno brisati, kjer je potrebno nujno dobro sodelovanje asistence. Oba problema se da rešiti oziroma omiliti z dobro usklajenostjo kirurško ekipe. NBI-tehnologija ni namenjena oceni tkiv pod sluznicami, zato se globokih robov z NBI ne da oceniti.

Kljub temu da v literaturi nekatera vprašanja o KR ostajajo nepojasnjena, lahko, sodeč po naših rezultatih, zaključimo, da NBI predstavlja diagnostično možnost, ki omogoča boljšo oceno površinskih KR pri operacijah RGV in posledično vodi v več radikalnih resekcij raka v prvem poskusu resekcije. Tako lahko ob uporabi NBI in upoštevanju položaja NBI-pozitivnih mikrovaskularnih vzorcev tumor odstranimo, tako da so rezultati histološkega preverjanja KR z zaledenelim rezom za bolnike ugodnejši.

**LITERATURA**

1. Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, et al. Surgical margins in head and neck cancer: A contemporary review. *Head Neck*. 2013; 35 (9): 1362 –70.
2. Meier JD, Oliver DA, Varvares MA. Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. *Head Neck*. 2005; 27 (11): 952 –8.
3. Dillon JK, Brown CB, McDonald TM, et al. How does the close surgical margin impact recurrence and survival when treating oral squamous cell carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 73 (6): 1182 –8.
4. NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers [internet]. Plymouth: National Comprehensive Cancer Network; c2022 [citirano 2016, May 6]. Dosegljivo na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
5. Helliwell T, Woolgar JA. Standards and minimum datasets for reporting cancers. Minimum dataset for head and neck histopathology reports. London: The Royal College of Pathologists; 1998.
6. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005; 27 (10): 843–50.
7. Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, et al. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg*. 1986; 152 (4): 354 –60.
8. Jones AS, Hanafi ZB, Nadapalan V, et al. Do positive resection margins after ablative surgery for head and neck cancer adversely affect prognosis? A study of 352 patients with recurrent carcinoma following radiotherapy treated by salvage surgery. *Br J Cancer*. 1996; 74 (1): 128 –32.
9. Bradley PJ, MacLennan K, Brakenhoff RH, et al. Status of primary surgical margins in squamous head and neck cancer: Prognostic implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 15: 74 –81.
10. Piazza C, Cocco D, Del Bon F, et al. Narrow band imaging and high definition television in the endoscopic evaluation of upper aero-digestive tract cancer. *ACTA Otorhinolaryngol Ital*. 2011; 31: 70 –5.
11. Tirelli G, Piovesana M, Gatto A, et al. Narrow band imaging in the intra-operative definition of resection margins in oral cavity and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2015; 51 (10): 908 –13.
12. Tirelli G, Piovesana M, Gatto A, et al. Is NBI-guided resection a breakthrough for achieving adequate resection margins in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016; 125 (7): 596 –601.
13. Baj A, Fusco N, Bolzoni A, et al. A novel integrated platform for the identification of surgical margins in oral squamous cell carcinoma: Results from a prospective single-institution series. *BMC Cancer*. 2019; 19 (1): 467.
14. Farah CS, Dalley AJ, Nguyen P, et al. Improved surgical margin definition by narrow band imaging for resection of oral squamous cell carcinoma: A prospective gene expression profiling study. *Head Neck*. 2016; 38 (6): 832–9.
15. Šifrer R, Urbančič J, Strojani P, et al. The assessment of mucosal surgical margins in head and neck cancer surgery with narrow band imaging. *Laryngoscope*. 2017; 127 (7): 1577–82.
16. Šifrer R. Ocena kirurških sluzničnih robov pri operacijah raka glave in vratu z endoskopijo z ozkopasovno osvetlitvijo [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2017. p. 100.

Vid Maunaga<sup>1</sup>, Peter Pukl<sup>2</sup>, Aljoša Kuzmanovski<sup>3</sup>, Aleš Grošelj<sup>4</sup>

## Podhranjen bolnik z rakom glave in vratu v času COVID-19

*A Malnourished Patient with Head and Neck Cancer During COVID-19*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak glave in vratu, prehranska ogroženost, bioelektrična impedančna analiza, fazni kot, indeks puste telesne mase, koronavirusna bolezen 2019

IZHODIŠČA. Bolniki z rakom glave in vratu so prehransko ogroženi, pogosto so tudi podhranjeni. Podhranjenost je povezana s slabšim izidom zdravljenja in zapleti. Na prehransko ogroženost in podhranjenost pri bolnikih z rakom glave in vratu vpliva več dejavnikov. Pride namreč do neravnovesja presnove v prid katabolizmu. Tumor deluje lokalno in sistemsko. Lokalno otežuje vnos hrane, sistemsko pa povzroča vnetni odziv telesa in sam proizvaja katabolne presnovne posrednike. Slab prehranski status bolnika poslabša tudi onkološko zdravljenje. Pri skrajni obliki podhranjenosti pri njih govorimo o kaheksiji pri bolnikih z rakom. Ocena prehranske ogroženosti je sestavljena iz prehranskega presejanja in iz ocene prehranskega statusa. Z oceno prehranskega statusa pa prehransko ogroženost natančneje opredelimo. METODE. Na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani smo izvajali raziskavo o oceni prehranske ogroženosti bolnikov z rakom glave in vratu. Uporabili smo vprašalnik za oceno prehranske ogroženosti (Nutritional Risk Screening, NRS2002) in oceno telesne sestave z bioelektrično impedančno analizo. REZULTATI. Rezultate raziskave bomo predstavili na kongresu. RAZPRAVA. Po naših izkušnjah je bila ocena prehranske ogroženosti pri bolnikih z rakom glave in vratu med epidemijo koronavirusne bolezni 2019 močno otežena. Najbolj oteženo je bilo spremljanje dinamike prehranskega statusa in prehranske ogroženosti bolnikov.

### ABSTRACT

KEY WORDS: head and neck cancer, nutritional risk, bioelectric impedance analysis, phase angle, fat-free mass index, coronavirus disease 2019

BACKGROUND. Patients with head and neck cancer are at a nutritional risk and are often malnourished. Malnutrition is associated with a worse outcome of treatment and more complications. The causes of nutritional risk and malnutrition in head and neck cancer

<sup>1</sup> Vid Maunaga, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Peter Pukl, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; peter.pukl@kclj.si

<sup>3</sup> Aljoša Kuzmanovski, mag. inž. prehrane, Služba za bolniško prehrano in dietoterapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Doc. Dr. Aleš Grošelj, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

patients are multifactorial. Metabolic derangements lead to a catabolic state. A tumor has local and systemic effects on the nutritional status. Locally, a tumor causes decreased nutritional intake. Systemically, it causes an inflammatory response. The tumor also secretes catabolic intermediates by itself. A poor nutritional status decreases the effectiveness of oncologic treatment. The extreme form of malnutrition in patients with cancer is cancer cachexia. Nutritional risk assessment includes nutritional screening and nutritional status assessment. The role of nutritional screening is to identify patients who are nutritionally at risk. The role of nutritional status assessment is to further determine the nutritional risk of the patient. **METHODS.** At the Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery of the University Medical Centre Ljubljana, a study of the nutritional risk assessment of patients with head and neck cancer was conducted. **RESULTS.** The results will be presented at the congress. **DISCUSSION.** In order to determine the nutritional risk of the patient, the nutritional risk screening (NRS2002) questionnaire and the bioelectric impedance measurement were used. In our experience, nutritional risk assessment in patients with head and neck cancer was increasingly more difficult during the coronavirus disease 2019 pandemic. The most deficient part of the nutritional assessment was observing the dynamic of patient nutritional risk.

## IZHODIŠČA

Vsi bolniki z rakom imajo povečano tveganje za prehransko ogroženost. Po nekaterih ocenah kar 10–20 % onkoloških bolnikov ne umre neposredno zaradi raka-ve bolezni, temveč zaradi podhranjenosti. Še posebej so ogroženi bolniki z rakom glave in vratu (1). Med njimi je podhranjenost prisotna kar v 35–50 % primerov. Prehranska ogroženost je najbolj izrazita pri bolnikih z rakom orofarinksa in hipofarinksa. Med bolniki z rakom grla pa so najbolj ogroženi bolniki z rakom supraglotisa (2).

Podhranjenost pri bolnikih z rakom glave in vratu napoveduje slabši izid zdravljenja in znižuje kakovost življenja (2, 3). Vodi lahko v številne zaplete. Oslabi delovanje imunskega sistema in s tem poveča dovzetnost za okužbe, okrni srčno in dihalno funkcijo. Pri bolnikih, zdravljenih operativno, lahko povzroči upočasnjeno celjenje ran in poveča število pooperativnih zapletov. Prav tako zniža učinkovitost radioterapevtskega in kemoterapevtskega zdravljenja (4). Epidemija koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) je po naših izkušnjah močno otežila oceno

prehranske ogroženosti bolnikov z rakom glave in vratu.

## Nastanek prehranske ogroženosti

Vzrokov za nastanek podhranjenosti pri bolniku z rakom glave in vratu je veliko (5, 6). Bolniki imajo pogosto nezdrave prehranjevalne navade, kadijo in uživajo alkohol (3). Rak glave in vratu lahko na bolnikovo prehranjevanje vpliva lokalno. Zaradi svoje lokacije in okvare delovanja organov, vpletenih v požiranje, lahko povzroča disfagijo, odinofagijo, trizmus in vdihovanje želodčne vsebine (3, 4).

Tumor ima tudi sistemske učinke na telo in presnovo (2, 5). Povzroča sistemski vnetni odziv. Ravnovesje anabolnih in katabolnih metabolnih procesov se zaradi tvorbe vnetnih citokinov, kot so interleukin (IL) 1, IL-6 in tumor nekrotizirajoči dejavnik  $\alpha$ , prevesi v smer katabolizma. Neravnovesje presnove poglobljajo tudi katabolni presnovni posredniki, ki jih proizvaja tumor (1, 5, 7).

Vpliv na bolnikovo prehransko stanje ima tudi onkološko zdravljenje (1). Pri bolnikih, ki so zdravljeni kirurško, lahko pride

do zmanjšane vnosa hrane zaradi spremenjene anatomije in slabšega delovanja zgornjih dihal in prebavil (3, 4). Na bolnikov prehranski status lahko še dodatno negativno vplivata tako radioterapevtsko kot kemoterapevtsko zdravljenje (1).

### Ocena prehranske ogroženosti

Oceno prehranske ogroženosti določata prehransko presejanje in ocena prehranskega statusa. S prehranskim presejanjem želimo ugotoviti, kateri bolniki so prehransko ogroženi oz. pričakujemo, da bodo to postali (5). Za prehransko presejanje uporabljamo vprašalnike, ki so bili potrjeni v kliničnih raziskavah. Vprašalnik Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) se uporablja za ugotavljanje prehranske ogroženosti pri odraslih v izvenbolnišničnem okolju, pri hospitaliziranih bolnikih pa uporabljamo vprašalnik Nutritional Risk Screening (NRS2002) (8).

Z oceno prehranskega statusa želimo natančneje opredeliti prehransko tveganje. Za to uporabljamo anamnestične podatke, klinični pregled bolnika, laboratorijske preiskave in oceno telesne sestave (5).

Telesno sestavo lahko ocenimo z več različnimi metodami. Nekatere izmed njih so antropometrične metode, rentgensko slikanje (angl. *dual-energy x-ray absorptiometry*, DXA) in bioelektrična impedančna analiza (6). Slednja pri pretoku izmeničnega električnega toka skozi telo izmeri padec napetosti (9). Ta je odvisen od upora, ki ga tkivo predstavlja za električni tok. Večji, kot je upor, večji bo padec napetosti. Upor se razlikuje med različnimi tkivi. Tista tkiva, ki vsebujejo več vode in elektrolitov, bolje prevajajo električni tok in predstavljajo nižji upor od tkiv, ki jih vsebujejo manj. Padec napetosti pri električnem toku skozi njih je zato manjši.

Maščoba vsebuje manj vode in elektrolitov od mišičnine in kosti, zato predstavlja večji upor za električni tok, padec napetosti pa je večji kot pri mišičnini in

kosteh. Zaradi različnih upornosti različnih tkiv lahko iz padca napetosti sklepamo o telesni sestavi (10).

Z analizo dobimo podatke o pusti telesni masi (angl. *fat free mass*, FFM), celotni količini vode v bolnikovem telesu (angl. *total body water*), razmerju znotraj- in zunajcelične tekočine (angl. *intracellular and extracellular body fluid*), izračunamo pa lahko indeks puste telesne mase (angl. *fat free mass index*, FFMI) in fazni kot (angl. *phase angle*) (5).

Fazni kot je klinično najpogosteje uporabljeni parameter bioelektrične impedančne analize.

Izračunamo ga iz dveh z bioelektrično impedančno analizo merljivih količin, upora in reaktance, njegove normalne vrednosti pa so 5–7° (11, 12).

Višji fazni kot služi kot pokazatelj zdravja celic in pokaže integriteto celičnih membran (5, 12). Neposredno je povezan z mišično močjo. Znižan fazni kot je povezan s slabšo prognozo in znižano kakovostjo življenja (2).

FFMI izračunamo iz vrednosti FFM, ki jo dobimo z bioelektrično impedančno analizo, z enačbo 1 (13).

$$FFMI = \frac{FFM}{višina^2} \quad (1)$$

Indeks telesne mase (ITM) in odstotek izgube telesne mase ne moreta razlikovati med izgubo telesne mase na račun mase maščobe in izgubo na račun mišične mase (14). Čeprav so raziskave pokazale, da imajo bolniki z znižanim ITM slabšo prognozo kot bolniki z normalnim oz. povišanim indeksom telesne mase, pa ima vse več bolnikov s pomembno izgubo mišične mase normalen ali povišan ITM (15). Nizek FFMI je slab napovedni dejavnik pri bolnikih z rakom z normalnim ali povišanim ITM (15). Slab prognostični dejavnik je tudi pri bolnikih z lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu (14).

## METODE

Na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani smo izvajali raziskavo o oceni prehranske ogroženosti bolnikov z rakom glave in vratu.

V raziskavo smo vključili bolnike z novoodkritimi karcinomi ustne votline, orofarinksa, hipofarinksa, epifarinksa, grla, obušesne slinavke in zasevki na vratu neznanega izvora (lat. *metastasis colli origo ignota*).

Iz raziskave smo izključili bolnike, ki so bili v preteklosti že kirurško ali nekirurško zdravljeni zaradi raka glave in vratu.

Prehranski status smo ocenjevali s pomočjo vprašalnika NRS2002 in bioelektrično impedančno analizo, ki smo jo opravljali s tehtnico TANITA™. Največ pozornosti pri oceni prehranskega statusa smo namenili faznemu kotu in FFMI.

Prehransko ogroženost smo prvič določili na začetku bolnikove obravnave na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni kirurško, smo želeli oceno ogroženosti ponoviti še dvakrat; dva tedna in en mesec po operativnem posegu. Prehransko ogroženost pri bolnikih, ki niso bili zdravljeni kirurško, smo ocenili samo na začetku obravnave. V oceni prehranske ogroženosti smo se osredotočili na bolnikove vrednosti NRS2002, fazni kot, FFM in FFMI. Metode dela in statistični testi bodo podrobneje predstavljeni na kongresu.

## REZULTATI

Rezultate raziskave bomo predstavili na kongresu.

## RAZPRAVA

Oceno prehranske ogroženosti in prehranskega statusa je močno otežila epidemija COVID-19. Del ocene, ki je bil najbolj okrnjen, je bilo spremljanje dinamike prehranskega statusa in ogroženosti med zdravljenjem in po zdravljenju. Epidemija

COVID-19 je predstavljala predvsem logističen izziv, zaradi katerega je bilo težko zagotoviti kontinuiteto ocene prehranskega statusa in ogroženosti. Zmanjšanje ambulantne dejavnosti med epidemijo je otežilo oceno prehranske ogroženosti dva tedna ali en mesec po operativnem posegu, saj smo te ocene, če bolnik takrat ni bil več hospitaliziran, izvajali ambulantno.

Kontinuiteto ocenjevanja je bilo težko zagotoviti tudi pri bolnikih, ki so med zdravljenjem na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo zboleli s COVID-19. Ti so svoje zdravljenje nadaljevali na oddelkih za COVID-19, kjer prehranskega statusa nismo mogli oceniti. Poleg tega so bolniki z rakom glave in vratu zaradi rakave bolezni in onkološkega zdravljenja bolj ogroženi za težji potek COVID-19. Z oceno prehranskega tveganja bi jih tako lahko dodatno izpostavili COVID-19. Zaradi tega smo se velikokrat lahko zanašali le na oceno prehranskega statusa in prehranske ogroženosti pred začetkom ali pa na začetku obravnave.

Bolniki z rakom glave in vratu so še posebej prehransko ogroženi, zato jih je treba vključiti v prehransko obravnavo. Za oceno prehranskega stanja in ogroženosti je posebej pomembna ocena telesne sestave, pomembna sta predvsem FFMI in fazni kot. Z oceno FFMI lahko ločimo med izgubo FFM in izgubo telesne mase na račun maščobe. Fazni kot je pokazatelj zdravja celic. Nizek fazni kot je povezan s slabšo prognozo in z nižjo kakovostjo življenja.

Po naših izkušnjah je bila ocena prehranske ogroženosti bolnikov z rakom glave in vratu na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v času epidemije COVID-19 izrazito otežena. V prihodnosti, ko bodo razmere to omogočale, bi bilo smiselno kontinuirano spremljanje dinamike prehranskega statusa in prehranske ogroženosti bolnikov, ki bi zajemalo tudi bolnike med ambulantnim spremljanjem po zaključku zdravljenja.

## LITERATURA

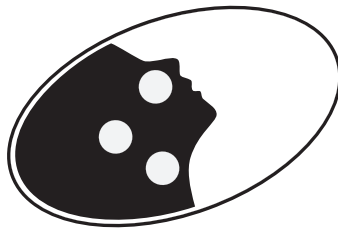
1. Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36 (5): 1187–96.
2. Bertrand PC, Piquet MA, Bordier I, et al. Preoperative nutritional support at home in head and neck cancer patients: From nutritional benefits to the prevention of the alcohol withdrawal syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002; 5 (4): 435–40.
3. Müller-Richter U, Betz C, Hartmann S, et al. Nutrition management for head and neck cancer patients improves clinical outcome and survival. *Nutr Res.* 2017; 48: 1–8.
4. Gorenc M, Kozjek NR, Strojan P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015; 20 (4): 249–58.
5. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24 (5): 310–4.
6. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, et al. Critical weight loss in head and neck cancer—Prevalence and risk factors at diagnosis: an explorative study. *Supportive Care Cancer.* 2007; 15 (9): 1045–50.
7. Couch ME, Dittus K, Toth MJ, et al. Cancer cachexia update in head and neck cancer: Pathophysiology and treatment. *Head Neck.* 2015; 37 (7): 1057–72.
8. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. Educational and clinical practice committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003; 22 (4): 415–21.
9. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, et al. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996; 50 (6): 2103–8.
10. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J.* 2008; 7: 26.
11. Di Vincenzo O, Marra M, Di Gregorio A, et al. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: a systematic review. *Clin Nutr.* 2021; 40 (5): 3052–61.
12. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012; 31 (6): 854–61.
13. Kouri EM, Pope HG, Katz DL, et al. Fat-free mass index in users and nonusers of anabolic-androgenic steroids. *Clin J Sport Med.* 1995; 5 (4): 223–8.
14. Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, et al. Bioelectrical impedance analysis for the assessment of sarcopenia in patients with cancer: A systematic review. *Oncologist.* 2020; 25 (2): 170–82.
15. Zhang X, Zhang Q, Feng LJ, et al. The application of fat-free mass index for survival prediction in cancer patients with normal and high body mass index. *Front Nutr.* 2021; 8: 714051.





**PREGLEDNI ČLANKI**  
**REVIEW ARTICLES**

**OTOLOGIJA**  
**OTOLOGY AND AUDIOLOGY**





Nina Božanić Urbančič<sup>1</sup>, Lea Zupan<sup>2</sup>, Saba Battelino<sup>3</sup>

## Izzivi presejalnega testiranja sluha pri otrocih v okviru sistematskih pregledov v Sloveniji

### *The Challenge of Hearing Screening in Children During Preventive Examinations in Slovenia*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: naglušnost, gluhost, presejalno testiranje, ekološki zvoki

Nerehabilitirana naglušnost in gluhost v otroštvu povečujeta tveganje za moten govorni in jezikovni razvoj ter povzročata učne težave in nizko družbeno sposobnost sporazumevanja. Zaradi teh posledic so se že v začetku tega stoletja v mnogih državah sveta in tudi v Sloveniji začeli izvajati programi univerzalnega presejalnega testiranja novorojenčkov na naglušnost. Na žalost univerzalno presejalno testiranje na naglušnost pri otrocih ne odkrije napredujoče izgube sluha, zapoznelega pojava naglušnosti in pridobljene izgube sluha. Zato Svetovna zdravstvena organizacija in Evropska zveza avdioloških društev priporočata programe za presejalna testiranja sluha pred vstopom v šolo ali ob njem. V resnici se ta testiranja le redko izvajajo. Večinoma se uporablja prazna tonska avdiometrija, ki je zanesljiva le v strogih testnih okoliščinah. Možna rešitev za presejalno testiranje predšolskih otrok na naglušnost je samotestiranje sluha v hrupu na tabličnem računalniku z ekološkimi zvoki. Na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in v Splošni bolnišnici Celje že nekaj let sodelujemo z raziskovalno skupino Oddelka za nevroznanost Katoliške Univerze Leuven, zato da bi razvili in uvedli presejalno testiranje predšolskih otrok v slovensko okolje.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: hearing loss, deafness, screening, ecological sounds

In childhood, unrehabilitated hearing loss and deafness increase the risk for speech, language, and learning impairment, and low social communicability. Due to these consequences, universal newborn hearing screening programs were implemented at the beginning of this century in many countries across the world and also in Slovenia. Unfortunately, universal newborn hearing screening does not allow the identification of children with progressive

<sup>1</sup> Asist. Nina Božanić Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; nina.bozanic@kclj.si

<sup>2</sup> Lea Zupan, dr. med., Oddelek za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

hearing loss, late-onset hearing loss, and acquired hearing loss. Therefore school-age hearing screening programs are recommended by the World Health Organisation and European Federation of Audiology Societies. In reality, they are rarely implemented. Most of them use pure tone audiometry, which is reliable only under strict circumstances. The possible solution for the school-age hearing screening programs is a sound-in-noise self-test on a tablet with ecologically valid sounds. Clinic for otorhinolaryngology and cervicofacial surgery, University Medical Centre Ljubljana and General Hospital Celje have been cooperating with an experimental otorhinolaryngology research group at the Department of Neuroscience from the Catholic University Leuven, for several years, with the intent of developing and introducing preschool hearing screening into the Slovenian environment.

## UVOD

Dober sluh je pomemben dejavnik za jezikovni, socialni in intelektualni razvoj otroka. Naglušnost je najpogostejši čutni primanjkljaj, ki se pojavlja pri 1/1000 novorojenčkov v obliki hude stopnje naglušnosti oz. gluhosti (1). Prevalenca občutno naraste, ko se prištevajo blažje stopnje izgube sluha. Do polnoletnosti je na račun napredujočih, pridobljenih izgub sluha in izgub sluha s poznim začetkom naglušnost prisotna pri 17/1000 posameznikov (2).

Večina oblik zaznavnih naglušnosti, odkritih po obdobju novorojenčka, ima pozen začetek in prevalenco 0,7/1000 otrok v starosti treh do sedem let (3). Vzroki zanje so dedni dejavniki, predrojstvene in obrojstvene okužbe, med katerimi je najpogostejša okužba z virusom citomegalije. Pridobljena zaznavna naglušnost je lahko tudi posledica vpliva zdravil, strupenih za notranje uho, poškodbe in poporodne okužbe (4).

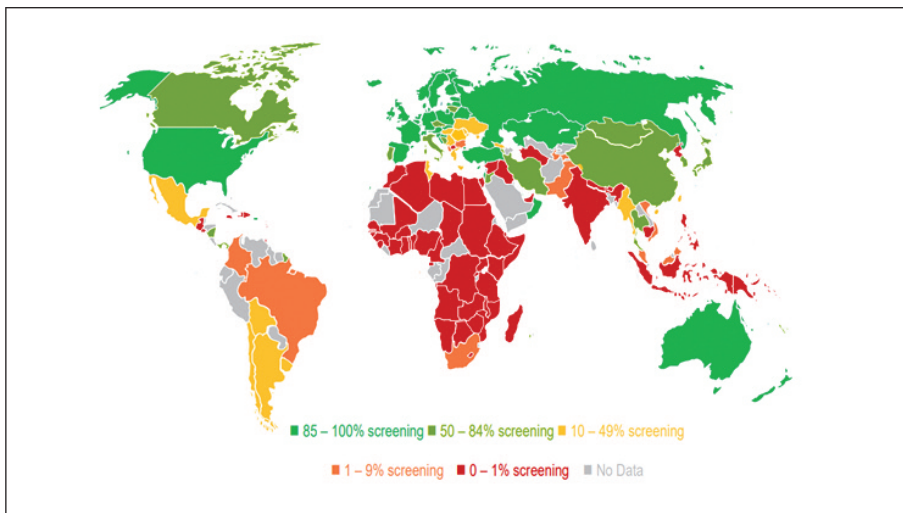
Nezdravljena in nerehabilitirana naglušnost lahko povzroči negativne posledice na razvoj govora in jezika, umski razvoj, akademske dosežke ter posledično zaposlitev in ekonomski položaj (5). Šoloobvezni otroci z blago izgubo sluha lahko normalno delujejo v svojem vsakdanu, a so kljub temu izpostavljeni precejšnjemu tveganju za akademske, socialne in vedenjske probleme (6). Številne raziskave poročajo o naglušnosti pri šoloobveznih otrocih kot o pomembnem

zdravstvenem problemu (7). Vsako leto se porabi skoraj en bilijon mednarodnih dolarjev zaradi nediagnosticirane izgube sluha (8).

## PRESEJALNO TESTIRANJE SLUHA PRI NOVOROJENČKIH

Zaradi hudih posledic, ki jih pri otrocih puščata ne(re)habilitirana naglušnost in gluhost, je bilo v začetku tega stoletja (2001) uvedeno univerzalno presejalno testiranje sluha pri novorojenčkih (UPTN) v ZDA, nekaj let pozneje pa tudi v Evropi in večini razvitih držav (2, 9). Tretjina novorojenčkov na svetu ni vključena v presejalno testiranje sluha. V tretjini vseh držav, ki so uvedle presejalno testiranje sluha pri novorojenčkih, je zajetih vsaj 85% otrok (5). V Sloveniji smo začeli uvajati UPTN leta 2005. Leta 2020 je bil v *Journal of Early Hearing Detection and Intervention* objavljen članek o izvajanju UPTN po svetu. Med zbranimi podatki so tudi slovenski. Uvrščeni smo med najuspešnejše države, ki izvajajo testiranje (slika 1) (10).

UPTN je zelo uspešen program. (11) Cilj presejalnega testiranja je čim prej odkriti otroke s prirojeno naglušnostjo, omogočiti zgodnjo slušno ojačitev ter s tem pozitivno vplivati na razvoj jezika in govora (6). Žal ima UPTN tudi nekatere pomanjkljivosti. Običajno se uporablja test prehodnih izzvanih otoakustičnih oddaj (angl. *transitory otoacoustic emissions*, TOAE), ki sloni na delovanju zunanjih dlačnic Cortijevega



**Slika 1.** Pokritost posameznih držav s programi univerzalnega presejalnega testiranja pri novorojenčkih (UPTN) (10).

organa notranjega ušesa (12). Kadar je naglušnost posledica okvare preostalih delov notranjega ušesa, slušnega živca, slušnih jeder ali slušne skorje, naglušnost ostane neprepoznana. Otroci z okvaro slušnega živca (nevropatijo) ali motnjo slušnega obdelovanja (angl. *auditory processing disorder*, APD) ostanejo na primer neprepoznani s presejalnim testiranjem sluha po porodu (13).

Slovenskim novorojenčkom, ki so iz različnih razlogov sprejeti v enoto intenzivne nege, namesto TOAE naredijo presejalno testiranje sluha s testiranjem akustičnih potencialov možganskega debla (angl. *auditory brainstem response*, ABR) (13).

Dedna naglušnost je lahko prisotna že od rojstva, sluh pa se lahko poslabša tudi po presejalnem testiranju v porodnišnici. Motnje slušnega obdelovanja so lahko posledica zaostankov v dozorevanju osrednjega živčevja in živčnih motenj. Običajno je, da se motnje pojavljajo po normalnem izvidu obrojstvenega presejalnega testiranja sluha, ki bi pa tudi pri pravočasnem testiranju s TOAE ostale neprepoznane (saj je funkcija polžka običajno ohranjena) (13).

## PRESEJALNO TESTIRANJE SLUHA PRI PREDŠOLSkih IN ŠOLSkih OTROCIH

Pri velikem številu otrok je v predšolskem in zgodnjem šolskem obdobju prisotna prevodna naglušnost, ki je posledica slabšega prezračevanja srednjih ušes prek evstahijske cevi. Prevodna naglušnost je lahko tudi prirojena. Take okvare sluha so večkrat zahrbtne in jih starši, vzgojitelji in učitelji ne prepoznajo (14).

Kot je navedeno v literaturi, je pravilno uvedeno presejalno testiranje sluha zelo učinkovito. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in Evropska zveza avdioloških društev (European federation of audiology societies, EFAS) močno priporočata presejalno testiranje sluha pri vseh otrocih pred vstopom v šolo (15, 16). Otroci bi morali biti testirani pred prvim vstopom v šolo ali ob njem in potem kadarkoli ob sumu na naglušnost (14). Zaradi slabega vpliva, ki ga lahko povzroči tudi začetna naglušnost na učne uspehe, bi si želeli s presejalnim testiranjem zgodaj odkriti otroke z izgubo sluha na ravni 15–20 dB in več (17).

Večina držav ne izvaja presejalnega testiranja sluha za predšolske otroke (18, 19). Tudi v državah, ki izvajajo presejalno testiranje sluha pri večjih otrocih, so načini testiranja, napotitvena merila in načini spremljanja naglušnih otrok različni (20).

Izbira načina presejalnega testiranja sluha ni preprosta. Pri novorojenčkih se pri presejalnem testiranju sluha uporabljajo TOAE. Način testiranja ni zahteven, testira pa funkcijo polžka (zunanjih dlačnic). Pozitivne lastnosti so možnost zaznave enostranskih okvar sluha in okvar začetne stopnje. Testiranje je objektivno in ni odvisno od sodelovanja testiranca. Negativne strani so neuporabnost tega načina testiranja pri izlivnih vnetjih srednjega ušesa, kadar ni tihe sobe in je otrok nemiren.

Najzanesljivejše testiranje je pražna tonska avdiometrija. Otroci, stari od štiri do šest let, so večinoma že sposobni sodelovati pri preiskavi. Prag sluha je treba oceniti na vsaj štirih govornih frekvencah na obeh ušesih. Pražna tonska avdiometrija omogoča ugotavljanje enostranske in obojestranske naglušnosti (21). Rezultati so zelo odvisni od zunanjega hrupa, kar zahteva izvedbo v strogo nadzorovanih okoliščinah (gluha soba) (22). Za oceno funkcije srednjega ušesa je predhodno treba opraviti še timpanometrijo. Meritve opravlja visoko izobražen kader. V Sloveniji so za to usposobljene diplomirane medicinske sestre s posebnimi znanji.

Igralna avdiometrija je vrsta pražne tonske avdiometrije, ki je prilagojena otrokom od tretjega do četrtega leta starosti. Igra (npr. dajanje obročka na palico ipd.) nadomešča pritiskanje gumba ali dvigovanje roke ob slišanjem zvoku. Namesto čistih tonov pri igralni avdiometriji uporabljamo prilagojene, ki lažje pritegnejo otrokovo pozornost (21). Izvedba igralne avdiometrije zahteva visoko izobražen kader (klinični logoped) in drago opremo (avdiometer) v prilagojeni tihi sobi.

Kot način presejalnega testiranja sluha se večkrat uporablja test sluha s šepetom.

Otrok ponavlja besede ali številke, izgovorjene s šepetajočim glasom v tihi sobi. Prednosti tega testa sta preprosta izvedba in nizka cena, slabi strani pa nezanesljivost in slaba občutljivost (23). Tovrstno testiranje se uporablja pri osnovnem in usmeritvenem testiranju sluha pri odraslih in ni priporočeno pri presejalnem testiranju otrok.

Najprimernejši način presejalnega testiranja sluha je testiranje govora v hrupu. Gre za nadpražno testiranje za ugotavljanje praga sprejema govora (angl. *speech reception threshold*, SRT). Prag sprejema govora je razmerje med testnim signalom in ravno hrupu (angl. *signal to noise ratio*, SNR), pri katerem poslušalec pravilno zaznava določen delež posredovanih besed. Pozitivne strani takega testiranja so možnost ugotavljanja blagih stopenj naglušnosti in možnost izvedbe preiskave sluha kljub določeni ravni okoliškega hrupa (24). Tovrstno testiranje je izvedljivo tudi v obliki samotestiranja s sodobnimi tehnologijami (npr. s pametnim telefonom ali tablico). Žal taka oblika testiranja še ni bila uvedena kot način presejalnega testiranja sluha pri otrocih (25).

V primerjavi z UPTN je presejalno testiranje sluha pri predšolskih in šolskih otrocih v številnih državah omejeno zaradi neopredeljenega razmerja med učinkovitostjo in stroški (25). Program presejalnega testiranja sluha je bil v letu 2016 omejen v Belgiji in leta 2012 odpravljen na Islandiji. Tudi v Angliji je ustavljena razširitev presejalnega programa na državno raven (25). Žal tudi v Sloveniji težimo h krčenju programa presejalnega testiranja sluha pri otrocih.

## **TESTIRANJE SLUHA PRI OTROCIH V SLOVENIJI PO UNIVERZALNEM PRESEJALNEM TESTIRANJU NOVOROJENČKOV**

Po UPTN so slovenski otroci testirani v sklopu Denverskega razvojnega presejalnega testa (Denver II), ki je del preventivnega pregleda na sistematskih pregledih

dojenčkov in otrok (26). V starosti enega meseca se sluh ocenjuje glede na odzive na zvonček, kar ne omogoča prepoznavne naglušnosti začetne stopnje ali enostranske naglušnosti. V starosti treh mesecev se ocenjuje naglušnost po obračanju proti zvoku, kjer jakost in frekvenca zvoka nista določena. Vemo, da se otrok šele v četrtem mesecu starosti začenja obračati proti viru zvoka v vodoravni smeri, zato lahko pričakujemo prepričljiv odgovor šele v starosti šest mesecev.

V starosti 5–6 mesecev se v sklopu testa Denver II preverja obračanje dojenčka proti glasu (26). Glasnost govora je 60 dB, kar ne omogoča zaznave otrok z nižjimi stopnjami izgube sluha. Pred vstopom v šolo se v določenih zdravstvenih domovih opravi testiranje sluha s prazno tonsko avdiometrijo. V večini primerov gre za skupinsko avdiometrijo. Testiranje se ponovi v prvem razredu. V šestem in osmem razredu je predvideno ponovno testiranje, in sicer pri otrocih z visokim tveganjem ter pri tistih, ki do takrat še niso imeli opravljenega testiranja sluha.

## **PRIHODNOST PRESEJALNEGA TESTIRANJA SLUHA PRI OTROCIH V SLOVENIJI**

Metode in način izvedbe testiranj sluha po UPTN niso enotno ovrednotene in žal niso univerzalne. Ne omogočajo ugotavljanja lažjih stopenj naglušnosti in enostranskih naglušnosti, kar je glede na hude posledice, ki jih pušča spregledana in nerehabilitirana naglušnost pri otrocih, nedopustno.

Menimo, da je treba uvesti univerzalno presejalno testiranje sluha pri otrocih, starih tri leta. Med rednimi sistematskimi pregledi otrok v tej starosti bi izmerili TOAE. Pred vstopom v šolo je zaželeno vpekljati samotestiranje sluha, ki bi zaznalo tudi blažje stopnje naglušnosti in enostranske okvare sluha.

Upoštevati je treba od jezika neodvisen avtomatičen test, ki ga izvaja otrok samo-

stojno na tablici po prepoznavi ekoloških zvokov v hrupu (angl. *sound ear check*, SEC).

Gre za tehnološko napreden način, ki glede kadrovske potrebe ni zahteven. V primerjavi s tonsko avdiometrijo ne potrebuje gluhe sobe, natančnega umerjanja in izurjenih izvajalcev testiranja. S tem razlogom smo se v Avdiovestibulološkem centru Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana ter v Otorinolaringološkem oddelku Splošne bolnišnice Celje priključili projektu raziskovalne skupine za poskuse v otorinolaringologiji Oddelka za nevroznanost Katoliške univerze Leuven v Belgiji, ki že nekaj let vpeljuje klinično uporaben (od jezika neodvisen) test za otroke v starosti od šest do osem let. Otrokom se s slušalkami predstavijo zvoki iz narave (pasji lajež, zvonec ipd.) v spektralno usklajenem hrupnem ozadju. Zvoki so izbrani tako, da pokrivajo vse govorno frekvenčno območje. Ta test, uporabljen pri odraslih, je dosegel 80-% občutljivost in specifičnost pri ugotavljanju posameznikov s komaj zaznavnimi motnjami razumevanja govora v hrupu. Pri poskusnem testiranju pet do sedem let starih normalno slišočih otrok je bila zanesljivost ponovnega testiranja 1 dB, kar je obetajoče (27).

Trenutno izvajamo tretjo poskusno raziskavo. Do zdaj smo skupno testirali 225 otrok, od tega v Sloveniji 128.

Po protokolu smo opravili prazno tonsko avdiometrijo, timpanometrijo z dražljajem 226 Hz in SEC. Prek slušalk smo posredovali sedem zvokov iz narave v zvočno obteženem hrupu, na zaslonu pa je bilo sedem gibajočih se slik, med katerimi je otrok po prepoznanem slišanjem zvoku izbral ustrezno sliko (slika 2).

Do zdaj smo ugotavljali specifičnost in občutljivost SEC za različne stopnje prevodnih in zaznavnih oblik naglušnosti pri otrocih (70–90 %). Ob uporabi prilagoditvenega postopka, ki testira vsako uho posebej (angl. *adaptive monoaural procedure*), je



**Slika 2.** Otrok med samostojnim testiranjem sluha s tablico (lastni vir).

test trajal šest minut in 20 % otrok je imelo nezanesljive rezultate. Po prilagoditvi in izboljšanju testnih postopkov z uvedbo dveh novih protokolov smo skrajšali trajanje testa na tri do štiri minute. Nezanesljivost testov se je zmanjšala z 20 % na 5 %. Napaka v meritvah je bila nizka, in sicer 1,3 dB. Testiranje je še na stopnji prilagoditev in izboljšav. Kot eden izmed možnih načinov se ponuja istočasno testiranje sluha, vida ter motoričnega razvoja s tablico (23).

## SKLEP

Dober sluh je pomemben dejavnik dobrega jezikovnega, socialnega in intelektualnega razvoja. UPTN ne omogoča prepoznave otrok s progresivnimi izgubami sluha, izgubami sluha s poznim začetkom in pridobljenimi izgubami sluha. Univerzalnega presejalnega testa sluha pri predšolskih in šolskih otrocih za zdaj v Sloveniji ni na voljo. Menimo, da je nujno čim prej vpeljati tudi univerzalno presejalno testiranje sluha pri otrocih, starih tri leta in pred vstopom v šolo. Na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana ter na Otorinolaringološkem oddelku Splošne bolnišnice Celje si že nekaj let aktivno prizadevamo za razvoj in uvajanje ustreznih testov. Prav tako bi bilo treba uvesti sistematsko sledenje sluha pri odraščajočih otrocih, ki so imeli ugotovljen slabši sluh. Pomembno je zbiranje podatkov o presejalnih testiranjih na državni ravni.



## LITERATURA

1. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening – A silent revolution. *N Engl J Med*. 2006; 354 (20): 2151–64.
2. Korver AM, Smith RJ, Van Camp G, et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 16094.
3. Lü J, Huang Z, Yang T, et al. Screening for delayed-onset hearing loss in preschool children who previously passed the newborn hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011; 75 (8): 1045–9.
4. Smith RJH, Bale JF Jr, White KR. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet*. 2005; 365 (9462): 879–90.
5. Neumann K, Mathmann P, Chadha S, et al. Newborn hearing screening benefits children, but global disparities persist. *J Clin Med*. 2022; 11 (1): 271.
6. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007; 120 (4): 898–921.
7. Yoshinaga-Itano C. Benefits of early intervention for children with hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1999; 32 (6): 1089–102.
8. World Health Organization: World report on hearing [internet]. Geneva: World Health Organization; c2022 [citirano 2022 Aug 5]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-hearing>.
9. Alford RL, Arnos KS, Fox M, et al. American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *Genet Med*. 2014; 16 (4): 347–55.
10. Neumann K, Euler HA, Chandha S, et al. A survey on the global status of newborn and infant hearing screening. *JEHDI*. 2020; 5 (2): 63–84.
11. Bussé AML, Mackey AR, Hoeve HLJ, et al. Assessment of hearing screening programmes across 47 countries or regions I: Provision of newborn hearing screening. *Int J Audiol*. 2021; 60 (11): 821–30.
12. Grindle CR. Pediatric hearing loss. *Pediatr Rev*. 2014; 35 (11): 456–63.
13. Božanić Urbančić N, Battelino S, Tesovnik T, et al. The importance of early genetic diagnostics of hearing loss in children. *Medicina (Kaunas)*. 2020 ; 56 (9): 471.
14. Skarżyński H, Piotrowska A. Screening for pre-school and school-age hearing problems: European Consensus Statement. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012; 76 (1): 120–1.
15. World Health Organization: Hearing screening: Considerations for implementation [internet]. Geneva: World Health Organization; c2022 [citirano 2022 Aug 5]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032767>
16. Wouters J, de Laat JAPM, Denys S, et al. EFAS Working Group on School-age Hearing Screening (EFAS-WG-SHS). Interlaken: 2017.
17. Moore DR, Zobay O, Ferguson MA. Minimal and mild hearing loss in children: Association with auditory perception, cognition, and communication problems. *Ear Hear*. 2020; 41 (4): 720–32.
18. Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH, et al. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: Questionnaire based ascertainment study. *BMJ*. 2001; 323 (7312): 536–40.
19. Mehra S, Eavey RD, Keamy DG Jr. The epidemiology of hearing impairment in the United States: Newborns, children, and adolescents. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 140 (4): 461–72.
20. Moeller MP. Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics*. 2000; 106 (3): E43.
21. Battelino S, ed. Otorinolaringološke bolezni v vsakdanji praksi: izbrana poglavja 13. Ljubljana: Katedra za otorinolaringologijo Medicinske fakultete; Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center; Združenje otorinolaringologov Slovenije SZD, Foniatrična sekcija; 2021. p. 51–8.
22. Prieve BA, Schooling T, Venediktov R, et al. An evidence-based systematic review on the diagnostic accuracy of hearing screening instruments for preschool- and school-age children. *Am J Audiol*. 2015; 24 (2): 250–67.
23. Uhlén I, Bussé A. Childhood hearing screening after the neonatal period (preschool/school screening). In: Kik J, ed. Manual for implementation or modification of child vision and hearing screening programmes. EUSCREEN Foundation; 2021. p. 50–61.
24. Jansen S, Luts H, Dejonckere P, et al. Efficient hearing screening in noise-exposed listeners using the digit triplet test. *Ear Hear*. 2013; 34 (6): 773–8.
25. Bussé AML, Mackey AR, Carr G, et al; EUSCREEN Foundation. Assessment of hearing screening programmes across 47 countries or regions III: Provision of childhood hearing screening after the newborn period. *Int J Audiol*. 2021; 60 (11): 841–8.
26. Bigec M, Frankič M, Jelenc K, et al. Denver II Slovenija: novi denverski razvojni presejalni test: priložnik za izvajanje testa. Slovenska izd. Maribor: Univerzitetni klinični center; 2014.
27. Denys S, De Laat J, Dreschler W, et al. Language-independent hearing screening based on masked recognition of ecological sounds. *Trends Hear*. 2019; 23: 2331216519866566.



Sara Bitenc Zore<sup>1</sup>, Saba Battelino<sup>2</sup>

## Tuberkulozno vnetje srednjega ušesa – prikaz treh primerov in pregled literature

### *Tuberculous Otitis Media – a Report of Three Cases and a Review of Literature*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tuberkulozno vnetje srednjega ušesa, simptomi, timpanoplastika, diagnostika, tuberkulozatiki

Tuberkulozno vnetje srednjega ušesa je redka oblika kroničnega vnetja srednjega ušesa. Najpogostejši povzročitelj je bacil *Mycobacterium tuberculosis*. Neboleč izcedek iz ušesa (otoreja), (enostranska) pareza obraznega živca in vztrajajoče perforacije membrane bobniča tudi po opravljenih timpanoplastikah predstavljajo najpogostejšo triado simptomov in znakov pri tuberkuloznem vnetju srednjega ušesa. Zaradi neuspešnih timpanoplastik prazna tonska avdiometrija najprej pokaže prevodno izgubo sluha, z leti pa mešano izgubo sluha. Pri bolnikih z motnjami v imunskem sistemu se lahko bolezen kaže samo z bolečino v ušesu. Mikobakterije lahko v srednje uho vstopijo primarno skozi zunanji sluhovod, predrti bobnično membrano in evstahijevo cev, sekundarno pa hemato- ali limfogeno. Med slikovnimi preiskavami je v sklopu diagnostike smiselno opraviti CT senčnične kosti. Zlati standard za potrditev diagnoze tuberkuloznega vnetja srednjega ušesa je histopatološki dokaz mikobakterij v biopsiranem tkivu. Tuberkulozno vnetje srednjega ušesa več mesecev sistemsko zdravimo s tuberkulozatiki. V članku predstavimo tri obravnavane primere tuberkuloznega vnetja srednjega ušesa na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani v zadnjih 50 letih in njihovo klinično sliko komentiramo na podlagi ugotovitev iz literature.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: tuberculous otitis media, symptoms, tympanoplasty, diagnostics, anti-tuberculosis therapy

Tuberculous otitis media is a rare form of chronic otitis media. Tuberculous otitis media is most often caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Painless otorrhea, (unilateral) paresis of the facial nerve, and a persistent perforation of the tympanic membrane even after tympanoplasty represent the most common triad of symptoms and signs of tuberculous otitis media. Due to failed tympanoplasties, pure tone audiometry initially shows conductive hearing loss, and with years mixed hearing loss. The disease can present only

<sup>1</sup> Sara Bitenc Zore, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; bitenc.sara@gmail.com

<sup>2</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; saba.battelino@kclj.si

with otalgia in patients with immune system disorders. Mycobacteria can enter the middle ear primarily through the external auditory canal, a perforated tympanic membrane, and the Eustachian tube, and secondarily, hematogenously or through the lymphatic system. As part of the diagnosis of tuberculous otitis media, performing a computer tomography scan of the temporal bone is sensible, however, this does not confirm the diagnosis. The gold standard for confirming the diagnosis of tuberculous otitis media is histopathological evidence of mycobacteria in the biopsy. Tuberculous otitis media is treated with systemic anti-tuberculosis therapy. In the article, we present three cases of tuberculous otitis media at the Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery in Ljubljana in the last 50 years, and comment on their presentation based on findings from the literature.

## UVOD

Tuberkulozno vnetje srednjega ušesa (TVSU) je redka bolezen. Glede na literaturo sicer pogosteje prizadene otroke kot odrasle. Prisotnost tuberkuloze v senčnici je v 18. stoletju prvi opisal Jean Louis Petit. Leta 1882 je Robert Koch prvič dokazal *Mycobacterium tuberculosis*, leto za tem pa je Esche kot prvi izoliral *Mycobacterium tuberculosis* iz izcedka srednjega ušesa (1–6).

TVSU je ena najredkejših oblik izvenpljučne tuberkuloze, vendar pa je njena incidenca zelo verjetno podcenjena (7, 8). Glede na literaturo zajema 0,05–5 % vseh primerov kroničnega vnetja srednjega ušesa, odvisno predvsem od razvitosti države (9). Običajno je posledica okužbe v pljučih, grlu, žrelu ali nosu (3, 10). Čeprav se je splošna pojavnost tuberkuloze od sredine dvajsetega stoletja zmanjšala, je prišlo do nedavnega porasta okužb s tuberkulozo, kar pripisujejo predvsem nastanku novih sevov, odpornih proti tuberkulostatikom, večjemu številu bolnikov z oslabljenim imunskim sistemom (predvsem zaradi bolnikov s HIV-om), zlorabi alkohola in povečanemu številu sladkorne bolezni (3, 11). Višja incidenca je značilna predvsem za endemična področja s tuberkulozo (12). Diagnosticiranje tuberkuloze v srednjem ušesu je pogosto napačno, saj so znaki in simptomi v primerjavi z drugimi vrstami kroničnega vnetja srednjega ušesa nespecifični (1, 13, 14). Pri

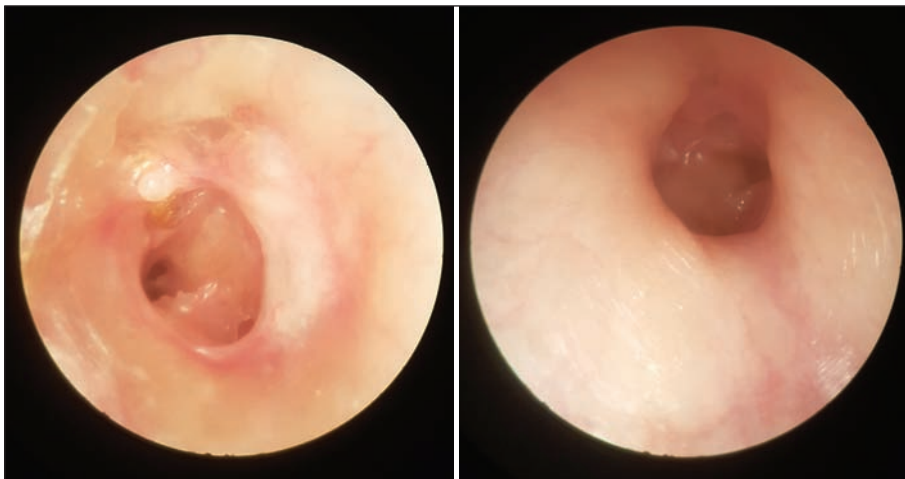
postavitvi pravilne diagnoze je pomembna temeljita anamneza (15). Nepravilno ali zapoznelo zdravljenje TVSU vodi do hudih zapletov, kot so pareza obraza, meningitis, nepopravljiva izguba sluha in znotrajlobanjski zapleti (1, 16–18).

V prispevku na podlagi klinične dokumentacije predstavimo tri primere bolnikov s TVSU, ki so bili v zadnjih 50 letih obravnavani na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Predstavljene so splošne in primerom skupne značilnosti TVSU, simptomatika, možnosti prenosa okužbe, diagnosticiranje in oblike zdravljenja.

## PREDSTAVITEV PRIMEROV

### Prvi primer

Prvi bolnik je 76-letni moški, ki se na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo zdravi od leta 1974 zaradi ponavljajočega se nebolečega izcedka iz ušesa in slabšega sluha, zaradi česar nosi slušni aparat. V otroštvu je prebolel pljučno tuberkulozo. S kaloričnim testiranjem je bila opredeljena pareza obeh vestibularnih aparatov. Leta 1974 je bila prvič opravljena levostranska timpanoplastika, mnogo let kasneje še desnostranska timpanoplastika. Kljub opravljenim posegom smo med ambulantnimi pregledi opažali vztrajajočo predrtje membrane desnega bobniča. Primer



**Slika 1.** Subtotalno predrtje obeh bobničnih membran kljub timpanoplastiki z nerazpoznavno anatomijo srednjega ušesa.

predrtja je prikazan na sliki 1. Gospod je pogosto navajal nesmrdeč in nesrbeč izcedek iz obeh ušes. Schullerjeva projekcija je pokazala skleroziran mastoid. Leta 2018 je bilo ob otomikroskopskem pregledu ušesa na plastiki ponovno vidno obojestransko predrtje. Pražna tonska avdiometrija je pokazala zmerno do hudo mešano obojestransko izgubo sluha.

### Drugi primer

Druga bolnica je 36-letna ženska, ki otokirurško ambulantno obiskuje zaradi stalnega obojestranskega in nebolečega izcedka. Leta 2011 je bila pri gospe v splošni anesteziji izvedena timpanoplastika desno in otomikroskopski pregled levega bobniča. Ker je levi bobnič skoraj fluorescentno zeleno proseval, je bila narejena miringotomija in odvzet bris za mikrobiološke preiskave. V gojišču so porasle mikobakterije. Šele nato je bilo tuberkulozno vnetje dokazano v pljučih. Med tuberkulostatičnim zdravljenjem se je pri gospe pojavila levostranska pareza obraznega živca, ki pa se je po zdravljenju popolnoma popravila. Med akutnim zdravljenjem pareze obraznega živca se je okužila ena izmed medicinskih

sester. Leta 2013 je bila timpanoplastika zaradi neuspešnosti posega ponovljena, kljub temu pa sta bili na kontroli vidni obojestranski vlažni predrtji. Vse do zadnjih kontrol v letu 2022 se še nista zacelili. Gospa je bila ambulantno redno spremljana, opazovali smo sicer mirno sluznico brez vraščanja epitelija, a je anatomija srednjega ušesa nerazpoznavna. Na pražni tonški avdiometriji smo ugotavljali zmerno prevodno obojestransko izgubo sluha.

### Tretji primer

Zadnja bolnica je 51-letna gospa z znano sarkoidozo pljuč in uhljev, na stalni terapiji s 4 mg Medrolom®. V otokirurški obravnavi je bila zaradi suma na holesteatom srednjega ušesa levo. Bolnica je imela pogosto izcedek iz levega ušesa, konec novembra 2014 je imela levostransko parezo obraznega živca, ki pa je popolnoma izginila. V otorinolaringološkem statusu smo ugotavljali dve manjši predrtji na bobniču levo in granulacijsko tkivo ob predrtjih. Na podlagi CT-slike senčnice, ki je pokazala mehkotkivno vsebino v srednjem ušesu brez znakov erozije in destrukcije kostnih struktur, ki so bile minimalno demineralizirane,

je bila leta 2017 narejena atikoantrotomija, timpanoskopija in odvzeta biopsija iz srednjega ušesa v splošni anesteziji. Histo-patološka preiskava je v tkivu pokazala mikobakterije brez holesteatoma, na Kliniki za pljučne bolezni Golnik pa so izključili mikobakterije v pljučih. Bolnica je prejela sistemska zdravila za zdravljenje tuberkuloze v srednjem ušesu. Po zdravljenju s tuberkulostatiki so izginile tudi kožne spremembe v okviru kožne sarkoidoze uhljev (Slika 2 prikazuje sarkoidozo uhljev pred zdravljenjem, slika 3 pa njeno izginotje po zdravljenju.), v srednjem ušesu pa je bilo stanje podobno kot pred posegom. Opazovali smo še nekoliko vlažno področje srednjega ušesa in dve manjši predrtji levega bobniča, skozi kateri je bilo videti zabrazgotinjeno tkivo in neprepoznavne, nekrotične strukture srednjega ušesa. Pražna tonska avdiometrija je razkrila hudo enostransko mešano izgubo sluha.

## RAZPRAVA

### Tuberkulozno vnetje srednjega ušesa

#### Povzročitelji okužbe

TVSU povzročajo bacili iz skupine *Mycobacterium tuberculosis*, med katerimi uho najpogosteje prizadeneta *Mycobacterium bovis* in *Mycobacterium hominis* (12, 17). Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom najdemo med povzročitelji tuberkuloznega vnetja tudi atipične mikobakterije (12).

#### Lokacija okužbe

Tuberkuloza najpogosteje (v 85 %) prizadene pljuča, preostalih 15 % pa predstavlja izvenpljučno obliko – v plevri, perifernih bezgavkah, v trebuhu, žrelu, nosu, obnosnih sinusih, nebnicah in žlezah slinavkah in na drugih anatomskih lokacijah (19, 20).

#### Potek okužbe

Mikobakterije lahko v srednje uho vstopijo na dva načina: primarno ali neposredno z vstopom skozi zunanji sluhovod, predrtjo

bobnično membrano in/ali preko evstahijeve cevi, in sekundarno, in sicer hematogeno ali limfogeno. Sekundaren način okužbe je pogostejši (21, 22). Pri hematogenem razsoju bacilov lahko ob stiku z bacilom ali ob kasnejšem zagonu bolezn nastane t. i. miliarna ali razsejana oblika tuberkuloze (23). Glede na literaturo kar v polovici vseh primerov najdemo tuberkulozne pljučne lezije skupaj s TVSU (24).

#### Potek okužbe v omenjenih kliničnih primerih

V primeru naših bolnikov prenos okužbe z mikobakterijami do srednjega ušesa ni povsem jasen. Pri prvih dveh primerih bolnikov menimo, da so mikobakterije med kašljem prišle v evstahijevo cev in potovale naprej do srednjega ušesa. Za tretjo bolnico sklepamo, da je bila okužena na Kliniki za pljučne bolezni Golnik preko predrtja bobnične membrane, medtem ko je tja hodila na ambulantne obravnave zaradi sarkoidoze.

#### Klinična slika

Simptomi TVSU so pogosto nespecifični in zato postavitve pravilne diagnoze zdravniku predstavlja izziv (25). Prizadeto je lahko posamezno uho ali obe hkrati. Za bolnike z normalnim imunskim sistemom je značilna triada simptomov, kot so neboleč izcedek, ena ali več predrtij timpanične bobnične membrane in periferna obrazna pareza (13). V primeru oslabljenega imunskega sistema pa se bolezen lahko sprva kaže zgolj z bolečino ušesa, ki je lokalizirana v mastoidu ob granulomatoznem vnetju, ter s seroznim izcedkom, ki postane gnojen ob sekundarni bakterijski okužbi (13). Enostranska pareza obraznega živca se navadno pojavi v akutni fazi bolezni in glede na literaturo prizadene približno 20 % bolnikov (17). Opisani so tudi primeri obojestranske obrazne pareze, ki so izjemno redki (26).

V 90 % se pri TVSU pojavi izguba sluha, ki se med diagnosticiranjem in kasnejšim zdravljenjem navadno ne izboljšuje (13, 27).

Glede na literaturo prazna tonska avdiometrija najpogosteje v začetku bolezni zaradi vztrajajočih predrtij po neuspešnih timpanoplastikah razkrije prevodno izgubo sluha, z leti pa zaradi napredujoče starostne izgube sluha opažamo mešano izgubo sluha. Huda izguba sluha in pareza obraznega živca v zgodnji fazi sta pogostejša pri TVSU kot pri gnojnem vnetju srednjega ušesa (1, 18, 28).

Številni avtorji opisujejo tudi za TVSU značilno masivno bledo granulacijsko tkivo v mastoidni votlini in na bobniču ter nekrotično prizadete ušesne koščice (3). Granulomatozni vnetni proces pri TVSU lahko prizadene regionalne bezgavke, predvsem v zadnji vratni loži in pred ušesom, ter napreduje preko senčnične kosti vse do kože, tako da nastane sekvestracija ali fistula, ki se nahaja za uhljem (3, 29).

#### *Klinična slika v omenjenih primerih*

V naših primerih so imeli vsi trije bolniki moteč izcedek iz ušesa in vztrajajoči predrtji na bobničkih tudi po opravljenih timpanoplastikah. Dve bolnici sta imeli enostransko parezo obraznega živca, ki se je v obeh primerih povsem popravila.

Ugotovili smo zmerno do hudo mešano obojestransko izgubo sluha pri prvem bolniku, zmerno prevodno obojestransko izgubo sluha pri drugi bolnici in hudo enostransko mešano izgubo sluha pri tretji bolnici. Sluh se pri bolnikih zaradi operacij, ki pri bolnikih po TVSU ne uspevajo, ni izboljšal, zato bolniki uporabljajo slušne pripomočke. Pri prvem bolniku je tudi razvidno, da je TVSU prizadelo notranje uho in se kaže z obojestransko parezo vestibularnih aparatov.

Vsi trije bolniki na naši kliniki so imeli zabrisano anatomijo srednjega ušesa, tretja bolnica je imela zaradi nekroze nerazpoznavne strukture srednjega ušesa in vidno granulacijsko tkivo na bobnični membrani ob predrtjih. Naši bolniki niso imeli fistul.

#### **Diferencialna diagnoza**

Diferencialna diagnoza za kronična vnetja srednjega ušesa z izcedkom iz ušesa, ki se ne pozdravijo po več poskusih z lokalnim zdravljenjem, so holestatom, glivične okužbe, TVSU, eozinofilna granulomatoza, sarkoidoza, sifilis, atipične mikobakterijske okužbe, limfom in histiocitoza X (34, 35).



**Slika 2.** Kožna sarkoidoza uhljev tretje bolnice.



## Diagnostika

Diagnoza TVSU je pogosto zgrešena v zgodnjih fazah ali se postavi šele po kirurškem zdravljenju vnetja srednjega ušesa (30–32). Za postavitev pravilne diagnoze je treba natančno odvzeti anamnezo, saj lahko podatek o prebolelosti ali stiku s pljučno tuberkulozo spremeni nadaljnjo obravnavo bolnika. V primeru odsotnosti pljučnih tuberkuloznih lezij je težko pravilno postaviti diagnozo (3). TVSU bi moral biti na vrhu diferencialnih diagnoz pri bolnikih z izcedkom iz ušesa in anamnestično znano tuberkulozo v katerem koli delu telesa, dokler zdravnik ne dokaže nasprotnega (3). Patohistološki pregled tkiva pokaže pri TVSU prisotnost granuloma s kazeozno nekrozo, epiteloidnih celic in Langhansovih celic velikank (33).

Pri diagnostiki TVSU si lahko pomagamo s slikovno diagnostiko, ki običajno pokaže demineralizacijo slušnih koščic, skleroziran mastoidni korteks in z mehko tkivno maso zapolnjeno srednje uho (3, 29). CT-slikanje senčnice zagotavlja največ informacij, ki pa nam ne služi za potrditev diagnoze, temveč za boljše načrtovanje in pripravo na kirurško zdravljenje (12, 33).

Diagnozo TVSU postavimo s histopatološkim pregledom biopsiranega tkiva iz srednjega ušesa, ki znotraj granuloma pokaže bacile, in z brisom ali brez ter s kulturo izcedka iz sluhovoda/srednjega ušesa (12). Bakteriološka preiskava brisa izcedka namreč ni tako občutljiva, ker lahko ostali mikroorganizmi motijo rast mikobakterij. Ovirana je tudi zaradi kronične uporabe lokalnih kapljic za uho, zlasti aminoglikozidov, ki lahko motijo občutljivost kulture. Kulture so običajno pozitivne le v 20–30 % primerov (3). Pri diagnostiki si lahko pomagamo tudi z molekularnimi metodami verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), ki je hitra ter visoko občutljiva in specifična metoda za dokazovanje mikobakterij (3, 23). Kadar dokažemo TVSU, moramo skrbno preveriti in izklju-

čiti možnost tuberkuloze v ostalih telesnih organih. Treba je opraviti RTG prsnih organov in po potrebi odvzeti še druge ustrezne kužnine za bakteriološke in/ali histološke preiskave (23).

## Diagnostika v omenjenih kliničnih primerih

V našem primeru je bil pri drugi bolnici TVSU dokazan po miringotomiji levega bobniča, ki je fluorescentno zeleno prosegal in kjer je bil viden izliv, tretji bolnici pa smo TVSU naključno odkrili po biopsiji iz srednjega ušesa, kjer je bil postavljen sum na holesteatom. Izvid histopatoloških vzorcev je pri obeh obravnavanih bolnicah pokazal enako histološko prezentacijo granulomov s kazeozno nekrozo in ostalih tuberkuloznih posebnosti.

Pri drugi bolnici smo tuberkulotične lezije v pljučih ugotovili šele po dodatnih preiskavah in pregledu pljuč.

V našem primeru dveh bolnic (drugi in tretji primer) je predoperativni CT pokazal mehko tkivni masi v srednjem ušesu, pri prvem bolniku pa je RTG-slikanje mastoidov pokazalo skleroziran mastoid. Obe značilnosti sta značilni za TVSU, nista pa visoko specifični.

## Zdravljenje

Zgodnje zdravljenje TVSU prepreči možne zaplete napredovalega vnetja. Številni avtorji so nekoč zagovarjali hitro in radikalno kirurško zdravljenje TVSU ob njegovih zapletih – npr. v primeru pareze obraznega živca, subperiostalnega abscesa in labirintitsa (36, 37). Danes TVSU zdravimo sistemsko s tuberkulostatiki, kirurško posredovanje pa je namenjeno zdravljenju zapletov in odstranitvi kostnih sekvestrov (25). Če se v sklopu TVSU pojavi pareza obraznega živca, nekateri avtorji svetujejo čimprejšnjo kirurško dekompresijo, da bi izboljšali funkcijo obraznega živca (33).

Najpogosteje TVSU zdravimo s kombinacijo zdravil, ki v prvih dveh mesecih vključuje jemanje štirih zdravil: izoniazida,





**Slika 3.** Izboljšanje stanja kožne sarkoidoze uhljev po zdravljenju s tuberkulostatiki pri tretji bolnici.

rifampicina, pirizinamida in etambutola. Temu sledi štirimesečno jemanje izoniazida in rifampicina (12). Trenutno velik problem predstavlja odpornost mikobakterij na tuberkulostatike (12). Pri tuberkuloznem vnetju, povzročenem z večkratno odpornimi (angl. *multidrug resistance*) bacili mikobakterij, lahko zdravljenje traja tudi do 24 mesecev (23).

#### *Zdravljenje pri omenjenih kliničnih primerih*

Druga bolnica je bila s tuberkulostatiki zdravljena sistemsko, tretja bolnica pa sistemsko in lokalno. V primeru tretje bolnice je zanimivo, da so po sistemskem zdravljenju s tuberkulostatiki izginile tudi kožne spremembe v okviru sarkoidoze uhljev. To prikazuje slika 3. Znano je, da

imata tuberkuloza in sarkoidoza podobne pljučne in izvenpljučne manifestacije. Glede na literaturo izboljšanje kožnih lezij v okviru sarkoidoze pripisujemo skupnemu patofiziološkemu mehanizmu obeh boleznih in sprožitvi podobnega imunološkega odziva pri obeh boleznih (38).

## **ZAKLJUČEK**

TVSU ostaja diagnostični izziv zaradi svojih pogostih nespecifičnih kliničnih značilnosti. Zaradi rasti incidence tuberkuloze v populaciji je ob vztrajajočem izcedku iz ušesa in dolgotrajnih ušesnih težav smiselno pomisliti na TVSU. Zgodnja diagnoza in pravočasno zdravljenje lahko preprečita številne zaplete bolezni in pripomoreta k boljši kakovosti življenja bolnikov (12).

**LITERATURA**

1. Sebastian SK, Singhal A, Sharma A, et al. Tuberculous otitis media – Series of 10 cases. *J Otol.* 2020; 15 (3): 95–8.
2. Vaamonde P, Castro C, García-Soto N, et al. Tuberculous otitis media: A significant diagnostic challenge. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130 (6): 759–66.
3. Sens PM, Almeida CI, Valle LO, et al. Tuberculose de orelha, doença profissional?. *Rev Bras Otolaryngol.* 2008; 74 (4): 621–7.
4. Granato L, Limae Silva LA. Tuberculous otitis media. *Rev Bras Otolaryngol.* 1973; 39 (3): 125–32.
5. Plester D, Pusalkar A. Middle ear tuberculosis. *J Laryngol Otol.* 1980; 94 (12): 1415–21.
6. Benedict RF, Cruz OL, Morimoto E, et al. Tuberculosis of the temporal bone. Current state and presentation of 2 cases. *Rev Bras Otolaryngol.* 1987; 53: 90–5.
7. Farrugia EJ, Raza SA, Phillipps JJ. Tuberculous otitis media—A case report. *J Laryngol Otol.* 1997; 111 (1): 58–9.
8. Pinho MM, Kós AO. Otite média tuberculosa. *Rev Bras Otolaryngol.* 2003; 69: 829–37.
9. Djeric D, Tomanovic N, Boricic I. Tuberculous otitis media-diagnosis and treatment of four cases. *J Int Adv Otol.* 2013; 9 (2): 255–9.
10. Windle-Taylor PC, Bailey CM. Tuberculous otitis media: A series of 22 patients. *Laryngoscope.* 1980; 90 (6): 1039–44.
11. Kim YM, Kim AY, Park YH, et al. Eight cases of nasal tuberculosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137 (3): 500–4.
12. Adhikari P. Tuberculous otitis media: A review of literature. *J Otorhinolaryngol.* 2008; 9 (1): 6.
13. Araújo MF, Pinheiro TG, Raymundo IT, et al. Tuberculous otitis media. *J Int Adv Otol.* 2011; 7 (3): 413.
14. Aziz A, Md Daud M. Primary middle ear tuberculosis mimicking cholesteatoma. *Malays Fam Physician.* 2020; 15 (1): 44–6.
15. Weiner GM, O'Connell JE, Pahor AL. The role of surgery in tuberculous mastoiditis: Appropriate chemotherapy is not always enough. *J Laryngol Otol.* 1997; 111 (8): 752–3.
16. Hwang GH, Jung JY, Yum G, et al. Tuberculous otitis media with facial paralysis combined with labyrinthitis. *Korean J Audiol.* 2013; 17 (1): 27–29.
17. Cho Y-S, Lee H-S, Kim S-W, et al. Tuberculous otitis media: A clinical and radiologic analysis of 52 patients. *Laryngoscope.* 2006; 116 (6): 921–7.
18. Meher R, Singh I, Yadav SPS, et al. Tubercular otitis media in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 135 (4): 650–2.
19. Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis.* 2015; 78 (2): 47–55.
20. Society AT. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161 (4): 1376–95.
21. Hand JM, Pankey GA. Tuberculous otomastoiditis. *Microbiol Spectr.* 2016; 4 (6): 4–6.
22. Hwang K-E, Kim S-Y, Chung J-S, et al. Tuberculous otitis media with endobronchial tuberculosis. *J Infect Chemother.* 2012; 18 (6): 951–4.
23. Okužbe dihal. In: Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni, 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017.
24. Farrugia EJ, Raza SA, Phillipps JJ. Tuberculous otitis media – A case report. *J Laryngol Otol.* 1997; 111 (1): 58–9.
25. Vita V, Printza A, Zaraboukas T. Tuberculous otitis media: A difficult diagnosis and report of four cases. *Pathol Res Pract.* 2002; 198 (1): 31–5.
26. Iseri M, Topdag M, Ulubil SA, et al. Bilateral facial paralysis caused by tuberculous otitis media: A case report. *J Int Adv Otol.* 2010; 6 (3): 410.
27. Wallner LJ. Tuberculous otitis media. *Laryngoscope.* 1953; 63 (11): 1058–77.
28. Kirsch CM, Wehner JH. Tuberculous otitis media. *South Med J.* 1995; 88 (3): 363.
29. Saltzman SJ, Feigin RD. Tuberculous otitis media and mastoiditis. *J Pediatr.* 1971; 79 (6): 1004–6.
30. Weiner GM, O'Connell JE, Pahor AL. The role of surgery in tuberculous mastoiditis: Appropriate chemotherapy is not always enough. *J Laryngol Otol.* 1997; 111 (8): 752–3
31. Palva T, Palva A, Karja J. Tuberculous otitis media. *J Laryngol Otol* 1973; 87: 253–61.
32. Mathens P. Tuberculosis of middle ear in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1907; 16: 390–425.

33. Guan M, Zhang J, Jia Y, et al. Primary bilateral tuberculous otitis media with peripheral facial paralysis: A case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2021; 14 (3): 304–13.
34. Ma KH, Tang PSO, Chan KW. Aural tuberculosis. *Am J Otol.* 1990; 11 (3): 174–7.
35. Bhalla RK, Jones TM, Rothburn MM, et al. Tuberculous otitis media – A diagnostic dilemma. *Auris Nasus Larynx.* 2001; 28 (3): 241–3.
36. Myerson MC, Gilbert JG. Tuberculosis of the middle ear and mastoid. *Arch Otolaryngol.* 1941; 33 (2): 231–50.
37. Lmekki S, Lecanu JB. Tuberculosis of the middle ear and nasal passage: A case report. *Int J Mycobacteriol.* 2013; 2 (1): 51–3.
38. Agrawal R, Kee AR, Ang L, et al. Tuberculosis or sarcoidosis: Opposite ends of the same disease spectrum?. *Tuberculosis (Edinb).* 2016; 98: 21–6.



Alenka Kravos<sup>1</sup>

# Testiranje ravnotežja pri avditorni nevropatiji

## *Balance testing in auditory neuropathy*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: avditorna nevropatija, naglušnost, motnje razumevanja govora, vertigo, vestibularno testiranje

Za slušno nevropatijo je značilna blaga do zmerna izguba sluha, a hkrati slaba diskriminacija govora, ki je nesorazmerna z izgubo sluha. Odsotni ali nenormalni so avditorni evocirani potenciali možganskega debla, hkrati pa je delovanje zunanjih celic za sluh, izmerjeno z otoakustičnimi emisijami in/ali kohlearnimi mikrofoniki, normalno. Gre za disfunkcijo perifernih sinaps, večinoma v področju notranjih celic za sluh (sinaptopatija) in za motnjo potovanja akcijskih potencialov po slušnem živcu (nevropatija). Manj je podatkov o enaki patologiji na nivoju vestibularnega živca, prav tako ni sistematično zbranih podatkov o motnji ravnotežja v anamnezi pacienta z avditorno nevropatijo. Ta podatek večinoma ni naveden, najbrž zaradi mišljenja, da bi nam pacient sam navedel težave z ravnotežjem, če bi jih imel. Tako obstaja malo poročil o rezultatih vestibularnih testov pri avditorni nevropatiji, ker se ti ne izvajajo sistematično. Izkušnja je taka, da so testi ravnotežja velikokrat normalni. Tudi v naši ambulanti se motnjam ravnotežja pri avditorni nevropatiji sistematično nismo posvečali. Za začetek sistematičnega testiranja ravnotežja (poleg sluha) pri avditorni nevropatiji smo želeli pregled te patologije v tuji literaturi.

### ABSTRACT

KEY WORDS: auditory neuropathy, deafness, speech impairment, vertigo, vestibular testing

Auditory neuropathy is characterized by mild to moderate hearing loss but poor speech discrimination that is disproportionate to hearing loss. Absent or abnormal are auditory evoked potentials of the brainstem and at the same time normal functioning of external hearing cells, as measured by otoacoustic emissions and / or cochlear microphones. It is a dysfunction of peripheral synapses, mostly in the area of internal hearing cells (synaptopathy) and a disorder of the travel of action potentials along the auditory nerve (neuropathy). There is less data on the same pathology at the level of the vestibular nerve, and there is no systematically collected data on the imbalance in the history of a patient with auditory neuropathy (AN). This information is mostly not given, probably from the opinion that the patient himself would tell us about balance problems if he had them. Thus, there are few reports of vestibular test results in auditory neuropathy because these are not performed systematically. The experience is that balance tests are often normal. Even in our outpatient clinic, we did not systematically address balance disorders in auditory neuropathy. To begin systematic testing of balance in AN as well, we wanted to review this pathology in the foreign literature.

<sup>1</sup> Doc. dr. Alenka Kravos, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; kravosalenka@gmail.com

## UVOD

Avditorna nevropatija (AN) je motnja sluha, pri kateri slušni organ, ki se nahaja v notranjem ušesu, normalno sprejema zvok; nepravilen pa je prenos tega zvoka v centralni živčni sistem (CŽS). Kot AN so v angleški literaturi poimenovali kombinacijo normalnih tranzitornih evociranih otoakustičnih emisij (angl. *transitory evoked otoacoustic emission*, TEOAE) oz. normalnih kohearnih mikrofonizmov in odsotnih ali izrazito motenih slušnih evociranih potencialov možganskega debla. Prag sluha, merjen pri teh bolnikih, sega od blage do hude izgube. Izguba razumevanja govora je nesorazmerna v primerjavi s slušnim pragom čistega tona. AN je disfunkcija prenašanja zvoka na več ravneh, zato jo radi poimenujejo tudi spektrum bolezni avditorne nevropatije (angl. *auditory neuropathy spectrum disorder*, ANSD). Okvara je lahko samo na enem mestu ali na več mestih periferne slušne poti hkrati.

Skupna lastnost AN je, da je funkcija zunanjih slušnih celic pri teh bolnikih normalna, hkrati pa so notranje celice/funkcionalna enota VIII. živca disfunkcionalne. Nenormalnost je lahko na ravni notranjih slušnih celic, sinaps med notranjimi slušnimi celicami in živčnimi vlakni VIII. možganskega živca, ganglijskih nevronov, ovojnic živčnih vlaken itd. Tako AN v grobem ločimo na presinaptične in postsinaptične motnje. Skupni imenovalec motenj je patološko časovno procesiranje signala in motena sinhronija nevronov, kar bi nekako obrazložilo tudi odsotnost slušnega odziva možganskega debla med preiskavo in klinično sliko slabega razumevanja govora predvsem v zahtevnejših zvočnih pogojih pri odraslih (1).

Odsotni so tudi akustični refleksi ipsi- in kontralateralno.

Klinična slika AN pri otrocih je zapoznel govorni razvoj. Zelo pomembno je, da te motnje ne zamenjamo s senzorično izgubo sluha.

Preučevali so prevalenco AN med otroci z zaznavno izgubo sluha in v eni od teh raziskav podali oceno o 5-odstotni prevalenci AN med vsemi otroci z zaznavno izgubo sluha (2, 3). V odrasli populaciji je ta delež po raziskavi Kumarja in Jayrama nekoliko nižji in znaša 0,5 % (4).

Večina bolnikov je imela dvostransko AN z razmerjem med ženskami in moškimi 1,25 : 1 (5).

## PREISKAVE SLUHA PRI SLUŠNI NEVROPATIJ

Pri vseh bolnikih je avdiometrija pokazala blago do zmerno zaznavno izgubo sluha, a izrazito slabe rezultate govorne avdiometrije in odsotnost slušno izzvanih odzivov možganskega debla, vse ob normalnih otoakustičnih emisijah (6).

Glede na lego okvare sluha so primerjave pokazale zelo različne vrednosti od izgube sluha pretežno v nizkih tonih do normalnega sluha ali izgube sluha pretežno v visokih tonih. Naša izkušnja je, da je pri odraslih osebah izguba sluha blaga in je pri njih sluh večinoma normalen, pri otrocih pa je bila izguba sluha prisotna pri bolj nizkih tonih. Pri otrocih je zelo pomembno, da aktivno iščemo AN, saj ne gre za isto stanje, kot ga predstavlja zaznavna izguba sluha (7).

V povprečju pacienti z AN nimajo druge klinične simptomatike. Delež bolnikov ima hkrati tudi nevrološko obolenje, a so običajno brez nevroloških težav, ko se prvič pojavi okvara sluha. Kasneje pa jih lahko nekaj razvije simptomatiko periferne nevropatije. Nevropatija je dedna ali sporadična. Nevropatija slušnega živca je v tem primeru del generaliziranega patološkega procesa (8).

Iz napisanega lahko povzamemo, da na AN posumimo pri odrasli osebi, ki nava-ja slabo razumevanje vsakodnevnega govora, a je njegova slušna preiskava dokaj dobra, celo normalna. Pri otroku posumimo na AN ob upočasnjem govornem razvoju.

## DIAGNOSTIKA MOTENJA RAVNOTEŽJA PRI AVDITORNI NEVROPATIJ

Vestibulokohlearni živec je senzorični živec, ki služi organom sluha in ravnotežja. Nevropatije živca, zlasti slušne nevropatije, lahko povzročijo primarna demielinizacija ali aksonske bolezni. Omenjene patofiziološke spremembe so na avditornem živcu že opisane. Glede na to, da sta si avditorni in vestibularni živec tako anatomske kot fiziološko podobna, lahko sklepamo, da se enaka patofiziološka dogajanja odvijajo tudi na vestibularnem živcu (9).

Med prvimi se je s preučevanjem motnje ravnotežja pri AN ukvarjal Starr, ki je ugotovil patološke spremembe pri kar 9 od 14 oseb z AN pri testiranju ravnotežnega sistema. Osebe s patološkim testom ravnotežnega sistema so bile v primerjavi z osebami z normalnim izvidom nekoliko starejše. Večji del oseb s patološkim testom ravnotežja je imel hkrati generalizirano periferno nevropatijo, zato njegova raziskava ni mogla pokazati objektivnega stanja.

Pri izvajanju položajnih testov ni našel patologije in na podlagi tega sklepal, da otilski sistem nima patoloških sprememb. Ugotovil je, da sta prizadeta tako superiorna kot inferiorna veja vestibularnega živca (10).

Naslednji, ki je preučeval ravnotežje pri AN, je bil Sinha s sodelavci. Ta je pri treh osebah z diagnozo AN opravil nekoliko širše testiranje vestibularnih funkcij. Testiranje je obsegalo klinične teste stabilnosti (Rombergov test, Fukuda stepping test), izpolnjevanje vprašalnika za omotico, ki ga je razvil Marylandski center za sluh in ravnotežje, testiranje cervikalnih vestibularnih evociranih miogenih potencialov (angl. *cervical vestibular evoked myogenic potential*, cVEMP) in standardno baterijo testov za elektronistagmografijo. V tej raziskavi je celotna ocenjena populacija subjektov pokazala slabše kalorične odzive in

odsotne VEMP. Centralne motnje ravnotežja, ovrednotene z optokinetičnim testom in testom sakad, niso bile zaznane pri teh osebah. Ugotavljal je, da tudi sicer pacienti z AN praktično nimajo težav z ravnotežjem, kljub temu da že osnovno kalorično testiranje večinoma pokaže obojestransko slabše delovanje perifernega vestibularnega sistema (11).

Kumar je ugotovil, da ima kar 80 % pacientov z AN patološke rezultate testiranja cVEMP (2). Do sedaj je bilo v naši avdiovestibuloški ambulanti testiranih dokaj malo obolelih z AN, ker v anamnezi praktično ni podatka o motnji ravnotežja. Tako lahko le okvirno ocenjujemo, da gre najverjetneje za določene motnje v delovanju perifernega ravnotežnega organa in/ali vestibularnega živca.

Na podlagi začetnih izkušenj pri tujih strokovnjakih bomo tudi mi pri naših pacientih pri sumu na AN poleg standardnih preiskav avditornega sistema opravili še preiskave za oceno stanja ravnotežnega sistema, ki jih omenjamo v nadaljevanju.

Anamnezo dosedanjih težav z ravnotežjem (ali kadarkoli opažajo obdobja nestabilnosti, doživljajo vertigo, kaj so sprožilni dejavniki motenj ravnotežja, kako pogosto se pojavljajo, koliko čas vsakokrat trajajo, je takrat sluh spremenjen, ali imajo katerokoli nevrološko simptomatiko oz. že znano nevrološko obolenje).

Opravili bomo klinične teste stabilnosti, kot so Rombergov test, test Fukuda, Unterbergerjev test in hoja z odprtimi očmi.

Sledilo bo kalorično testiranje in sinusoidni harmonični akceleracijski test.

Kljub dosedanjim izkušnjam o intaktnosti centralnih vestibularnih poti bomo pri vsakem pacientu izvedli paleto testov za oceno centralnih motenj ravnotežja. Rezultati nam bodo omogočali iskanje pacientov s prirojenimi nevrološkimi boleznimi, ki imajo pridruženo periferno nevropatijo (bolezni Charcot-Marie-Tooth in Friedrichova

ataksija), da jih ustrezno napotimo v nevrološko ambulanto.

Načrtujemo tudi merjenje vestibularnih miogenih potencialov, ta hip smo v procesu nabave opreme.

## TERAPIJA MOTENJ RAVNOTEŽJA PRI AVDITORNI NEVROPATIJ

Večinoma so s testi ugotovljene spremembe vestibularne poti asimptomatske, zato bolniki ne navajajo težav z ravnotežjem. Kljub temu moramo biti pozorni na osebe, ki so pri svojih delovnih aktivnostih izpostavljene višini ali delu z nevarnimi stroji. Osebe s patološkimi testi ravnotežja ne smejo delati na takih delovnih mestih, čeprav ne občutijo težav (12). Poglavitni poudarek je na izvajanju vaj za ravnotežje.

## NAŠE IZKUŠNJE Z AVDITORNIMI NEVROPATIJAMI Otroci

Približno 5% otrok, rojenih z izgubo sluha, ima rezultate testov, ki so skladni s slušno nevropatijo. Tudi v avdi vestibuloški ambulanti pri nas opažamo približno enako pogostost te motnje. Obstaja več genetskih vzrokov za slušno nevropatijo. Najpogostejši genetski vzrok povzroči nezadostno proizvodnjo beljakovine, imenovane otoferlin. Beljakovina otoferlin omogoča komunikacijo med senzoričnimi celicami notranjega ušesa in slušnim živcem. Ko te beljakovine primanjkuje, uho ne more komunicirati z živci in možgani. To povzroči hudo do globoko izgubo sluha.

Pri otrocih ocene stanja ravnotežja s testi ne delamo, saj tudi v anamnezi starši posebej ne opažajo težav z ravnotežjem. Pri otrocih s težavami v govornem razvoju je lahko prisoten tudi celostni upočasneni razvoj, kar pomeni tudi težave s hojo.

Otroci z AN dokaj pozno pridejo v našo ambulanto, ker je takoj po rojstvu ocena sluha opravljena le na podlagi meritve otoakustičnih emisij (angl. *otoacoustic emissions*, OAE). Da bi v obdobju dojenčka ugo-

tovili AN, bi morali poleg OAE vsem opraviti še preiskavo akustičnih potencialov možganskega debla (APMD) kar v sedanjem sistemu ni možno. Tako dobimo otroke z AN nekje od 2. leta naprej, ki so poslani v našo ambulanto pod diagnozo upočasnjene govorne razvoja, in v povprečju pri treh otrocih na leto opredelimo stanje kot avditorno nevropatijo.

APMD je pri njih izrazito nenormalen. Dobimo več različnih možnih rezultatov: 1) popolnoma ravno krivuljo, rezultat kot pri gluhih otrocih, 2) dobimo zgodnje vrhove, pripadajoče III. valu z odsotnostjo kasnejših valov, 3) nekaj slabo sinhroniziranih, vendar očitnih V. valov, ki pa imajo podaljšano latenco.

Pri otrocih s patološkim izvidom preiskavo APMD vsaj še enkrat ponovimo, saj so opisani primeri prehodne motnje prevajanja zvoka (13).

Vsekakor je pri otrocih z upočasnjem govornim razvojem potrebno navzkrižno preizkušanje med diagnostičnimi postopki, da se pravilno loči naglušnost od AN. Vsi opravijo tudi genetsko testiranje, pregled pri pediatru nevrologu in oftalmologu.

Terapija AN pri teh otrocih je naslednja: 1) slušni aparati, kadar gre za zanesljivo tudi slab sluh, 2) polževi vsadki, kadar ob uporabi slušnih aparatov ne napredujejo v govoru. Pri vseh teh otrocih je potrebna pomoč logopeda za podporo pri razvoju komunikacije in ocenjevanju razvoja govora. Terapija motnje hoje in gibanja je obravnavana celostno v razvojni ambulanti in zaenkrat iz teh ambulant še nismo dobili pobud za izvajanje testov ravnotežja pri otrocih.

## Odrasli

Statistike števila, oseb pri katerih smo ugotovili AN, do sedaj nismo izvajali, bomo pa v prihodnje bolj sistematično pristopili k analizi teh. V anamnezi osebe z AN v naši ambulanti navajajo predvsem težave z razumevanjem govora v vsakodnevnem življenju, težav z ravnotežjem pa niti ne. Do



sedaj smo na AN posumili le na podlagi anamneze težav s poslušanjem ob normalnem ali blago patološkem izvidu avdiograma (ADG) ki se ni skladal z obsegom težav z razumevanjem govora. Pri takih pacientih opravimo še meritve OAE (normalen izvid) in preiskavo APMD (patološka). V bodoče bomo opravili tudi testiranja ravnotežja, ne glede na to, ali dejansko imajo težave ali ne, ker pričakujemo vsaj minimalno nakazano hipofunkcijo perifernega ravnotežnega sistema s tendenco napredovanja skozi čas.

Ker gre pri AN za zelo raznoliko obolenje, kar nam pove že ime, bomo v prihodnje na to problematiko bolj pozorni tudi pri mlajših osebah. Pri starejši populaciji smo pri omenjenih težavah že izva-

jali tudi govorno avdiometrijo in s tem zajeli spekter bolezni AN, ki jo pri dissinhroniji prenosa zvoka iz ušes v CZS povzročajo starostne degenerativne bolezni živčnih sinaps in mielinskih ovojníc živcev.

## **ZAKLJUČEK**

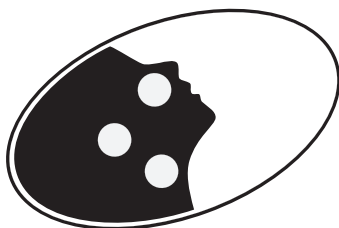
Avditorna nevropatija je obolenje, ki se izraža z zelo različnimi kliničnimi slikami in različnimi rezultati avdioloških in vestibuloških testiranj. Zato je tudi terapevtski pristop do pacienta zelo različen. Terapija pri otrocih je lahko v skrajnem primeru tudi polžev vsadek, če običajna rehabilitacija s slušnimi aparati ni uspešna. Pri odrasli populaciji je govorni razvoj že zaključen ob nastanku težav, spremembe so bolj starostno degenerativne narave.

## LITERATURA

1. Claussen CF, Von Schlachta I. Butterfly chart for caloric nystagmus evaluation. *Archives of Otolaryngol.* 1972; 96: 371–5.
2. Kumar UA, Jayaram MM. Prevalence and audiological characteristics in individuals with auditory neuropathy/auditory dys-synchrony. *Int J Audiol.* 2006; 45: 360–6.
3. Bielecki I, Horbulewicz A, Wolan T. Prevalence and risk factors for auditory neuropathy spectrum disease in a screened newborn population at risk for hearing loss. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2012; 76: 1668–70.
4. Kumar AU, Jayaram M. Auditory processing in individuals with auditory neuropathy. *Behav Brain Funct.* 2005; 1: 1–21.
5. Narne VK, Prabhu P, Chandan HS, et al. Audiological profiling of 198 individuals with auditory neuropathy spectrum disorder. *Hear Bal Comm.* 2014; 12: 112–20.
6. Ptok M. Otoakustische Emissionen, Hirnstammpotentiale, Tonschwellengehör und Sprachverständlichkeit bei auditorischer Neuropathie [Otoacoustic emissions, auditory evoked potentials, pure tone thresholds and speech intelligibility in cases of auditory neuropathy]. *HNO.* 2000; 48: 28–32.
7. Shehata-Dieler W, Völter C, Hildmann A, et al. Klinische und audilogische Befunde von Kindern mit auditorischer Neuropathie und ihre Versorgung mit einem Cochlea-Implantat [Clinical and audiological findings in children with auditory neuropathy]. *Laryngorhinootologie.* 2007; 86: 15–21.
8. Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al. Auditory neuropathy. *Brain.* 1996; 119: 741–53.
9. Sheykholeslami K, Kaga K, Murofushi T, et al. Vestibular function in auditory neuropathy. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2000; 120: 849–54
10. Fujikawa S, Starr A. Vestibular neuropathy accompanying auditory and peripheral neuropathies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 126: 1453–6.
11. Sinha SK, Barman A, Singh NK, et al. Involvement of peripheral vestibular nerve in individuals with auditory neuropathy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270: 2207–14.
12. Shehata-Dieler W, Völter C, Hildmann A, et al. Klinische und audilogische Befunde von Kindern mit auditorischer Neuropathie und ihre Versorgung mit einem Cochlea-Implantat [Clinical and audiological findings in children with auditory neuropathy]. *Laryngorhinootologie.* 2007; 86: 15–21.
13. Attias J, Raveh E. Transient deafness in young candidates for cochlear implants. *Audiology Neurootol.* 2007; 12: 49–57.

# **GLAVA IN VRAT**

## **HEAD AND NECK**





Anže Jerman<sup>1</sup>, Jure Urbančič<sup>2</sup>, Marko Pokorn<sup>3</sup>, Aleksandar Aničin<sup>4</sup>

# Juvenilni relapsni parotitis

## *Juvenile Recurrent Parotitis*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: juvenilni relapsni parotitis, obušesna slinavka, sialendoskopija, konzervativno zdravljenje

Juvenilni relapsni parotitis prizadene otroke in mladostnike ter se kaže s ponavljajočimi in bolečimi epizodami otekanj obušesne žleze slinavke. Vnetja pogosto spontano izzvenijo do konca pubertete. Pogosta vnetja lahko poškodujejo žlezo in njeno izvodilo, kar povzroča težave v odraslem obdobju. Pri diagnostiki in zdravljenju juvenilnega relapsnega parotitisa se je v zadnjih letih uveljavila sialendoskopija. Poseg ima malo zapletov, čas bolnišnične oskrbe je kratek, predvsem pa pomembno zmanjša število ponovnih zagotovov bolezni.

### ABSTRACT

KEY WORDS: juvenile recurrent parotitis, parotid gland, sialendoscopy, conservative treatment

Juvenile recurrent parotitis presents with recurrent and painful swelling of the parotid gland in children and adolescents. Usually, the disease resolves spontaneously by the end of puberty. Frequent recurrent inflammation can damage the gland and the main duct, which presents with problems in adulthood. Sialendoscopy has been used in the diagnostic work-up and treatment of juvenile recurrent parotitis in recent years. The procedure has few complications, hospitalization is short, and it significantly decreases the recurrence rate.

<sup>1</sup> Anže Jerman, dr. med., Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice; anze.jerman@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. Jure Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Doc. dr. Marko Pokorn, dr. med., Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Doc. dr. Aleksandar Aničin, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; aleksandar.anicin@kclj.si

## UVOD

Juvenilni relapsni parotitis (JRP) se kaže s ponavljajočimi vnetji ene ali obeh obušesnih žlez slinavk pri otrocih in mladostnikih v pubertetnem obdobju. Ima dvofazno porazdelitev pojavljanja s prvim vrhom med 3. in 6. letom in drugim okoli 10. leta (1). Nekoliko pogosteje prizadene dečke (2). Etiopatogeneza JRP ni popolnoma pojasnjena, se pa v literaturi kot možne vzroke omenja prirojene nepravilnosti glavnega izvodila slinavke, slabo ustno higieno, nepravilno okluzijo zob ali selektivno pomanjkanje imunoglobulina A (3, 4).

## KLINIČNA SLIKA

JRP se kaže s ponavljajočimi bolečimi oteklina obušesne žleze slinavke. Težave nastanejo nenadno, dodatno se lahko pojavijo še rdečina, splošna oslabeledost, pogosto je prisotna tudi povišana telesna temperatura. Akutna epizoda traja 3–7 dni (5). Med kliničnim pregledom tipamo oteklino ob kotu spodnje čeljustnice, ob masaži žleze iz izvodila slinavke izteka bistra slina. Diferencialno diagnostično lahko pomislimo na mumps, ki je ob cepljenju redek in se ne ponavlja, ponavljajoča se bakterijska vnetja, pri katerih ob masaži žleze iz izvodila priteče gnojna vsebina, zaporo izvodila s kamnom z značilnim enostranskim otekanjem med hranjenjem in Sjögrenov sindrom, ki se kaže s pridruženo suhostjo oči in ust.

## DIAGNOZA

Garlavelo in sodelavci so za diagnozo JRP pred kratkim predlagali naslednja vključitvena merila: starost manj kot 16 let, ponavljajoča enostranska ali obojestranska otekanja in vsaj dve epizodi otekanja v zadnjih šestih mesecih. Predlagal je tudi naslednja izključitvena merila: obstruktivna lezija v izvodilu slinavke, nepravilna okluzija zob, pomanjkanje imunoglobulina A in Sjögrenov sindrom (5). V sklopu diagnostike si lahko pomagamo z različnimi preiskovalnimi metodami.

## Sialografija

Sialografija je fluoroskopska preiskovalna metoda za prikaz sistema izvodil žleze slinavke. Pri preiskavi najprej v izvodilo žleze vbrizgamo kontrastno sredstvo, nato pa z rentgenskimi žarki posnamemo sliko. Pri JRP se prikaže značilen vzorec s številnimi difuznimi pikčastimi mesti, ki predstavljajo zastoj kontrasta, tj. cistično razširjene terminalne vode, njihove razširitve in zožitve ter pregibe glavnega izvodila obušesne slinavke (6). Dobljena slika spominja na »drevo z listi« (angl. *tree with leaves*) (7).

## Ultrazvok

Med slikovnimi diagnostičnimi metodami najpogosteje uporabljamo UZ-pregled žlez slinavk. UZ pokaže heterogeno strukturo žleze, v kateri so številna, nekaj milimetrov velika, okrogla hipoehogena območja, ki najverjetneje predstavljajo cistično razširjene vode (sialektazije) z okoliško limfocitno infiltracijo (8). Poleg tega so lahko prisotne še povečane znotrajžlezne bezgavke s posameznimi kalcifikacijami. Tudi med posameznimi zagoni je UZ-struktura žleze spremenjena. UZ ima številne prednosti: je hitra, poceni in dobro dostopna preiskava, preiskovanci pri njej niso izpostavljeni ionizirajočemu sevanju. Njena največja pomanjkljivost je, da je izvid preiskave v veliki meri odvisen od izurjenosti radiologa, ki preiskavo opravlja.

## Magnetna resonanca

MRI-sialografijo izvajamo redko, saj je za razliko od UZ slabše dostopna, draga in časovno zamudna, pri majhnih otrocih pa je za njeno izvedbo potrebna sedacija. Glavna prednost MRI-sialografije je predvsem dobro razlikovanje intraduktalnih obolenj in obolenj parenhima žleze.

## Sialendoskopija

V zadnjih letih za diagnostiko uporabljamo sialendoskopijo (SE), pri kateri s pomočjo sialoendoskopa pregledamo sistem izvodil

žleze slinavke. SE pokaže izvodila z bledo, avaskularno sluznico, v izvodilih so prisotni sluz in sluzni čepi, vidimo lahko tudi zožitve in cistične razširitve izvodila. Zapleti pri SE so redki in najpogosteje vključujejo raztrganino stene izvodila (napačna pot; fran. *fausse route*), oteklino žleze, zožitev izvodila, nastanek fistule, vnetje žleze ali prehodno parezo priležnih živcev (9). Prednosti SE so odsotnost sevanja, redki zapleti, hkrati pa lahko služi tudi kot terapevtska metoda.

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje akutnih zagonov JRP je simptomatsko z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, ustrezno hidracijo, spodbujanjem izločanja sline s kislno hrano in masažo prizadete žleze. Uporaba antibiotikov pri zdravljenju JRP je še vedno kontroverzna, saj ni dokazano, da skrajšajo trajanje akutnih epizod ali preprečujejo ponovne zagonne, je pa indicirano antibiotično zdravljenje pri bakterijski superinfekciji (5). Pri preprečevanju akutnih zagonov naj bi pomagala tudi medvedov žolč in opnasti grahovec, ki se uporabljata v tradicionalni kitajski medicini (10). Dolgoročni cilj zdravljenja je preprečevanje akutnih zagonov in posledične kronične okvare žleze slinavke.

## Sialendoskopija

SE se je v zadnjih letih uveljavila kot prva diagnostična in terapevtska metoda v obravnavi JRP. Poseg je minimalno invaziven in lahko poteka v splošni ali lokalni anesteziji. Po ustrezni predoperativni pripravi operater prične s širitvijo papile izvodila obušesne žleze slinavke s postopnim uvajanjem dilatatorjev z naraščajočimi premeri. Ko je papila ustrezno razširjena, uvede sialoendoskop, lumen izvodila pa vzdržuje razprt z nenehnim izpiranjem izvodila z mešanico lokalnega anestetika in fiziološko raztopino. S sialendoskopom operater pregleda izvodila, razširi zožitve, odstrani morebitne čepce, z nenehnim izpiranjem

med posegom pa spere sluz in sluzne čepce. Pred koncem posega operater izvodila prebrizga z deksametazonom. Natančen princip delovanja SE ni znan, najverjetneje pa učinkuje na več ravneh: z dilatatorji in endoskopom mehansko razširimo izvodila in s tem razrešimo prisotne zožitve, med vzdrževanjem razprte svetline izperemo zastalo sluz in sluzne čepce, s končnim prebrizganjem izvodil s kortikosteroidi pa zmanjšamo lokalno vnetje in omogočimo normalizacijo delovanja prizadete slinavke (11). Zapleti pri SE zaradi JRP so redki, po podatkih v literaturi je najpogostejši zaplet pooperativna oteklina, ki v 24–48 urah po posegu izzveni (12). Kadar pride do poškodbe izvodila, moramo takoj prekiniti z izpiranjem, saj lahko pride do širjenja tekočine v parafaringealni prostor in ožanja dihalne poti (13). Pred kratkim objavljena raziskava uspešnosti SE pri zdravljenju JRP na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana je pokazala, da je SE učinkovita diagnostična in terapevtska metoda pri obravnavi bolnikov z JRP ter je pomembno vplivala na zmanjšanje števila akutnih zagonov (14).

Poleg SE se je za uspešno v diagnostiki in zdravljenju izkazala tudi sialografija, smisel katere je dilatacija izvodila in izpiranje sluznih čepov, glavna pomanjkljivost pa izpostavljenost ionizirajočemu sevanju. V preteklosti je bila ena od strategij zdravljenja čakanje na konec pubertete in spontana regresija bolezni. Kadar smo z zgoraj opisanimi načini zdravljenja neuspešni in gre za pogoste ter hude zagonne JRP, je možno še kirurško zdravljenje, ki vodi v uničenje prizadete žleze slinavke zaradi podvezave izvodila in odstranitve prizadete žleze (15).

## ZAKLJUČEK

Diagnozo JRP postavimo klinično, in sicer ne prej kot po drugi epizodi otekanja ene ali obeh žlez slinavk pri otroku ali mladostniku. Akutne zagonne zdravimo z nesteroidnimi

antirevmatiki; kadar je prisotna bakterijska superinfekcija, je smiselno dodati še antibiotik. Sialendoskopija je diagnostična in terapevtska metoda, s katero pregledamo

sistem izvodil žleze slinavke, speremo zastalo sluz, razširimo zožitve in apliciramo protivnetno zdravilo.

---

## LITERATURA

1. Leerdam CM, Martin HCO, Isaacs D. Recurrent parotitis of childhood. *J. Paediatr. Child Health.* 2005; 41 (12): 631–4.
2. Shacham R, Droma EB, London D, et. al. Long-term experience with endoscopic diagnosis and treatment of juvenile recurrent parotitis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67 (1): 162–7.
3. Bernkopf E, Colleselli P, Broia V, et. al. Is recurrent parotitis in childhood still an enigma? A pilot experience. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2008; 97 (4): 478–82.
4. Fazekas T, Wiesbauer P, Schroth B, et. al. Selective IgA deficiency in children with recurrent parotitis of childhood. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24 (5): 461–2.
5. Garavello W, Redaelli M, Galluzzi F, et. al. Juvenile recurrent parotitis: A systematic review of treatment studies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018; 112: 151–7.
6. Tucci FM, Roma R, Bianchi A, et. al. Juvenile recurrent parotitis: Diagnostic and therapeutic effectiveness of sialography. Retrospective study on 110 children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019; 124: 179–84.
7. Witt RL. Non-neoplastic Salivary Gland Disease. In: Philpott C, Tassone P, Clark M. *Bullet Points in ENT.* New York: Georg Thieme Verlag; 2014. p. 165–7.
8. Nozaki H, Harasawa A, Hara H, et. al. Ultrasonographic features of recurrent parotitis in childhood. *Pediatr Radiol.* 1994; 24 (2): 98–100.
9. Aničin A, Urbančič J. Sialendoscopy, a minimally invasive diagnostic and interventional tool in the management of salivary gland diseases. *Slov Med J.* 2016; 85 (2): 92–8.
10. Ruan WH, Huang ML, He XL, et. al. Effects of Huangqi and bear bile on recurrent parotitis in children: A new clinical approach. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013; 14 (3): 253–8.
11. Schwarz Y, Bezdjian A, Daniel SJ. Sialendoscopy in treating pediatric salivary gland disorders: A systematic review. *Vol. 275, Eur. Arch. Oto-Rhino-L.* 2018; 275 (2): 347–56.
12. Berlucchi M, Rampinelli V, Ferrari M, et. al. Sialoendoscopy for treatment of juvenile recurrent parotitis: The Brescia experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018; 105: 163–6.
13. Sugiyama S, Iwai T, Ohashi N, et. al. Airway obstruction caused by pharyngolaryngeal swelling after intraoral removal of a submandibular gland stone. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14: 2323–5.
14. Jerman A, Urbančič J, Pokorn M, et. al. Vloga sialendoskopije pri zdravljenju juvenilnega relapsnega parotitisa. *Slov Pediatr Rev pediatrov Slov Spec šolske ter Visok Med Slov.* 2021; 28 (1): 3–9.
15. Geterud A, Lindvall AM, Nylén O. Follow-up study of recurrent parotitis in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988; 97 (4): 341–6.



Nejc Krištofelc<sup>1</sup>, Robert Šifrer<sup>2</sup>

## Diagnostika sprememb na glasilkah z endoskopijo z ozkospektralno osvetlitvijo

### *Diagnosics of Vocal Cord Lesions with Narrow-band Imaging Endoscopy*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ozkospektralna osvetlitev, glasilke, perpendikularni mikrovaskularni vzorci, znotrajepitelne papilarne kapilarne zanke, papilomatoza grla, rak grla, klasifikacija

V diagnostiki raka grla vse pomembnejšo vlogo igra endoskopija z ozkospektralno osvetlitvijo, ki prepušča ozek snop modre in zelene svetlobe in prikaže drobno žilje v sluznici in podsluznici. Spremembe in proliferacija površinskega žilja so eden izmed prvih znakov maligne preobrazbe tkiva, zato lahko s to tehnologijo zaznamo že zgodnje oblike raka grla, ki bi jih z uporabo običajne endoskopije spregledali. Diagnostično učinkovita, zanesljiva in enostavna za uporabo je klasifikacija Evropskega laringološkega društva, ki žilne vzorce v lezijah na glasilkah v osnovi razdeli na longitudinalne in perpendikularne spremembe. Slednje imenujemo tudi znotrajepitelne papilarne kapilarne zanke, njihova odsotnost pa z veliko gotovostjo izključi predrakave in rakave spremembe. Nadalje jih glede na obliko zavoja žilnih zank razdelimo na širokokotne spremembe, ki so značilne za papilomatozo, in ozkokotne, ki se statistično pogosteje pojavljajo pri malignih lezijah. V prispevku predstavljamo endoskopijo z ozkospektralno osvetlitvijo in različne klasifikacije za oceno žilnih sprememb lezij na glasilkah ter pregled raziskav, s katerimi so ocenjevali diagnostično učinkovitost te endoskopske metode.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: narrow-band imaging, vocal folds, perpendicular microvascular patterns, intraepithelial papillary capillary loops, laryngeal papillomatosis, laryngeal cancer, classification

Endoscopy with narrow-band imaging plays an increasingly important role in the diagnostics of laryngeal cancer. It uses blue and green spectra of white light to enhance mucosal and submucosal vessels. Their changes and proliferation are one of the first signs of malignant alteration, therefore, this procedure enables the detection of early stages of laryngeal cancer that would be missed by conventional endoscopy. The classification of vocal cord lesions proposed by the European Laryngological Society is effective, reliable, and easy to apply. It divides microvascular patterns into longitudinal changes and perpendicular ones, which are also called intraepithelial papillary capillary loops. If absent,

<sup>1</sup> Nejc Krištofelc, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; nejc.kristofelc@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Robert Šifrer, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; robert\_sifrer@hotmail.com

it could be safely assumed that the lesion is neither precancerous nor cancerous. The further subdivision of perpendicular changes is based on the angle of the loops' turning points into wide-angled and narrow-angled subgroups. The former are associated with papillomatosis, and the latter with malignant lesions. The following paper presents narrow-band imaging technology, and reviews different classifications for the assessment of vascular changes of vocal cord lesions. Studies evaluating diagnostic effectiveness of narrow-band imaging endoscopy are summed up as well.

## UVOD

Ploščatocelični karcinom (angl. *planocellular carcinoma*, PCC) grla je ena najpogostejših oblik raka glave in vratu. Za uspešno zdravljenje je pomembno, da bolezen odkrijemo v čim zgodnejši fazi. Pomembno vlogo v diagnostiki imajo slikovne preiskave, predvsem CT s kontrastom in MRI vratu, ki dobro prikažeta obseg tumorske mase in morebitne zasevke v regionalnih bezgavkah, slabo pa površinske spremembe sluznice. Slednje lahko dobro opredelimo z endoskopskimi preiskavami. V zadnjih letih vse večjo veljavo dobiva endoskopija z ozkospektralno osvetlitvijo (angl. *narrow-band imaging*, NBI), ki omogoča zgodnjo prepoznavo tumorske neoangiogeneze in sumljivih sluzničnih sprememb (1).

## ENDOSKOPIJA Z OZKOSPEKTRALNO OSVETLITVIJO

NBI je endoskopska preiskava, s katero poleg lezije opazujemo predvsem njeno žilje. Pri tem uporabljamo poseben optični filter, ki od celotnega spektra bele svetlobe prepušča le ozka snopa modre svetlobe z valovno dolžino 400–430 nm in zelene svetlobe z valovno dolžino 525–555 nm. Globina prodiranja svetlobe je odvisna od njene valovne dolžine, zato z omenjenima snopoma lahko opazujemo le površinske dele tkiv. Zaradi absorpcijskih lastnosti hemoglobina, ki najbolje absorbira ravnno modro in zeleno svetlobo, se površinsko žilje dobro razloči od okolice. Kapilare v sluznici se prikažejo v rjavi, vene v pod-

sluznici pa v modrozeleni barvi. Spremembe in proliferacija drobnega površinskega žilja so eden izmed prvih znakov maligne spremembe tkiva, zato lahko s pomočjo NBI zaznamo že zgodnje oblike raka glave in vratu, ki bi jih pri običajni endoskopiji z uporabo bele svetlobe lahko spregledali (2). NBI omogoča razlikovanje benignih in malignih sluzničnih sprememb, natančnejšo biopsijo vzorcev za histopatološko preiskavo, pomembno vlogo ima tudi pri iskanju izvora metastaze neznanega izvora. Ni pa uporabna zgolj v diagnostiki, temveč tudi med operativnim posegom za boljšo oceno zadostnega varnostnega roba ter pri sledenju bolnikov po zaključenem onkološkem zdravljenju za iskanje morebitne ponovitve bolezni (3, 4).

## PREGLED KLASIFIKACIJ ZA OCENO ŽILNIH SPREMOMB V SPREMENBAH NA GLASILKAH

Za opredeljevanje bolezenskih sprememb na glasilkah se uporabljajo različne klasifikacije.

C. Piazza kot onkološko sumljive spremembe opisuje dobro omejena področja sluznice rjave barve, ki pod veliko povečavo pokažejo sliko nepravilno raztresenih temnih pikic različnih velikosti in oblik. V bližini sumljive spremembe lahko vidimo aferentno hipertrofično kapilaro, ki se v svojem poteku proti spremembi razveji v več manjših žilnih zank (4).

V klinični praksi se še vedno najpogosteje uporablja Nijeva klasifikacija iz leta 2011, ki morfološke spremembe znotraje-

pitelnih papilarnih kapilarnih zank (angl. *intraepithelial papillary capillary loops*, IPCL) razdeli v pet skupin (I–V). V skupinah I in II IPCL niso vidne, v skupini III pa so skrite pod belkastimi sluzničnimi spremembami – keratozami oz. levkoplakijami. Posamezne, drobne in relativno pravilno razporejene temno rjave pikice uvrščamo v skupino IV in po klasifikaciji rakov glave in vratu Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) iz leta 2005 najpogosteje predstavljajo blago in zmerno obliko displazije. Skupina V je razdeljena na tri podskupine. Podskupina Va vključuje gosto razporejene in razširjene IPCL različnih oblik, ki histopatološko večinoma ustrezajo hudi obliki displazije in karcinomu *in situ*. Na invazivni PCC kažejo razširjene, zvijugane in med seboj prepletene oz. skrčene in na površini lezije nepravilno razporejene IPCL črvičastih oblik, ki jih uvrščamo v podskupino Vb oz. Vc. Lezije iz prvih štirih skupin je Ni opredelil kot benigne, lezije iz skupine V pa kot maligne (5). Klasifikacija je bila naknadno dopolnjena. Spremembe tipa III (levkoplakije na glasilki) so razdeljene na dodatnih šest podskupin, od tega gre pri zadnjih treh za maligne spremembe (6).

Evropsko laringološko društvo (European Laryngological Society, ELS) je leta 2015 predlagalo poenostavljeno klasifikacijo, ki žilne spremembe v lezijah na glasilkah razdeli v dve skupini. Longitudinalne spremembe vključujejo pomnožene, razširjene, zvijugane in razvejane žilice, ki lahko med potekom vzdolž epitelija večkrat spremenijo svojo smer. So posledica mehanskih poškodb glasilk in se v napredovali fazi kažejo kot konvoluti ali varikozne žilice, slednje so za razliko od prvih dvignjene nad površino sluznice. Longitudinalne spremembe povezujemo z benignimi lezijami. Perpendikularne spremembe so ime dobile po svojem pravokotnem poteku na ravni epitelija glasilke. Nastanejo kot posledica kancerogenega delovanja virusnega povzročitelja ali škodljivih zunanjih dejavnikov.

Gre za IPCL, ki na sluznici dajejo videz raztresenih rjavih pikic različnih dimenzij. Glede na obliko zavoja navzdol v globino sluznice razdelimo perpendikularne mikrovaskularne vzorce (torej IPCL na glasilkah) na širokokotne in ozkokotne. Prve prepoznamo kot večje žilne zanke v makroskopsko značilnih eksofitičnih papilarnih izbočenjih epitelija in jih povezujemo s papilomi na glasilkah. Ozkokotne spremembe vidimo kot po sluznici raztresene rjave pikice, ki predstavljajo ozke zavoje žilnih zank (7). V primerjavi s širokokotnimi spremembami so manjše, nepravilnih oblik in imajo bolj spiralni potek, pojavljajo pa se pri visokorizičnih predrakavih in rakavih spremembah (8).

### **OCENA UPORABNOSTI KLASIFIKACIJE EVROPSKEGA LARINGOLOŠKEGA DRUŠTVA**

Diagnostično učinkovitost klasifikacije ELS so preučevali v več raziskavah.

V nizozemski prospektivni raziskavi so opravili mikrolaringoskopijo v splošni anesteziji pri 40 bolnikih (80 glasilk), pri katerih so bile vidne lezije na 49 glasilkah. Najprej so ocenili prisotnost longitudinalnih in perpendikularnih žilnih sprememb z namenom razlikovanja med benignimi in malignimi lezijami. Perpendikularne spremembe so opisali kot širokokotne (značilne za papilom) ali ozkokotne (značilne za hudo obliko displazije in PCC). S preiskavo NBI ugotovljene žilne vzorce v lezijah na glasilkah so primerjali s histopatološkim izvidom, pri čemer so upoštevali SZO-klasifikacijo rakov glave in vratu iz leta 2005. Blago in zmerno obliko displazije so uvrstili med benigne lezije, hudo obliko displazije in PCC pa med maligne. Na vseh bolezensko spremenjenih glasilkah (49/49) so bile vidne longitudinalne spremembe. Perpendikularne spremembe so bile opisane pri vseh malignih lezijah (23/23, od tega 5 s hudo obliko displazije in 18 s PCC) in pri 36,6% (9/26) benignih lezij, od tega pri vseh

papilomih (6/6). Ti rezultati so bili statistično značilni ( $p < 0,001$ ). Širokokotne spremembe so bile prisotne izključno pri histopatološko potrjenih papilomih (6/6), ozkokotne spremembe pa pri vseh malignih (23/23) in tudi nekaterih benignih lezijah, ki niso papilomi (15 %, 3/20). Občutljivost preiskave za napoved hude oblike displazije ali PCC na osnovi prisotnosti ozkokotnih sprememb je bila 100 %, specifičnost 95 %, pozitivna napovedna vrednost (PNV) 88 %, negativna napovedna vrednost (NNV) 100 % in natančnost 96 % (8).

Podobno raziskavo je R. Šifrer opravil skupaj s slovenskimi kolegi. Mikrolaringoskopijo z rigidno endoskopijo NBI so napravili pri 144 bolnikih (288 glasilk), pri katerih so ugotovili lezije na 191 glasilkah. Oceno žilnih sprememb so primerjali z izvidom histopatološke preiskave. Pri tem so upoštevali SZO-klasifikacijo rakov glave in vratu iz leta 2017 in kot maligni leziji definirali displazijo visoke stopnje in PCC. Longitudinalne spremembe so bile prisotne pri vseh (97/97) benignih lezijah brez papiloma, pri 93,3 % (14/15) papilomov in pri 96,2 % (76/79) displazije visoke stopnje ter PCC. Perpendikularne spremembe so bile opisane pri 9,3 % (9/97) benignih lezij brez papiloma, pri 93,3 % (14/15) papilomov in pri 97,5 % (77/79) displazije visoke stopnje ter PCC. Širokokotne perpendikularne spremembe so bile prisotne pri 80 % papilomov (12/15) in le pri 3,8 % (3/79) displazije visoke stopnje in PCC. Ozkokotne perpendikularne spremembe so bile vidne predvsem pri displaziji visoke stopnje in PCC (96,2 %, 76/79), redko pri papilomih (13,3 %, 2/15) in ostalih benignih lezijah (9,3 %, 9/97). Razlike med skupinami so bile statistično značilne ( $p < 0,001$ ). Izračunana občutljivost preiskave za prepoznavo displazije visoke stopnje ali PCC na osnovi prisotnosti ozkokotnih sprememb je bila 98 %, specifičnost 95 %, PNV 88 %, NNV 99 % in natančnost 95 % (9).

## RAZPRAVA

Na maligno preobrazbo tkiva kažejo sumljive barvne (predvsem rdeča, bela) in morfološke spremembe sluznice (npr. hipertrofična masa, ulceracija, neravna površina sluznice, različno zadebeljena sluznica). Njihov nastanek je pogojen s tvorbo novega tumorskega žilja, ki ga za razliko od bele svetlobe lahko uspešno prikažemo s pomočjo tehnologije NBI. Z njo torej prepoznavamo že zgodnje spremembe v kancerogenezi, ki z običajno endoskopijo niso vidne. Nedavna metaanaliza je pokazala, da ima endoskopija NBI v primerjavi z endoskopijo z uporabo bele svetlobe statistično pomembno višjo občutljivost in specifičnost za prepoznavo rakavih sprememb grla (1). NBI-endoskopija omogoča t. i. »optično biopsijo«, saj lahko na osnovi izgleda površinskega žilja razlikujemo med benignimi in malignimi lezijami še pred dejanskim odvzemom vzorca za histopatološko preiskavo (10, 11). Tako lahko biopsijo napravimo bolj natančno in brez poškodbe okolnih zdravih tkiv, bolj načrtujemo izrez in povečamo verjetnost odstranitve celotne sumljive lezije, nenazadnje pa optimiziramo tudi čas bolnišnične oskrbe in stroške posega. Še bolj kot za oceno lezij na glasilkah z mikrolaringoskopijo v splošni anesteziji je NBI uporabna pri ambulantnem pregledu bolnika s sumljivo spremembo na glasilkah, kjer so možnosti varnega in kakovostnega odvzema biopsijskih vzorcev precej omejene (12).

V zgoraj povzetih raziskavah, ki temeljita na klasifikaciji ELS, so bile longitudinalne žilne spremembe vidne pri večini tako benignih kot malignih lezij, zato za razlikovanje med njimi niso uporabne (8, 9). Po drugi strani pa lahko na osnovi odsotnosti perpendikularnih sprememb z veliko verjetnostjo zaključimo, da je lezija benigne narave. Delež perpendikularnih sprememb pri benignih lezijah brez papilomatoze je bil namreč le 11,5 % oz. 9,3 %, pri malignih lezijah pa 100 % oz. 97,5 %. Razlike med sku-

pinama so bile statistično značilne ( $p < 0,001$ ). Tovrstne spremembe prepoznamo kot IPCL, ki potekajo proti površini glasilke in nato pod bolj ali manj ostrim kotom zavijejo nazaj v globino. Glede na kot zavoja jih razdelimo na širokokotne, ki so diagnostične za papilomatozo, in ozkokotne, ki jih povezujejo z rakavimi in visokorizičnimi predrakavimi sluzničnimi spremembami. Širokokotne zanke so zaznali pri 100 % oz. 80 % papilomov, v slovenski raziskavi tudi pri zelo majhnem deležu displazije visoke stopnje in PCC (3,8 %). Ozkokotne zanke so bile vidne pri 100 % oz. 96,2 % malignih lezij in pri 13,3 % papilomov, vključenih v slovensko raziskavo. Tudi tukaj so bili rezultati razlik med skupinami statistično značilni ( $p < 0,001$ ).

Zanesljivost klasifikacije ELS so potrdile tudi druge raziskave. V italijanski retrospektivni raziskavi so pregledali endoskopske izvide z NBI pri 707 bolnikih z lezijami na glasilkah. Občutljivost za napoved predrakavih (displazija vseh stopenj in karcinom *in situ*) in rakavih sprememb (invazivni PCC) na osnovi prisotnosti perpendikularnih sprememb pri vseh bolnikih, vključenih v raziskavo, je bila 80 %, specifičnost 79 %, PNV 88 % in NNV 68 %. Višjo NNV bi avtorji dosegli, če bi natančneje definirali, na koliko glasilkah so bile dejansko prisotne lezije, število glasilk brez vidnih perpendikularnih sprememb pa prišteli med resnično negativne rezultate. Manjšo diagnostično vrednost preiskave so ugotavljali pri bolnikih, ki so predhodno že bili zdravljeni kirurško ali z obsevanjem ali jim je bila napravljena biopsija (občutljivost 82 %, specifičnost 49 %, PNV 84 %, NNV 46 %). Pri *de novo* bolnikih brez predhodnih obravnav je bila občutljivost 80 %, specifičnost 88 %, PNV 91 % in NNV 74 %. Občutljivost za napoved diagnoze papilomatoze na osnovi prisotnosti širokokotnih perpendikularnih sprememb je bila pri vseh bolnikih 100 %, specifičnost 98 %, PNV 69 % in NNV 100 % (13).

Do podobnih rezultatov so prišli tudi v nemški retrospektivni raziskavi, kjer so kontaktno endoskopijo z NBI izvedli pri 68 bolnikih z istim številom lezij na glasilkah. Trije izkušeni endoskopisti so ugotavljali prisotnost longitudinalnih oz. perpendikularnih sprememb, med širokokotnimi in ozkokotnimi perpendikularnimi spremembami pa niso razlikovali. Občutljivost, specifičnost, PNV in NNV za prepoznavo predrakavih sprememb in PCC so bile 95,5 %, 63 %, 55,3 % in 96,7 % (12).

Izračunane statistične vrednosti za prepoznavo malignih lezij z endoskopijo NBI med seboj niso povsem primerljive. Avtorji so v omenjenih raziskavah namreč upoštevali različne SZO-klasifikacije rakov glave in vratu, ki uporabljajo različno terminologijo in uupoštevajo različna histopatološka merila. Poleg tega so kot maligne lezije opredelili različne stopnje predrakavih sprememb. V raziskavah R. Šifrerja in sodelavcev so razlikovali med longitudinalnimi, širokokotnimi in ozkokotnimi perpendikularnimi vzorci, v ostalih dveh pa le med longitudinalnimi in perpendikularnimi. V nizozemski raziskavi so upoštevali SZO-klasifikacijo iz leta 2005 in v štirih lezijah ugotavljali zmerno obliko displazije, ki so jo uvrstili med benigne spremembe (8). Pri eni izmed njih so opisovali ozkokotne perpendikularne žilne zanke in jo posledično opredelili kot lažno pozitiven rezultat, v preostalih treh pa ozkokotnih zank ni bilo, zato je šlo za tri resnično negativne rezultate. Te štiri lezije bi z upoštevanjem SZO-klasifikacije iz leta 2017 uvrstili med displazijo visoke stopnje in v slovenski raziskavi med maligne lezije, kar pomeni, da bi med temi štirimi spremembami na glasilkah šlo za en resnično pozitiven in tri lažno negativne primere (9). Kljub temu so v obeh raziskavah ugotavljali zelo podoben občutljivost, specifičnost, PNV in NNV za napoved diagnoze maligne lezije na osnovi prisotnosti ozkokotnih perpendikularnih sprememb – v slovenski raziskavi

občutljivost 98 %, specifičnost 95 %, PNV 88 % in NNV 99 %, v nizozemski občutljivost 100 %, specifičnost 95 %, PNV 88 % in NNV 100 %. To potrjuje dejstvo, da je uporaba klasifikacije ELS učinkovita in ponovljiva ne glede na uporabljeno histopatološko klasifikacijo rakov glave in vratu.

V ostalih raziskavah, ki so preučevale diagnostično uporabnost endoskopije NBI za prepoznavanje malignih lezij na glasilkah, so pri opisovanju žilnih vzorcev večinoma sledili Nijevi klasifikaciji in ugotavljali visoko občutljivost (88,9–97,4 %), specifičnost (84,6–96 %), PNV (90,9–94,1 %) in NNV (91,7–99 %) (5, 14–16). V nizozemski in slovenski raziskavi, ki sta upoštevali klasifikacijo ELS, so ugotavljali višjo občutljivost in NNV (občutljivost 100 % oz. 96,2 % in NNV 100 % oz. 98,5 %), kar je posledica majhnega števila lažno negativnih rezultatov. V obeh raziskavah skupaj so opazili 14 lažno pozitivnih rezultatov, posledično sta bili specifičnost in PNV nekoliko nižji (specifičnost 95 % oz. 94,7 % in PNV 88 % oz. 87,4 %). Glavni razlog za te razlike je v različni razvrstitvi žilnih sprememb, ki imajo videz drobnih in po sluznici dokaj pravilno razporejenih temno rjavih pikic. X. Ni jih v svoji klasifikaciji uvršča v skupino IV, prisotne pa so bile le pri histopatološko potrjeni blagi in zmerni obliki displazije, ki ju opredeli kot benigni leziji. Po klasifikaciji ELS bi opisane spremembe opredelili kot ozkokotne perpendikularne žilne zanke, ki jih povezujemo z displazijo visoke stopnje ali invazivnim PCC. Tudi C. Piazza je take spremembe opredelil kot maligne in poročal o občutljivosti 98 %, specifičnosti 90 %, PNV 86 % in NNV 92 % (4).

Kljub opisanim dobrim diagnostičnim rezultatom Nijeve klasifikacije je razvrščanje mikrovaskularnih vzorcev v pet različnih skupin (I–V) z dodatnimi tremi podtipi skupine V (Va–Vc) in šestimi podtipi skupine III (I–VI) kompleksno in za učin-

kovito klinično rabo zahteva veliko izkušenj. Na tem mestu se zato bolj smiselna zdi uporaba klasifikacije ELS, ki benigne lezije od malignih razlikuje na osnovi enostavnega dvostopenjskega algoritma. Razlikovanje med longitudinalnimi in perpendikularnimi žilnimi spremembami je tudi za neizkušene endoskopiste dokaj enostavno, pravilno prepoznavanje širokokotnih in ozkokotnih kapilarnih zank pa zahteva več izkušenj in kakovostno endoskopsko opremo. S kontaktno endoskopijo NBI lahko površinske žilne spremembe v sluznici pod od 60- do 150-kratno povečavo dobro razlikujemo od okolice in tako lažje in bolj zanesljivo ocenimo morebitno prisotnost maligne neoangiogeneze. Pri tem konico endoskopa nežno postavimo neposredno na površino lezije, pri čemer moramo paziti, da ne poškodujemo sluznice. Morebitna krvavitev bi namreč povsem onemogočila oceno sluzničnega žilja (9, 17, 18).

## ZAKLJUČEK

Predlagana klasifikacija ELS omogoča zanesljivo razlikovanje med benignimi in malignimi lezijami na glasilkah. Osnova je razlikovanje med odsotnostjo in prisotnostjo perpendikularnih žilnih vzorcev ter ob prisotnosti še med ozkokotnimi in širokokotnimi zavoji. Zaradi dihotočne razdelitve je njena uporaba enostavnejša od drugih, v praksi še vedno pogosteje uporabljenih klasifikacij, kar je prednost predvsem za endoskopiste, ki imajo manj izkušenj z metodo ozkospektralne osvetlitve. V prihodnosti lahko pričakujemo razvoj posebnih računalniških algoritmov, ki bodo avtomatsko prepoznavali žilne vzorce na glasilkah, podobno kot je to že uveljavljeno v diagnostiki nekaterih tumorjev prebavil, od koder se je na področje laringologije NBI nenazadnje tudi prenesla. S tem bi preiskava postala bolj objektivna in manj odvisna od preiskovalčevih izkušenj (19).

## LITERATURA

1. Kim DH, Kim Y, Kim SW, et al. Use of narrowband imaging for the diagnosis and screening of laryngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2020; 42 (9): 2635–43.
2. Šifrer R, Urbančič J. Preiskavna metoda Narrow-band imaging v otorinolaringologiji. *Zdr Vestn*. 2013; 82 (9): 602–11.
3. Šifrer R, Urbančič J, Strojani P, et al. The assessment of mucosal surgical margins in head and neck cancer surgery with narrow band imaging. *Laryngoscope*. 2017; 127 (7): 1577–82.
4. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, et al. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: A prospective study on 279 patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2010; 267 (3): 409–14.
5. Ni XG, He S, Xu ZG, et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol*. 2011; 125 (3): 288–96.
6. Ni XG, Zhu JQ, Zhang QQ, et al. Diagnosis of vocal cord leukoplakia: The role of a novel narrow band imaging endoscopic classification. *Laryngoscope*. 2019; 129 (2): 429–34.
7. Arens C, Piazza C, Andrea M, et al. Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016; 273 (5): 1207–14.
8. Šifrer R, Rijken JA, Leemans CR, et al. Evaluation of vascular features of vocal cords proposed by the European Laryngological Society. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2018; 275 (1): 147–51.
9. Šifrer R, Šereg-Bahar M, Gale N, et al. The diagnostic value of perpendicular vascular patterns of vocal cords defined by narrow-band imaging. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020; 277 (6): 1715–23.
10. Saraniti C, Chianetta E, Greco G, et al. The impact of narrow-band imaging on the pre- and intra-operative assessments of neoplastic and preneoplastic laryngeal lesions. A Systematic Review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 25 (3): 471–8.
11. Piazza C, Bon FD, Peretti G, et al. »Biologic endoscopy«: Optimization of upper aerodigestive tract cancer evaluation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 19 (2): 67–76.
12. Davaris N, Lux A, Esmaeili N, et al. Evaluation of vascular patterns using contact endoscopy and narrow-band imaging (CE-NBI) for the diagnosis of vocal fold malignancy. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (1): 248.
13. Missale F, Taboni S, Carobbio ALC, et al. Validation of the European Laryngological Society classification of glottic vascular changes as seen by narrow band imaging in the optical biopsy setting. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2021; 278 (7): 2397–409.
14. Kraft M, Fostiropoulos K, Gürtler N, et al. Value of narrow band imaging in the early diagnosis of laryngeal cancer. *Head Neck*. 2016; 38 (1): 15–20.
15. Bertino G, Cacciola S, Fernandes WB, et al. Effectiveness of narrow band imaging in the detection of premalignant and malignant lesions of the larynx: Validation of a new endoscopic clinical classification. *Head Neck*. 2015; 37 (2): 215–22.
16. De Vito A, Meccariello G, Vicini C. Narrow band imaging as screening test for early detection of laryngeal cancer: A prospective study. *Clin Otolaryngol*. 2017; 42 (2): 347–53.
17. Puxeddu R, Sionis S, Gerosa C, et al. Enhanced contact endoscopy for the detection of neoangiogenesis in tumors of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 2015; 125 (7): 1600–6.
18. Mehlum CS, Døssing H, Davaris N, et al. Interrater variation of vascular classifications used in enhanced laryngeal contact endoscopy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020; 277 (9): 2485–92.
19. Esmaeili N, Illanes A, Boese A, et al. Laryngeal lesion classification based on vascular patterns in contact endoscopy and narrow band imaging: Manual versus automatic approach. *Sensors (Switzerland)*. 2020; 20 (14): 1–12.





Sara Bitenc Zore<sup>1</sup>, Robert Šifrer<sup>2</sup>

## Klinična uporabnost endoskopije z ozkopasovno osvetlitvijo pri raku glave in vratu

### *Clinical Applicabilty of Narrow-band Imaging Endoscopic Method in Patients with Head and Neck Cancer*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endoskopija z ozkopasovno osvetlitvijo, žilni vzorci, benigne in maligne lezije, klasifikacija vzorcev

Endoskopija z ozkopasovno osvetlitvijo (angl. *narrow-band imaging*, NBI) je endoskopska diagnostična metoda, pri kateri preiskovano sluznico osvetlimo z modro in zeleno svetlobo in prikažemo sluznične ter podsluznične žilne vzorce. NBI-endoskopija služi kot dobro orodje zgodnjega prepoznavanja morebitnih rakavih boleznih, vendar pa biopsija tkiva še vedno ostaja zlati standard za dokazovanje malignosti. NBI-endoskopijo se uporablja pri odkrivanju patologije ustne votline, nosne votline, žrela in grla, pri izboljšanjem prikazovanju natančne lege raka, pri diagnostiki sinhronih rakov, tumorjev neznanega izvora, levkoplakij, eritroplakij in ustnih razjed, pri določanju kirurških robov, pri vnetjih, pri postoperativnem sledenju onkoloških bolnikov, pri biopsiji in pri opazovanju jezičnih brbončic po stapedotomiji. Pri opazovanju sumljivih rakavih lezij se glede na anatomsko lokacijo najpogosteje uporabljajo tri klasifikacije: klasifikacija znotrajepitelijskih papilarnih kapilarnih zank za ustno sluznico, Nijeva klasifikacija za glasilke in klasifikacija po priporočilu Evropskega laringološkega društva za glasilke. Na pravilno prepoznavanje žilnih vzorcev močno vpliva zdravnikova učna krivulja.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: narrow band imaging, vascular pattern, benign and malign lesions, NBI pattern classification, endoscopy

Narrow-band imaging (NBI) is an endoscopic diagnostic method where the examined mucosa is illuminated with blue and green light, and mucosal and submucosal vascular patterns are revealed. An NBI endoscopy is a good tool for the early detection of potential cancers, but tissue biopsy remains the gold standard for definitive proof of malignancy. NBI endoscopy is implemented to detect pathologies of the oral cavity, nasal cavity, pharynx, and larynx, to reliably determine the cancer the site, in the diagnostics of synchronous cancers, tumours of unknown origin, leukoplakia, erythroplakia, and oral ulcers, in

<sup>1</sup> Sara Bitenc Zore, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; bitenc.sara@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Robert Šifrer, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; robert.sifrer@kclj.si

defining surgical margins, inflammation and for postoperative follow-up of oncologic patients, in tissue biopsy and observation of fungiform papillae after stapedotomy. According to tumour site, three classifications are in use for the observation of suspicious lesions: the IPCL classification for oral mucosa, the Ni classification, and the classification recommended by the European Laryngological Society for vocal cords. The correct recognition of vascular patterns by the physician is strongly influenced by the clinician's learning curve.

## UVOD

Bolnikom z rakom glave in vratu (RGV) zaradi redko opaženih za raka specifičnih začetnih znakov pogosto (pre)pozno odkrijemo maligno dogajanje, pri napredujoči obliki raka pa je zdravljenje pogosto invazivno in pušča resne funkcionalne primanjkljaje. Ključno vlogo pri optimalnem zdravljenju RGV ima njegovo zgodnje odkrivanje. Pri prepoznavanju za raka sumljivih sluzničnih sprememb si lahko pomagamo z naprednimi endoskopskimi oblikami neinvazivne diagnostike, med katere štejemo tudi endoskopijo z ozkopasovno osvetlitvijo (angl. *narrow-band imaging*, NBI), pri kateri se tkiva osvetli z ozkima snopoma svetlobe točno določenih valovnih dolžin. Pri tej metodi na podlagi t. i. neoangiogeneze (razvoja novega žilja v okviru rasti malignoma) s preučevanjem žilnih vzorcev odkrivamo predrakave in zgodnje rakave spremembe (1). V prispevku je predstavljena endoskopska tehnika NBI, njene značilnosti, uporabnost v klinični praksi, za benigne in maligne lezije značilni žilni vzorci glede na anatomsko lokacijo raka v ustni votlini, žrelu in grlu ter omejitve NBI-endoskopije.

## ZNAČILNOSTI ENDOSKOPIJE Z OZKOPASOVNO OSVETLITVIJO

NBI je endoskopska diagnostična metoda, pri kateri preiskovano sluznico namesto s celotnim spektrom vidne svetlobe s pomočjo optičnih filtrov osvetlimo zgolj z dvema ozkima snopoma modre in zelene svetlobe. Z izbrano osvetlitvijo lahko opazujemo

sluznično in podsluznično mikrožilje in proučujemo ožiljenost sumljivih lezij (2).

Metodo NBI so leta 1999 razvili na Japonskem in z njo sprva opazovali žilne vzorce na črevesni sluznici. Nekaj let kasneje so jo začeli uporabljati v Italiji in drugod, tudi na področju otorinolaringologije (3).

Za izvedbo pregleda z NBI potrebujemo togi ali upogibljivi endoskop, na katerega namestimo kamero običajne ločljivosti (angl. *standard definition television*, SDTV). Še bolje pa je uporabiti kamero visokih ločljivosti (angl. *high definition television*, HDTV) ali celo kamero ultra visoke ločljivosti (angl. *ultra high definition*, ultra HDTV), ki s tehnologijo 4K omogoča opazovanje slike najvišjih ločljivosti. Nujno potrebna sta še izvor svetlobe in zaslon za opazovanje žilnih vzorcev (4–6).

NBI-filter je vstavljen med ksenonsko žarnico (izvor svetlobe) in rdeče-zelenomodri rotacijski filter. Pri navadnih endoskopih uporabljamo običajno belo svetlobo (brez NBI-filtra), ki zajema valovne dolžine 400–700 nm in omogoča pregledovanje površinskih lezij brez natančnejšega prikaza njihove ožiljenosti (2). Pri NBI-endoskopiji pa sluznico osvetlimo le z modrim snopom svetlobe valovne dolžine 415 nm in zelenim snopom valovne dolžine 540 nm, ki predstavljata vrhova absorpcije hemoglobina, kar nam omogoči opazovanje sluzničnega in podsluzničnega žilja (1, 2, 7). Hemoglobin namreč vsebuje kromofore, ki najbolj selektivno absorbirajo modro in zeleno svetlobo (2). Vrh modre svetlobe z valovno dolžino 415 nm nam prikaže

površinske kapilare v sluznici, vrh zelene z valovno dolžino 540 nm pa podsluznično žilje. Velja namreč, da svetloba večje valovne dolžine prodira globlje v tkivo (8). Ker je energija modrega in zelenega spektra manjša od energije bele svetlobe, ta snopa prodirata plitveje od običajne svetlobe, zato lahko opazujemo samo površino sluznic, ne pa globine. Ker je prodiranje po globini krajše, je tudi sipanja svetlobe manj, kar izostri sliko. Ker žile za razliko od preostalih tkiv v okolici dobro absorbirajo modro in zeleno svetlobo, je slika bolj kontrastna (4, 6, 7).

### **UPORABNOST ENDOSKOPIJE Z OZKOPASOVNO OSVETLITVIJO PRI KLINIČNEM DELU OTORINOLARINGOLOGA**

Natančen endoskopski pregled sluznice z NBI pripomore k zgodnjemu odkrivanju raka glave in vratu (2). Z metodo NBI lahko odkrijemo patologijo ustne votline, nosnega, ustnega in spodnjega dela žrela, grla in nosne votline (5). Pomaga pri boljšem prikazu raka pred- in medoperativno, pri razkritju sinhronih rakov zaradi polja kancerizacije, pri diagnozi tumorjev neznanega izvora, pri diagnozi levkoplakij, eritroplakij in ustnih razjed, pri določanju varnostnih kirurških robov med posegom, pri vnetjih in pri postoperativnem spremljanju onkoloških bolnikov (2, 4, 9, 10). Nekateri avtorji NBI uporabljajo tudi kot pripomoček pri natančnejši intraoperativni biopsiji tkiva (7). Božanić Urbančič in sodelavci pa so kot prvi uporabili kontaktno endoskopijo z NBI pri raziskavi žilnih sprememb fungiformnih papil na jeziku pri bolnikih pred in po operaciji otoskleroze (11). Povsem nova pa je uporaba NBI-endoskopije pri ambulantnem delu ali med operativnimi posegi v lokalni ali splošni anesteziji.

### **PRIKAZ ŽIL Z ENDOSKOPIJO Z OZKOPASOVNO OSVETLITVIJO**

NBI temelji na prepoznavanju žilnih vzorcev ob neoangiogenezi, ki jih s prostim oče-

som ne vidimo (7). Z NBI-endoskopijo lahko odkrijemo morebitne rakave lezije, ki so manjše kot 5 mm (5, 12).

Pri NBI konico endoskopa postavimo najprej daleč od sluznice, ki jo opazujemo kot celoto. Pod NBI-filtrom se zdrave kapilare v sluznici obarvajo rjavo, zdrave vene v podsluzničnem področju pa se obarvajo modro, vse pa imajo običajen potek brez sumljivih mikrožilnih vzorcev (2). Nato se sluznici počasi približujemo. Ob sumljivih onkoloških spremembah se najprej opazi ostro omejeno rjavo leho – opišemo njene dimenzije in strukture, ki so zajete vanjo. Nato endoskop postopoma približujemo spremembi, s čimer navidezno povečujemo povečavo, saj slika postaja navidezno večja, preiskava pa postane bolj natančna. V okviru ostro omejene rjave lehe se pod večjo povečavo pokaže slika debelih rjavih pik, ki so lahko neenakomerno raztresene po območju spremenjenega epitelija in predstavljajo patološko spremenjene znotrajepitelijske papilarne kapilarne zanke (angl. *intraepithelial papillary capillary loops*, IPCL) (14, 15). Pri neoangiogenezi se IPCL ali t. i. sluznične žilice spreminjajo tako, da se razširijo v premeru, razvejajo, podaljšajo ali propadejo (2, 5). Slednje razvrščamo glede na različne klasifikacije in različne lokalizacije.

Če se z endoskopom še bolj približamo in se celo dotaknemo lezije z njegovo konico, govorimo o izboljšani kontaktni endoskopiji (angl. *enhanced contact endoscopy*), pri kateri za razliko od običajne kontaktne endoskopije uporabljamo eno izmed naprednih oblik neinvazivne diagnostike, kot sta NBI ali IMAGE 1s (16).

### **ZNAČILNOSTI ŽILNIH VZORCEV PRI ENDOSKOPIJI Z OZKOPASOVNO OSVETLITVIJO GLEDE NA ANATOMSKO MESTO**

Za prepoznavanje žilnih vzorcev v sluznici najpogosteje uporabljamo tri klasifikacije žilnih vzorcev:

## 1. NBI-vzorci na ustni sluznici – klasifikacija znotrajepiteljskih papilarnih kapilarnih zank

Morebitne rakave spremembe v ustni sluznici prepoznavamo s tehniko NBI na podlagi klasifikacije IPCL, ki temelji na razporeditvi sluzničnih žil oz. IPCL, ki jo je uvedel Takano (4). Vzorci IPCL so razdeljeni na štiri tipe (17):

- Tip I ali normalna žilna razporeditev predstavlja IPCL kot tanke žilice, ki so lahko pravokotne na površino sluznice in jih vidimo kot pravilno razporejene tanke rjave pike ali pa so vzporedne ustni sluznici in jih opredelimo kot pravilno potekajoče in med seboj praktično vzporedne tanke črtice. Vzporednost ali pravokotnost oz. črtice ali pikice se lahko opazi celo na isti točki na ustni sluznici v odvisnosti od smeri postavitve endoskopa.
- Pri tipu II se IPCL pojavljajo podobno kot pri tipu I, vendar z izrazito povečanim premerom. Gre torej za debelejšje pike in debelejšje črte, ki so še vedno razporejene pravilno.
- Tip III žilne lezije predstavljajo IPCL, ki so podaljšane, se prepletajo in imajo povečan premer.
- Pri tipu IV pa so IPCL videti kot velike žile brez končnih zank.

Uničenje strukture IPCL je posledica napredujoče širitve žil in njihovega podaljšanja. Pri malignih spremembah v ustni votlini najdemo vzorca tipa III in IV, pri benignih pa tipa II in III. Pomembno je vedeti, da lahko v okviru iste lezije odkrijemo več različnih tipov IPCL. V takih primerih, ki niso redki, tip IPCL določimo glede na najvišji tip IPCL, ki ga najdemo v leziji (17, 18).

Tirelli in sodelavci iz Trsta pa so uvedli še klasifikacijo NBI-vzorcev na ustni sluznici, ki temelji na treh različnih mestih ustne votline (19):

- Tip 1 predstavlja debel poroženevajoči epitelij dlesni, trdega neba in dorzalnega dela jezika.

- Tip 2a predstavlja tanek neporoženevajoči epitelij na ustnem dnu, ventralnem jeziku in robu jezika.
- Tip 2b predstavlja debeli neporoženevajoči epitelij bukalne sluznice, retromolarne trikotnika in ustnice.

Vsak izmed treh tipov ima tri različne vzorce v okviru normalnega epitelija, displazije in raka (19). Opredelitev je zato zapletena in je na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani ne uporabljamo.

## 2. NBI-vzorci na sluznici glasilk – Nijeva klasifikacija

Ni in sodelavci so leta 2011 z metodo NBI na podlagi žilnih vzorcev prvi opisali številne lezije glasilk. Razdelil jih je na 5 tipov glede na strukturiranost žilja (18):

- Pri tipu I po uporabi NBI-filtrov vidimo na glasilki vzporedno potekajoče žile, ki se razvejijo in so vzporedne prostemu robu glasilke.
- Pri tipu II je premer žil večji, žile so močnejše razvejane, kar pogosto zaznamo npr. pri kroničnem laringitisu, še posebej jasno pa to lahko opazimo pri Reinkejevem edemu.
- Tip III predstavlja skvamozno znotrajepiteljsko lezijo nizke stopnje oz. displazijo, kjer so žile zaradi keratotičnih plakov oz. levkoplakij komaj vidne. V tem primeru smo pozorni na žilne spremembe, ki morda prosegajo skozi stanjšani del levkoplakije oz. se pojavljajo ob njenih robovih.
- Za tip IV so značilne IPCL z dokaj pravilno razporeditvijo majhnih, temnorjavih pik z nizko gostoto posejanostjo (raztresene, majhne, rjave pike), kar se pokaže pri blagi in srednji displaziji. Z glasilko vzporednih in vzdolžnih žil ni več videti.
- Tip V predstavljajo IPCL, ki jih delimo v tri podskupine (8):
  - Pri tipu Va so IPCL dilatirane, polne ali votle rjave pike različnih oblik, ki so gosto posejane. Predstavljajo visokorizično displazijo ali karcinom *in situ*.

- Pri tipu Vb pa so IPCL razširjene, očitno podaljšane in spominjajo na kačice, črvičke in paglavce, ki se vejijo in predstavljajo invazivni karcinom.
- Pri tipu Vc IPCL predstavljajo neenakomerno razporejene rjavkaste pikice ravno tako v obliki črvičkov ali kačic preko celotne tumorske površine, ki je ponavadi očitna že brez NBI. Vc-lezije so povezane z nekrotičnim tkivom in bizarno razporeditvijo žilnih vzorcev.

Tipi od I do IV predstavljajo benigne lezije, tip Va visokorizično displazijo ali karcinom *in situ*, tip Vb in Vc pa invazivni karcinom (18).

Poznamo tudi Nijevo klasifikacijo levkoplakij na glasilkah, ki natančneje opredeljuje lezije tipa III iz Nijeve osnovne klasifikacije. Te lezije se delijo na 6 tipov (20):

- Pri tipu I ne vidimo IPCL, lahko pa pod levkoplakijo vidimo slabo vidne, z glasilko vzporedne in razvejane žile.
- Za tip II so na glasilki vidna bela levkoplakična področja, vendar ni mogoče videti niti IPCL niti vzporedno potekajočih ali razvejanih žil.
- Pri tipu III se IPCL na površini sluznice glasilk, kjer epitelij ni prekrit z levkoplakijo, kažejo kot majhne rjave lise z dokaj pravilno razporeditvijo in brez jasnih meja. Ob tem ne vidimo vzdolžno razvejanih žil.
- Za tip IV so značilne IPCL na glasilki, ki se kažejo kot velike rjave lise po površini levkoplakičnega področja.
- Tip V predstavljajo IPCL na glasilki, ki jih vidimo kot velike rjave lise, ki se pojavijo na površini sluznice glasilke zunaj levkoplakije.
- Za tip VI pa so značilne IPCL na površini glasilk, za katere so značilne velike rjave in zvijugane lise, razporejene po površini levkoplakije in zunaj nje.

### 3. NBI-vzorci glasilk po priporočilu Evropskega laringološkega društva

Evropsko laringološko društvo (European Laryngological Society, ELS) je leta 2016

izdalo opisne smernice NBI-žilnih vzorcev na glasilkah (21). Ločijo longitudinalne in perpendikularne žilne vzorce. Pri longitudinalnih žilnih vzorcih žile glasilk potekajo večinoma v smeri dolžine glasilk in so površini glasilke bolj ali manj vzporedne. Ločimo med ektazijami (t. i. razširjenimi žilami), meandri (t. i. zavoji), varikozno zavitimi in razširjenimi žilami, povečanim številom žil, povečano razvejitvijo žil in nenadno spremembo poteka žile, vendar vedno vzporedno s površino glasilke. Pri perpendikularnih žilnih vzorcih pa žile spremenijo svoj potek in se usmerijo pravokotno proti površini glasilk. Ločimo jih na dva tipa: vzorce s širokotnim obratom, ki izgledajo kot prave razširjene žilne zanke, in vzorce z ozkokotnim obratom, pri katerih vidimo pikčasto oblikovane žilne zanke in nenormalne žile s spiralno obliko, bizarnim žilnim potekom in/ali v črvičasti obliki. Sicer perpendikularni vzorci večinoma predstavljajo premaligne in maligne lezije z izjemo respiratorne papilomatoze, za katero so značilne perpendikularne IPCL s širokotnim obratom. Pri levkoplakiji, ki sodi med predrakave spremembe, pa lahko najdemo elemente vzdolžnih in pravokotnih žilnih vzorcev (2, 21).

### UPORABA KLASIFIKACIJ ŽILNIH VZORCEV

Raziskave so pokazale, da sta tako Nijeva klasifikacija kot klasifikacija ELS zanesljivi za uporabo in dobro korelirata s histološkim izvidom. Zaradi dihotomne razvrstitve lezij je klasifikacija ELS bolj enostavna in jo začetni uporabniki NBI hitreje usvojijo (22, 23). Za začetnike torej priporočamo uporabo klasifikacije ELS, pri čemer opredelitev lezij na glasilkah poteka v dveh korakih (24, 25):

- Ali je žilni vzorec perpendikularen? Če ni, gre verjetno za benigno lezijo, ki ni laringealni papilom. Če je, si moramo zastaviti drugo vprašanje.

- Ali je perpendikularna lezija z ozko- ali širokokotnim obratom? V prvem primeru gre za visokorizično znotrajepitelijsko ploščatocelično spremembo ali karcinom, v drugem pa za laringealni papilom.

Ob odkritju patoloških žilnih vzorcev v sklopu NBI-endoskopije nas to vodi k nadaljnjem ukrepanju – biopsiji tkiva, slikovni diagnostiki in rednim kontrolam aktualnega stanja. NBI-endoskopija služi kot pripomoček pri odkrivanju zgodnjih (pre)malignih lezij, biopsija tkiva za histopatološke preiskave pa še vedno ostaja zlati standard potrjevanja malignosti (4, 26).

### **UPORABA OZKOPASOVNE OSVETLITVE ZA OCENO OŽIVČENOSTI HORDE TIMPANI IN POSLEDIČNO STANJA TER ŠTEVILČNOSTI FUNGIFORMNIH PAPIL**

NBI je metoda, uporabna tudi izven kirurgije glave in vratu. Božanič Urbančič in sodelavci so kontaktno endoskopijo z NBI uporabili pri 52 bolnikih pred in po operaciji otoskleroze za oceno spremembe papil jezika in senzornih funkcij horde timpani. Med operacijo otoskleroze lahko namreč raztegnemo in ne pretrgamo horde timpani, ki ima vlogo »okušalnega živca«. V raziskavi so ugotavljali statistično značilno poslabšanje okusov za sladko, slano, kislo in grenko na operirani strani. Statistično značilna je bila sprememba okusa za sladko (disgevizija), ki je bila ugotovljena en mesec po posegu. S kontaktno endoskopijo NBI so opazovane žile razvrstili na 5 skupin od A do E, pri čemer so bile pri tipu A žilice videti kot dobro vidne zanke, žile pa so bile tudi v obliki lesenih vejic, pri tipu B so ugotavljali nejasne zanke in žile v obliki lesenih vejic, pri tipu C so bile žile podaljšane in zadebeljene, pri tipu D so bile zničastih in pikčastih oblik, pri tipu E pa žilic ni bilo videti. S kontaktno metodo NBI so dokazali, da se pri bolnikih po operaci-

ji otoskleroze zmanjša gostota fungiformnih papil jezika in morfološko spremeni žilni vzorec fungiformnih papil jezika na strani operiranega ušesa (11).

### **OMEJITVE ENDOSKOPIJE Z OZKOPASOVNO OSVETLITVIJO**

Uspešnost prepoznavanja žilnih vzorcev z NBI-endoskopijo pri benignih in malignih sluzničnih lezijah je pogojena s številom obravnavanih bolnikov in krivuljo učenja (2, 7). Potrebno je dolgotrajno učenje in nabiranje izkušenj, saj večja izkušnost endoskopista pomeni tudi boljšo korelacijo izvida NBI in histološke preiskave. Pri pregledovanju z NBI nas lahko omejujejo slina, krvavitev, zaradi katere žilni vzorci niso vidni, in/ali žrelni refleksi ob ambulantnem izvajanju NBI-endoskopije zaradi stika endoskopa in sluznice (2). Z metodo NBI lahko napačno interpretiramo mikrožilne vzorce, kar vodi v večje število lažno negativnih in lažno pozitivnih rezultatov. Uspešno lahko ugotavljamo žilne vzorce predvsem pri ploščatoceličnih RGV. Med lažno negativnimi primeri pa je več bolnikov s submukoznimi, neploščatoceličnimi tumorji (npr. sarkomi, ne-Hodgkinov limfom, nevroendokrini tumorji) in hiperkeratozami, kjer belkasti plaki zakrivajo žilne vzorce. Lažno pozitivni primeri so pogosti pri bolnikih po radioterapiji, razjedah in okužbah (npr. pri granulomatozni tuberkulozi in histoplazmozi), pri respiratorni papilomatozi, v ustni votlini zaradi kompleksnosti epitelija na različnih mestih in pri bolnikih s številnimi brazgotinami po operativnih posegih (18, 22, 23, 27, 28).

Različni rezultati pri interpretaciji tipov žilnih vzorcev se lahko pojavijo tudi zaradi uporabe različnih klasifikacij ploščatoceličnih znotrajepitelijskih lezij, saj so se v preteklosti v različnih centrih uporabljale različne klasifikacije – to so sistem displazije, klasifikacija skvamoznih znotrajepitelijskih neoplazij (Squamous intra-epithelial neoplasia, SIN), Ljubljanska klasifikacija

in prilagojena Ljubljanska klasifikacija. Različne klasifikacije so temeljile na različnih histoloških merilih, različnemu številu razredov in različni terminologiji, vse to pa je odražalo različnost in neuskkljenost mnenj tega pomembnega področja. Obdobje različnih klasifikacij prekursorjskih lezij je z uvedbo klasifikacije Slovenske zdravstvene organizacije (SZO) 2017 (ki temelji na prilagojeni Ljubljanski klasifikaciji) zdaj končano, zato v prihodnje to ne bi smel biti več problem pri opredeljevanju mikrožilnih vzorcev z NBI (18, 22, 23, 27, 28).

## ZAKLJUČEK

NBI je uporabna, hitra, za bolnika varna in neboleča endoskopska diagnostična meto-

da, ki pomaga pri prepoznavanju številnih patologij žrela in grla na podlagi proučenih žilnih vzorcev na sluznici. Biopsija tkiva sicer še vedno ostaja zlati standard za potrditev malignih lezij. Ključna prednost NBI-endoskopije je zgodnje prepoznavanje za raka sumljivih lezij na podlagi razporeditve žilnih vzorcev, ki bi jih zgolj z uporabo endoskopije z belo svetlobo spregledali. Upamo, da bo NBI-endoskopija v prihodnosti dostopna ne le v večjih slovenskih otorinolaringoloških centrih, ampak tudi v posameznih otorinolaringoloških ambulantah v Sloveniji.

---

## LITERATURA

1. Piazza C, Del Bon F, Peretti G, et al. Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 20 (6): 472-6.
2. Srivastava R. Atlas on narrow band imaging in upper aerodigestive tract lesions. Singapore: Springer Singapore; 2019.
3. Gono K. Narrow band imaging: Technology basis and research and development history. *Clin Endosc.* 2015; 48 (6): 476-80.
4. Šifrer R. Ocena kirurških sluzničnih robov pri operacijah raka glave in vratu z endoskopijo z ozkopasovno osvetlitvijo [doktorsko delo]. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2017.
5. Lukes P, Zabrodsky M, Plzak J, et al. Narrow band imaging (NBI) – Endoscopic method for detection of head and neck cancer. *IntechOpen, Endoscopy.* 2013.
6. Piazza C, Dessouky D, Peretti G, et al. Narrow-band imaging: A new tool for evaluation of head and neck squamous cell carcinomas. Review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008; 28 (2): 49-54.
7. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, et al. Role of narrow-band imaging and high-definition television in the surveillance of head and neck squamous cell cancer after chemo- and/or radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010; 267 (9): 1423-8.
8. Ni XG, He S, Xu ZG, et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol.* 2011; 125 (3): 288-96.
9. Šifrer R, Urbančič J, Strojani P, et al. The assessment of mucosal surgical margins in head and neck cancer surgery with narrow band imaging. *Laryngoscope.* 2017; 127 (7): 1577-82.
10. Majorana A, Bolzoni Villaret A, Piazza C, et al. Narrow band imaging (NBI) and high definition television (HDTV) in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma (SCC). *Oral Oncol Suppl.* 2009; 3 (1): 82.
11. Božanič Urbančič N, Vozel D, Steiner N, et al. Consequences of stapes surgery on tongue morphological characteristics in narrow band imaging, gustatory function and general sensation: A prospective tertiary center study. *Appl Sci.* 2022; 12: 3248.



12. Muto M, Katada C, Sano Y, et al. Narrow band imaging: A new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3 (7): 516–20.
13. Kuznetsov K, Lambert R, Rey JF. Narrow-band imaging: Potential and limitations. *Endoscopy*. 2006; 38 (1): 76–81.
14. Sano Y, Tanaka S, Kudo S, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*. 2016; 28 (5): 526–33.
15. Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, et al. The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; (7): 1017–23.
16. Puxeddu R, Sionis S, Gerosa C, et al. Enhanced contact endoscopy for the detection of neovascularization in tumors of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 2015; 125 (7): 1600–6.
17. Takano JH, Yakushiji T, Kamiyama I, et al. Detecting early oral cancer: Narrow band imaging system observation of the oral mucosa microvasculature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39 (3): 208–13.
18. Chabrilac E, Dupret-Bories A, Vairel B, et al. Narrow-band imaging in oncologic otorhinolaryngology: State of the art. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2021; 138 (6): 451–8.
19. Tirelli G, Marcuzzo AV, Boscolo Nata F. Narrow-band imaging pattern classification in oral cavity. *Oral Dis*. 2018; 24 (8): 1458–67.
20. Ni XG, Zhu JQ, Zhang QQ, et al. Diagnosis of vocal cord leukoplakia: The role of a novel narrow band imaging endoscopic classification. *Laryngoscope*. 2019; 129 (2): 429–34.
21. Arens C, Piazza C, Andrea M, et al. Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016; 273 (5): 1207–14.
22. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: What is new in the 2017 WHO blue book for tumours of the hypopharynx, larynx, trachea and parapharyngeal space. *Head Neck Pathol*. 2017; 11 (1): 23–32.
23. Odell E, Eckel HE, Simo R, et al. European Laryngological Society position paper on laryngeal dysplasia Part I: Aetiology and pathological classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278 (6): 1717–22.
24. Šifrer R, Šereg-Bahar M, Gale N, et al. The diagnostic value of perpendicular vascular patterns of vocal cords defined by narrow-band imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277 (6): 1715–23.
25. Šifrer R, Rijken JA, Leemans CR, et al. Evaluation of vascular features of vocal cords proposed by the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Jan; 275 (1): 147–151.
26. Piazza C, Del Bon F, Perreti G, et al. 'Biologic endoscopy': Optimization of upper aerodigestive tract cancer evaluation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 19: 67–76.
27. Vilaseca I, Valls-Mateus M, Nogués A, et al. Usefulness of office examination with narrow band imaging for the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma and follow-up of premalignant lesions. *Head Neck*. 2017; 39 (9): 1854–63.
28. Valls-Mateus M, Nogués-Sabaté A, Blanch JL, et al. Narrow band imaging for head and neck malignancies: Lessons learned from mistakes. *Head Neck*. 2018; 40 (6): 1164–73.



Daša Gluvajč<sup>1</sup>, Miha Zabret<sup>2</sup>

## Dekanalacija pri otrocih: predlog protokola

### *Decannulation in Children: a Protocol Proposal*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: traheotomija, traheostoma, trahealna kanila, dekanilacija

Traheotomija je kirurški poseg, ki omogoča varen dostop do dihalne poti in dolgotrajno invazivno ventilacijo. Pri otrocih je najpogostejša indikacija za traheotomijo kronična dihalna odpoved. Glede na večjo obolevnost otrok s traheostomo je končni cilj pri vsakem opravi čimprejšnje odstranitev trahealne kanile oz. dekanilacijo, ki pa mora biti za otroka varna. Dekanilacija je pri otrocih večstopenjski proces, ki ga vedno opravimo hospitalno. Namen našega prispevka je predstaviti predlog protokola dekanilacije pri otrocih. Upoštevanje protokola za dekanilacijo lahko pomembno prispeva k večji varnosti in tako uspešnejši dekanilaciji pri otrocih.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: tracheotomy, tracheostomy, tracheal cannula, decannulation

Tracheotomy is a surgical procedure used to form a safe access to the airway and which enables long-term invasive ventilation. In children, chronic respiratory failure is the most common indication for the mentioned procedure. Tracheostomy augments morbidity in these children. The main goal is to decannulate the patient, taking the tracheal cannula out as soon as possible, but this has to be performed safely. Decannulation in children is a multi-step process and is always done as an in-patient procedure. The goal of our paper is to propose a decannulation protocol in children that would provide healthcare workers an algorithm for safer and more successful decannulation in children.

<sup>1</sup> asist. Daša Gluvajč, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; dasa.gluvajic@kclj.si

<sup>2</sup> Miha Zabret, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Otroška traheotomija je – tako kot pri odraslih – kirurški poseg, s katerim izdelamo traheostomo, ki omogoča varen pristop do dihalne poti in glede na potrebo tudi dolgotrajno invazivno mehansko ventilacijo. Za razliko od odrasle populacije je traheotomija pri otrocih v večini primerov elektivni poseg, ki ga vedno opravimo v splošni anesteziji (1). Večinoma omenjeni poseg opravimo pred prvim letom starosti in najpogostejša indikacija je potreba po dolgotrajni ventilacijski podpori zaradi kronične dihalne odpovedi, temu pa sledita zapora v zgornjih dihalih zaradi prirojenih nepravilnosti in potreba po toaleti spodnjih dihal (2, 3). Najpogostejši razlog za kronično dihalno odpoved pri otrocih in potrebo po dolgotrajni invazivni ventilaciji je bronhopulmonalna displazija (4).

Prisotnost traheostome sama po sebi predstavlja večjo obolevnost, saj se pogosto lahko pojavijo zapleti, kot so izpad trahealne kanile (TK), mašenje TK, vnetje v področju traheostome ter pogostejša krvavitev iz dihal zaradi draženja in vnetja sluznice ali pogostih toalet dihal skozi TK. Smrtnost je pri teh bolnikih ocenjena na 14 %, vendar je tista, ki je vezana na prisotnost traheostome, nižja in znaša 0,5–3,6 % (4–7). Zapleti in smrtnost so višji pri otrocih, ki imajo traheostomo dlje časa, in pri tistih s pridruženimi boleznimi (2). Glede na vse navedeno je pri vsakem otroku s traheostomo cilj čimprejšnja, varna in uspešna odstranitev TK ali dekanilacija (6).

Pomembna razlika med dekanilacijo pri odraslih in otrocih je ta, da slednji večinoma ne morejo ali ne znajo izraziti občutka težkega dihanja in dušenja, zato je posledično pri otrocih lahko več zapletov in je dekanilacija vedno opravljena bolnišnično (6). Dekanilacija je v življenju otroka s traheostomo pomembna stopnja, ki bo, če jo opravimo pravilno in ob pravem času, otroku omogočila kakovostnejše življenje in boljši razvoj. Po drugi strani lahko deka-

nilacija predstavlja tako za otroka kot za starše večji stres in jo lahko spremljajo tudi življenjske ogrožajoči zapleti, če ni opravljena pravilno (3, 8).

Najpomembnejši dejavnik, ki določa čas in uspešnost dekanilacije, je prvotni razlog ali bolezen, zaradi katere je otrok potreboval TK. Iz strokovne literature je znano, da je dekanilacijo možno opraviti prej pri otrocih s traheostomo zaradi poškodb čeljusti in grla, kot pri tistih s prirojenimi nepravilnostmi istega področja (9). Uspešnost dekanilacije, ki jo večinoma ocenjujemo s tem, da otrok po odstranitvi TK ne potrebuje ponovne vstavitve TK zaradi enake indikacije, je višja pri tistih, ki so bili traheotomirani zaradi kronične dihalne odpovedi, kot pri tistih s prirojenimi nepravilnostmi dihal (10).

Namen prispevka je podati navodila za pravilno oceno pripravljenosti bolnika za dekanilacijo in predlagati protokol za stopenjski pristop k varni dekanilaciji otrok. Protokol za dekanilacijo je namenjen otorinolaringologom in pulmologom, ki obravnavajo otroke s traheostomo.

## METODE

Protokol za dekanilacijo smo pripravili na podlagi pregleda strokovne literature in mednarodnih smernic za dekanilacijo pri otrocih (1, 11). Upoštevali smo dostopnost kliničnih preiskav in značilnosti obravnave otrok s traheostomo v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani (UKC LJ), saj so ti otroci najpogosteje obravnavani v sklopu službe za pljučne bolezni na Pediatrični kliniki UKC LJ in na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC LJ.

## IZHODIŠČA PROTOKOLA ZA VARNO DEKANILACIJO

Pri otroku s traheostomo je najprej treba oceniti, ali je otrok pripravljen za dekanilacijo, nato pa le-to opraviti na najbolj varen način, kar v primeru otroka predsta-

vlja bolnišnično okolje. Prehitra odločitev za dekanilacijo lahko vodi v zaostanek v rasti, pogostejše okužbe in zdravljenja v bolnišnici in je redko lahko vzrok tudi za smrt, medtem ko ima pozna dekanilacija prav tako posledice, kot so zapoznel razvoj govora, motena vključitev v vrtec in šolo in večja verjetnost nastanka poznih zapletov, vezanih na prisotnost traheostome (12).

### **Pogoji za varno dekanilacijo**

Ocena pogojev za dekanilacijo je v prvi vrsti klinična. Priporočeno je, da pri tem uporabljamo dostopne klinične objektivne kazalce (npr. frekvenca dihanja, saturacija kisika v krvi, rezultati nočne poli(somno)grafije (PSG)) in sledimo protokolu za varno dekanilacijo (11).

Prvi pogoj za varno dekanilacijo je, da je bilo bolezensko stanje, zaradi katerega je otrok sploh potreboval traheotomijo, pozdravljeno ali se je toliko izboljšalo, da ni več potrebe po traheostomi (13).

Naslednji pogoj je, da otrok ne potrebuje invazivne ventilacijske podpore. V strokovni literaturi je opisano, da je čas od dva do štiri mesece zadosten za oceno potrebe po ventilacijski podpori. V opisanem času je treba oceniti stanje dihal in potrebo po ventilaciji ter preveriti stanje v času prisotne akutne okužbe dihal. Prav zaradi možnosti poslabšanja stanja se v splošnem priporoča opazovanje otroka v času mesecev z več okužbami dihal in dekanilacijo opraviti, šele ko to obdobje mine, oz. v času pomladi in poletja (1). Glede na do sedaj objavljene smernice je ocenjeno, da so trije meseci brez ventilacijske podpore zadosten čas, da otrok postane kandidat za dekanilacijo (1, 11, 13). Če obstaja potreba po dodatnem kisiku v vdihanem zraku in lahko kisik dovajamo preko nosnega katetra, to ni kontraindikacija za dekanilacijo (2). Pri nekaterih otrocih se lahko po dekanilaciji odločimo za prehodno uporabo neinvazivne ventilacije (npr. ob okužbi dihal), vendar pa se za dekanilacijo večinoma odločamo pri tistih otro-

cih, pri katerih pričakujemo, da ne bodo več potrebovali ventilacijske podpore (3).

Pri otroku, ki je kandidat za dekanilacijo, ne sme biti prisotnih kliničnih znakov aspiracije, kot so očitna aspiracija hrane, ki jo nato odstranimo iz TK ali področja traheostome, aspiracijska pljučnica in nabiranje sluzi v dihalih, ki jo je možno odstraniti le s pogostimi toaletami spodnjih dihal preko TK (1). Otrok mora torej imeti toliko ohranjeno zavest in funkcijo grla in žrela, da so spodnja dihalna zaščitena pred aspiracijo in da je možno učinkovito izkašljevanje (1, 8).

Pred vsako dekanilacijo je treba opraviti endoskopsko oceno dihal nad in pod traheostomo in tako oceniti prehodnost dihalne poti (1, 3, 11).

Eden od dodatnih pogojev, ki ni vezan neposredno na patologijo dihal, je, da otrok v kratkem ne bo potreboval kirurških posegov v splošni anesteziji. Vedno moramo preveriti, ali so pri otroku načrtovani taki kirurški posegi v splošni anesteziji, ki bi zahtevali endotrahealno intubacijo in mehansko ventilacijo v naslednjih treh do šestih mesecih, saj je v takem primeru z dekanilacijo smiselno počakati (1, 11).

Pridružene bolezni (kot so kardiološke, pulmološke in nevrološke bolezni) lahko vplivajo na uspešnost dekanilacije, tako da je pri odločitvi za dekanilacijo vedno treba upoštevati tudi otrokovo splošno stanje (11, 13).

Družini, ki za otroka skrbi, je treba podrobno razložiti, kaj lahko pričakuje v času med dekanilacijo in po njej, ter oceniti, ali je pripravljena sprejeti spremembo, ki jo dekanilacija prinaša. Tako je eden od pogojev tudi soglasje družine oz. otrokovih skrbnikov glede odstranitve TK (11). Nekateri objavljeni protokoli pred dekanilacijo vključujejo tudi psihološko obravnavo družine (14).

Absolutne kontraindikacije za dekanilacijo so zapora dihalne poti nad traheostomo, toaleta dihal, ki je možna le skozi TK, odvisnost od invazivne mehanske ventilacijske

podpore in nezadostna zaščita grla pred aspiracijo (15).

## **Obravnava otroka pred dekanilacijo**

Pri vseh otrocih je treba pred dekanilacijo oceniti prehodnost dihalne poti. Svetovana je fleksibilna nazolaringoskopija v budnem stanju, s katero ocenimo dihalno pot od nosu do glasilk in pridobimo pomembno informacijo o gibljivosti glasilk, pri čemer mora biti vsaj ena stran grla normalno gibljiva. Nato je treba opraviti tudi fleksibilno in/ali rigidno laringotraeoskopijo (ali bronhoskopijo) v splošni anesteziji, ki omogoča dodatno oceno dihalne poti nad in pod traheostomo ter v primeru ugotovljenih bolezenskih sprememb – najpogostejši sta suprastomalni granulom ali kolaps – omogoča hkratno kirurško odpravo ovire (1–3, 11). Ocena dihal v splošni anesteziji omogoča pregled dihalne poti pod nivojem glasilk in tako lahko izključi prisotnost subglotisne zožitve, zožitve nad in pod TK zaradi granulacij in prisotnost traheomalacije, česar pri otroku sicer ne moremo oceniti z endoskopijo v budnem stanju (1, 7, 13, 16, 17). Pregled v splošni anesteziji običajno pričnemo s fleksibilno nazolaringoskopijo ali bronhoskopijo pri spontanem dihanju, kar omogoči oceno stanja zgornjih dihal v razmerah, ko je otrok najbolj sproščen, in v spanju podobnem stanju. Tako lahko ocenimo tudi morebitno dinamično zaporo v dihalnih poteh, ki bi se lahko pojavila po dekanilaciji v spanju in povzročala obstruktivno apnejo v spanju (angl. *obstructive sleep apnea*, OSA) (15, 16). Pregled v spontanem dihanju omogoča oceno dihal tudi z zamašeno TK (zamašimo jo s prstom ali čepom), lahko pa TK začasno tudi odstranimo in mašimo traheostomsko odprtino (rahljo jo mašimo z zložencem ali prstom) ter hkrati endoskopsko ocenimo dihalno pot v razmerah, ki bodo v dihalih nastale po dekanilaciji (16, 18). Pri otrocih je vedno pomembno oceniti tudi povečanje žrelnice

in mandljev, saj je v primeru ugotovljene hipertrofije omenjenega tkiva in dokaza obstrukcije zgornjih dihal pred dekanilacijo indicirana kirurška odstranitev žrelnice in mandljev (2).

Rigidna laringotraeoskopija je dodatna preiskava, ki jo običajno uporabimo za boljšo oceno po ugotovljeni zožitvi v dihalni poti (16). Najpogosteje (pri do 70 % otrok s traheostomo) ugotovimo granulacijsko tkivo, ki se nahaja suprastomalno, v 20 % pa kolaps sprednje stene sapničnega hrustančnega obročka, kar moramo vedno kirurško oskrbeti pred dekanilacijo, saj lahko povzroča pomembno zožitev sapnika in onemogoča dekanilacijo (16). Surpastomalne granulacije odstranimo s klasično kirurško tehniko ali z uporabo laserja, mikrodebriderja ali radiofrekvence, medtem ko suprastomalni kolaps lahko zahteva zahtevnejši kirurški poseg. V literaturi so opisali uporabo hrustančnega rebrnega presadka za rekonstrukcijo sprednje stene sapnika, uporabo »mikroplošč« za stabilizacijo stene sapnika, resekcijo sapnika in sprednjo krioidno suspenzijo (16, 19–23).

Ko ustrezno prehodnost celotne dihalne poti potrdimo endoskopsko, lahko dekanilacijo načrtujemo dalje, ali pa, glede na ugotovljene bolezenske spremembe v dihalih, načrtujemo kirurški poseg za odpravo tiste spremembe, ki onemogoča dekanilacijo (1, 7, 13).

Med najpogostejšimi dodatnimi kirurškimi posegi, ki so bili v dosednji literaturi opisani kot potrebni pred dekanilacijo, je bila odstranitev povečanih mandljev in žrelnice, sledijo supraglotoplastika zaradi laringomalacije, resekcija in rekonstrukcija sapnika in grla zaradi stenoze zgornjih dihal, mandibularna distrakcija, aritenoidektomija in ligacija izvodil ali odstranitev velikih žlez slinavk zaradi motenega požiranja sline (2, 6, 12, 13, 17, 24).

Najprimernejši čas za endoskopsko oceno prehodnosti dihal je tik pred predvideno dekanilacijo med zdravljenjem v bol-

nišnici, vendar je sprejemljivo tudi, če jo opravimo od štiri do šest tednov prej (6, 25).

V naslednjem koraku je treba oceniti, kako otrok diha z zamašeno TK, saj na ta način posnemamo stanje po dekanilaciji (13).

Pred mašenjem TK pri večini otrok sprva vstavimo TK manjše številke (ki pa še vedno omogoča primerno dihanje), saj s tem omogočimo več prostora med TK in stenami sapnika za prehod zraka, ko bomo TK zamašili. Pri otrocih, pri katerih predvidevamo, da bo dekanilacija možna v kratkem, se lahko odločimo, da z rastjo otroka in glede na starost ne bomo uporabljali večje TK, ampak zadržimo TK manjšega premera, tako da nato pred dekanilacijo ni treba vstavljati manjše TK (6). Pri majhnih otrocih, ki imajo že tako majhno TK, se zgodi, da TK še manjšega premera ni možno vstaviti, saj najmanjši notranji premer TK, ki ga tudi sicer izjemno redko uporabljamo zaradi pogostega mašenja, znaša 2,5 mm (2, 11). Čas uporabe zamašene TK ni točno definiran v smernicah, glede na individualni pristop k otroku in njegovo splošno stanje se razlikuje in tako lahko traja vse od 24 ur do 3 mesece (11, 13, 16). Pri otrocih, pri katerih je uspeh dekanilacije zaradi pridruženih boleznih manj verjeten ali je pričakovati zaplete po dekanilaciji, kot npr. pri otrocih z nevrološko okvaro, se pogosteje odločamo za daljša obdobja opazovanja otroka z zamašeno TK (8).

Pred popolnim mašenjem TK z neprepustnim čepom je ena od dodatnih možnosti tudi poskus uporabe govorne valvule ali valvule Pussy-Muir (PMV), ki omogoča vdih skozi TK in zaradi enosmerne zaklopke nato izdih skozi zgornja dihalna mimo TK (18). Zrak iz spodnjih dihal, ki je usmerjen skozi glasilki, omogoča nastanek glasu oz. fonacijo in posledično govor. Poleg te pomembne funkcije omogoča tudi nastanek subglotisnega tlaka, učinkovit kašelji, zaradi pretoka zraka skozi grlo, boljšo zaščitno funkcijo grla in tako manjšo možnost aspiracije ter boljšo časovno

usklajenost med dihanjem in požiranjem. PMV lahko uporabljamo od dopoljenega prvega meseca starosti dalje, če to dopušča splošno otrokovo zdravstveno stanje. PMV lahko enostavno nastavimo ali odstranimo in jo torej lahko uporabljamo po potrebi, npr. pri dihalni fizioterapiji, pri spodbujanju govora, pri rehabilitaciji hranjenja in požiranja (15, 26). Kontraindikacije za uporabo PMV so: motena zavest, nestabilno ogrožajoče zdravstveno stanje, zopora ali izrazita zožitev dihal nad traheostomo, ki onemogoča pretok zraka (npr. subglotisna ali glotisna stenoza), napihnjen mešiček na TK, ki onemogoča prehod zraka navzgor proti grlu ter zelo gosta in obilna sekrecija v dihalnih poteh. Odvisnost od invazivne ventilacije ni absolutna kontraindikacija za uporabo PMV, vendar mora biti v tem primeru uvajanje uporabe pod nadzorom izkušenega zdravstvenega osebja (15, 26).

Pri otrocih, starejših od dveh let, ki zadoščajo pogojem za varno dekanilacijo, lahko pričnemo mašiti TK že v domačem okolju čez dan, ko je otrok pod stalnim nadzorom staršev (po navadi v času, ko čakajo na zdravljenje v bolnišnici za predvideno dekanilacijo). V domačem okolju je odsvetovano nočno mašenje TK, tega opravimo vedno bolnišnično (1). Z mašenjem TK sprva poskusimo ambulantno, pri čemer staršem pokažemo uporabo čepa za mašenje in ocenimo, kako otrok mašenje prenaša, tako da otroka opazujemo ter hkrati merimo saturacijo kisika v krvi s pulznim oksimetrom. Če smo bili uspešni, svetujemo postopno daljšanje uporabe zamašene TK preko dneva (3, 11). Pri otrocih, mlajših od dveh let, je dihalna pot v primerjavi s premerom TK preozka za uspešno mašenje, saj onemogoča zadosten prehod zraka ob TK v sapniku, zato v teh primerih mašenje TK v domačem okolju odsvetujemo. Zaradi omenjenih posebnosti je pri teh otrocih dekanilacijo pogosto treba opraviti brez predhodnega mašenja TK (1, 2, 25).

PSG lahko opravimo pred dekanilacijo z zamašeno TK, vendar le v izbranih primerih. PSG omogoča objektivno in kvantitativno oceno fiziologije dihanja v spanju in vedno sledi endoskopiji dihal, s katero je najprej treba potrditi prehodnost dihalne poti (5, 17, 24). PSG omogoča oceno dinamične zapore dihal, ki je najizrazitejša, ko je znižan mišični tonus, kar predstavlja stanje med spanjem (2). Pri manjšem deležu otrok je smiselno opraviti tudi PSG z odmašeno TK, predvsem pri tistih, kjer se ocenjuje potreba po ventilacijski podpori oz. so prisotni drugi razlogi in pridružene bolezni, ki bi lahko vodili v moteno dihanje med spanjem (11). V nekaterih centrih je PSG sestavni del protokola za dekanilacijo otrok, glede na različno dostopnost omenjene preiskave (večmesečno čakanje na preiskavo ni sprejemljiv razlog, da se z dekanilacijo pri otroku čaka predolgo) in različne uporabe (z zamašeno TK pred dekanilacijo ali brez TK po dekanilaciji) pa mednarodne smernice PSG v protokol dekanilacije niso uvrstile, jo pa priporočajo pri izbranih primerih (11, 17). Dodatno je treba upoštevati, da normalen izvid PSG uspešnosti dekanilacije ne zagotavlja, hkrati pa TK pri nekaterih otrocih tudi lahko zajema tolikšen prostor v sapniku, da po mašenju lahko prispeva k obstrukciji dihanja, ki jo lahko zaznamo na PSG (11). Nekateri avtorji PSG z zamašeno TK odsvetujejo, ker so mnenja, da lahko TK vpliva na izvid in lahko oceni prekomerno obstrukcijo dihal v spanju, po drugi strani pa lahko vstavljena TK omogoča stabilnost dihalne poti in zakrije prisotnost traheomalacije, ki bi po dekanilaciji lahko povzročala dihalne težave (2, 17).

Mednarodne smernice za dekanilacijo opisujejo, da sta najpogostejši indikaciji za PSG z zamašeno TK pred dekanilacijo sum na dinamično obstrukcijo v dihalni poti in pridružene bolezni otroka (11).

Za PSG z zamašeno TK se najpogosteje odločamo v primerih, kjer obstaja takšno stanje dihal, ki bi lahko onemogočilo uspe-

šno dekanilacijo ali po dekanilaciji ogrožalo otroka. Taka stanja so potreba po ventilacijski podpori v spanju, obstrukcija zgornjih dihal z OSA, kraniofacialne nepravilnosti ter nevrološke bolezni, ki lahko vodijo v centralne apneje ali obstrukcijo zaradi hipotonične sten žrela z dinamično zaporo zgornjih dihal v spanju (13). Robinson in sodelavci so priporočali, da se glede na PSG z zamašeno TK dekanilacija opravi v primeru normalnega izvida ter blage ali zmerne OSA, pri čemer je v primeru zmerne OSA svetovana ponovna PSG po opravljeni dekanilaciji. V primeru hude OSA je dekanilacija odsvetovana in je v prvi vrsti treba odpraviti razlog za nastalo obstrukcijo dihanja v spanju (5). Lee in sodelavci so ugotovili, da sta pri PSG z zaprto TK najpomembnejša dejavnika, povezana z uspehom dekanilacije, indeks apneja-hipopneja (AHI) in desaturacija kisika v krvi (14).

Gurbani in sodelavci opravijo PSG z zamašeno TK pri 25 % otrok pred dekanilacijo. Preiskavo svetujejo pri otrocih z zapletenimi boleznimi dihal, saj so v svoji raziskavi dokazali, da ima kombinacija endoskopije in PSG boljše občutljivost za predvidevanje uspešne dekanilacije kot vsaka od omenjenih preiskav posamezno. Tako so definirali, da sta dejavnika, ki kažeta na večjo uspešnost dekanilacije, AHI pod 10 na uro in odsotnost hipoventilacij na PSG (ocenjeno z več kot 50 mmHg CO<sub>2</sub> ob koncu izdiha (angl. *end-tidal carbon dioxide*, ETCO<sub>2</sub>) več kot 25 % totalnega časa spanja) (24).

Cristea in sodelavci PSG svetujejo kot del protokola dekanilacije, vendar jo za razliko od predhodno omenjenih avtorjev opravijo brez TK in po endoskopiji dihal. Po omenjenem protokolu TK odstranijo bolnišnično in mašijo traheostomo nekaj ur v času, ko je otrok buden, nato pa v spanju opravijo PSG. Če v spanju ugotavljajo AHI več kot 10, daljše desaturacije kisika v krvi ali hipoventilacijo, že med preiskavo ponovno vstavijo TK, če pa so rezultati preiskave

zadovoljivi, je otrok že naslednji dan odpuščen v domačo oskrbo brez TK. V omenjeni raziskavi so poročali, da so najpomembnejši dejavniki, ki kažejo na uspešnost dekanilacije AHI, delež časa, ko je saturacija kisika v krvi pod 90 %, najnižja saturacija kisika v krvi in znaki hipoventilacije (zvišan  $\text{ETCO}_2$  v krvi) (17).

## PROTOKOL DEKANILACIJE

Pri otrocih je za uspešno dekanilacijo ključnega pomena stopenjski pristop in to, da jo opravimo bolnišnično, po čemer nato otroka opazujemo in ocenimo uspešnost dekanilacije (11). V objavljeni strokovni literaturi se trajanje zdravljenja v bolnišnici in opazovanja otroka po opravljeni dekanilaciji razlikuje in je opisano od enega dneva do osem dni, najpogosteje pa od dva do tri dni (3, 6, 11, 15, 25, 27). Čas opazovanja otroka je po dekanilaciji odvisen predvsem od starosti otroka in njegovih pridruženih boleznih, saj je pri mlajših in otrocih s pridruženimi boleznimi pogosteje pričakovati neuspešno dekanilacijo ter je zato čas opazovanja nekoliko daljši (15).

Dekanalacija sledi uspešnemu mašenju TK čez dan in čez noč v spanju, vendar je v protokolih razlika v tem, da nekateri mašenje TK in dekanilacijo opravijo v enotah za intenzivno zdravljenje otrok, medtem ko drugi to opravijo na navadnem oddelku (6, 13, 18). Otroka je na enoti intenzivnega zdravljenja smiselno sprejeti v bolnišnico, če pričakujemo zaplete po dekanilaciji (kot npr. pri otrocih s pridruženimi boleznimi ali mlajših od dveh let), se pa na splošno v vseh primerih priporoča beleženje vitalnih znakov po mašenju in po dekanilaciji (frekvenca dihanja, frekvenca srca in saturacija kisika v krvi) (15, 25). Po odstranitvi TK je traheostomsko odprtino priporočeno zamašiti z zložencem ali tamponom in pokriti z obližem ter nato neposredno po dekanilaciji otroka opazovati vsaj 20 min (1, 6, 16).

Stopenjska dekanilacija v bolnišničnem okolju omogoča ponovno vstavev TK

kadarkoli in na katerikoli stopnji in je zato zelo varna (1, 11).

Glede na pregled do sedaj objavljene strokovne literature smo na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC LJ pripravili protokol za varno, stopenjsko, bolnišnično dekanilacijo pri otrocih (slika 1).

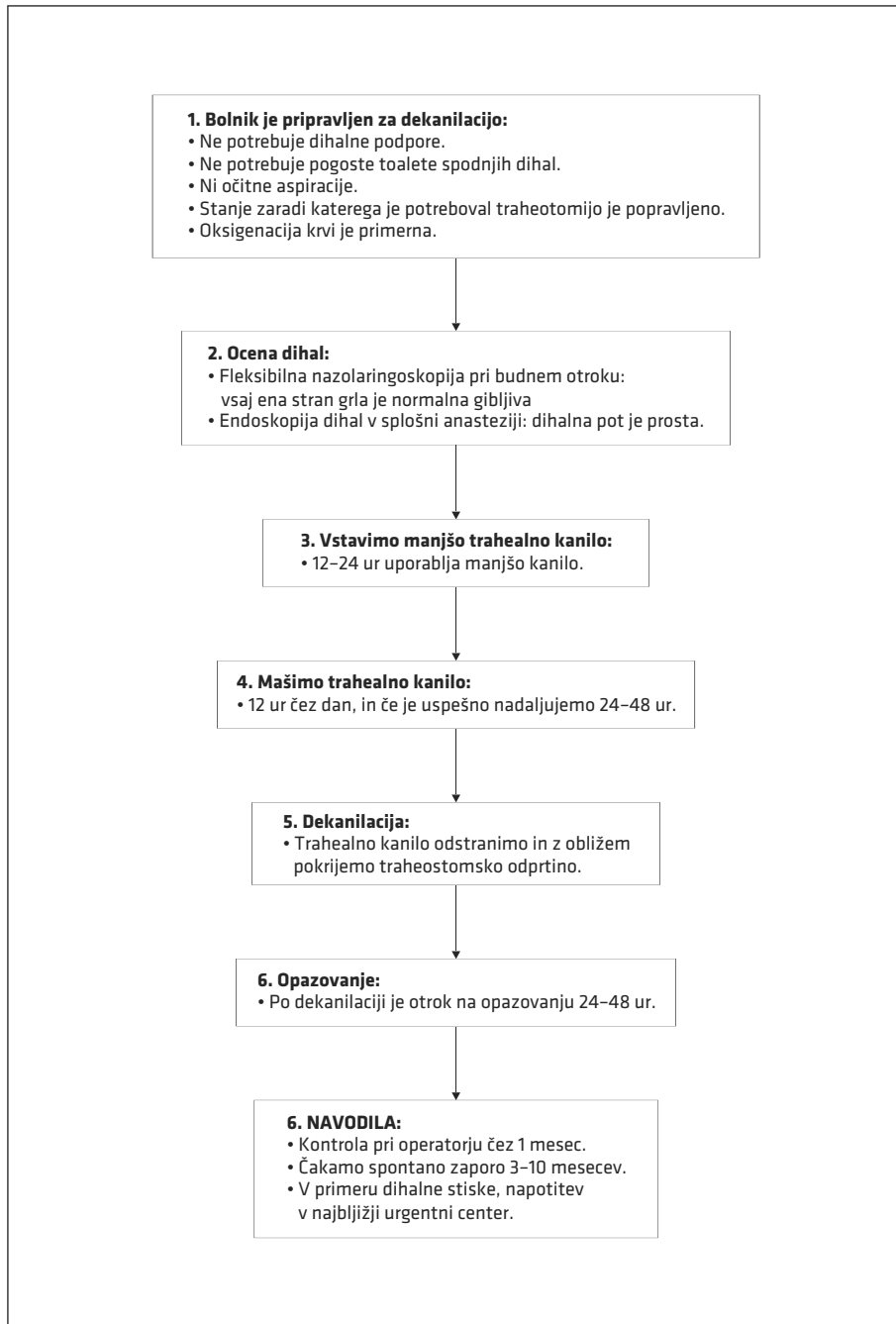
## VZROKI ZA NEUSPEŠNO DEKANILACIJO

Dekanalacija je glede na rezultate iz objavljene strokovne literature neuspešna pri 8–22,3 % otrok (5, 6, 11, 16–18, 27–29). Neuspešnost dekanilacije se običajno pokaže že ob mašenju TK ali v 12–24 urah po odstranitvi TK, kar pomeni, da neuspešnost najpogosteje ugotovimo že med bolnišničnim zdravljenjem (6, 18, 25).

Najpogostejši razlogi za neuspešno dekanilacijo so nižja starost otroka ob dekanilaciji, motena gibljivost glasilk, zožitev na nivoju glotisa in subglotisa, laringomalacija, traheomalacija, pljučne bolezni, motena zavest in orofaringealna motnja požiranja, potreba po toaleti spodnjih dihal, zožitev dihal na več nivojih in pridružene bolezni, kot je npr. nevrološka okvara (2, 11, 25, 27). Nastanek OSA po dekanilaciji je med pogostejšimi razlogi za neuspešno dekanilacijo in je najpogosteje posledica povečanja mandljev in žrelnice ali laringomalacije (10, 25).

Pri nevrološki okvari je eden od pogostejših vzrokov, ki onemogoča dekanilacijo, moteno požiranje ali nezadostna kontrola slin, ki se nato nabira v ustni votlini in žrelu, kar je najpogosteje posledica motenega požiranja in okvare zaščitne funkcije grla. Zaradi omenjenega pride do nabiranja slin nad grlom in prehajanja le-te v spodnja dihalna, kar se klinično kaže s potrebo po pogostih aspiracijah skozi TK in aspiracijskimi pljučnicami. Pri teh otrocih bo že samo mašenje TK neuspešno, dekanilacija pa bi jih lahko življenjsko ogrožala zaradi kronične aspiracije (8).





**Slika 1.** Protokol dekanilacije pri otrocih. Za daljši čas poskusnega mašenja trahealne kanile (TK) v domačem okolju se lahko odločimo pri otrocih, ki potrebujejo rehabilitacijo požiranja ali so prisotni drugi vzroki, zaradi katerih moramo stanje ocenjevati dlje časa. Kadar se odločimo za mašenje TK v domačem okolju, je le-to indicirano samo, ko je otrok buden. V času, ko spi, mora biti TK odmašena. Za poli(somno)grafijo (PSC) z zamašeno TK pa se odločamo v posebnih primerih (npr. pridružene bolezni, ki bi lahko povzročale centralne ali obstruktivne apneje v spanju (angl. *obstructive sleep apnea*, OSA).



Mehanska ventilacija na domu in trajanje mehanske ventilacije se niso pokazali kot pomembni dejavniki za uspešnost dekanilacije, medtem ko so si poročila o vplivu nedonošenosti na uspešnost dekanilacije nasprotujoča (10, 18, 25).

Dekaniacija je pri otrocih, ki so bili traheotomirani zaradi poškodbe, uspešnejša in hitrejša od tistih s prirojenimi ali kroničnimi boleznimi dihal (9, 18).

Z upoštevanjem protokola za varno dekanilacijo je, glede na strokovno literaturo, le-ta v prvem poskusu uspešna pri 55–75 % bolnikov, medtem ko je splošna uspešnost dekanilacije pri otrocih ob upoštevanju protokola več kot 80 % (10, 18, 25).

## ZAKLJUČKI

Pri otrocih je najpogostejša indikacija za traheotomijo kronična dihalna odpoved in potreba po mehanski ventilacijski podpori. Ko ocenimo, da je stanje, ki je zahtevalo prisotnost traheostome, popravljeno, postane otrok kandidat za odstranitev TK oz. dekanilacijo. Pri otrocih se dekanilacijo po predhodni pripravi otroka vedno opravi bolnišnično in gre za večstopenjski proces, ki omogoča pravilno in varno odstranitev TK. V prispevku smo, da bi zagotovili varno dekanilacijo otrok s traheostomo, predstavili predlog protokola za dekanilacijo otrok, obravnavanih v UKC LJ. Mnenja smo, da bo predstavljeni protokol omogočil varnejšo in uspešnejšo dekanilacijo otrok.

---

## LITERATURA

1. Mitchell RB, Hussey HM, Setzen G, et al. Clinical consensus statement: Tracheostomy care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 148 (1): 6–20.
2. Watters KF. Tracheostomy in Infants and Children. *Respir Care.* 2017; 62 (6): 799–825.
3. Verma R, Mocanu C, Shi J, et al. Decannulation following tracheostomy in children: A systematic review of decannulation protocols. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56 (8): 2426–43.
4. Lee JH, Smith PB, Quek MB, et al. Risk factors and in-hospital outcomes following tracheostomy in infants. *J Pediatr.* 2016; 173: 39–44.e1.
5. Robison JG, Thottam PJ, Greenberg LL, et al. Role of polysomnography in the development of an algorithm for planning tracheostomy decannulation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 152 (1): 180–4.
6. Prickett KK, Sobol SE. Inpatient observation for elective decannulation of pediatric patients with tracheostomy. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 2015; 141 (2): 120–5.
7. Richter A, Chen DW, Ongkasuwan J. Surveillance direct laryngoscopy and bronchoscopy in children with tracheostomies. *Laryngoscope.* 2015; 125 (10): 2393–7.
8. Pozzi M, Galbiati S, Locatelli F, et al. Performance of a tracheostomy removal protocol for pediatric patients in rehabilitation after acquired brain injury: factors associated with timing and possibility of decannulation. *Pediatric Pulmonology.* 2017; 52 (11): 1509–17.
9. Funamura JL, Durbin-Johnson B, Tollefson TT, et al. Pediatric tracheotomy: Indications and decannulation outcomes. *Laryngoscope.* 2014; 124 (8): 1952–8.
10. Bandyopadhyay A, Cristea AI, Davis SD, et al. Retrospective analysis of factors leading to pediatric tracheostomy decannulation failure. A single-institution experience. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14 (1): 70–5.
11. Kennedy A, Hart CK, de Alarcon A, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) management recommendations: Pediatric tracheostomy decannulation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021; 141: 110565.

12. Cristea AI, Baker CD. Ventilator weaning and tracheostomy decannulation in children: More than one way. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51 (8): 773–4.
13. Knollman PD, Barody FM. Pediatric tracheotomy decannulation: A protocol for success. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 23 (6): 485–90.
14. Lee J, Soma MA, Teng AY, et al. The role of polysomnography in tracheostomy decannulation of the paediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016; 83: 132–6.
15. Avelino MA, Zaiden TC, Gomes RO. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013; 79 (5): 636–42.
16. Wirtz N, Tibesar RJ, Lander T, et al. A Pediatric Decannulation protocol: Outcomes of a 10-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 154 (4): 731–4.
17. Cristea AI, Jalou HE, Givan DC, et al. Use of polysomnography to assess safe decannulation in children. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51 (8): 796–802.
18. Canning J, Mills N, Mahadevan M. Pediatric tracheostomy decannulation: When can decannulation be performed safely outside of the intensive care setting? A 10 year review from a single tertiary otolaryngology service. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 133: 109986.
19. Doody J, Alkhateeb A, Balakrishnan K, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: Management of suprastomal collapse in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 139: 110427.
20. Onder SS, Ishii A, Sandu K. Surgical options in suprastomal collapse-induced severe airway obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (12): 3415–21.
21. Antón-Pacheco JL, Villafruela M, López M, et al. Surgical management of severe suprastomal cricotracheal collapse complicating pediatric tracheostomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72 (2): 179–83.
22. Bowe SN, Colaiani CA, Hartnick CJ. Management of severe suprastomal collapse with bioabsorbable microplates. *Laryngoscope.* 2017; 127 (12): 2823–6.
23. Mandell DL, Yellon RF. Endoscopic KTP laser excision of severe tracheotomy-Associated suprastomal collapse. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004; 68 (11): 1423–8.
24. Gurbani N, Promyothin U, Rutter M, et al. Using Polysomnography and airway evaluation to predict successful decannulation in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 153 (4): 649–55.
25. Beaton F, Baird T-A, Clement WA, et al. Tracheostomy decannulation at the Royal Hospital for Sick Children in Glasgow: Predictors of success and failure. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2016; 90: 204–9.
26. Zabih W, Holler T, Syed F, et al. The use of speaking valves in children with tracheostomy tubes. *Respir Care.* 2017; 62 (12): 1594–601.
27. Schweiger C, Manica D, Lubianca Neto JF, et al. Determinants of successful tracheostomy decannulation in children: A multicentric cohort study. *J Laryngol Otol.* 2020; 134 (1): 63–7.
28. Avelino MAG, Maunsell R, Valera FCP, et al. First clinical consensus and national recommendations on tracheostomized children of the Brazilian Academy of Pediatric Otorhinolaryngology (ABOPe) and Brazilian Society of Pediatrics (SBP). *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017; 83 (5): 498–506.
29. Seligman KL, Liming BJ, Smith RJH. Pediatric tracheostomy decannulation: 11-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 161 (3): 499–506.
30. Salley J, Kou YF, Shah GB, et al. Survival analysis and decannulation outcomes of infants with tracheotomies. *Laryngoscope.* 2020; 130 (10): 2319–24.

Aleksandar Aničin<sup>1</sup>, Janez Benedik<sup>2</sup>, Jure Urbančič<sup>3</sup>

## Balonska dilatacija subglotisne stenozе po delni krikotrahealni resekciji

### *Balloon Dilatation of Laryngotracheal Stenosis after Partial Cricotracheal Resection*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zožitve grla in sapnika, kirurgija dihalne poti, krikotrahealna resekcija, krikotrahealna anastomoza, balonska dilatacija

Zožitve grla in sapnika predstavljajo življenjsko ogrožajoče stanje, zdravljenje je pogosto zahtevno in zamudno. Posebno entiteto predstavlja idiopatska benigna subglotisna stenozа. Zdravljenje zožitve grla in sapnika je kirurško; odprto in endoskopsko. Pri zdravljenju subglotisne stenozе je zlati standard delna krikotrahealna resekcija. V novejšem času se je kot pomembna dopolnilna metoda razvil endoskopski pristop s supraglotisnim kombiniranim frekvenčnim predihavanjem in balonsko dilatacijo. V prispevku prikazujemo svoje rezultate pri zdravljenju zahtevnih in dolgih zožitve subglotisna ter sapnika in jih primerjamo z izkušnjami svetovnih centrov. Pri zožitvah grla in sapnika visoke stopnje je včasih treba uporabiti oba kirurška pristopa: endoskopskega in odprtega, da se doseže dovolj široka dihalna pot. Balonska dilatacija je razmeroma varna in učinkovita metoda za razreševanje zožitve, ki je še posebej primerna pri oženju dihalne poti po odprti rekonstrukciji.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: adult laryngotracheal stenosis; airway surgery; cricotracheal resection anastomosis; balloon dilatation.

Laryngotracheal stenosis is a life-threatening condition, the treatment of which is often demanding and time-consuming. Benign idiopathic subglottic stenosis represents a separate entity. The treatment of laryngotracheal stenosis is surgical, open and endoscopic. The gold standard in the treatment of subglottic stenosis is partial cricotracheal resection. Recently, an endoscopic approach with supraglottic combined frequency ventilation and balloon dilatation was developed as an essential complementary method. In the article, we have shown our results in treating complex and long stenoses of the subglottis

<sup>1</sup> Doc. dr. Aleksandar Aničin, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; aleksandar.anicin@kclj.si

<sup>2</sup> Doc. dr. Janez Benedik, dr. med., Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in reanimatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Asist. Jure Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

and trachea and compared them with the experience of world referral centers. For high-grade laryngeal and tracheal strictures, both endoscopic and open surgical approach is sometimes required to achieve a sufficiently broad airway. Balloon dilatation is a relatively safe and effective method for resolving stenosis, especially suitable for airway restenosis after open reconstruction.

## UVOD

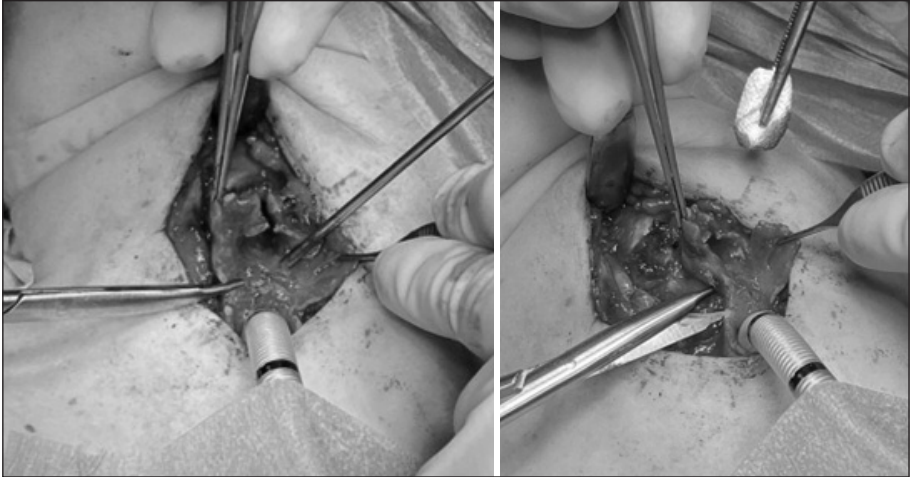
Stenoza grla in sapnika je življenjsko ogrožajoče stanje oz. bolezen, za katero je značilno napredujoče oz. ponavljajoče se ožene dihalne poti (spodnje etaže grla). Pogosto zahteva več zaporednih kirurških posegov za stabilizacijo svetline dihalne poti. Subglotisna stenoza je lahko prirojena ali pridobljena in v slednjem primeru najpogosteje posledica poškodbe. Med njimi so lahko kemične, termične ali iatrogene. Pogosto nastane po umetnem predihavanju brez ali s traheotomijo. Pandemija koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) je znatno povečala pojavnost tistih zožitev grla in sapnika, ki so posledica dolgotrajnega umetnega predihavanja. Med možne ostale vzroke subglotisne stenoze sodijo tudi avtoimunska stanja – Wegenerjeva granulomatoza, ponavljajoči se polihondritis, sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis, bulozna epidermoliza, sarkoidoza, amiloidoza in pemfigoid. V primeru izključitve oz. odsotnosti zgoraj navedenih vzrokov lahko govorimo o idiopatski subglotisni stenozii. Po izsledkih multicentrične mednarodne raziskave, v katero so vključili 479 bolnikov z idiopatsko subglotisno stenozo, gre za izredno homogeno populacijo bolnikov. Pretežna večina bolnikov so bile ženske (98 %), stare 20–50 let (80 %), tipično 30–40 let. Težave so trajale dlje kot eno leto pri kar 60 % bolnikov in so jih pripisovali astmi oz. bronhitisu. Terapevtski pristopi in rezultati zdravljenja so se močno razlikovali med centri, ki so v raziskavi sodelovali, saj se je odprti kirurški pristop izkazal kot statistično značilno učinkovitejši od endoskopskega (1).

## METODI ODPRTEGA IN ENDOSKOPSKEGA KIRURŠKEGA PRISTOPA ZA ZDRAVLJENJE ZOŽITEV GRLA IN SAPNIKA

Kirurško zdravljenje zožitev grla in sapnika vključuje odprti in endoskopski pristop. Način kirurškega ukrepanja mora biti odvisen od ravni in stopnje zožitve ter ga ne sme pogojevati samo raven usposobljenosti operaterja, saj neustrezna zgodnja obravnava lahko poslabša končni izid (1).

Med klasične posege za razreševanje stenoz grla sodijo Rethijeva operacija in njene različice. Ob koncu 90. let prejšnjega stoletja se je pri razreševanju subglotisne stenoze uveljavila delna krikotrahealna resekcija (angl. *partial cricotracheal resection*, PCTR); sprva pri otrocih, dandanes pa se pogosto uporablja tudi pri odraslih (1). V Sloveniji smo ta poseg pričeli izvajati leta 2019 (slika 1).

Napredku na področju odprte kirurgije zožitev grla in sapnika so se pridružili sodobni endoskopski postopki. V drugi polovici prejšnjega stoletja je zlati standard predstavljal endoskopski izrez brazgotin na kraju zožitve in vstavev Montgomeryjevega T-tubusa. V zadnjih 20 letih pa se za dosego primerne premera dihalne poti uporabljajo tudi balonski dilatatorji. Tak način reševanja stenoz je namreč v uporabi tudi pri razreševanju zožitev evstahijeve cevi, ustij obnosnih votlin in slinovodov (slika 2, slika 3). Po navadi ustvarimo močan tlak (6–12 atmosfer) v balonu dilatatorja, ki traja do dveh minut, postopek lahko v eni seji ponovimo do trikrat. Za dosego ugodnega izida priporočajo vsaj dve seji. Pred postavitvijo balona je treba na kraju zožitve



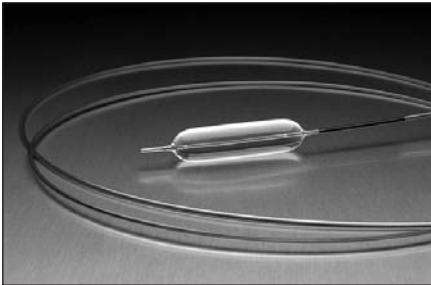
**Slika 1.** Delna krikotrahealna resekcija (angl. *partial cricotracheal resection*, PCTR).

vbrizgati kortikosteroid in narediti nekaj vzdolžnih incizij (po navadi 3–4) (1).

Seveda pa vseh zgoraj navedenih postopkov ne bi bilo možno natančno izpeljati brez sodobnega neoviranega endoskopskega pri-

kaza, kar omogoča t. i. supraglotisno kombinirano frekvenčno predihavanje (angl. *jet ventilation*). Gre za sistem sočasne uporabe visoko- in nizkofrekvenčnega curka preko prirejenega Kleinsasserjevega laringoskopa (slika 4), kar omogoča delo brez endotrahealnega tubusa in popolno preglednost dihalne poti (2).

Na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo izvajamo posege s pomočjo supraglotisnega kombiniranega frekvenčnega predihavanja že od leta 2006 (slika 5). Pomembno je poudariti, da je pri izvajanju te vrste predihavanja ključno sodelovanje med operaterjem in anesteziologom,



**Slika 2.** Balonski dilatator.



**Slika 3.** Sistem za napihovanje dilatatorskega balona z manometrom.



**Slika 4.** Prirejeni Kleinsasserjev laringoskop za supraglotisno kombinirano frekvenčno predihavanje.



**Slika 5.** Ventilator, ki omogoča supraglotisno kombinirano frekvenčno predihavanje in delo brez endotrahealnega tubusa.

ki morata biti dobra seznanjena z možnimi zapleti. Ti so lahko posledica poškodbe zaradi visokega tlaka oz. neustrezne lege laringoskopa (pnevmotoraks, pnevromediastinum, podkožni emfizem, napihnjenost ali tudi raztrganine želodca in druge). Pri izvajanju kombiniranega frekvenčnega predihavanja je poleg vzdrževanja ustrezne oskrbe s kisikom treba pravočasno ugotoviti morebitno prisotnost hiperkapnije in v primeru njenega nastanka preiti na predihavanje z endotrahealnim tubusom. Nastanku hiperkapnije so posebej podvrženi bolniki s hudimi boleznimi pljuč, kot so na primer restriktivne pljučne bolezni. Vsekakor je kombinirano supraglotisno frekvenčno predihavanje ena od najbolj učinkovitih oblik pospešenega predihavanja (3).

## **PRIKAZ PRIMEROV**

### **Bolnica A**

Pri 38-letni bolnici smo diagnosticirali subglotisno stenozo brez znanega vzroka. Simptomi so se stopnjevali šest mesecev, glavno težavo je predstavljal stridor ob vdihu.

Z obsežno diagnostično obdelavo nismo ugotovili nobenega izmed možnih stanj oz. bolezni, ki pogojujejo nastanek subglotisne stenoze. Bolnica je bila zdravljena s PCTR z izrezom 4 cm dolgega segmenta subglotisa in sapnika, s sprostitvijo grla in odstranitvijo podjezičnice. Dva dni po posegu smo opravili revizijo z izdelavo traheostome. Bolnici so pozneje odstranili kanilo, nato je bila odpuščena v domačo oskrbo. Pol leta po opisani prvi oskrbi subglotisne stenoze je vnovič nastal stridor ob vdihu. Z endoskopijo in CT-preiskavo smo ugotovili, da je na mestu izreza 50 % koncentrična stenoza dolga le 0,5 cm. Po dveh sejah balonske dilatacije z enomesečnim presledkom je bolnica že 18 mesecev brez težav.

### **Bolnica B**

66-letna bolnica je bila zdravljena zaradi pljučnice v sklopu COVID-19 in spremlja joče pljučne embolije. Bolnica je potrebovala tudi umetno predihavanje in traheotomijo. Na mestu traheotomije je nastala zožitev, ki je segala tudi v subglotisno etažo grla. Zato smo jo po predhodni diagnostiki zdravili s PCTR z izrezom 42 mm dolgega segmenta dihalne poti in zgornjo sprostitvijo grla. Po sprva ugodnem kooperativnem poteku je prišlo do dehiscence anastomoze in nato v nekaj tednih do ponovne stenoze. Zato smo vnovič opravili traheotomijo in vstavili Montgomeryjev T-tubus premera 10 mm, ki smo ga odstranili po devetih mesecih. Tri tedne po odstranitvi T-tubusa je nastala manj kot 5 mm dolga do 40 % stenoza, ki smo jo razširili v dveh sejah balonske dilatacije z 12 mm balonom. Trenutno ima bolnica primeren premer dihalne poti. Specifičnih zapletov, povezanih z uporabo supraglotisnega kombiniranega frekvenčnega predihavanja, ni bilo pri nobeni od bolnic.

### **RAZPRAVA**

Balonska dilatacija zožene dihalne poti je uveljavljena metoda pri zdravljenju zožitev

grla in sapnika pri otrocih in odraslih, bodisi samostojna ali kot dopolnilni postopek po PCTR. Lee in sodelavci opisujejo balonsko dilatacijo s premeri 10–14 mm pri šestih odraslih bolnikih z idiopatsko izolirano subglotisno stenozo. Dva izmed njih sta bila že predhodno operirana, eden zgolj endoskopsko, medtem ko je bila pri drugem narejena PCTR. Ostali niso imeli nobene predhodne terapije. Pri vseh bolnikih so z balonsko dilatacijo dosegli primerno širino dihalne poti brez bolezenskih znakov tudi za več kot 30 mesecev. Avtorji priporočajo izvedbo balonske dilatacije zlasti pri bolnikih z izolirano diskretno subglotisno stenozo (4).

Hautefort in sodelavci so opisali svoje rezultate z uporabo balonske dilatacije pri 44 otrocih, starih do 10 let. Po pred kratkim opravljeni odprti operaciji je pri 21 otrocih vnovič nastala zožitev, nato so pri 17 otrocih (81 %) stenozo uspešno odpravili z balonsko dilatacijo. Tako vnovična odprta operacija ni bila potrebna. Avtorji menijo, da je balonska dilatacija relativno varna in učinkovita metoda za razreševanje subglotisnih stenoz, ki je še posebej primerna za zožitve, ki so nastale na novo po odprti rekonstrukciji grla in sapnika (5).

V retrospektivni mednarodni raziskavi treh referenčnih centrov so analizirali rezultate 166 PCTR in trahealnih resekcij pri zdravljenju benignih stenoz grla in sapnika visoke stopnje pri odraslih bolnikih. Primere so razvrstili po merilih Evropskega združenja za laringologijo (The European Laryngological Society, ELS) glede na stop-

njo zožitev (I–IV) po Myer-Cottonovih merilih, glede na število prizadetih področij in podpodročij ter prisotnost sistemskih pridruženih bolezni in nato te parametre primerjali s potrebo po ponovni vstavitvi kanile, številom vnovičnih zdravljenj in zapletov. Dodatno zdravljenje je bilo potrebno pri 44 % bolnikov, medtem ko je bila končna odstranitev kanile odvisna od ELS-stopnje (ELS-stopnja  $\geq$  IIIb predstavlja slabši napovedni dejavnik), predhodnega zdravljenja in dolžine resekcije (6).

V obeh prikazanih primerih pričujoče raziskave je šlo za zelo dolgo zožitev dihalne poti, ki jo je bilo treba izrezati. Zato so bili zapleti pri tem zdravljenju, tudi glede na izkušnje drugih centrov, pričakovane. Vendar lahko tudi deloma neuspešen odprt resekcijski poseg znatno spremeni razmere v dihalni poti. Dodatni endoskopski ukrepi pa nudijo možnost za doseganje bistveno boljšega in celo več kot zadovoljivega končnega uspeha.

## ZAKLJUČEK

Kirurgija zožitev grla in sapnika je zahtevna in pogosto zamudna. Pri zožitvah grla in sapnika visoke stopnje je treba včasih uporabiti oba pristopa, endoskopskega in odprtega. Končni cilj, ki ga želimo doseči, je zadosti široka dihalna pot, ki omogoča življenje brez traheostome. Balonska dilatacija je relativno varna in učinkovita metoda za razreševanje zožitev. Še posebej je primerna pri oženju dihalne poti po odprti rekonstrukciji grla in sapnika.

**LITERATURA**

1. Gelbard A, Donovan DT, Ongkasuwan J, et al. Disease homogeneity and treatment heterogeneity in idiopathic subglottic stenosis. *Laryngoscope*. 2016; 126 (6): 1390–6.
2. Ihra G, Hieber C, Schabernig C, et al. Supralaryngeal tubeless combined high-frequency jet ventilation for laser surgery of the larynx and trachea. *Br J Anaesth*. 1999; 83 (6): 940–2.
3. Benedik J. Supraglotično kombinirano frekvenčno predihavanje (jet ventilacija) pri mikrolaringoskopskih posegih: naše izkušnje. *AAE*. 2019; 2 (1): 4–8.
4. Lee K, Rutter M. Role of balloon dilation in the management of adult idiopathic subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008; 117 (2): 81–4.
5. Hautefort C, Teissier N, Viala P et al. Balloon dilation laryngoplasty for subglottic stenosis in children eight years' experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 138 (3): 235–40.
6. Fiz I, Monnier P, Koelmel JC, et al. Multicentric study applying the European Laryngological Society classification of benign laryngotracheal stenosis in adults treated by tracheal or cricotracheal resection and anastomosis. *Laryngoscope*. 2020; 130 (7): 1640–5.



Robert Šifrer<sup>1</sup>

# Urgentna traheotomija pri bolniku s COVID-19

## *Emergent Tracheostomy in a COVID-19 Patient*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna dihalna stiska, zapora zgornjih dihal, COVID-19, konikotomija, traheotomija

Koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) se širi z aerosolom, zaradi česar je urgentna traheotomija zelo tvegan poseg. Kirurško vzpostavitev dihalne poti v nujnih primerih je treba zaradi varnostnih razlogov prilagoditi. Izdelali smo protokol za vzpostavitev dihalnih poti pri bolnikih, pozitivnih na COVID-19, ki jih ni mogoče intubirati niti predihavati. Dobro sporazumevanje in usklajevanje med kirurgom in anesteziologom sta nujno potrebna. Začetni koraki so globoka splošna anestezija, popolna sprostitve mišic in dobra predhodna nasičenost s kisikom brez intubacije. Naredi se kirurško konikotomijo, vstavi se orotrahealno cevko, napihne mešiček in začne s predihavanjem. Sledi pretvorba v traheotomijo: infiltracija kože z vazokonstriktorjem, navpični rez, izogibanje električnim napravam v korist običajnih načinov zagotavljanja ustrezne hemostaze, potisk cevke proti karini, tvorba sapniškega oz. trahealnega okenca v popolni apneji po predhodni zadostni nasičenosti krvi s kisikom, vstavitve kanile z že nameščenim izmenjevalcem toplote in vlage, pričvrstitev kanile s šivi in trakovi ter zapiranje konikotomijske rane. Cilj protokola je narediti postopek varnejši za zdravniško ekipo, ne da bi pri tem škodovali bolnikom.

### ABSTRACT

KEY WORDS: acute respiratory dyspnea, obstruction of upper airway, COVID-19, cricothyrotomy, tracheostomy

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is spread through aerosol, making the emergent tracheostomy a high-risk procedure for surgeons. The surgical establishment of the air conduit in emergency scenarios must be adjusted for safety reasons. The protocol for airway management in »cannot intubate–cannot ventilate« situations in COVID-19 positive patients was established. Good communication and coordination between the surgeon and the anaesthesiologist are absolutely necessary. Deep general anaesthesia, full muscle relaxation and adequate preoxygenation without intubation are initial steps. The surgical cricothyrotomy is performed, the orotracheal tube is inserted, the cuff is inflated, and ventilation begins. The conversion to the tracheostomy is undertaken with the following features: skin infiltration with vasoconstrictor, a vertical incision, avoidance of electrical devices in favour of classical manners of haemostasis, the advancement of the tube towards the carina, performing the tracheal window in complete apnoea following adequate oxygenation, the insertion of cannula attached to a heat and moisture exchanger, the fixation of cannula with stitches and tapes, and the cricothyrotomy entrance closure. The goal of the protocol is to make the procedure safer for medical teams, without harming the patients.

<sup>1</sup> Doc. dr. Robert Šifrer, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; robert.sifrer@kclj.si

## UVOD

Pri bolniku z akutno dihalno stisko (ADS) zaradi zapore zgornjih dihal je treba najprej ugotoviti mesto in stopnjo zapore s kliničnim in endoskopskim pregledom. Sledi čim hitrejša ukrepanje za razrešitev zapore in/ali vzpostavitev dihalne poti, sicer bolniku grozita srčni zastoj in smrt (1–4).

## VZPOSTAVITEV DIHALNE POTI V OBIČAJNIH OKOLIŠČINAH

Dihalno pot pri bolniku z grozečo zaporo dihal se vzpostavi z raznovrstnimi pripomočki, kot sta laringealna maska in kombitubus. Če to ne uspe, je naslednji najpogostejši in najbolj razširjen postopek izbire orotrahealna intubacija (OTI), ki jo danes obvlada vse več zdravstvenih delavcev (4, 5).

Način vzpostavitve varne in zanesljive dihalne poti je odvisen od kliničnega stanja, okoliščin dogodka, opreme in znanja, usposobljenosti ter izkušenj zdravnika (6). Glede na opredelitev Ameriškega združenja anesteziologov (American Society of Anesthesiologists) težka dihalna pot pomeni klinično stanje, v katerem ima običajno usposobljeni anesteziolog težave s predihavanjem bolnika z obrazno masko ali izvedbo OTI (3). Po nekaterih podatkih je incidenca takih primerov 0,3–13 % (7).

Če OTI zaradi narave zapore (npr. krvaveč in dihalno pot ovirajoč tumor zgornjih dihal in prebavil) ali anatomskih razmer (npr. veliki zgornji sekalci, mikrognatija, retrognatija, obsežen koren jezika, trizmus, omejeno/nedovoljeno iztezanje vratu) ni izvedljiva, se poskusi izvesti transnazalno fiberoptično intubacijo v lokalni anesteziji, za kar so potrebne izkušnje in ustrežna oprema (8, 9). Pred poskusom vzpostavitve dihalne poti je treba bolnika predihavati z obrazno masko ob dodatku kisika.

Stanje je urgentno, ko se bolnika z ADS ne da niti intubirati niti predihavati (angl. *cannot intubate—cannot ventilate*, CICV). Incidenca znaša 0,4 % (10). CICV zahteva hitro, preiščeno, odločno ukrepanje, in

sicer kirurško vzpostavitev dihalne poti (4). Nekateri v teh primerih priporočajo visokofrekvenčno pospešeno ventilacijo (angl. *high frequency jet ventilation*, HFJV) in supraglotisne pripomočke, praviloma pa velja, da je CICV indikacija za kirurško vzpostavitev dihalne poti v lokalni anesteziji, ki jo predstavljata traheotomija (TT) in konikotomija (KNT) (4, 5, 11).

## COVID-19

COVID-19 je kužna bolezen, povzročena s koronavirusom hudega akutnega dihalnega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), ki se je s Kitajske začel širiti konec leta 2019 in povzročil pandemijo. Bolezen poteka z različnimi bolezenskimi znaki, ki se lahko razvijejo v atipično pljučnico z dihalno stisko. Virus se prenaša kapljično in z aerosolom, ki vsebuje delce SARS-CoV-2, ki prihajajo iz bolnikovih pljuč. V zraku lahko ostanejo nekaj ur in dosežejo predmete na kratkih razdaljah. Te visoko kužne kapljice in aerosol nastajajo med kašljanjem in kihanjem bolnikov ter med posegi na zgornjih dihalih in prebavilih, pri katerih kirurg pride v stik s sluznico. Med te posege štejemo tudi TT (12).

## PROBLEMATIKA URGENTNE TRAHEOTIMIJE PRI BOLNIKI S COVID-19

Bolnik v ADS zaradi tesnobe, nemira, strahu in pomanjkanja preskrbe s kisikom v tkivih pogosto ne sodeluje pri posegu, se nenadzorovano in lahko tudi sunkovito premika in tako ovira potek operacije. Ob kirurškem vstopu v sapnik bolnik lahko izkašlja sluz in kri v smer kirurške ekipe. Ker ob tem pride do širjenja aerosola, je urgentna TT tvegan poseg zaradi nevarnosti okužbe kirurške in anesteziološke ekipe ter kasneje osebja, ki po operaciji skrbi za bolnika (13). Nevarnost za širjenje aerosola obstaja tudi pri elektrokoagulaciji in vstavitvi kanile.

Da bi zagotovili čim varnejši poseg, smo s kolegi iz tujine (Italija, Španija, Nizozemska) na podlagi medsebojnega sodelovanja in ustreznih državnih smernic (tudi britanskih) pripravili protokol oziroma navodila za varno izvedbo urgentne TT pri bolniku s COVID-19 ali z neznanim stanjem okužbe s COVID-19 (14, 15). Vsak bolnik ob sprejemu na Kliniko za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana namreč opravi testiranje z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) na COVID-19. Rezultat brisa je na voljo po nekaj urah. Če resnost ADS nekajurnega čakanja ne dopušča, se bolnika obravnava urgentno kot COVID-19 pozitivnega.

Ker obstoječa cepiva proti COVID-19 ne zagotavljajo popolne varnosti pred okužbo in zanesljivih zdravil za COVID-19 še ni, naša navodila temeljijo na preprečevanju prenosa okužbe pred in med posegom ter po njem.

## DIAGNOSTIKA

Diagnostiko ADS se v običajnih okoliščinah izvede ambulantno z indirektno laringoskopijo, transoralno rigidno ali transnazalno fiberoptično fleksibilno endoskopijo. Ker se pri teh posegih dotikamo sluznice in/ali izzovemo žrelni refleks in kašelj, so posegi nevarni za širjenje aerosola in posledično odsvetovani (16–18).

Najbolj varna diagnostična metoda pri ADS je transnazalna fiberoptična fleksibilna endoskopija izza bolnikovega hrbta, ki je bila sicer že pred epidemijo razširjena v Italiji. Pri tem zdravnik in bolnik gledata v isto smer. Prednosti so, da oba istočasno opazujeta sliko na zaslonu, kašljanje in žrelni refleks sta redka, razdalja med obrazom zdravnika in bolnikovimi usti in nosom je maksimalna, smer morebitnega širjenja aerosola pa ni proti obrazu zdravnika, ampak stran od njega (9).

## OSEBNA VAROVALNA OPREMA

Osebna varovalna oprema (OVO) je nadvse pomembna za obravnavo bolnika s COVID-19

ali neznanim stanjem okužbe s COVID-19. Ker se navodila med različnimi valovi epidemije spreminjajo, se v prispevku podrobneje v opis OVO ne spuščamo. Dobro pa je vedeti, da v urgentnem stanju, kjer ni časa za nameščanje predvidene celotne OVO, prve korake vzpostavitve dihalne poti (torej do KNT) izvedemo z naslednjimi zaščitnimi sredstvi: filtrirajoča maska (angl. *filtering facepiece*, FFP) 2 ali 3, zaščitna očala ali vezir, kirurško oblačilo in rokavice (9). Ta OVO ne zagotavlja dolgotrajne zaščite, zato jo po izvedeni KNT zamenjamo za ustreznejšo glede na trenutna navodila infektologov.

## POTEK URGENTNE TRAHEOTOMIJE PRI BOLNIKU S COVID-19 ALI NEZNANIM STANJEM OKUŽBE

Po pregledu, postavljeni diagnozi in odločitvi za urgentno TT pri bolniku s COVID-19 ali z neznanim stanjem okužbe s COVID-19 predlagamo spodaj naštetih korake, ki nam ob njihovem doslednem upoštevanju zagotavljajo varno pot do kirurške vzpostavitve dihalne poti.

## Uvajanje v splošno anestezijo

Anesteziolog bolnika predihava z obrazno masko, ki mora popolnoma tesniti. Dovaja 80-% kisik vsaj tri minute, da se bolnikova kri ustrezno nasiči s kisikom. Poskrbi za popolno sprostitev mišic in globoko anestezijo. Poudarjamo, da je bolnik v apneji in ni intubiran.

## Konikotomija

V apneji naredimo KNT čim hitreje. Obstaja več načinov zanjo, predlagamo kirurško KNT v štirih hitrih korakih, ki zajemajo tipanje, vrez, poteg in vstavitev orotrahealne cevke (19, 20).

Najprej prekinemo mehka tkiva koničnega prostora s skalpelom in vstopimo v grlo skozi konični prostor. Skozenj nato v svetlino grla vstavimo orotrahealno cevko, nato konico potisnemo proti sapniku. Napih-

nemo mešiček tako, da popolnoma tesni, nato anesteziolog začne bolnika predihavati skozi cevko. Bolnik od tega trenutka naprej ni več v apneji. Po vzpostavitvi dihalne poti s KNT stanje ni več urgentno, zato lahko nadaljujemo počasneje. Na tej točki po potrebi zamenjamo oziroma dopolnimo OVO, kot je razloženo zgoraj.

### **Prvi del pretvorbe konikotomije v traheotomijo**

Kožo vratu med prstanastim hrustancem in prsnico, kjer načrtujemo rez, infiltriramo z lokalnim anestetikom in vazokonstriktorjem, nato navpično zarezemo. Po ustreznem kirurškem prikazu mehkih tkiv pristopimo na sprednjo steno sapnika in sproti skrbimo za hemostazo. Pri tem ne uporabljamo elektrokavterizacije, ampak kemo-kavterizacijo in podvezovanje. Ko je sprednja stena sapnika dovolj prikazana in je kirurg pripravljen na vstop vanj, se ustavimo in posvetujemo z anesteziologom.

### **Pomen sporazumevanja med kirurgom in anesteziologom**

Kirurg se pri anesteziologu prepriča, da je bolnik v globoki anesteziji, da so mišice popolnoma sproščene in da je bolnikova kri dobro nasičena s kisikom. Ko anesteziolog navedeno potrdi, preneha predihavati bolnika; slednji je od tega trenutka naprej spet v apneji. Anesteziolog omogoči pasivni izdih bolnika.

### **Drugi del pretvorbe konikotomije v traheotomijo**

Nato kirurg potisne orotrahealno cevko, ki je (še vedno) postavljena skozi konični prostor, v globino proti karini. Mešiček cevke mora biti postavljen nižje od predvidene višine okenca v sapniku. Kirurg izreže okenca v sapniku in pazi, da ne poškoduje spodaj ležečega mešička orotrahealne cevke. Okence v sapniku mora biti primernega premera za kasnejšo vstavev trahealne kani- le in dovolj gladko, da pri vstavitvi kanile

ne pride do poškodbe mešička. Stranske robove okenca prišije na kožo s t. i. kožno-sapniškimi šivi.

### **Vstavev kanile**

Trahealno kanilo z mešičkom kirurg najprej priklopi na virusni filter za izmenjevanje toplote in vlage (angl. *heat and moisture exchanger*, HME), nato jo brez vodila vstavi v traheostomo. Kanilo priključi na dihalno napravo, nato pa anesteziolog začne predihavati bolnika. Ko potrdi, da je dihalna pot dobro in zanesljivo prehodna, kirurg orotrahealno cevko odstrani iz koničnega prostora in ustrezno zavrže, tj. v koš za smeti s pokrovom. Trahealno kanilo prišije na kožo in pričvrsti s trakovi okoli vratu bolnika. Konični prostor zapre s šivi.

### **KOMENTAR K OPISU POTEKA URGENTNE TRAHEOTOMIJE**

Pričujoča navodila so nastala po medsebojnem sodelovanju, izmenjavi izkušenj in zamisli ter po pregledu literature, ki je glede elektivne TT pri bolniku s COVID-19 precej bogata, glede urgentne pa ravno nasprotno (21, 22). V nadaljevanju razpravljamo o morebitno spornih točkah urgentne TT pri bolniku s COVID-19.

### **Uvajanje v splošno anestezijo**

KNT v splošni anesteziji s popolno nasičenostjo krvi s kisikom, sproščenimi mišicami, vendar brez intubacije pomeni večjo varnost za zdravniško ekipo, saj je verjetnost za širjenje aerosola za virusi manjša. Po drugi strani je tveganje za bolnika, ki je v splošni anesteziji kratek čas brez zavarovane dihalne poti (tj. ni intubiran), samo minimalno povečano. Po našem mnenju gre vseeno za sprejemljivo ravnotežje oz. kompromis, saj je KNT kratek poseg, ki se ga izvede praviloma znotraj ene minute. Eno minuto trajajoča apneja, še posebej po predhodni popolni nasičenosti bolnikove krvi s kisikom, za bolnika ni ogrožajoča.

## Konikotomija

KNT je enostaven, hiter in varen poseg z minimalno krvavitvijo. Zato v skladu z zadnjo izdajo smernic Advanced Trauma Life Support (ATLS), ki v primeru CICV in potrebi po kirurški vzpostavitvi dihalne poti predlaga KNT pred TT, predlagamo KNT tudi sami. Poleg kirurške obstajajo še trije postopki izvedbe KNT, in sicer KNT s setom z vodilno žico (Seldingerjev postopek), s setom brez vodilne žice (Neseldingerjev postopek) in igelna KNT (5).

Tako Seldingerjev kot Neseldingerjev postopek vključujeta uporabo vnaprej pripravljenih konikotomijskih kanil, ki imajo določeno dolžino in niso namenjene dodatnemu potiskanju v globino, kar je temeljna zahteva urgentne TT pri bolnikih s COVID-19.

Kanile iz setov so torej prekratke, zato potisk kanile v globino, da bi se izognili poškodbni mešička med kasnejšo pretvorbo KNT v TT, ni možen. Igle, vstavljene v konični prostor, pa dihalnih poti seveda ne tesnijo, zato ne preprečujejo širjenja aerosola. Poleg tega dihalna pot po igelni KNT zaradi premajhnega skupnega preseka igel ne omogoča zadostnega predihavanja bolnika.

Še več, KNT se ne izvaja vsak dan, zato večina zdravnikov z njo nima izkušenj in s seti niso seznanjeni. Posledično priporočamo kirurško KNT s postopkom štirih hitrih korakov. Pri tem se v grlo vstopi s skalpelom. Postopek KNT je bil dobro opisan v nekaterih drugih člankih (4, 5, 9, 20). Kirurško KNT v urgentnih situacijah priporoča tudi Združenje za težko dihalno pot (angl. Difficult Airway Society) (23).

## Prvi del pretvorbe konikotomije v traheotomijo

Ustaljeno se KNT pretvori v TT znotraj 72 ur, podatki v literaturi si glede tega nasprotujejo (6). Glede na obilo izkušenj našega zdravstvenega osebja s TT in malo izkušenj s KNT tudi glede skrbi za bolnike v prvih

dnevh po operaciji priporočamo takojšnjo pretvorbo v TT.

Prisotnost SARS-CoV-2 so dokazali v krvi 1–15 % simptomatskih bolnikov s COVID-19 (24–26). Ker uporaba z električno gnanih naprav povzroča pršenje delcev iz elektrokoaguliranih tkiv v okolico in s tem morebitno širjenje aerosola, uporaba teh naprav odsvetujemo. Smisel infiltracije operacijskega polja z vazokonstriktorjem je, da je med operacijo čim manj krvavenja in s tem čim manjša potreba po hemostazi in morebitni ideji o uporabi (enostavnih) električnih naprav.

Prednost navpičnega reza kože je dvojna. Prvič se robovi kože pri iztegnjenem vratu postavijo vstran in izboljšajo prikaz globine rane. Drugič pa sta navpična robova rane na koži vzporedna navpičnima robovoma na sapniškem okencu, kar olajša namestitvev kožno-sapniških šivov.

## Pomen sporazumevanja med kirurgom in anesteziologom

Nepogrešljivosti dobrega, jasnega in poštenega sporazumevanja med kirurgom in anesteziologom se ne da dovolj poudariti. Že majhna pomanjkljivost v usklajevanju med obema lahko kljub brezhlebnosti kirurški in anesteziološki tehniki vodi v pomemben razsoj aerosola.

Popolna nasičenost bolnikove krvi s kisikom daje kirurgu potreben čas. Najbolj sporen del operacije, kjer je ob najmanjši napaki možno sproščanje aerosola v prostor, mora namreč opraviti, ko je bolnik v apneji. Boljša kot je nasičenost krvi s kisikom, daljša je lahko apneja, več časa ima kirurg na voljo. Da ob vstopu v sapnik ne pride do slučajnega prebujanja ob preplitvi anesteziji, mora biti njena globina zagotovljena. Če bi se bolnik kljub temu nenadzorovano prebudil, morajo biti mišice popolnoma sproščene, da ne pride do izkašljevanja sluzi in krvi iz sapnika v smeri kirurške in anesteziološke ekipe.

## Drugi del pretvorbe konikotomije v traheotomijo

Potisk orotrahealne cevke v primerno globino pred kirurškim vstopom v sapnik je eden najpomembnejših korakov operacije, saj omogoča, da pri kasnejšem vstopu v sapnik ne pride do preluknjanja mešička, kar bi povzročilo uhajanje zraka, sluzi in krvi iz sapnika ter širjenje aerosola. Položaj mešička glede na predvideno višino okenca v sapniku je treba preveriti. Zato kot prvi korak izdelave okenca v sapnik predlagamo dvig sapniškega režnjiča kot pri ščitasti TT (angl. *shield tracheostomy*). Dvig sapnikovega režnjiča omogoča pregled notranjosti sapnika in oceno položaja mešička ob zmanjšani verjetnosti za poškodbo mešička orotrahealne cevke s skalpelom. Po potrebi se lahko položaj mešička prilagodi tako, da se ga dodatno potisne v globino. Podrobneje je postopek opisan drugod v literaturi (27).

Smisel kožno-sapniških šivov je, da v primeru izpada kanile iz traheostome na oddelku traheostoma ostane odprta. Vstavitve nove kanile je zato lažja, hitrejša in predvsem varnejša.

## Vstavitve kanile

Vstavitve trahealne kanile v traheostomo z že nameščenim filtrom HME priporočamo, ker je ob vstavljanju kanile v traheostomo možen kašelj in posledično širjenje

aerosola. Filter HME na kanili preprečuje, da bi izmeček odletel proti kirurgu. Slabost take vstavitve kanile je, da z nameščenim filtrom HME ni možno uporabiti vodila. Posledično je vstavitve nekoliko težja, vendar po našem mnenju varnejša.

Dvojno pritrjevanje kanile na bolnika s šivi kanile na kožo in trakom okrog vratu ima za posledico zmanjšanje možnosti izpada kanile kasneje na oddelku. Ponovna vstavitve kanile nosi visoko tveganje za prenos okužbe. Hkrati je to tudi vzrok, da prvo menjavo kanile pri bolniku izvedemo šele po enem mesecu.

## ZAKLJUČEK

Pričujoča navodila smo sestavili, da bi urgentno TT v obdobju COVID-19 naredili kar se da varno za zdravniško ekipo, negovalno ekipo in bolnika. Za zdaj še vedno ni dovolj izkušenj z bolniki s COVID-19, ki zaradi ADS zahtevajo urgentno TT. Potrebna je previdnost pri odločanju, diagnostični obravnavi in pri vsakem kirurškem koraku. Enako velja za anesteziološki del operacije. Najpomembneje pa je, da se kirurg in anesteziolog sproti dogovarjata o korakih urgentne TT, ki bodo sledili. Kot na splošno velja, da pri operaciji drug brez drugega ne moreta, je to treba še posebej upoštevati v času COVID-19.

## LITERATURA

1. Berlac P, Hyldmo PK, Kongstad P, et al. Pre-hospital airway management: Guidelines from a task force from the Scandinavian Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52 (7): 897–907.
2. Henderson JJ, Popat MT, Latto IP, et al. Difficult Airway Society guidelines for management of the unanticipated difficult intubation. *Anaesthesia*. 2004; 59 (7): 675–94.
3. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, et al. Practice guidelines for management of the difficult airway: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2013; 118 (2): 251–70.
4. Fischinger J. Akutna dihalna stiska. *Obzor Zdr N*. 1996; 30 (5/6): 171–4.
5. Šifrer R. Konikotomija. Ljubljana: Katedra za otorinolaringologijo MF UL, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana, Združenje otorinolaringologov Slovenije SZD – Foniatrična sekcija; 2021. p. 95–104.
6. Macêdo MB, Guimarães RB, Ribeiro SM, et al. Emergency cricothyrotomy: Temporary measure or definitive airway? A systematic review. *Rev Col Bras Cir*. 2016; 43 (6): 493–9.
7. Petrini F, Accorsi A, Adrario E, et al. Recommendations for airway control and difficult airway management. *Minerva Anestesiol*. 2005; 71 (11): 617–57.
8. Kim H, So E, Karm MH, et al. Learning fiberoptic intubation for awake nasotracheal intubation. *J Dent Anesth Pain Med*. 2017; 17 (4): 297–305.
9. Šifrer R, Urbančič J, Piazza C, et al. Emergent tracheostomy during the pandemic of COVID-19: Slovenian national recommendations. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 278 (7): 2209–17.
10. Cabrini L, Baiardo Redaelli M, Ball L, et al. Awake fiberoptic intubation protocols in the operating room for anticipated difficult airway: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2019; 128 (5): 971–80.
11. Butterworth JB, Mackey DC, Wasnick JD, eds. *Morgan & Mikhail Clinical Anesthesiology*. New York: Lange; 2018. p. 42.
12. Philpott C, Burrows S. Aerosol-generating procedures in ENT [internet]. London: Royal College of Surgeons of England; 2020 [citirano 2022 May 15]. Dosegljivo na: [https://www.legeforeningen.no/contentassets/8d2b776522c34deb8f57fa618cb07c32/aerosol-generating-procedures-in-ent\\_compressed.pdf](https://www.legeforeningen.no/contentassets/8d2b776522c34deb8f57fa618cb07c32/aerosol-generating-procedures-in-ent_compressed.pdf)
13. Šifrer R, Igljič Č. Elektivna odprta traheotomija pri bolniku s covidom-19. *Zdrav Vestn*. 2020; 89 (11–2): 680–91.
14. Harrison L, Ramsden J, Winter S, et al. Tracheostomy guidance during the COVID-19 Pandemic. *ENT UK* [citirano 2022 May 15]. Dosegljivo na: <https://www.entuk.org/tracheostomy-guidance-during-covid-19-pandemic>
15. de Cerio Canduela PD, Perepérez EF, Arias PP, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello para la realización de traqueotomías en relación con pacientes infectados por coronavirus COVID-19. *Acta Otorrinolaryngol Esp*. 2020; 71 (4): 253–5.
16. Krajewska J, Krajewski W, Zub K, et al. COVID-19 in otolaryngologist practice: A review of current knowledge. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277 (7): 1885–97.
17. Shiba T, Ghazizadeh S, Chhetri D, et al. Tracheostomy considerations during the COVID-19 pandemic. *OTO Open*. 2020; 4 (2): 2473974X20922528.
18. Patel ZM, Fernandez J, Hwang PH, et al. Letter: Precautions for endoscopic transnasal skull base surgery during the COVID-19 pandemic. *Neurosurgery*. 2020; 87 (1): E66–7.
19. Langvad S, Hyldmo PK, Nakstad AR, et al. Emergency cricothyrotomy – A systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013; 21: 43.
20. JF Holmes, EA Panacek, JC Sakles, et al. Comparison of 2 cricothyrotomy techniques: Standard method versus rapid 4-step technique. *Ann Emerg Med*. 1998; 32 (4): 442–6.
21. Sakthivel P, Chandran A, Panda S, et al. Emergency tracheostomy amid COVID-19. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 165 (1): 234–5.
22. Roy S, Cramer JD, Bier-Laning C, et al. Emergency surgical airway algorithm for difficult airway management during the COVID-19 pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 165 (1): 235–6.
23. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth*. 2015; 115 (6): 827–48.
24. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506.

25. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020; 323 (15): 1488–94.
26. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1843–4.
27. Šifrer R, Benedik J, Aničin A. Elective open »shield tracheostomy« in patients with COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022; 279 (2): 891–7.



Nejc Krištofelc<sup>1</sup>, Robert Šifrer<sup>2</sup>

# Elektivna odprta ščitasta traheotomija pri bolniku s COVID-19

*Elective Open »Shield Tracheostomy« in Patients with COVID-19*

## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: COVID-19, traheotomija, dolgotrajna endotrahealna intubacija, sapnični reženj

Bolnikom z dihalnim popuščanjem zaradi pljučnice v sklopu COVID-19 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) napravimo elektivno traheotomijo, da preprečimo zaplete dolgotrajne endotrahealne intubacije. Traheotomija pri teh bolnikih je poseg z velikim tveganjem za prenos okužbe, zato so v postopku potrebne določene prilagoditve. V retrospektivno analizo smo vključili bolnike s COVID-19, pri katerih je bila med aprilom 2020 in marcem 2022 opravljena elektivna odprta kirurška traheotomija v splošni anesteziji. V analizo smo vključili 49 bolnikov. Prilagoditve postopka traheotomije so vključevale izvedbo posega vsaj 21 dni po pojavu simptomov, izvedbo operacije na bolniški postelji v enoti intenzivne terapije, prilagoditev položaja bolnika in zdravstvenih delavcev med posegom, kožno-sapnične šive, pomik endotrahealnega tubusa distalno proti karini sapnika za 26–28 cm od zgornjega alveolarnega grebena in prilagojen izrez okenca v sapnik v obliki srednjeveškega ščita. Če bo COVID-19 res postala endemska bolezen, lahko v prihodnosti pričakujemo nadaljnje izboljšave in prilagoditve v kirurški tehniki izdelave traheostome.

## ABSTRACT

KEY WORDS: COVID-19, tracheostomy, long-term endotracheal intubation, tracheal flap

Patients with respiratory insufficiency due to pneumonia caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19) need to undergo a tracheostomy to prevent the consequences of long-term endotracheal intubation. COVID-19 is a highly contagious disease. Therefore, a tracheostomy is a high-risk procedure. Special modifications of the procedure are needed for safety reasons. The retrospective analysis included patients with COVID-19 that underwent elective open tracheostomy under general anaesthesia between April 2020 and March 2022. In the analysis were included 49 patients. The modifications of the procedure included the timing of the surgery, which should be done at least 21 days after the onset of symptoms, surgery being carried out on a patient bed in the intensive care unit, modified patient and healthcare worker positions during the procedure, tracheo-cutaneous sutures, advancement of an endotracheal tube distally to the carina of trachea 26–28 cm from the upper-alveolar ridge, and modified excision of the tracheal window that resembles a medieval shield. Should COVID-19 become an endemic disease, further improvements to the surgical technique are expected.

<sup>1</sup> Nejc Krištofelc, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; nejc.kristofelc@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Robert Šifrer, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katetra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## IZHODIŠČA

Koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) je potencialno smrtna bolezen, ki v zadnjih dveh letih predstavlja veliko javnozdravstveno težavo. Povzroča jo novi koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), ki se prenaša kapljično in z aerosolom. Potek klasične oblike bolezni je v 3–5 % primerov kritičen in zaradi dihalnega popuščanja ob pljučnici zahteva endotrahealno intubacijo in mehansko predihavanje (1–4). Da bi preprečili zaplete dolgotrajne endotrahealne intubacije, predvsem laringotrahealno zožitve, se pri bolnikih opravi elektivna traheotomija (5). Ta je lahko perkutana ali odprta kirurška. V prispevku se osredotočamo na slednjo.

Verjetnost prenosa okužbe z novim koronavirusom najbolj učinkovito zmanjšamo s preventivnimi ukrepi. Virusni delci se iz dihal izločajo v obliki kapljic in aerosola, ki se širijo med predihavanjem bolnika v splošni anesteziji in med kirurškimi posegi, ki vključujejo delo na sluznici zgornjih dihal in prebavil. Sem prištevamo tudi odprto kirurško traheotomijo in aspiriranje izločkov sapnika. Tveganje za prenos torej obstaja tako pred in med operativnim posegom kot tudi ob negi bolnika po operaciji (6, 7).

Namen prispevka je opisati prilagoditve v postopku elektivne odprte kirurške traheotomije pri dolgotrajno intubiranih bolnikih zaradi okužbe s SARS-CoV-2.

## NAŠE IZKUŠNJE

Retrospektivno smo analizirali podatke o bolnikih s COVID-19, pri katerih je bila med aprilom 2020 in marcem 2022 v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana opravljena odprta kirurška traheotomija v splošni anesteziji. Vse posege so opravili kirurgi s Klinike za otorinolaringologijo in cervicofacialno kirurgijo Ljubljana.

Na začetku epidemije sta kirurška in anesteziološka ekipa nosili osebno varovalno opremo (OVO), ki je vključevala dihalni sistem za čiščenje zraka s kapuco, običajno kirurško oblačilo, voodoporen plašč, sterilni kirurški plašč, nitrilne in sterilne kirurške rokavice, kirurško obutev in nogavice za enkratno uporabo. Kasneje se je osebna varovalna oprema spreminjala po priporočilih infektologov. V podrobnosti osebne varovalne opreme se v prispevku ne spuščamo.

V navedenem obdobju smo elektivno odprto traheotomijo opravili pri 49 bolnikih s COVID-19 (29 moških, 18 žensk; srednja starost 65,1 let, razpon starosti 43–79 let), od tega je imelo 45 bolnikov aktivno obliko okužbe, 4 bolniki pa okužbe niso več širili. Indikacija za traheotomijo je bila v veliki večini primerov dolgotrajna endotrahealna intubacija zaradi dihalnega popuščanja ob pljučnici v sklopu COVID-19 (47/49, 96 %). Ostali indikaciji sta bili kirurško zdravljenje cervikalnega nekrozantnega fascitisa (1/49, 2 %) in raka ustne votline (1/49, 2 %).

## Posebnosti traheotomije pri bolnikih s COVID-19

Opisujemo zgolj tiste stopnje traheotomije, ki so pri bolnikih s COVID-19 z namenom zmanjšanja tveganja prenosa okužbe prilagojene in se razlikujejo od običajne kirurške tehnike izdelave traheostome. Predlagane spremembe so izsledek izkušenj, ki smo jih na naši kliniki pridobili pri obravnavi bolnikov od izbruha nove koronavirusne bolezni in pregleda literature.

### Čas posega

Priporočamo, da se traheotomija izvede vsaj 21 dni po pojavu simptomov COVID-19, kljub morebitnemu negativnemu izvidu testiranja na prisotnost SARS-CoV-2.

### Prostor in ekipa za izvedbo posega

Traheotomijo izvedemo na bolniški postelji intenzivne enote, v kateri se bolnik zdravi. Bolnika poležemo v povsem zgornji desni

del postelje (z bolnikove perspektive), tako da leži ob posteljnem robu, ob katerem stoji operater, njegova glava pa leži v desnem zgornjem kotu. Asistent stoji za bolnikovo glavo in ne nasproti operaterja kot pri običajni traheotomiji. Mesto operacijske medicinske sestre oz. tehnika je desno od operaterja, anesteziološke ekipe pa ob levem robu bolniške postelje. Bolniške sobe v intenzivnih enotah običajno niso opremljene s svetili, primernimi za kirurško dejavnost, zato je treba poskrbeti tudi za dodatno osvetlitev operativnega polja.

### **Rez kože in kožno-sapnični šivi**

Da bi ob urgentni vstavitvi traheostomske kanile po njenem nenačrtovanem izpadu na intenzivnem oddelku, kjer praviloma ni otorinolaringologa, preprečili zaprtje traheostomskega kanala in ob tem ohranili traheostomo široko odprto, na obeh robovih kirurške rane napravimo po vsaj en kožno-sapnični šiv. Sprva ga napeljemo samo skozi kožo, po izrezu okenca v sapnik in pred odstranitvijo endotrahealnega tubusa pa še skozi sapnik na mestu stranskih robov okenca. Šive lažje nastavimo, če začetni rez skozi kožo poteka v navpični smeri.

### **Pomik endotrahealnega tubusa**

Pred izrezom okenca v sapnik anesteziolog potisne endotrahealni tubus naprej v smeri karine sapnika. Ciljna lega konice tubusa je 26–28 cm od alveolarnega grebena zgornje čeljustnice. S tem želimo preprečiti predrtje mešička tubusa s skalpelom med izrezom okenca v sapnik.

### **Izrez okenca v sapnik**

Čas od prvega reza v steno sapnika do vstavitve traheostomske kanile in napihnenja mešička je kritični del traheotomije za prenos virusnih delcev iz svetline sapnika v zunanje okolje. Da preprečimo nehoteno napenjanje bolnika in s tem tvorjenje ter širjenje aerosola, mora biti bolnik med tem delom posega v globoki anesteziji, s popol-

noma sproščenim mišičnim tonusom in v ekspiratorni apneji. Pred tem mora anesteziolog poskrbeti za zadostno oksigenacijo bolnika, da ima operater dovolj časa za izrez okenca (8–16).

Da preverimo ustrezno lego mešička in zmanjšamo možnost njegovega predrtja pri izrezu okenca, svetujemo upoštevanje naslednjih korakov. Najprej s skalpelom naredimo 15 mm dolg vodoravni rez skozi anularni ligament, npr. med prvim in drugim hrustančnim obročkom sapnika. Nato s škarjami skozi drugi hrustančni obroček napravimo 5 mm dolg pravokotni rez na strani operaterja v navpični smeri. Na ta način lahko odvihamo majhen režanj stene sapnika, ki omogoča vpogled v svetlino sapnika in preverbo lege mešička tubusa. Če zgornji rob mešička leži nad predvidenim spodnjim robom okenca, anesteziolog potisne tubus še bolj distalno proti karini. Ko smo zadovoljni z lego mešička, navpični rez postopoma podaljšamo navzdol in proti mediani liniji skozi tretji hrustančni obroček. Postopek ponovimo na nasprotni strani. Naredimo navpični rez skozi drugi hrustančni obroček in ga v mediani smeri podaljšamo skozi tretjega. Izrez okenca zaključimo z drugim vodoravnim rezom skozi anularni ligament med tretjim in četrtem hrustančnim obročkom, ki je zaradi ukrivljenih navpičnih rezov krajši od zgornjega vodoravnega. Tako odstranimo del sprednje stene sapnika v obliki srednjeveškega ščita in v svetlini prikažemo endotrahealni tubus. Traheotomijo z izrezom tako oblikovanega okenca imenujemo ščitasta traheotomija (angl. *shield tracheostomy*). Mešiček mora biti v tej fazi operacije ves čas napihnen.

Robovi okenca sapnika morajo biti gladki, saj sicer rado pride do predrtja mešička traheostomske kanile pri vstavitvi med posegom ali kasneje med menjavo kanile na oddelku. Podaljšan čas menjave kanile zaradi predrtja mešička pa predstavlja povečano tveganje za širjenje okužbe.

### Pooperativna oskrba bolnika

Po izrezu trahealnega okenca anesteziolog izvleče endotrahealni tubus, kirurg pa skozi na novo oblikovano traheostomo vstavi traheostomsko kanilo z že nameščenim virusnim filtrom ali visoko učinkovitim filtrom za delce (angl. *high-efficiency particulate arrestance*, HEPA), ki predstavljata zaprti sistem, preko katerega se bolnika po posegu predihava in aspirira, da se prepreči uha-  
janje virusnih delcev v prostor. Treba je poudariti še, da se ob vsakem izpihnenju mešička in menjavi kanile bolnika preneha predihavati (17). Prvo menjavo kanile priporočamo en mesec po posegu.

### RAZPRAVA

Od aprila 2020 do marca 2022 smo traheotomijo napravili pri 49 bolnikih s COVID-19. V 96 % primerov je bila indikacija dolgotrajna endotrahealna intubacija zaradi pljučnice v sklopu COVID-19, v 4 % primerov pa kirurško zdravljenje zaradi cervikalnega nekrozantnega fascitisa in raka ustne votline. Za dva bolnika nismo zbrali podatkov o starosti in spolu.

Pred odločitvijo za elektivno traheotomijo pri bolniku s COVID-19 moramo skrbno pretehtati dobrobit posega za bolnika na eni in možnost zapletov med posegom ter tveganje za prenos okužbe na drugi strani. Pri odločitvi za poseg je treba upoštevati tudi naravni potek bolezni in v obzir vzeti pričakovan izid zdravljenja COVID-19. Traheotomijo izvedemo pri bolnikih, ki se jim klinično stanje izboljšuje. Tako se pri tistih s slabo napovedjo izida bolezni izognemo nesmiselni traheotomiji in nepotrebnemu izpostavljanju zdravstvenih delavcev okužbi (18).

Prednosti traheostome v primerjavi z endotrahealno intubacijo so krajša dihalna cev in posledično manjši upor za dihalno delo ter lažja toaleta dihal, manj ventilatorskih pljučnic in lažje odstavljanje od ventilatorja. Bolnik traheostomsko kanilo lažje prenaša, zato je potrebnih manj seda-

tivov, kar je povezano z manj pogostim nastopom delirija. Vse to vodi v krajši čas mehanskega predihavanja, manjšo umrljivost in skrajša čas zdravljenja v intenzivni enoti (19–22). Manjše je tudi tveganje za nastanek postintubacijske laringotrahealne zožitve (23).

Za uspešnost operativnega posega morajo biti člani ekipe, ki sodeluje pri traheotomiji, dobro usklajeni, komunikacija med njimi pa mora biti jasna in nedvoumna. Vsak mora natančno poznati potek posega s prilagoditvami za preprečitev širjenja okužbe ter svoje naloge in zadolžitve. Že najmanjša napaka lahko namreč vodi v širjenje aerosola in prenos okužbe. Tveganje za slednjo zmanjšamo z uporabo ustrezne varovalne opreme.

### Čas posega

V običajnih okoliščinah se pri bolnikih, ki niso okuženi s SARS-CoV-2, traheotomija izvede med sedmim in desetim dnevom endotrahealne intubacije. Več kot dve leti po izbruhu epidemije COVID-19 pa je odločitev, kdaj opraviti traheotomijo pri bolniku s COVID-19, še vedno predmet razprav (7, 24). Pomembno je, da jo opravimo, ko bolnik ni več kužen. V nizozemski raziskavi je Van Kampen s sodelavci v skupini bolnikov s hudim potekom COVID-19 in pomembno imunsko oslabelelostjo pri enem bolniku dokazal podvajanje SARS-CoV-2 še do 20 dni po pojavu simptomov okužbe (25). McGrath predlaga odložitev traheotomije za vsaj 10 dni od endotrahealne intubacije (26). Angel navaja srednji čas od intubacije do traheotomije 10,6 dni s standardnim odklonom petih dni (22). Če temu dodamo še 10 dni, kolikor povprečno poteče od pojava blagih simptomov do kliničnega poslabšanja, ki zahteva intubacijo, dobimo že omenjenih 20 dni (5). Bolniki s hudim potekom COVID-19 so pogosto tudi imunsko oslabiljeni in praviloma potrebujejo intubacijo in mehansko predihavanje, zato smo v naših priporočilih upoštevali izsledke že omenjene nizozem-

ske raziskave, k temu pa zaradi previdnosti dodali še en dan (25). Priporočamo torej zamik izvedbe traheotomije za 21 dni od pojava simptomov okužbe s SARS-CoV-2, saj bolnik takrat z veliko verjetnostjo ne širi več virusa. Enakega mnenja je tudi Chao (27). Omenjen zamik je ugoden tudi z vidika preprečevanja pojava laringotrahealne zožitve kot zapleta dolgotrajne intubacije. Tveganje zanjo je majhno, če intubacija traja manj kot 14 dni in mešiček tubusa ni prekomerno napihnjjen (5).

### **Prostor in ekipa za izvedbo posega**

Večina smernic zaradi nevarnosti prenosa okužbe ob premestitvi bolnika z oddelka v operacijsko dvorano priporoča izvedbo traheotomije kar na bolniški postelji v enoti za intenzivno terapijo. Prednosti takega pristopa so tudi enostavnejša logistika in priprava na poseg, uporaba istega ventilatorja in izpostavitve manjšega števila zdravstvenih delavcev morebitni okužbi (8, 26).

Bolniška postelja je precej širša od operacijske mize, zato je izvedba traheotomije v intenzivni enoti težja in zahteva dodatne prilagoditve. Če bi operater in asistent med posegom stala nasproti drug drugega vsak na svoji strani daljšega roba postelje kot pri običajni traheotomiji, bi imela slab pregled nad operativnim poljem. Stalno nagibanje naprej in neergonomski položaj pa vodi v znane probleme z bolečinami v sklepih in mišicah. Predlagamo, da bolnika med posegom namestimo v povsem zgornji desni kot postelje, asistent pa naj stoji za bolnikovo glavo. Levoročnemu kirurgu bi lahko bolj ustrezala postavitev bolnika v zgornji levi del postelje.

### **Kožno-sapnični šivi**

Menjavo traheostomske kanile pri bolniku ob nepričakovanemu izpadu kanile izvaja osebe v enoti intenzivne terapije, ki ima s tem postopkom manj izkušenj. Kanilo je treba zamenjati hitro, saj se v nasprotnem

primeru znatno poveča tveganje za prenos okužbe. To še posebej velja ob nehotenem izpadu kanile. Da bi bil postopek menjave kanile čim bolj enostaven, med operacijo naredimo kožno-sapnične šive, ki vzdržujejo traheostomo odprto tudi po izpadu kanile.

### **Pomik endotrahealnega tubusa**

Tik pred izrezom okenca v sapnik anesteziolog potisne endotrahealni tubus distalno proti karini sapnika in tako prepreči predrtje mešička s skalpelom. To je ena izmed ključnih prilagoditev traheotomije pri bolniku s COVID-19, s čimer se strinjajo številni avtorji (8, 15, 28–31). Tubusa ne smemo pomakniti pregloboko, saj bi tako lahko zdrsnil v desno glavno sapnico in bi posledično predihavali samo desno pljučno krilo. Predvsem pa ga ne smemo pomakniti preplitvo, saj bi ga lahko poškodovali pri rezu sapničnih hrustancev, kar bi vodilo v pobeg aerosola v okolico. Da bi se temu izognili, predlagamo pomik tubusa tako globoko, da je razdalja med njegovo konico in alveolarnim grebenom zgornje čeljustnice 26 cm pri ženskah in 27–28 cm pri moških (32, 33). Pri teh razdaljah je poškodba mešička endotrahealnega tubusa najmanj verjetna.

### **Izrez okenca v sapnik**

Da preprečimo širjenje aerosola in izločanje, je izrednega pomena, da je mešiček endotrahealnega tubusa med izrezom okenca v sapnik ves čas napihnjjen. Prvi varnostni ukrep, s katerim preprečimo predrtje mešička, smo že opisali – pomik tubusa proti karini. Drugi ukrep predstavlja začetna vodoravni in navpični rez v steno sapnika ter odvihanje majhnega sapničnega režnja. Če se mešiček nahaja na mestu predvidenega izreza okenca, je treba tubus potisniti še globlje proti karini. Izrez okenca nato lahko varno zaključimo. Oba navpična reza v spodnjem delu usmerimo proti mediani liniji in izrežemo okence v sapniku v obliki srednjeveškega ščita.

Tako se izognemo izrezu prevelikega dela hrustančnega tkiva sapnika, kar bi lahko vodilo v kolaps sapnika po odstranitvi kanile in kasnejšo zožitev. Po drugi strani pa mora biti okence dovolj veliko, da lahko traheostomsko kanilo enostavno vstavimo in kasneje zamenjamo. Traheotomijo s tako obliko okenca v sapniku imenujemo ščitasta traheotomija (33).

### **Pooperativna oskrba bolnika**

Med vsako menjavo kanile in obvezilnega materiala obstaja povečano tveganje za prenos okužbe na zdravstvene delavce, zato ju opravimo le takrat, ko je to zares potrebno (34). Idealno je, da se bolnik čim prej sam nauči rokovanja s kanilo, če seveda njegovo stanje to dopušča. To pripomoče tudi k razbremenitvi zdravstvenega osebja (18). Priporočila za prvo menjavo kanile so različna – od sedem dni do treh mesecev po posegu, nekateri menjavo dovoljujejo le ob predrtju mešička oz., ko je virusna obremenitev nizka ali je COVID-19 povsem pozdravljena (9, 13, 34–38). V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana priporočamo prvo menjavo kanile en mesec po

opravljeni traheotomiji, ko bolnik z visoko verjetnostjo virusov ne širi več.

Vse opisane prilagoditve v postopku traheotomije so namenjene zmanjšanju tveganja za prenos okužbe z bolnika na zdravstveno osebje. Številne izmed njih so že utečene v klinični praksi.

### **ZAKLJUČEK**

Glavna posebnost traheotomije pri bolniku s COVID-19, ki do sedaj v literaturi še ni bila opisana, pa je pregled lege mešička v svetlini sapnika skozi sapnični reženj, s čimer se izognemo njegovemu predrtju, in kasnejši izrez okenca v obliki srednjeveškega ščita – ščitasta traheotomija.

Vse kaže, da bo COVID-19 postal endemska okužba, ki bo še naprej terjala intenzivno zdravljenje. Upamo lahko le, da v manjšem obsegu kot do sedaj. Zato v prihodnosti lahko pričakujemo nadaljnje izboljšave in prilagoditve v kirurški tehniki izdelave traheostome pri bolnikih s COVID-19, kar bi nam koristilo pri morebitnih naslednjih epidemijah.

**LITERATURA**

1. Smith D, Montagne J, Raices M, et al. Tracheostomy in the intensive care unit: Guidelines during COVID-19 worldwide pandemic. *Am J Otolaryngol.* 2020; 41 (5): 102578.
2. Tomažič J. Covid-19: kaj je dobro, da ve vsak zdravnik [internet]. 2020 [citirano 2022 Apr 16]. Dosegljivo na: [https://www.mf.uni-lj.si/application/files/3815/8714/7642/Covid-19\\_Tomazic\\_.1.pdf](https://www.mf.uni-lj.si/application/files/3815/8714/7642/Covid-19_Tomazic_.1.pdf)
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18): 1708–20.
4. Meng L, Qiu H, Wan L, et al. Intubation and ventilation amid the COVID-19 outbreak: Wuhan's experience. *Anesthesiology.* 2020; 132 (6): 1317–32.
5. Piazza C, Filairo M, Dikkers FG, et al. Long-term intubation and high rate of tracheostomy in COVID-19 patients might determine an unprecedented increase of airway stenoses: A call to action from the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278 (1): 1–7.
6. ENT UK at The Royal College of Surgeons of England. Aerosol-generating procedures in ENT [internet]. 2020 [citirano 2022 Apr 16]. Dosegljivo na: [https://www.legeforeningen.no/contentassets/8d2b776522c34deb8f57fa618cb07c32/aerosol-generating-procedures-in-ent\\_compressed.pdf](https://www.legeforeningen.no/contentassets/8d2b776522c34deb8f57fa618cb07c32/aerosol-generating-procedures-in-ent_compressed.pdf)
7. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Calvo-Henriquez C, et al. Systematic review of international guidelines for tracheostomy in COVID-19 patients. *Oral Oncol.* 2020; 108: 104844.
8. Šifer R, Igljič Č. Elektivna odprta traheotomija pri bolniku s COVID-19. *Zdrav Vestn.* 2020; 89 (11–12): 680–90.
9. Takhar A, Walker A, Tricklebank S, et al. Recommendation of a practical guideline for safe tracheostomy during the COVID-19 pandemic. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (8): 2173–84.
10. Mecham JC, Thomas OJ, Pirgousis P, et al. Utility of tracheostomy in patients with COVID-19 and other special considerations. *Laryngoscope.* 2020; 130 (11): 2546–9.
11. Tay JK, Khoo ML, Loh WS. Surgical considerations for tracheostomy during the COVID-19 pandemic: Lessons learned from the severe acute respiratory syndrome outbreak. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146 (6): 517–8.
12. Shiba T, Ghazizadeh S, Chhetri D, et al. Tracheostomy considerations during the COVID-19 pandemic. *OTO Open.* 2020; 4 (2): 2473974X20922528.
13. Miles BA, Schiff B, Ganly I, et al. Tracheostomy during SARS-CoV-2 pandemic: Recommendations from the New York Head and Neck Society. *Head Neck.* 2020; 42 (6): 1282–90.
14. Givi B, Schiff BA, Chinn SB, et al. Safety recommendations for evaluation and surgery of the head and neck during the COVID-19 pandemic. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146 (6): 579–84.
15. Xiao H, Zhong Y, Zhang X, et al. How to avoid nosocomial spread during tracheostomy for COVID-19 patients. *Head Neck.* 2020; 42 (6): 1280–1.
16. Šifer R, Urbančič J, Piazza C, et al. Emergent tracheostomy during the pandemic of COVID-19: Slovenian national recommendations. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 278 (7): 2209–17.
17. Schultz P, Morvan JB, Fakhry N, et al. French consensus regarding precautions during tracheostomy and post-tracheostomy care in the context of COVID-19 pandemic. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2020; 137 (3): 167–9.
18. Williams T, McGrath BA. Tracheostomy for COVID-19: Evolving best practice. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 316.
19. Adly A, Youssef TA, El-Begermy MM, et al. Timing of tracheostomy in patients with prolonged endotracheal intubation: A systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275 (3): 679–90.
20. Curry SD, Rowan PJ. Laryngotracheal stenosis in early vs late tracheostomy: A systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 162 (2): 160–7.
21. Mattioli F, Fermi M, Ghirelli M, et al. Tracheostomy in the COVID-19 pandemic. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (7): 2133–5.
22. Angel L, Kon ZN, Chang SH, et al. Novel percutaneous tracheostomy for critically ill patients with COVID-19. *Ann Thorac Surg.* 2020; 110 (3): 1006–11.
23. Andriolo BN, Andriolo RB, Saconato H, et al. Early versus late tracheostomy for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1 (1): CD007271.
24. Schultz MJ, Teng MS, Brenner MJ. Timing of tracheostomy for patients with COVID-19 in the ICU-setting precedent in unprecedented times. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146 (10): 887–8.
25. van Kampen JJ, van de Vijver DA, Fraaij PL, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 267.



26. McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ, et al. Tracheostomy in the COVID-19 era: Global and multidisciplinary guidance. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (7): 717–25.
27. Chao TN, Harbison SP, Braslow BM, et al. Outcomes after tracheostomy in COVID-19 patients. *Ann Surg.* 2020; 272 (3): 181–6.
28. Syamal M. Literature-guided recommendations for otolaryngologists during the COVID-19 pandemic: A contemporary review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020; 5 (3): 432–7.
29. Sommer DD, Engels PT, Weitzel EK, et al. Recommendations from the CSO-HNS taskforce on performance of tracheotomy during the COVID-19 pandemic. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 49 (1): 23.
30. Broderick D, Kyzas P, Sanders K, et al. Surgical tracheostomies in Covid-19 patients: Important considerations and the »5Ts« of safety. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 58 (5): 585–9.
31. Harrison L, Ramsden J, Winter S, et al. Tracheostomy guidance during the COVID-19 Pandemic. ENT UK [internet]. 2020 [citirano 2022 Apr 16]. Dosegljivo na: [https://www.yoifos.com/sites/default/files/ent\\_uk\\_-\\_guidance\\_for\\_ents\\_during\\_the\\_covid-19\\_pandemic\\_16-mar-2020.pdf](https://www.yoifos.com/sites/default/files/ent_uk_-_guidance_for_ents_during_the_covid-19_pandemic_16-mar-2020.pdf)
32. Hiramatsu M, Nishio N, Ozaki M, et al. Anesthetic and surgical management of tracheostomy in a patient with COVID-19. *Auris Nasus Larynx.* 2020; 47 (3): 472–6.
33. Šifrer R, Benedik J, Aničin A. Elective open »Shield Tracheostomy« in patients with COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022; 279 (2): 891–7.
34. Heyd CP, Desiato VM, Nguyen SA, et al. Tracheostomy protocols during COVID-19 pandemic. *Head Neck.* 2020; 42 (6): 1297–302.
35. Skoog H, Withrow K, Jeyarajan H, et al. Tracheotomy in the SARS-CoV-2 pandemic. *Head Neck.* 2020; 42 (7): 1392–6.
36. David AP, Russell MD, El-Sayed IH, et al. Tracheostomy guidelines developed at a large academic medical centre during the COVID-19 pandemic. *Head Neck.* 2020; 42 (6): 1291–6.
37. Givi B, Schiff BA, Chinn SB, et al. Safety recommendations for evaluation and surgery of the head and neck during the COVID-19 pandemic. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146 (6): 579–84.
38. Goldman RA, Swendseid B, Chan JY, et al. Tracheostomy management during the COVID-19 pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 163 (1): 67–9.



Polona Potočnik<sup>1</sup>, Robert Šifrer<sup>2</sup>, Ajda Mavrič<sup>3</sup>

## Mišično-sluznični reženj obrazne arterije za rekonstrukcijo vrzeli ustne votline

### *A Facial Artery Musculomucosal Flap for the Reconstruction of Oral Cavity Defects*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak, reznji, rekonstrukcija, ustna votlina, obrazna arterija

Način in izbira metode za rekonstrukcijo po onkološki kirurgiji raka ustne votline je odvisna od lokacije in velikosti vrzeli. Mišično-sluznični reženj obrazne arterije je uporaben za rekonstrukcijo vrzeli ustnega dna. Osnovan je na obrazni arteriji in vključuje bukalno sluznico, mišico buccinator, spodaj ležeče maščevje in obrazno arterijo. Prednosti mišično-sluzničnega reznja obrazne arterije so enostavna kirurška tehnika, hitro okrevanje bolnika, ohranitev funkcije ustne votline, nizka pojavnost zapletov in odsotnost brazgotin na vratu. Potrebno je dobro poznavanje anatomije poteka obrazne arterije in obvladanje kirurške tehnike, predvsem pri prepariranju in dvigovanju reznja v izogib ločitve arterije od preostalega reznja. Omejitve pri uporabi mišično-sluzničnega reznja obrazne arterije so zasevki v I. vratni regiji zaradi vprašljive možnosti za ohranitev obrazne arterije med izvajanjem disekcije I. vratne regije in ohranjeni kočniki na isti strani.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: cancer, flaps, reconstruction, oral cavity, facial artery

The reconstruction technique of the oral cavity depends on the size and location of the surgical defects. A facial artery musculo-mucosal (FAMM) flap is well suited for floor of mouth defects. It is based on the facial artery and consists of the buccal mucosa, the buccinator muscle, the underlying fat tissue, and the facial artery. Advantages of the FAMM flap include simple surgical technique, smooth postoperative rehabilitation of the patient, good functional outcomes, low complication rate and no visible external scars. Detailed knowledge of the anatomical course of the facial artery and good surgical technique especially during the harvesting part are mandatory to prevent the separation of the artery from the rest of the flap. Limitation to the FAMM flap include positive neck nodes in region I precluding the preservation of the facial artery, and preserved molar teeth on the same side.

<sup>1</sup> Polona Potočnik, dr. med., Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

<sup>2</sup> Doc. dr. Robert Šifrer, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; robert\_sifrer@hotmail.com

<sup>3</sup> Ajda Mavrič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

V Sloveniji smo leta 2018 rak glave in vratu diagnosticirali pri 485 novih bolnikih, med katerim je najpogostejši rak ustne votline – 144 novih primerov (1). V zahodnem svetu se rak v ustni votlini največkrat pojavlja na gibljivem delu jezika in ustnemu dnu (2). Rak ustnega dna, kakor tudi rak ostalih pododročij ustne votline, največkrat zdravimo primarno kirurško, pri čemer odstranimo primarni tumor in opravimo elektivno ali terapevtsko disekcijo na vratu. Glede na indikacije lahko uporabimo adjuvantno zdravljenje z obsevanjem in morebitno kemoterapijo.

Glavni cilj onkološke operacije je korenita odstranitev primarnega tumorja. Da je temu zadoščeno, mora biti po večinskem pričanju najbližja tumorska celica na odstranjenem preparatu od roba izreza oddaljena vsaj 5 mm (3, 4). Operater med operacijo ne ve, kam točno mora zarezati v sluznico, da bo zagotovil mikroskopsko čiste robove oz. razdaljo od tumorskih celic 5 mm. Če ima na razpolago ustrezno napravo in ima potrebne izkušnje, lahko za bolj zanesljivo odločanje uporabi endoskopijo z ozkospektralno osvetlitvijo (angl. *narrow band imaging*) (5). V vsakem primeru se odloča na podlagi znanja, izkušenj in priporočil iz literature. Povzeto po smemicah Nacionalnega celovitega mrežja s področja raka National Comprehensive Cancer Network, (NCCN), ki so v svetovnem merilu zaupanja vredna priporočila, naj bi bilo treba okrog tumorja odstraniti 10–15 mm makroskopsko zdrave sluznice, da bodo tudi mikroskopsko zagotavljeni zdravi robovi (3).

## REKONSTRUKCIJA VRZELI USTNE VOTLINE

Po odstranitvi tumorja z zadostnim varnostnim robom lahko na ustnem dnu ostane precej velika vrzel, zato vedno razmišljamo o različnih možnostih rekonstrukcije. Pri tem sledimo rekonstrukcijski lestvici oz. načelu »od najpreprostejše rešitve k bolj zapletenim«. Navajamo nekaj primerov za

rekonstrukcijo vrzeli na ustnem dnu, ki jih delimo na enostavne in kompleksne.

### Enostavne rešitve za rekonstrukcijo vrzeli ustne votline

Med enostavne rešitve za zaporo vrzeli po onkološki kirurgiji glave in vratu, ki zajemajo tudi vrzeli ustne votline, štejemo sekundarno celjenje, primarno zaporo in celjenje z delnim presadkom kože.

Sekundarno celjenje kot najenostavnejša rešitev ni najbolj primerna, saj zaradi velikosti vrzeli in krčenja brazgotine lahko vodi v priraščenost jezika na ustno dno in posledično manj razumljiv govor in težje požiranje.

Podobno velja za primarno zaporo, pri kateri je zaradi velike površine vrzeli potrebna preparacija in premik sosednjih tkiv v nastalo vrzel. Po marginalni mandibulektomiji se za kritje vrzeli lahko uporabi del dlesni, ki je ležala nad odstranjenim delom spodnje čeljustnice, vendar je te pogosto premalo za kritje celotne vrzeli. Več sluznice se lahko pridobi iz gibljivega dela jezika, ki se posledično zmanjša in priraste na ustno dno, čemur spet sledita manj razumljiv govor in težje požiranje.

V literaturi poročajo tudi o kritju vrzeli z delnim presadkom kože, ki ni primeren za kritje kortikalne kostnine (6). Tako kritje zahteva vstitev tampona za teden dni in pooperativno antibiotično zaščito. Držalni šivi za tampon so nameščeni skozi globoke strukture na vratu (npr. okrog spodnje čeljustnice), kar poveša verjetnost za poškodbo pomembnih struktur v globini (npr. lingvalni in hipoglosni živec). Zaradi volumna tampona in potiska jezika navzgor ter nazaj je potrebna še traheotomija, ki sicer pri ostalih rekonstruktivnih možnostih ni neobhodno potrebna.

### Kompleksne rešitve za rekonstrukcijo vrzeli ustne votline

Med bolj kompleksne rešitve za zaporo vrzeli po onkološki kirurgiji raka ustne

votline, ki jih uporabljamo na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana, spadajo otočni reženj jezika, nazolabialni reženj, palatinalni reženj, deltopektoralni reženj, reženj pektoralis major, supraklavikularni reženj, submentalni reženj, infrahioidni reženj in mišično sluznični reženj obrazne arterije (angl. *facial artery musculomucosal flap*, FAMM) (7–16). Opis navedenih režnjev (razen FAMM) presega namen prispevka, poleg tega so ti režnji podrobneje opisani na drugih mestih (17).

Še bolj zahtevno možnost za zaporo vrzeli predstavljajo prosti mikrovaskularni režnji. Od uveljavitve mikrovaskularne kirurgije leta 1981 je zanimanje za proste mikrovaskularne režnje naraslo, za vezane lokalne in regionalne pa posledično padlo (12). V okviru mikrovaskularnih režnjev je za rekonstrukcijo vrzeli ustnega dna zaradi ustrezne debeline najbolj primeren prosti fasciokutani radialni reženj (18, 19). Če je v okviru kirurškega zdravljenja raka ustne votline potrebno napraviti segmentalno mandibulektomijo, je najbolj primerna rekonstrukcija s prostim osteokutanim fibularnim režnjem. Pomanjkljivost navedenih prostih mikrovaskularnih režnjev je kirurška poškodba odvzemnega mesta s funkcionalnimi in estetskimi posledicami, ki se krije s prostim presadkom kože. Za mikrovaskularno rekonstrukcijo obstajajo zahteve po dodatni opremi in znanju, še več, bolnik mora biti tudi v splošno dobrem stanju. Za rekonstrukcijo po rešilnih operacijah (po obsevanju) so manj zanesljivi in zato slabša izbira od vezanih (20–22).

## ZGODOVINA MIŠIČNO-SLUZNIČNEGA REŽNJA OBRAZNE ARTERIJE

Reženj FAMM je prvi opisal Pribaz leta 1992 kot rotacijski reženj, osnovan na obrazni arteriji (lat. *a. facialis*) (25). Zhao je leta 1999 v anatomski kadavrski raziskavi natančno prikazal potek *a. facialis* in njenih odce-

pišč. Bukalne veje (posterioorne, inferiorne, anteriorne) so pomembne za oskrbo režnja, *a. labialis superior* pa omogoča prepoznavanje žilnega peclja med dviganjem režnja FAMM (26).

V literaturi obstaja več poročil o FAMM, vendar pa je večina omejenih na majhno število bolnikov, kar bi lahko pomenilo, da kritje s FAMM ni dovolj dobro poznana rekonstrukcijska možnost. Edino večjo raziskavo bolnikov z rekonstrukcijo s FAMM je izpeljal Ayad, ki je vključil kar 97 bolnikov, med katerimi je pri 57 bolnikih rekonstruiral vrzel na ustnem dnu. Pri 4 bolnikih je dvignil reženj obojestransko istočasno (27). Van Weert je leta 2014 raziskoval kakovost govora, požiranja in življenja po rekonstrukciji ustnega dna s FAMM ter ugotovil zadovoljive funkcionalne rezultate (16).

## PREDNOSTI MIŠIČNO-SLUZNIČNEGA REŽNJA OBRAZNE ARTERIJE

Na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana je bilo v zadnjih letih uvedenih več novih diagnostičnih in terapevtskih metod (23, 24). Ena izmed njih je uporaba FAMM. Prednosti tega režnja so: zadostna količina sluznice, ustrezna debelina, možnost kritja vrzeli ustnega dna, vključno s kritjem kortikalne kosti, zanesljivost, ohranitev funkcije ustne votline, hitra vzpostavitev ponovnega hranjenja skozi usta, odsotnost brazgotin na obrazu in *odsotnost neugodnih posledic na odvzemnem mestu* (16). *Odločili smo se, da bomo predstavili naše izkušnje z rekonstrukcijo vrzeli ustne votline s FAMM.*

## INDIKACIJE ZA REKONSTRUKCIJO Z MIŠIČNO-SLUZNIČNIM REŽNJEM OBRAZNE ARTERIJE

Cominijeva je leta 2018 po pregledu literature o rekonstrukcijskih možnostih kritja vrzeli v in ob ustni votlini z lokalnimi režnji pripravila algoritem o posameznih

lokalizacijah vrzeli in izbiri rekonstrukcije z lokalnimi režnji (28). Iz algoritma, ki se nanaša na FAMM, izhajajo sledeči predlogi:

- FAMM je prva izbira za vrzeli sprednjega dela ustnega dna.
- FAMM in bukcinatorjev reženji sta enakovredni izbiri za zaporo vrzeli zadnjega dela ustnega dna.
- FAMM in bukcinatorjev reženji sta enakovredni izbiri za zaporo vrzeli jezika.
- FAMM je prva izbira za zaporo vrzeli sprednjega dela trdega neba.
- FAMM in bukcinatorjev reženji sta drugi izbiri za zaporo vrzeli posteriornega trdega neba in mehkega neba (primernejša sta Bichatov in palatinalni reženji).

## ANATOMIJA ARTERIJE FACIALIS

*A. facialis*, kot pove že ime, oskrbuje FAMM. Od arterije karotis eksterne se odcepi v višini podjezičnice. Poteka preko srednje zažemalke žrela proti kotu spodnje čeljustnice. Poteka medialno od posteriornega trebuha digastrične mišice in skozi posteriorni del podčeljustne žleze slinavke (29). V področje obraza vstopi preko spodnjega roba telesa spodnje čeljustnice tik pred sprednjim robom mišice maseter. Po naših izkušnjah je to ravno na polovični razdalji med angulusom mandibule in mentumom – arterijske pulzacije se na spodnjem robu mandibule lahko tipa. *A. facialis* nato leži na lateralni površini spodnje čeljustnice, superiorno od nje pa v maščobni plasti na lateralni površini mišice bukcinator, kjer poteka zvijajoče se v smeri proti ustni komisuri. *A. facialis* se ji približa na 1–1,6 cm. V višini spodnjega roba mišice bukcinator odda *a. labialis inferior*, v višini zgornjega pa *a. labialis superior*. Ti veji ne ležita več nad mišico bukcinator, ampak v višini njenega spodnjega oz. zgornjega roba, anteriorno od nje. Slednja je pomembna za identifikacijo *a. facialis* in plasti preparacije režnja. V nadaljevanju *a. facialis* poteka proti medialnemu kantusu in se imenuje *a. angularis* (26, 30).

## KIRURŠKA TEHNIKA

Pri prepoznavanju *a. facialis* si lahko pomagamo z doplersko preiskavo. Med disekcijo na vratu se *a. facialis* previdno loči od podčeljustne žleze slinavke in ohrani v njenem celotnem poteku.

Na bukalni sluznici označimo robove režnja. Spodnji rob se začne pri retromolarnemu trikotniku in sega v anteriorni smeri proti ustni komisuri. 1 cm posteriorno od nje se začne sprednji rob režnja, ki poteka navpično do gingivobukalnega grebena. Na tem mestu pride do obrata v posteriorno smer – gre za zgornji rob režnja. Sledi obrat navzdol in na tej točki govorimo o zadnjem robu. Ta poteka anteriorno od parotidnega izvodila, ki ga moramo nujno ohraniti, in nato nazaj do retromolarnega trikotnika. Ob tako načrtovanem režnju ta vedno leži nad projekcijo *a. facialis*, ki je njegov žilni pecelj. Zaradi bližine parotidnega izvodila, ki ga moramo ohraniti, je reženji ledvičaste oblike in širok največ 3 cm.

Rez sluznice se začne na sprednjem robu režnja in sega v globino preko mišice bukcinator. V bližini nivoja ustne komisure je treba prepoznati *a. labialis superior*, ki jo distalno podvežemo in prekinemo. Sledimo ji v njeni proksimalni smeri, kar pripelje do njenega odcepišča od *a. facialis*. Na ta način se prikaže hranilni pecelj režnja, to je *a. facialis*. Takrat naredimo še zgornji in posterioren rez, *a. facialis* pa distalno podvežemo in prekinemo.

Žili se sledi v proksimalni smeri (torej posteriorno-inferiorno-lateralno) in hkrati dviga reženji od podlage, pri čemer sta potrebni natančnost in previdnost. Žilo je treba namreč preparirati tako, da ostane vezana na reženji, njena težnja med dviganjem pa je, da se od njega ločuje. V takem primeru je preživetje režnja ogroženo. Reženji zajema sluznico, podsluznico, mišico bukcinator in *a. facialis*. Lateralno od mišice se nahaja maščobna plast, v kateri se nahaja žila. Zaradi zgoraj omenjene nevarnosti nepravilne ločitve režnja od *a.*

*facialis* je varneje skupaj z režnjem dvignjen še nekaj okolne maščobe.

Ko je reženj dvignjen in dovolj sprepariran, se ga obrne in všije v vrzel. Odvzemno mesto se zapre primarno, v primeru prevelike napetosti pa je možno sekundarno celjenje.

Po operaciji se bolnik hrani z nazogastrično cevko, po priporočilu van Weerta je dovolj tri dni, nakar se cevko odstrani, bolnik pa začne s hranjenjem preko ust (16). Po potrebi se žilni pecelj in bazo režnja (pri retromolarnem trikotniku) tri tedne po operaciji prekine in odstrani odvečno sluznico, če je to potrebno (16).

## NAŠE IZKUŠNJE

V obdobju od leta 2016 do leta 2021 smo na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana vrzel po kirurškem zdravljenju raka rekonstruirali s FAMM pri 11 bolnikih. Šlo je za devet moških in dve ženski. Prvi bolnik se je izgubil iz naše baze bolnikov, zato natančni klinični podatki o njem niso dosegljivi. Pri ostalih bolnikih je bila pri moških povprečna starost 64 let (razpon (Ra) = 52–77 let), pri ženskah pa 63,5 let (Ra = 57–70 let).

Mesto primarnega tumorja je bilo pri osmih bolnikih ustno dno, pri enem premikajoč del jezika in pri enem koren jezika. Torej smo pri osmih bolnikih rekonstruirali vrzel na ustnem dnu, pri enem na gibljivem delu jezika in pri enem na korenu jezika. V pooperacijskem poteku je pri enem bolniku prišlo do hematoma v regiji I, ki smo ga drenirali. Rekonstrukcija je pri vseh bolnikih uspela, saj pri nobenem ni prišlo do nekroze režnja.

Večina bolnikov je bila brez zob ali pa smo jim zobe odstranili, pri enem pa so stomatologi med operacijo namestili visoko plombo, ki je preprečevala nehoteno grizenje med zbujanjem iz anestezije in kasneje na oddelku. Bolniki so imeli nosno-žrelno cevko povprečno 12 dni. Glede na položaj vrzeli in režnja smo se pri večini bolnikov

odločili za prekinitve peclja po štirih tednih. Pri bolniku, pri katerem so stomatologi namestili zgoraj omenjeno plombo, je bila ta po prekinitvi peclja tudi odstranjena.

## OMEJITVE ZA ODLOČITEV ZA MIŠIČNO-SLUZNIČNI REŽENJ OBRAZNE ARTERIJE

Da je rekonstrukcija s FAMM uspešna, je treba nujno ohraniti njegov žilni pecelj, ki ga predstavlja *a. facialis*. Zato je treba *a. karotis* eksterno ohraniti skupaj z odcepiščem *a. facialis*. Slednje pa je treba ohraniti v njenem celotnem poteku – torej od odcepišča na *a. karotis* eksterni pa vse do točke, kjer *a. facialis* zapusti področje bukalne sluznice, kar približno ustreza odcepišču *a. labialis superior*. Najbolj težavno in zamudno je ohranjanje *a. facialis* med disekcijo regije I in sicer v tistem delu poteka, kjer arterija leži znotraj podčeljustne žleze slinavke. Žlezo je treba previdno preparirati, jo odstraniti in ob tem obvezno ohraniti *a. facialis* v njej.

Druga težava je ohranjenost zobovj. Dvignjen in v ustno dno všit FAMM poteka preko grizne ploskve spodnjega alveolarnega grebena. Če ima bolnik ohranjene kočnike na tem mestu, je FAMM močno ogrožen, saj ga bolnik grize pri hotenem ali nehotenem zapiranju ust. V tem primeru svetujemo odstranitev zob, ki je zaradi verjetne postoperacijske radioterapije tako ali tako pričakovana. V nasprotnem primeru priporočamo, da bolnik pred operacijo opravi poseg pri stomatologu, ki mu na zobe namesti začasno visoko plombo. Ta bolniku preprečuje, da bi pri zapiranju ust prišlo do stika zgornjih in spodnjih zob, s čimer preprečimo poškodbo FAMM.

Tretja težava so regionalni zasevki v regiji I, ki zahtevajo kurativno disekcijo na vratu, ki zajame regijo I. Če so zasevki veliki ali številni, je zmožnost ohranitve *a. facialis* med izvajanjem disekcije regije I vprašljiva. V tem primeru je priporočljiva uporaba druge rekonstrukcijske metode.

Velikokrat je po nekaj tednih potrebna še ena operacija, pri kateri prekinemo bazo režnja, ki sega iz bukalnega predela posteriorno spodaj, preko alveolarnega grebena na ustno dno.

## ZAKLJUČEK

FAMM je razmeroma preprosta in varna rekonstrukcija metoda z malo zapleti. Okre-

vanje bolnika je hitro, sluznica in debelina režnja pa zagotavljata ustrezno zapiranje vrzeli na ustnem dnu, kjer je običajno treba uporabiti tanek reženj. FAMM je najbolj primeren za zaporo vrzeli male do srednje velikosti, tudi če je potrebna marginalna mandibulektomija. Za večje vrzeli pa priporočamo uporabo ene izmed preostalih rekonstrukcijskih metod.

---

## LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka. Register raka Republike Slovenije, 2021.
2. Shah J, Patel S, Singh B, et al. Jatin Shah's head and neck surgery and oncology. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 232-89.
3. National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology - Head and neck cancers [internet]. 2016 [citirano 2022 april 15]. Dosegljivo na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
4. Helliwell T, Woolgar J. Standards and datasets for reporting common cancers. Minimum dataset for head and neck histopathology reports. London: The Royal college of Pathology; 1998.
5. Šifrer R, Urbančič J, Strojan P, et al. The assessment of mucosal surgical margins in head and neck cancer surgery with narrow band imaging. *Laryngoscope*. 2017; 127 (7): 1577-82.
6. Shah J, Patel S, Singh B, et al. Jatin Shah's head and neck surgery and oncology. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 712-51.
7. Fischinger J, Žargi M. Repair of anterior floor of mouth defects by a central or paramedian island tongue flap. *J Laryngol Otol*. 2003; 117 (5): 391-5.
8. Hagan WE, Walker LB. The nasolabial musculocutaneous flap: Clinical and anatomical correlations. *Laryngoscope*. 1988; 98 (3): 341-6.
9. Moore BA, Magdy E, Netterville JL, et al. Palatal reconstruction with the palatal island flap. *Laryngoscope*. 2003; 113 (6): 946-51.
10. Genden EM, Lee BB, Urken ML. The palatal island flap for reconstruction of palatal and retromolar trigone defects revisited. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127 (7): 837-41.
11. Aničin A, Šifrer R. Uporaba malega deltopektoralnega režnja za rekonstrukcijo kirurških vrzeli osrednjega vratu. *Med razgl*. 2012; 51 (54): 211-4.
12. Aničin A, Šifrer R, Strojan P. Pectoralis major myocutaneous flap in primary and salvage head and neck cancer surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 73 (10): 2057-64.
13. Šifrer R, Fošnarčič I, Paučič J, et al. Otočni reženj supraklavikularne arterije – dodatna možnost za rekonstrukcijo vrzeli na glavi in vratu. *Zdr Vestn*. 2019; 88 (7-8): 360-9.
14. Parmar PS, Goldstein DP. The submental island flap in head and neck reconstruction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 17 (4): 263-6.
15. Deganello A, Leemans CR. The infrahyoid flap: A comprehensive review of an often overlooked reconstructive method. *Oral Oncol*. 2014; 50 (8): 704-10.
16. van Weert S, Leemans CR. The facial artery musculomucosal flap revisited: Surgical technique and critical functional appraisal: our experience in nine patients. *Clin Otolaryngol*. 2015; 40 (1): 48-52.

17. Paučič J, Aničin A, Trček C, et al. Vloga regionalnih režnjev v kirurgiji glave in vratu v 21. stoletju. *Med Razgl.* 2016; 55 (S2): 263-9.
18. Piazza C, Taglietti V, Nicolai P. Reconstructive options after total laryngectomy with subtotal or circumferential hypopharyngectomy and cervical esophagectomy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 20 (2): 77-88.
19. Sukato DC, Timashpolsky A, Ferzli G, et al. Systematic review of supraclavicular artery island flap vs free flap in head and neck reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 160 (2): 215-22.
20. Preidl RHM, Möbius P, Weber M, et al. Long-term endothelial dysfunction in irradiated vessels: an immunohistochemical analysis. *Strahlenther Onkol.* 2019; 195 (1): 52-61.
21. Preidl RHM, Wehrhan F, Schlittenbauer T, et al. Perioperative factors that influence the outcome of microsurgical reconstructions in craniomaxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 53 (6): 533-7.
22. Tall J, Björklund TC, Skogh ACD, et al. Vascular complications after radiotherapy in head and neck free flap reconstruction: Clinical outcome related to vascular biology. *Ann Plast Surg.* 2015; 75 (3): 309-15.
23. Aničin A, Urbančič J. Sialendoskopija, minimalno invazivni diagnostični in intervencijski način obravnave boleznih žlez slinavk. *Zdr Vestn.* 2016; 86: 92-8.
24. Šifrer R, Urbančič J. Preiskavna metoda Narrow-band imaging v otorinolaringologiji. *Zdr Vestn.* 2013; 82 (1): 602-11.
25. Pribaz J, Stephens W, Crespo L, et al. A new intraoral flap: Facial artery musculomucosal (FAMM) flap. *Plast Reconstr Surg.* 1992; 90 (3): 421-9.
26. Zhao Z, Li S, Yan Y, et al. New buccinator myomucosal island flap: Anatomic study and clinical application. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 104 (1): 55-64.
27. Ayad T, Kolb F, De Monés E, et al. Reconstruction of floor of mouth defects by the facial artery musculo-mucosal flap following cancer ablation. *Head Neck.* 2008; 30 (4): 437-45.
28. Comini LV, Spinelli G, Mannelli G. Algorithm for the treatment of oral and peri-oral defects through local flaps. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018; 46 (12): 2127-37.
29. Leemans CR, Middelweerd RMJ, Vuyk HD. Facial reconstructive surgery. *Wagebubgen: Ponsen & Looijen.*
30. Waschke P, Paulsen F. Sobotta atlas of anatomy. Volume 3, head, neck and neuroanatomy. 16th ed. Munich: Elsevier Science & Technology; 2018.





Robert Šifrer<sup>1</sup>, Ajda Mavrič<sup>2</sup>

# Otočni reženj supraklavikularne arterije – rekonstrukcijska možnost za vrzeli na glavi in vratu

## *Supraclavicular Artery Island Flap – the Reconstructive Option for Head and Neck Defects*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak, režnji, rekonstrukcija, supraklavikularni reženj, supraklavikularna arterija

Pri kirurškem zdravljenju raka glave in vratu večkrat nastanejo vrzeli, ki zahtevajo kritje. Ena od možnosti kritja zapletenih mehkotkivih vrzeli je vezani fasciokutani supraklavikularni otočni reženj, ki se dvigne s supraklavikularnega področja in ramena. Supraklavikularni otočni reženj oskrbuje supraklavikularna arterija, ki se odcepi od arterije transverze koli v navideznem trikotniku na vratu, ki ga posteriorno omejuje sternokleidomastoidna mišica, ključnica inferiorno in vena jugularis eksterna lateralno. Dolžina režnja znaša 26 cm in širina 6–7 cm. Pomembna klinična značilnost tega režnja je, da se v loku obrne za 180°. To omogoča kritje vrzeli ustne votline, žrela in požiralnika, parotidne regije, vrzeli kože na lateralni strani vratu in obraza kot tudi vrzeli po odstranitvi temporalne kosti in lateralnega dela lobanjskega dna. Dvig režnja je preprost, učinkovit in nezamuden. Reženj je tanek, nima slabosti mikrovaskularnih prostih režnjev in omogoča zanesljivo kritje vrzeli. Dvig režnja opravimo hkrati z onkološko operacijo. Zaradi teh značilnosti je primeren za starejše in polimorbidne bolnike, ki niso kandidati za daljše in zapletenejše posege in bolnike po predhodnem obsevanju glave in vratu. Funkcijski in estetski rezultati po uporabi supraklavikularnega režnja so dobri.

### ABSTRACT

KEY WORDS: cancer, flaps, reconstruction, supraclavicular flap, supraclavicular artery

The common consequences of the surgical treatment of head and neck cancer are defects that demand reconstruction. One of the reconstructive options for complex soft tissue defects is a pedicled fasciocutaneous supraclavicular artery island flap that is harvested from the supraclavicular and shoulder area. The flap is based on the supraclavicular artery branching off the transverse cervical artery and is located within the imaginary triangle bounded by the posterior border of the sternocleidomastoid muscle, the clavicle inferiorly, and the external jugular vein laterally. The flap measures 26 cm in length and

<sup>1</sup> Doc. dr. Robert Šifrer, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; robert.sifrer@kclj.si

<sup>2</sup> Ajda Mavrič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

6–7 cm in width. An important clinical characteristic of the flap is its arc of rotation of 180°, which allows the reconstruction of the surgical defects of the oral cavity, pharynx, esophagus, parotid region, lateral side of the neck, and face, as well as defects that occur after the resection of the temporal bone and lateral skull base. The elevation of the flap is simple, effective, and quick. The flap is thin and lacks the disadvantages of microvascular-free flaps. It allows for reliable reconstruction of the defect. The harvesting of the flap is performed at the same time as oncological surgery. Because of these characteristics, it is suitable for elderly and polymorbid patients who are not candidates for longer or more complex procedures, and for patients after previous head and neck irradiation. The functional and aesthetic results of the supraclavicular flap are good.

## UVOD

V Sloveniji rak glave in vratu (RGV) predstavlja približno 5 % vseh rakov, kar ga pri moških uvršča na peto mesto, pri obeh spolih skupaj pa na sedmo. V letu 2018 smo po podatkih Registra raka ugotovili 485 novih primerov bolnikov z RGV. Incidenca je do leta 1992 naraščala, nakar se je pri moških ustalila na okrog 40/100.000 moških letno. V letu 2018 je bil zabeležen celo upad, saj je bilo zmanjšanje incidenčne stopnje pri moških za povprečno 0,4 % letno (1).

Lokalno zamejene RGV zdravimo unimodalno, in sicer kirurško ali z obsevanjem, lokalno in regionalno razširjene pa praviloma multimodalno, če je bolnik sposoben takšnega zdravljenja. Tako zdravljenje je lahko, prvič, kirurško in vključuje adjuvantno pooperacijsko obsevanje ali radiokemoterapijo ter, drugič, konzervativno, torej nekirurško, in zajema združek obsevanja in kemoterapije. Slednja se z obsevanjem združuje po načelih konkomitantne ali indukcijske kemoterapije. Izjeme so rak ustne votline in žlez slinavk, kjer se praviloma odločamo za primarno kirurško možnost, in rak epifarinksa ter s HPV povezani rak orofarinksa, kjer se odločamo za konzervativno zdravljenje.

Kljub vedno pogostejšim odločitvam za konzervativno zdravljenje ima kirurgija pomembno terapevtsko vlogo, saj v primeru neuspešnega konzervativnega zdravljenja predstavlja edino možnost za ozdravitev

bolnika (2). Glavni cilj onkološke operacije je radikalna odstranitev primarnega tumorja. Da je temu zadoščeno, mora biti po večinskem prepričanju najbližja tumorska celica na odstranjenem preparatu od roba izreza oddaljena vsaj 5 mm (2, 3). Glede na smernice Nacionalnega celovitega mrežja s področja raka (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), ki so v svetovnem merilu zaupanja vreden sklic, je treba okrog tumorja odstraniti 10–15 mm makroskopsko zdrave sluznice, da se tudi na mikroskopskem nivoju zagotovi zdrave robove (2).

## REKONSTRUKCIJA VRZELI NA GLAVI IN VRATU PO ONKOLOŠKI KIRURGIJI

Posledica kirurške odstranitve lokalno in regionalno napredovalega RGV, še posebej po primarni konzervativni terapiji (obsevanje, radiokemoterapija), so vrzeli tkiv, ki pogosto zahtevajo rekonstrukcijo. Vrzeli delimo na kostne in mehko tkivne. Slednje so površinske zaradi izgube kože ali sluznic in globoke zaradi izgube mehkih tkiv pod površino (4). Pri odločanju o rekonstrukciji vrzeli sledimo rekonstrukcijski lestvici oziroma načelu od najpreprostejše rešitve k bolj zapletenim.

Med preproste rešitve štejemo sekundarno celjenje, primarno zaporo in zaporo z delnim presadkom kože. Navedene možnosti pridejo v poštev za zaporo majhnih

vrzeli na funkcionalno manj pomembnih mestih, kjer tak način zapore ne more povzročiti priraščenosti in s tem manjše gibljivosti pomembnih struktur, npr. jezika ali mehkega neba.

Zapletene rekonstrukcijske rešitve vključujejo zaporo vrzeli z lokalnimi, regionalnimi in distalnimi prostimi mikrovaskularnimi režnji. Prednosti vezanega mišično-kožnega režnja mišice pektoralis major (PM), kot so enostavno in hitro dviganje režnja, zadovoljiva dolžina žilnega peclja, visoka zanesljivost, dobri funkcionalni in estetski rezultati, so vzrok, da PM velja za dobro rešitev pri rekonstrukciji vrzeli glave in vratu (5).

Pred uvedbo PM je bila najpogostejša rekonstrukcijska možnost fasciokutani deltopektoralni (DP) reženj. Uporaben je za kritje velikih kožnih vrzeli vratu in obraza in združen z drugimi režnji, kjer zagotavlja kožo za rekonstrukcijo površinskega dela vrzeli (6). Druga možnost za kritje manjše do srednje velike vrzeli na sredini vratu je mali deltopektoralni reženj (7).

Poleg naštetih na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana uporabljamo še otočni reženj jezika, nazolabialni, palatinalni, submentalni, infrahiodni in mišično-sluznični reženj arterije facialis (8–14). Kljub raznolikim indikacijam imajo našteti režnji svoje prednosti in pomanjkljivosti, kar opisujemo drugod (15, 16).

Praktično istočasna uvedba PM (leta 1979) in mikrovaskularne kirurgije (dve leti kasneje) je zmanjšala pogostost uporabe vezanih režnjev (5). Številni kirurgi kot prvo izbiro uporabljajo prosti fasciokutani radialni reženj (RR) in prosti perforatorski anterolateralni stegenski reženj (angl. *anterolateral thigh flap*, ALT) (17, 18). Za mikrovaskularne režnje so potrebni dodatno kirurško znanje, dodatna kirurška ekipa in več časa, poglobljeni nadzor vitalnosti režnja in višji stroški zdravljenja. Pri starejših in polimorbidnih bolnikih so ti režnji manj

primerni (15). Zaradi poobsevalnih sprememb žil so mikrovaskularni režnji v primerjavi z vezanimi nagnjeni k trombozi žil, zato so za t. i. rešilne operacije slabša izbira od vezanih (19–21).

Zaradi omejitev mikrovaskularnih režnjev in vedno večjega števila obsevanih bolnikov vezani režnji ponovno pridobivajo na veljavi. Eden izmed njih je otočni reženj supraklavikularne arterije (angl. *supraclavicular artery island flap*, SCAIF). Gre za fasciokutani reženj s supraklavikularnega področja in ramena. SCAIF je tanek in glede velikosti, debeline in prostornine ustreza prostemu RR, pri debelih bolnikih pa zaradi več podkožne maščobe pridobi na debelini in postane bolj podoben ALT (22).

## ZGODOVINA OTOČNEGA REŽNJA SUPRAKLAVIKULARNE ARTERIJE

SCAIF je opisal Lamberty leta 1979, uveljavil pa ga je Pallua leta 1997 (23, 24). V primerjavi s PM, RR in ALT, ki se najpogosteje uporabljajo za rekonstrukcijo mehko tkivnih vrzeli glave in vratu, je SCAIF manj znan. Na portalu PubMed se nahaja do danes samo 58 člankov, ki v naslovu vsebujejo besede *supraclavicular artery island flap*. Za primerjavo: člankov, ki v naslovu vsebujejo besede *radial forearm flap*, je 443, tistih z besedami *anterolateral thigh flap* pa 682. Tudi v slovenskem prostoru se SCAIF redko uporablja, zato smo se odločili, da predstavimo svoje izkušnje z njim.

## PREDNOSTI OTOČNEGA REŽNJA SUPRAKLAVIKULARNE ARTERIJE

SCAIF ima lastnosti, ki mu omogočajo premoščanje slabosti ostalih, pogosto uporabljenih tako vezanih kot prostih mikrovaskularnih režnjev. Za razliko od PM poteka rekonstrukcija s SCAIF brez morebitnih težav s čezmerno debelino peclja, kar pri rekonstrukciji s PM lahko vodi v težavno zapiranje rane in razprtje rane vzdolž robov. Onkološki in rekonstrukcijski del operacije

s SCAIF se izvede v isti seji, vrzel odvzemnega mesta pa se zapre primarno, kar ga postavlja pred DP. Enostaven in hiter kirurški dvig brez mikrovaskularnih anastomoz so samo nekatere značilnosti SCAIF, ki dovoljujejo njegovo uporabo pri polimorbidnih in obsevanih bolnikih, kjer mikrovaskularni režnji niso dobra rekonstrukcijska rešitev (16).

## ANATOMIJA

SCAIF oskrbuje supraklavikularna arterija, ki je veja arterije transverze koli, s spremljajočima venama. Odcepišče supraklavikularne arterije predstavlja os obrata režnja in predstavlja točko, v kateri supraklavikularna arterija iz globine vratu vstopa v reženj. Odcepišče leži v navideznem trikotniku na vratu s stranicami, ki jih določajo posteriorni rob sternokleidomastoidne mišice, vena jugularis eksterna (VJE) in zgornji rob ključnice (slika 1).

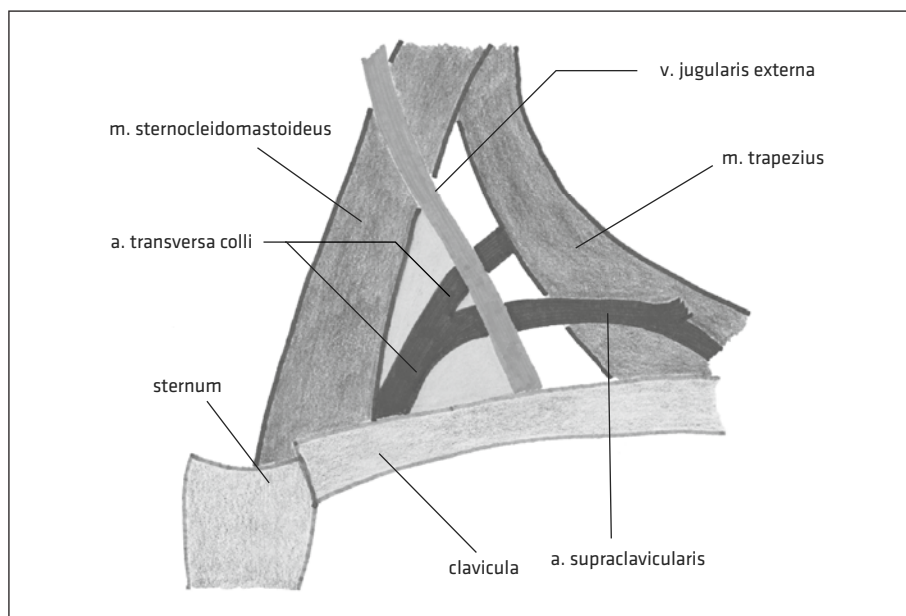
Reženj načrtujemo lateralno od odcepišča supraklavikularne arterije v smeri proti ramenu. Njegova dolžina znaša 26 cm, širi-

na pa največ 6–7 cm. Distalno poteka reženj nekaj cm preko deltoidne mišice. Vrzel odvzemnega mesta v okviru navedenih razsežnosti se lahko zapre primarno (25, 26).

## INDIKACIJE ZA UPORABO OTOČNEGA REŽNJA SUPRAKLAVIKULARNE ARTERIJE

SCAIF se pri odcepišču supraklavikularne arterije obrne za 180°. Zaradi geometrije tega obrata je SCAIF prikladen za kritje kožnih vrzeli na lateralni strani vratu, na obrazu in parotidnem področju ter po amputaciji uhlja, odstranitvi temporalne kosti in operaciji lateralnega lobanjskega dna (26, 27).

Poleg rekonstrukcije površinskih vrzeli je uporaben za kritje vrzeli sluznice ustne votline, žrela, požiralnika, za kritje fistul po operaciji in po operaciji stomalnih ponovitev raka (22, 25, 28). Opisane so tudi rekonstrukcije zelo zapletenih vrzeli, kot sta transmuralna vrzel po operaciji bukalnega karcinoma, pri katerem se SCAIF prepogne in rekonstruira tako sluznično kot kožno stran vrzeli lica, in rekonstrukcija cirkum-



**Slika 1.** Odcepišče supraklavikularne arterije od arterije transverze koli v področju navideznega trikotnika (16).

ferentne vrzeli žrela po laringektomiji in faringektomiji (29, 30).

Omejitve mikrovaskularnih režnjev pri rekonstrukciji po predhodnem obsevanju pomenijo večjo uporabnost regionalnih vezanih režnjev, kamor spada tudi SCAIF. Poleg tega se opaža, da je med kandidati za rekonstrukcijo vedno več starejših bolnikov. Ti imajo več spremljajočih bolezni in so zato slabi kandidati za mikrovaskularno kirurgijo (31).

Površinske vrzeli z veliko prostornino, ki bi jih v okviru primarne kirurgije rekonstruirali z ALT, pri obsevanem bolniku rekonstruiramo s PM. Pri zgolj površinskih vrzelih kože ali sluznice, kjer ni treba nadomeščati prostornine tkiva v globini in bi bil PM predebel, namesto RR uporabimo SCAIF. Ta je tanek, glede debeline ustreza RR in nima njegovih pomanjkljivosti (16).

## KIRURŠKA TEHNIKA

Reženj načrtujemo, tako da najprej preverimo položaj zgoraj omenjenega navideznega trikotnika. Njegove stranice določajo polje, v katerem se nahaja odcepišče supraklavikularne arterije. To je hranilna žila režnja, njeno odcepišče pa predstavlja točko obrata režnja za 180°. Na tem mestu je hranilna žila najbolj izpostavljena in dovzeta za poškodbo. Zaradi kasnejše prekinitve VJE med disekcijo na vratu je priporočljivo, da se oglišča trikotnika označi z majhnimi kožnimi šivi.

Poudariti je treba, da je hranilna žila med operacijo lahko vidna le na točki obrata. Proksimalno od točke obrata se nahaja pregloboko na vratu, distalno pa že leži v področju površinsko od fascije. Praviloma pa žile pri operaciji sploh ne vidimo, niti na točki obrata.

Rez kože, podkožja in fascije se začne lateralno od trikotnika, in sicer pri kotu med ključnico in VJE. Sledi obsegu načrtovanega režnja (v smeri proti ramenu) in se zaključi pri kotu med VJE in sternokleidomastoidno mišico. Reženj se dviga v smeri iz distalno

proti proksimalno v subfascialni ravnini (in se previdno približuje točki obrata), torej tik iznad deltoide mišice, mišice pektoralis major, mišice trapezius in ključnice.

Nujna je ohranitev žilnega peclja, ki se ga, kot že rečeno, ne prikaže. Fascijo in maščobo ob njem se namreč ohrani, da se prepreči čezmerno prepogibanje žile (angl. *kinking*), kar bi sicer ogrozilo vitalnost režnja. Potek supraklavikularne arterije lahko že pred operacijo določimo z doplersko preiskavo ali CT-angiografijo, vendar to ni neobhodno potrebno (25). Sledi obrat pripravljenega režnja in vstitev v vrzel. V primeru premika režnja izpod neprizadete kože na vrat (t. i. tunelizacija) je potrebna deepitelizacija kože proksimalnega dela režnja (22).

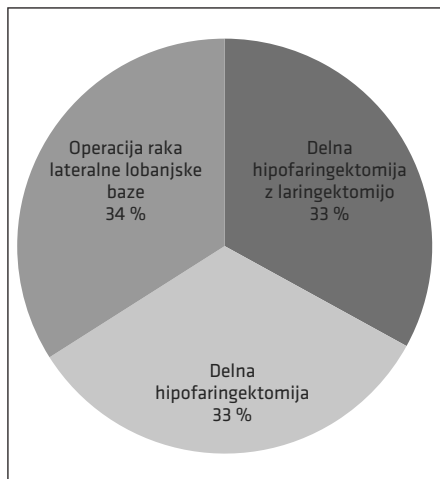
## NAŠE IZKUŠNJE

V obdobju 2018–2019 smo na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana vrzel po kirurškem zdravljenju raka rekonstruirali s SCAIF pri šestih bolnikih. Šlo je za pet moških in eno žensko. Povprečna starost bolnikov je znašala 67 let (razpon 63–76 let).

Pri vseh bolnikih smo rekonstruirali vrzel po odstranitvi RGV. Pri dveh bolnikih je šlo, upoštevajoč razdelitev po Homerju, za raka lateralnega lobanjskega dna, pri čemer je en bolnik imel razširjenega raka zunanega sluhovoda, drugi pa obsežne regionalne zasevke v parotidni regiji s prebojem kože (32). Pri štirih bolnikih smo rekonstruirali defekt po operaciji raka hipofarinksa, od tega pri dveh po delni hipofaringektomiji (brez laringektomije), pri dveh pa smo SCAIF uporabili za rekonstrukcijo vrzeli po delni hipofaringektomiji z laringektomijo.

Eden od bolnikov po delni faringektomiji in laringektomiji je v okviru zdravljenja RGV pred izvedbo SCAIF prejel radiokemoterapijo. Grafični prikaz teh podatkov se nahaja na sliki 2.

Pri nobenem bolniku ni prišlo do nekroze režnja, niti pri bolniku po predhodni



**Slika 2.** Indikacije za uporabo otočnega režnja supraklavikularne arterije (angl. *supraclavicular artery island flap*, SCAIF) pri naših bolnikih.

radio-kemoterapiji. Pri enem od štirih bolnikov, kjer smo SCAIF uporabili za rekonstrukcijo žrela, je prišlo do nastanka fistule (25 %). Isti bolnik je predhodno prejel tudi radiokemoterapijo. Ker konzervativni ukrepi niso delovali, smo se odločili za ponovno operacijo in fistulo uspešno zaprli s sternokleidomastoidnim režnjem. Celjenje ran po uporabi SCAIF je pri ostalih petih bolnikih, torej v večini primerov (83 %), potekalo brez težav.

### ZAPLETI PO UPORABI OTOČNEGA REŽNJA SUPRAKLAVIKULARNE ARTERIJE

Zapleti SCAIF so po poročilih iz literature redki ali pa jih sploh ni (27). Nekroza režnja je v primeru SCAIF redka. Kokot in sodelavci so poročali o 9,1–18 % delnih in 4–4,5 % popolnih nekroz režnja. Te so zahtevale novo rekonstrukcijo s PM. Še manj nekroz, 1 % popolnih in 1 % delnih, so po pregledu literature ugotovili Nikolaidou in sodelavci, Fang in sodelavci pa v svoji raziskavi nekroz režnja niso opažali (29, 33). Tudi v naših primerih nekroze nismo zabeležili.

Redko se lahko pojavijo fistule, vnetja rane ali dehiscence rane (27). Poročilo Nikolaidouva in sodelavcev o fistulah izstopa, saj ugotavlja kar 28 % fistul po rekonstrukciji žrelnega kanala po laringektomiji in delni ali popolni faringektomiji. Visoko incidenco pojasnjuje s predhodnim obsevanjem ali radiokemoterapijo, ki ju je bilo deležnih 77 % bolnikov (33). Obsevanje in radiokemoterapija sta po mnenju nekaterih avtorjev pomembna napovedna dejavnika za razvoj faringokutane fistule, po mnenju drugih pa ne (34, 35).

Do težav, kot sta vnetje ali razprtje rane, lahko pride tudi na odvzemnem mestu. Opisovali so tudi napetost v rami na strani dviga režnja in težave pri obračanju glave, ki so prenehale po prekinitvi režnja (31). Pri našem bolniku z zasevki v parotidni regiji je prišlo prvi dan po operaciji do ohromelosti radialnega živca. Vzrok je bila čezmerna napetost pri zapori odvzemnega mesta, ki je povzročila utesnitveni sindrom. Po prekinitvi šivov in sprostitvi napetosti se je ohromelost postopoma popravljala in popolnoma izginila po dveh tednih. Odvzemno mesto smo kasneje prekrili s prostim presadkom kože.

### KONTRAINDIKACIJE

Ker SCAIF prehranjuje supraklavikularna arterija, ki izvira iz arterije trasverze koli, je celovitost teh žil nujna za preživetje režnja. Predhodna prekinitvev teh arterij je torej kontraindikacija za uporabo SCAIF. Previdnost pri odločanju za rekonstrukcijo s SCAIF je potrebna pri predhodnih operacijah v tem področju, predvsem pri disekciji na vratu, ki zajema regiji IV ali V, in pri travmatoloških ali ortopedskih operacijah ključnice in ramena. V primeru dvomov se svetuje oceno pomembnih arterij s CT-angiografijo ali UZ-doplersko preiskavo (33).

### ZAKLJUČEK

V zadnjem času ugotavljamo znaten napredek (predvsem mikrovaskularne) rekon-

strukcije tkivnih vrzeli po operacijah RGV. Poudarjamo, da mikrovaskularna rekonstrukcijska kirurgija ni primerna ne za vsakega bolnika ne za vsako vrzel.

SCAIF je vezani reženj, ki se lahko uporabi namesto bolj znanih PM, DP, RR in ALT. To mu omogočajo lastnosti, ki premoščajo pomanjkljivosti navedenih režnjev. Dvig režnja je hiter in kirurško ni zahteven, zato je primeren tudi za začetnike v rekonstrukcijski kirurgiji. Kljub začetnim izkušnjam

s SCAIF smo reženj uspešno uporabili v večini primerov. Glede na literaturo je SCAIF varen, zanesljiv, enostaven in široko uporaben fasciokutani reženj, s katerim je možno zapreti kožne in sluznične vrzeli tako po primarnem kot po rešilnem kirurškem zdravljenju.

SCAIF bi moral biti v presoji in del glavne izbire pri načrtovanju rekonstrukcije po kirurgiji RGV.

---

## LITERATURA

1. Onkološki inštitut Ljubljana. Rak v Sloveniji 2018, epidemiologija in register raka. Ljubljana: Register raka Republike Slovenije; 2021.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Head and Neck Cancers [internet]. Plymouth: National Comprehensive Cancer Network; c2022 [citirano 2022 Jul 5]. Dosegljivo na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
3. Helliwell T, Woolgar J. Standards and datasets for reporting common cancers. Minimum dataset for head and neck histopathology reports. London: The Royal College of Pathologists; 1998.
4. Šifrer R, Aničin A. Uporaba vezanih mišičnokožnih režnjev pektoralis major. Med Razgl. 2012; 51 (Suppl 4): 387–91.
5. Aničin A, Šifrer R, Strojan P. Pectoralis major myocutaneous flap in primary and salvage head and neck cancer surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2015; 73 (10): 2057–64.
6. Andrews BT, McCulloch TM, Funk GF, et al. Deltopektoral flap revisited in the microvascular era: A single-institution 10-year experience. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2006; 115 (1): 35–40.
7. Aničin A, Šifrer R. Uporaba malega deltopektoralnega režnja za rekonstrukcijo kirurških vrzeli osrednjega vratu. Med Razgl 2012; 51 (Suppl 4): 211–4.
8. Fischinger J, Žargi M. Repair of anterior floor of mouth defects by a central or paramedian island tongue flap. J Laryngol Otol. 2003; 117 (5): 391–5.
9. Hagan WE, Walker LB. The nasolabial musculocutaneous flap: Clinical and anatomical correlations. Laryngoscope. 1988; 98 (3): 341–6.
10. Moore BA, Magdy E, Netteville JL, et al. Palatal reconstruction with the palatal island flap. Laryngoscope. 2003; 113 (6): 946–51.
11. Genden EM, Lee BB, Urken ML. The palatal island flap for reconstruction of palatal and retromolar trigone defects revisited. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001; 127 (7): 837–41.
12. Parmar PS, Goldstein DP. The submental island flap in head and neck reconstruction. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009; 17 (4): 263–6.
13. Deganello A, Leemans CR. The infrahyoid flap: A comprehensive review of an often overlooked reconstructive method. Oral Oncol. 2014; 50 (8): 704–10.
14. van Weert S, Leemans CR. The facial artery musculomucosal flap revisited: Surgical technique and critical functional appraisal: Our experience in nine patients. Clin Otolaryngol. 2015; 40 (1): 48–52.
15. Paučič J, Aničin A, Trček C, et al. Vloga regionalnih režnjev v kirurgiji glave in vratu v 21. stoletju. Med Razgl. 2016; 55 (Suppl 2): 263–9.



16. Šifrer R, Fošnarčič I, Paučič J, et al. Supraclavicular artery island flap – An additional option for the reconstruction of head and neck defects. *Zdrav Vestn.* 2019; 88 (7–8): 360–9.
17. Piazza C, Taglietti V, Nicolai P. Reconstructive options after total laryngectomy with subtotal or circumferential hypopharyngectomy and cervical esophagectomy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 20 (2): 77–88.
18. Sukato DC, Timashpolsky A, Ferzli G, et al. Systematic review of supraclavicular artery island flap vs free flap in head and neck reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 160 (2): 215–22.
19. Preidl RHM, Möbius P, Weber M, et al. Long-term endothelial dysfunction in irradiated vessels: An immunohistochemical analysis. *Strahlenther Onkol.* 2019; 195 (1): 52–61.
20. RHM, Wehrhan F, Schlittenbauer T, et al. Perioperative factors that influence the outcome of microsurgical reconstructions in craniomaxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 53 (6): 533–7.
21. Tall J, Björklund TC, Docherty Skogh AC, et al. Vascular complications after radiotherapy in head and neck free flap reconstruction: Clinical outcome related to vascular biology. *Ann Plast Surg.* 2015; 75 (3): 309–15.
22. Kokot N, Mazhar K, Reder LS, et al. The supraclavicular artery island flap in head and neck reconstruction: Applications and limitations. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 139 (11): 1247–55.
23. Lamberty BG. The supra-clavicular axial patterned flap. *Br J Plast Surg.* 1979; 32 (3): 207–12.
24. Pallua N, Machens HG, Rennekampff O, et al. The fasciocutaneous supraclavicular artery island flap for releasing postburn mentosternal contractures. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 99 (7): 1878–86.
25. van Weert S, Hendrickx JJ. De supraclaviculaire arterie eiland lap (SCAIF): Een waardevolle toevoeging aan het reconstructieve palet. *Nederlands Tijdschrift voor Keel-Neus-Oorheelkunde.* 2018; 24 (3): 87–91.
26. Kokot N, Mazhar K, Reder LS, et al. Use of the supraclavicular artery island flap for reconstruction of cervicofacial defects. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 150 (2): 222–8.
27. Wong S, Brennan M, Nishikawa S, et al. Supraclavicular artery island flap in head and neck reconstruction: A case series and literature review. *Perm J.* 2019; 23: 19.006.
28. Lee S, Cho HM, Kim JK, et al. The supraclavicular artery island flap: A salvage option for head and neck reconstruction. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2018; 40 (1): 25.
29. Fang SL, Zhang DM, Chen WL, et al. Reconstruction of full-thickness cheek defects with a folded extended supraclavicular fasciocutaneous island flap following ablation of advanced oral cancer. *J Cancer Res Ther.* 2016; 12 (2): 888–91.
30. Chiu ES, Liu PH, Baratelli R, et al. Circumferential pharyngoesophageal reconstruction with a supraclavicular artery island flap. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 125 (1): 161–6.
31. Giordano L, Di Santo D, Occhini A, et al. Supraclavicular artery island flap (SCAIF): A rising opportunity for head and neck reconstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273 (12): 4403–12.
32. Homer JJ, Lesser T, Moffat D, et al. Management of lateral skull base cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016; 130 (Suppl 2): S119–24.
33. Nikolaidou E, Pantazi G, Sovatzidis A, et al. The supraclavicular artery island flap for pharynx reconstruction. *J Clin Med.* 2022; 11 (11): 3126.
34. Virtaniemi JA, Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, et al. The incidence and etiology of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistulae. *Head Neck.* 2001; 23 (1): 29–33.
35. Šifrer R, Aničin A, Pohar MP, et al. Pharyngocutaneous fistula: The incidence and the risk factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273 (10): 3393–9.



Manja Hribar<sup>1</sup>, Aleš Matos<sup>2</sup>, Klemen Jenko<sup>3</sup>, Saba Battelino<sup>4</sup>, Iztok Fošnarčič<sup>5</sup>

## Paragangliomi glave in vratu ter obravnava paragangliomov senčnične kosti na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana

### *Head and Neck Paragangliomas and the Management of Temporal Bone Paragangliomas at the Ljubljana Clinic for Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: paragangliomi, glomus, sukcinat dehidrogenaza

Paragangliomi so redki tumorji, ki izvirajo iz parasimpatičnega ali simpatičnega živčnega sistema in lahko izločajo kateholamine. Glede na to, da paragangliomi glave in vratu večinoma izvirajo iz parasimpatičnega živčnega sistema in so večinoma sekretorno neaktivni, so njihovi simptomi povezani predvsem z učinkom mase na okolna tkiva. V področju glave in vratu se najpogosteje pojavljajo na razcepišču skupne karotidne arterije (60%), v srednjem ušesu ali v področju jugularnega foramina (30%) ter ob vagusnem živcu na vratu (5–10%). Njihova obravnava je odvisna od lokacije, velikosti tumorja, prizadetosti okolnih struktur in splošnega stanja bolnika. Upoštevajoč prej omenjene dejavnike se lahko odločimo za opazovanje, kirurško odstranitev (z morebitno predhodno embolizacijo) ali obsevanje. V zadnjih letih se je izkazalo, da naj bi bilo do 40% paragangliomov posledica mutacije različnih genov. Ker je pri določenih mutacijah možen pojav več tumorjev oz. zasevanja, je pri vseh bolnikih s paragangliomi priporočeno genetsko testiranje. V prispevku je poleg pregleda literature o obravnavi paragangliomov glave in vratu predstavljen kratek pregled obravnave bolnikov s paragangliomi senčnične kosti na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana med letoma 2000 in 2022.

<sup>1</sup> Asist. Manja Hribar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Center za klinično fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; manja.hribar@kclj.si

<sup>2</sup> Aleš Matos, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; ales.matos@kclj.si

<sup>3</sup> Asist. dr. Klemen Jenko, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; klemen.jenko@kclj.si

<sup>4</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; saba.battelino@kclj.si

<sup>5</sup> Iztok Fošnarčič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; iztok.fosnaric@kclj.si

## ABSTRACT

KEY WORDS: paragangliomas, glomus, succinate dehydrogenase

Paragangliomas are rare tumors arising from the sympathetic or parasympathetic nervous system that can secrete catecholamines. As the majority of head and neck paragangliomas arise from the parasympathetic nervous system and are thus mainly secretory inactive, they usually cause symptoms due to their mass effect on the surrounding tissues. Their most common locations in the head and neck region are the carotid bifurcation (60%), the middle ear or jugular foramen (30%), and along the vagus nerve (5–10%). The management of head and neck paragangliomas depends on their location, size, involvement of the surrounding structures, and general condition of the patient. Possible management strategies are active surveillance, surgery (with or without preoperative embolization), or radiotherapy. In recent years, it has been shown, that up to 40% of paragangliomas are related to genetic alterations. As some genetic mutations can cause multiple tumors or metastatic disease, genetic testing is recommended in all patients with paragangliomas. In this paper, we review literature on the management of head and neck paragangliomas, and also present a summary of the management of the temporal bone paragangliomas at Clinic for Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery in Ljubljana between the years 2000 and 2022.

## UVOD

Zadnja klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) (2022) opisuje paragangliome (PGL) kot neuroendokrine tumorje, ki izvirajo iz parasimpatičnega ali simpatičnega živčnega sistema (1). Ocenjena letna incidenca znaša 2–8/1.000.000 prebivalcev, s prevalenco 1/2.500–6.500 prebivalcev in vrhom pojavnosti med 30. in 50. letom starosti (2–4). Prave številke so lahko višje, saj so nekateri PGL lahko asimptomatski in jih ne odkrijemo tekom življenja. To potrjuje višje število feokromocitomov, ki jih naključno odkrijejo med obdukcijami, in visokim odstotkom (10–49%) feokromocitomov in PGL, naključno odkritimi med slikovno diagnostiko, ki je bila opravljena zaradi druge patologije (5, 6).

Približno 85% simpatičnih PGL se pojavi v trebuhu, najpogosteje v nadledvični žlezi (feokromocitomi), večina parasimpatičnih PGL pa v področju glave in vratu in so za razliko od simpatičnih le redko sekretorno aktivni (v približno 1–3%) (7).

Simptomi sekretorno aktivnih PGL so odvisni od stalnega ali pulznega sproščanja kateholaminov. Izločanje in posledično simptome lahko sprožijo vadba, hrana, zdravila ali stres. Najpogostejši simptomi so glavobol, razbijanje srca, potenje, visok krvni tlak, sledijo šibkost, bledica, tremor, slabost, zaprtost, izguba teže in ortostatska hipotenzija (7,8). Glede na to, da PGL glave in vratu večinoma ne izločajo kateholaminov, so njihovi simptomi povezani predvsem z učinkom mase na okolna tkiva. V področju glave in vratu se PGL najpogosteje pojavljajo na razcepišču skupne karotidne arterije – PGL karotidnega telesa (60%), v srednjem ušesu ali v področju jugularnega foramna – timpanični, jugularni ali jugulotimpanični PGL (30%) ter ob vagusnem živcu na vratu – vagalni PGL (5–10%) (9). Redkeje se PGL lahko pojavijo tudi v grlu, nosu in obnosnih votlinah, ščitnici, očnici in sapniku (10–13). PGL glave in vratu se pogosteje pojavljajo pri ženskah (14, 15).

## Paragangliomi senčnične kosti

PGL senčnične kosti (timpanični, jugularni in jugulotimpanični) lahko vzniknejo iz Jacobsonovega živca (veja glosofaringealnega živca) na promontoriju ali v spodnjem timpaničnem kanalčku (lat. *canaliculus tympanicus inferior*), iz Arnoldovega živca (veja vagusnega živca) v mastoidnem kanalčku (lat. *canaliculus mastoideus*) ali pa iz adventicije jugularnega bulbosa. Najpogosteje povzročijo pulzirajoč tinitus, običajno v ritmu bitja srca, ter postopno slabšanje sluha. Pojavijo se lahko tudi vrtoglavice, občutek pritiska ali bolečine v ušesu ter krvavitev iz sluhovoda. Ob rasti tumorja lahko pride tudi do poškodbe sosednjih struktur, kot so jugularni bulbus, notranja karotidna arterija, obrazni živec in spodnji možganski živci (glosofaringealni živec (IX.), vagusni živec (X.), akcesorni živec (XI.), hipoglosni živec (XII.)). Slednje se kaže s težjim požiranjem, hripavostjo, omejenim gibanjem jezika s fascikulacijami in kot slabša moč pri dvigu ipsilateralne rame. Napredovali tumorji se lahko širijo tudi znotrajlobanjsko (15–17).

## Paragangliomi ob razcepišču skupne karotidne arterije

Karotidni PGL vzniknejo iz paraganglijev karotidnih telesc ob razcepišču skupne karotidne arterije in se večinoma kažejo kot neboleča (lahko pulzirajoča) otekline na vratu. Značilno je, da s palpacijo tipljivo tvorbo na vratu lahko premikamo v vodoravni smeri, v navpični pa ne (Fontainov znak). Z rastjo lahko prizadenejo funkcijo vagusnega živca, redkeje tudi ostalih spodnjih možganskih živcev (IX., XI., XII.) ter obraznega živca. V primeru vpletenosti simpatičnega sistema lahko pride tudi do razvoja Hornerjevega sindroma (14, 15, 18).

## Paragangliomi vagusnega živca

Vagalni PGL zrastejo iz paraganglijev ob vagusnem živcu, večinoma iz spodnjega ganglija (lat. *ganglion nodosum*), ki se naha-

ja med jugularno veno in karotidno arterijo, blizu jugularnega foramna. Tako kot karotidni se vagalni PGL kažejo z nebolečo tipljivo tvorbo na vratu, običajno za vogalom spodnje čeljustnice (lat. *angulus mandibulae*). Lahko povzročajo pulzirajoč tinitus. V primeru velikega tumorja se ta boči medialno, kar se kaže z oteklino lateralne stene žrela z medializacijo tonzile (15, 18, 19). V do 50 % se vagalni PGL kažejo s prizadetostjo vagusnega živca (hripavost) ali drugih spodnjih možganskih živcev (IX., XI., XII.). Preko jugularnega foramna se lahko širijo tudi znotrajlobanjsko (19, 20).

Približno polovica odkritih PGL glave in vratu po diagnozi raste. Rast je počasna, ocenjena na 0,8 mm letno. PGL senčnične kosti rastejo najpočasneje, in sicer v povprečju 0,4 mm letno. Povprečna rast karotidnih in vagalnih PGL pa je 1,6 letno (18, 21).

## ENDOKRINOLOŠKA DIAGNOSTIKA

Endokrinološka obravnava bolnikov s PGL vključuje merjenje vrednosti kateholaminov (dopamin, adrenalin, noradrenalin) in njihovih metabolitov – metanefrinov (normetanefrin, metanefrin, vanililmandljeva kislina, metoksitiramin) v plazmi ali v 24-urnem urinu. Za zdaj je najbolj priporočljiva metoda določanje prostih plazemskih metanefrinov (občutljivost 99 %, specifičnost 89 %) ali frakcioniranih metanefrinov v urinu (občutljivost 97 %, specifičnost 69 %), saj imajo daljši plazemski razpolovni čas v primerjavi s kateholamini, ki se sproščajo le epizodično in imajo dokaj kratek razpolovni čas. Občutljivost in specifičnost določanja kateholaminov iz plazme (84 % in 81 %) in urina (86 % in 88 %) sta nekoliko nižji (15).

Raziskava, ki je preučevala vrednosti kateholaminov in njihovih metabolitov v krvi pri 365 bolnikih s PGL, je pokazala, da je metoksitiramin (O-metiliran metabolit dopamina) 4,7-krat višji pri bolnikih z metastazami v primerjavi s tistimi brez metastaz. Vrednost metoksitiramina v plazmi tako skupaj z velikostjo in

lokacijo tumorja ter z morebitno znano mutacijo gena za sukcinat dehidrogenazo B (angl. *succinate dehydrogenase B*, SDHB) pomaga pri oceni malignosti in obravnavi bolnikov s PGL (22).

Na vrednost kateholaminov in njihovih metabolitov vplivajo tudi način odvzema, določena hrana, zdravila in spremljajoče bolezni. Pred odvzemom krvi mora preiskovanec 30 minut počivati, kri je treba odvzeti v ležečem položaju. Tri dni pred odvzemom vzorcev se odsvetuje uživanje kofeina, črnega čaja, nikotina, alkohola, banan, sira, oreškov, čokolade, jajc, vanilina ali citrusov. Pet dni pred testiranjem je treba prenehati jemati paracetamol. Na rezultate lahko vplivajo tudi zaviralci adrenergičnih receptorjev  $\beta$ , triciklični antidepressivi, inhibitorji monoamin-oksidge (MAO), levodopa, sulfasalazin, kokain, simpatikomimetiki in fenoksibenzamin (23). Povišane vrednosti kateholaminov so lahko povezane tudi s kronično ledvično odpovedjo, akutnim miokardnim infarkt, hipotiroidizmom, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in kongestivno srčno odpovedjo. Tudi na vrednost kromogranina A vpliva več bolezni, tumorjev in zdravil. Svetovano je, da se vsaj teden dni pred testom prekine z jemanjem inhibitorjev protonске črpalke in vsaj dva dni prej z jemanjem zaviralcev histaminskih receptorjev  $H_2$  (7, 15).

Vsak laboratorij ima določene referenčne vrednosti, načeloma pa se za pozitivno šteje štirikrat povečana vrednost metanefrinov v plazmi ali urinu. Manjše povečanje se šteje za možno pozitiven rezultat. Če so vrednosti mejno povišane (manj kot štirikrat) in ostanejo povišane kljub ponovitvi testa in odstranitvi možnih dejavnikov (ali če bolniki jemljejo zdravila, ki jih ne moremo ukiniti), lahko naredimo zaviralni test s klonidinom. Klonidin naj bi zaviral z avtonomnim živčevjem uravnan izpust kateholaminov, ne pa tudi izpusta iz tumorjev (15, 23).

## GENETIKA

V starejši literaturi in še v nekaterih učbenikih lahko zasledimo, da je 10 % PGL povezanih z genetskimi mutacijami. V zadnjih letih pa se je izkazalo, da je vsaj 40 % PGL posledica mutacije različnih genov. Za zdaj je prepoznanih vsaj 20 različnih genov, povezanih z PGL. Ker je pri določenih mutacijah možen pojav več (sinhronih ali metahronih) tumorjev oz. metastatske bolezni, je pri vseh bolnikih s PGL (vključno s timpaničnim PGL) priporočeno genetsko testiranje (4, 15, 16, 24).

Do sedaj poznane mutacije lahko razdelimo v tri skupine (7):

- psevdohipoksične (tumorsupresorski gen Von Hippel-Lindau (VHL), geni iz skupine kompleksa sukcinat dehidrogenaz (angl. *succinate dehydrogenase complex*, SDHx), fumaratna hidrataza (angl. *fumarate hydratase*, FH), dejavnik  $2\alpha$ , ki ga inducira hipoksija (angl. *hypoxia-inducible factor-2alpha*, HIF2A), gen za encima prolil hidroksilaza 1 in 2 (PHD1/PHD2), gen za malat dehidrogenazo 2 (MDH2);
- mutacije v povezavi s kinazno signalno potjo (protoonkogen RET, gen za neurofibromin 1 (NF1), dejavnik X, povezan z myc (angl. *myc-associated factor X*, MAX), gen za transmembransko beljakovino 127 (TMEM127), gen za kinezin iz družine 1B (angl. *kinesin family member 1B*, KIF1B), in
- mutacije v povezavi z Wnt signalno potjo (gen za beljakovino E1 z domeno hladnega šoka (angl. *cold shock domain-containing protein E1*, CSDE1), gen za beljakovino MAML3 (angl. *mastermind-like 3*, MAML3)).

V prvi skupini pride do povečanja izražanja HIF2A. V stanju hipoksije pride zaradi izražanja HIF2A do povečane aktivacije genov, ki vplivajo na eritropoezo, angiogenezo, proliferacijo, presnovo glukoze in programirano celično preživetje. Psevdohipoksija je stanje, pri katerem so tkiva nor-

malno oskrbovana s kisikom, vendar je zaradi mutacij prisotna motnja v zaznavanju kisika, kar vodi v nenormalno izražanje HIF2A, ki spodbuja onkogenezo, tumorsko invazijo in zasevanje. Mutacija gena za SDHx je najpogostejša mutacija, ki je povezana s PGL glave in vratu. Obnašanje oz. agresivnost tumorja sta odvisna od tega, katera podenota SDHx je mutirana (A, B, C, D ali AF2). Tumorji z mutacijo SDHB so najbolj agresivni in so povezani z zasevanjem v 23%. Bolniki s temi mutacijami imajo tudi večje tveganje za karcinom ledvičnih celic, papilarni karcinom ščitnice, nevroblastom in gastrointestinalne stromalne tumorje (4, 15, 24). Pri bolnikih z znano SDH mutacijo je celo priporočeno letno biokemično testiranje in na 2–3 leta slikanje z MRI od baze lobanje do medenice za prepoznavo asimptomatskih PGL ali drugih, s PGL povezanih tumorjev (karcinom ledvičnih celic, gastrointestinalni stromalni tumorji) (16). Prisotnost SDH mutacij lahko posredno dokažemo tudi s histološkimi vzorci tumorja.

Tudi v drugih dveh skupinah preko mutacije določenih genov pride do sprememb v signalnih poteh, kar vodi v povečano proliferacijo celic, izboljšano preživetje celic, razvoj raka, angiogenezo ter lažjo invazijo in zasevanje tumorskih celic (7).

## SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Leta 2020 in 2021 so bili za obravnavo paragangliomov in feokromocitomov objavljeni priporočila Britanskega združenja za bazo lobanje (British Skull Base Society), priporočila delovne skupine za povišan krvni pritisk zaradi endokrinoloških motenj v okviru Evropskega združenja za povišan krvni pritisk (European Society of Hypertension, ESH) zaradi endokrinoloških motenj, pregledni članek in priporočila irskih otorinolaringologov in endokrinologov ter priporočila ameriške delovne skupine iz Združenja kirurške onkologije (Society of Surgical Oncology) s področja glave in vratu ter endokrinologije. Njihovi zaključ-

ki so podobni, in sicer naj bi vsi bolniki s PGL glave in vratu opravili MRI primarne lezije, za PGL senčnične kosti pa še visokoločljivostno računalniško tomografijo (angl. *high-resolution computed tomography*, HRCT) (4, 8, 18, 24). PGL imajo na MRI tipičen videz soli in popra; temna mesta predstavljajo hiter tok krvi, svetla pa krvavitve znotraj tumorja (25). MRI-angiografija lahko izboljša prikaz nekaterih tumorjev, čeprav CT boljše pokaže razsežnost tumorja v jugularnem foramnu in hipotimpanumu (24). V priporočilih ESH sta MRI-angiografija in pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija z galijem, vezanim na tetraksetan, označenimi somatostatinskimi analogi (angl. *Gallium tetraxetan labeled somatostatin analogues*,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-SSA PET/CT) predstavljeni kot prva izbira slikovne diagnostike pri PGL glave in vratu (8). Kateterska angiografija se ne izvaja kot diagnostična metoda, se pa izvaja v sklopu predoperativne embolizacije tumorjev (4). Enotnega mnenja o predoperativni embolizaciji ni (18, 26). Običajno se zanjo odločimo pri velikih tumorjih, da bi zmanjšali operativno izgubo krvi ter velikost tumorja in si zagotovili boljšo preglednost med operacijo. Embolizacijo napravi interventni radiolog približno 1–2 dni pred operacijo.

Vsi bolniki (vključno s tistimi s timpaničnimi PGL) naj bi za oceno metastaz ali drugih tumorjev imeli še slikovno diagnostiko prsnega koša, trebuha in medenice, idealno MRI. Alternativa je pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija z galijem, vezanim na tetraksetan-okreotid, označenimi somatostatinskimi analogi (angl. *Gallium tetraxetan labeled somatostatin analogues*, Gallium DOTATATE PET/CT) celega telesa (bolj specifičen kot fluorodeoksiglukozni PET/CT), če je na voljo (4). V ameriških smernicah je zapisano, da bo verjetno Gallium DOTATATE PET/CT v prihodnosti priporočen kot primarna funkcionalna preiskava za obravnavo PGL (24). V diagnostiki, spremljanju in tudi

zdravljenju se uporablja še več različnih funkcionalnih radionuklidnih slikanj; najprimernejšega lahko izberemo glede na prisotno mutacijo in obliko bolezni (multifokalna, metastatska) (7). UZ trebuha ni izbira za oceno nadledvičnih lezij (feokromocitoma ali PGL), saj so nadledvične žleze z UZ pri starejših otrocih in odraslih težko prepoznavne (15).

## HISTOLOGIJA

PGL kažejo značilen vzorec celičnih gnezd (nem. *Zellballen*). So negativni pri barvanju na keratin, imunohistokemično pa se pozitivno obarvajo na neuroendokrine markerje, kot sta kromogranin in sinaptofizin, ter na specifične biomarkerje, vključno s transkripcijskim dejavnikom, ki se veže na DNA zaporedje GATA (GATA3) in encimi, ki so vpleteni v sintezo kateholaminov. So tudi pozitivni na barvanje z nasičeno raztopino amonijevega sulfata (S100), kar pa ni specifično samo za PGL. Z molekularno imunohistokemijo lahko prepoznamo tumorje, povezane z mutacijami SDHx, VHL, MAX, FH in MEN1 (1). S pomočjo imunohistokemičnega barvanja z uporabo protiteles proti SDHB lahko vzorce razdelimo na SDHB pozitivne in negativne. Negativen izvid imunohistokemije pomeni, da gre najverjetneje za mutacijo SDH (tudi tumorji z mutacijo SDHD se ne obarvajo oz. se zelo šibko). V raziskavi, v kateri so napravili imunohistokemijo na 220 feokromocitomih in PGL (od katerih sta bila 102 tumorja povezana z SDHx mutacijo), so pokazali, da je imunohistokemično barvanje pokazalo 100 % občutljivost in 84 % specifičnost. Glede na to, da je genetsko testiranje dokaj drago in da so bili vsi tumorji, pri katerih je bila pristona SDHx mutacija, negativni z imunohistološko preiskavo, so predlagali, da bi genetsko testiranje opravili samo pri tistih, ki imajo SDHx negativno imunohistokemično preiskavo (27). Tudi nadaljnje raziskave so pokazale, da je imunohistokemija zanesljiva

metoda ugotavljanja prisotnosti SDHx mutacije (28).

## KLASIFIKACIJE PARAGANGLIOMOV

V spodnjih tabelah so predstavljene klasifikacije PGL senčnične kosti (tabela 1), karotidnih (tabela 2) in vagalnih (tabela 3) PGL.

## MALIGNI IN METASTATSKI PARAGANGLIOMI

V 4. in 5. SZO-klasifikaciji endokrinih in neuroendokrinih tumorjev se PGL ne klasificirajo več kot benigni ali maligni, saj imajo vse lezije lahko metastatski potencial. Poleg tega so nekateri tumorji lahko smrtni že z lokalnim širjenjem v kritične strukture, brez metastatskega razsoja (1). V večini člankov je malignost definirana kot lokalna invazija (makroskopsko ali mikroskopsko) ali pa predvsem z zasevki, ki so definirani kot lezije na mestih, kjer ni kromafinih celic; na primer v kosteh in bezgavkah. Pri lezijah v jetrih in pljučih pa je težje ločiti, ali gre za zasevke ali za primarne tumorje, saj ta organa vsebujeta ganglije (7). Metastaze lahko prepoznamo tudi šele po več letih od odkritja primarnega tumorja. Odstotek metastatskih PGL glave in vratu je težko oceniti, saj se v literaturi pogosto pojavljajo v skupini vseh PGL in feokromocitomov; ocenjeno je, da je približno 2–26 % etastatskih (18). Jugolotimpanični PGL so maligni/metastatski v približno 5,1 %, karotidni v 2–6 %, vagalni v 7–10 %, v nekaterih raziskavah pa celo v 19 % (4, 31–33). Metastatski potencial je močno odvisen tudi od prisotnih genetskih mutacij, predvsem SDHB, pri kateri je malignih oz. metastatskih 23 % tumorjev (34–36).

## OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE

Obravnava PGL glave in vratu je odvisna od lokacije in velikosti tumorja, od prizadetosti sosednjih struktur, stopnje rasti tumorja, sekretorne aktivnosti, maligne bolezni in tudi želje pacienta. Lahko se odločimo za

**Tabela 1.** Prilagojena (razširjena) klasifikacija senčničnih PGL po Fischu (15). PGL –paragangliom, VA – vertebralna arterija.

Timpanomastoidni PGL	A	tumorji, omejeni na srednje uho	
		A1 meje tumorja jasno vidne otoskopsko	
	A2 meje tumorja niso vidne ob otoskopskem pregledu; lahko se širi anteriorno v Evstahijevo cev in/ali v posteriorni meztimpanum		
	B	tumorji, omejeni na timpanomastoidno votlino brez poškodb kosti v infralabirintnem delu temporalne kosti	
		B1 tumorji v srednjem ušesu s širjenjem v hipotimpanum	
		B2 tumorji v srednjem ušesu s širjenjem v hipotimpanum in mastoid	
		B3 tumorji, omejeni na timpanomastoidni kompleks z erozijo karotidnega kanala	
	Timpanojugularni PGL	C	tumorji, ki se širijo izven timpanomastoidne votline; poškodba infralabirintnih in apikalnih delov senčnične kosti in zajetost karotidnega kanala
			C1 z omejeno vpletenostjo navpičnega dela karotidnega kanala
C2 tumorji, ki zajemajo navpični del karotidnega kanala			
C3 tumorji, ki zajemajo vodoravni del karotidnega kanala			
C4 tumorji, ki segajo do lat. <i>foramen lacerum</i>			
D		tumorji, ki se širijo znotrajlobanjsko	
		De1 tumorji, ki odrivajo duro do 2 cm	
		De2 tumorji, ki odrivajo duro več kot 2 cm	
		Di1 tumorji, ki se širijo intraduralno do 2 cm	
		Di2 tumorji, ki se širijo intraduralno več kot 2 cm	
		Di3 tumorji z neoperabilno intraduralno širitvijo	
V		tumorji, ki zajemajo vertebralno arterijo (VA)	
		Ve tumorji, ki zajemajo zunajduralno VA	
		Vi tumorji, ki zajemajo znotrajduralno VA	

**Tabela 2.** Klasifikacija karotidnih paragangliomov po Shamblinu (29).

I	lokalizirani tumorji, ki se le minimalno dotikajo karotidne arterije
II	tumorji, ki deloma obkrožajo ali so zraščeni s karotidno arterijo
III	veliki tumorji, ki v celoti obkrožajo karotidno arterijo

**Tabela 3.** Netterville klasifikacija vagalnih paragangliomov (30).

A	tumorji, omejeni na vrat
B	tumorji v kontaktu z jugularnim foramenom
C	tumorji, ki prodirajo v jugularni foramen ali se širijo preko njega z znotrajlobanjskim širjenjem ali brez njega



spremljanje, kirurško terapijo, radioterapijo (RT), v primeru malignih PGL tudi za kemoterapijo (KT), peptidno terapijo ali imunoterapijo.

Kot že omenjeno, le približno polovica PGL glave in vratu raste po postavljeni diagnozi, zato se v veliko primerih lahko odločimo za klinično in radiološko spremljanje. Možna je naslednja shema spremljanja: prvo kontrolno slikanje čez šest mesecev, nato pa sledi slikovna diagnostika 1., 2., 3., 5., 7., 9., 12. in 15. leto, ter naprej na tri leta. Bolniki, pri katerih je bilo genetsko testiranje negativno in ob prvem slikanju prsnega koša in trebuha niso ugotovili drugih PGL, ne potrebujejo več slikanja prsnega koša in trebuha. Pri bolnikih s pozitivno genetiko pa je priporočeno slikanje prsnega koša, trebuha in medenice z MRI na tri leta, letno pa naj bi opravljali UZ trebuha za ugotavljanje prisotnosti karcinoma ledvičnih celic pri tistih z mutacijo SDHB.

Pri bolnikih s sekretornimi tumorji (tudi po odstranitvi) in pri bolnikih z znanimi genetskimi mutacijami ali več tumorji je svetovano letno preverjanje ravni metanefrinov v krvi ali urinu (4).

Britanska priporočila vsebujejo izjeme, pri katerih priporočajo hitro zdravljenje: timpanični PGL, jugularni PGL s težavno prevodno izgubo sluha ali pulzirajočim tinitusom ali slabšim delovanjem obraznega živca, stisnjenje možganskega debla, sekretorni tumorji, klinično očitna hitra rast, maligna bolezen ter izbira bolnika (4).

### Timpanični paragangliomi

Metoda izbora zdravljenja je kirurška odstranitev (4, 37). Primarna RT naj ne bi bila indicirana. Timpanične PGL tipa A (klasifikacija po Fischu, ki jo prikazuje tabela 1) lahko večinoma odstranimo preko sluho voda, PGL tipa B pa običajno potrebujejo še pristop preko mastoida. Po britanskih priporočilih omenjena tumorja ne potrebujejo predoperativne embolizacije (4).

### Jugularni paragangliomi

Glavne indikacije za zdravljenje so rast tumorja, kontrola simptomov, preprečitev pojava simptomov in pareze možganskih živcev. Kirurgija in RT naj bi na dolgi rok dala enakovredno kontrolo rasti (4). Enotnega mnenja, kaj je bolj primerno za primarno terapijo, ni. Pri kirurškem zdravljenju je za dostop do tumorja običajno potreben premik obraznega živca, kar povzroči dodatno (ali na novo) poslabšanje funkcije živca, ki pa se lahko sčasoma do določene stopnje popravi. Zaradi zаетosti ali bližine spodnjih možganskih živcev (IX.–XII.) je po operaciji pričakovati dodatno parezo teh v 0–36 % (38–40). Ob RT lahko pride do kserostomije, mukozitisa, slabosti, redkeje pa do nekroze kosti ali možganov, ali pa poslabšanja funkcije možganskih živcev. Glede na to, da je ob RT manj stranskih učinkov zdravljenja kot ob kirurški terapiji, je po mnenju nekaterih primarna izbira zdravljenja RT, in sicer frakcionirana RT. Za benigne tumorje je svetovana doza 45–50 Gy. Pri majhnih rastočih tumorjih pride v poštev sterotaktična radiokirurgija z dozo vsaj 12–14 Gy (4, 18). Združenje otologov (Gruppo Otologico) pri mlajših od 65 let primarno priporoča kirurško terapijo, pri starejših pa glede na spremljajoče bolezni in prizadetost spodnjih možganskih živcev predlagajo ali spremljanje s slikovno diagnostiko ali RT ali pa delno odstranitev z dodatno pooperativno RT (38). Pred kirurško odstranitvijo je potrebna embolizacija, da zmanjšamo krvavitev med operacijo. Če je namen operacije popolna odstranitev tumorja in ta zajema notranjo karotidno arterijo, je pred operacijo potrebna tudi ocena znotrajlobanjske prekrvavitve (4, 38). Britanska priporočila kirurško terapijo svetujejo kot rešilno terapijo po neuspešni RT ali če ponuja boljši nadzor simptomov (4).

### Vagalni paragangliom

Popolna kirurška odstranitev in RT predstavljata enakovredno možnost terapije.



RT je primerna za majhne, rastoče tumorje ob normalno delujočem vagusnem živcu in pri vseh bolnikih s kontralateralno parezo vagusnega živca. Za manjše je primerna sterotaktična, za večje konformacijska frakcionirana RT. Doze so podobne kot pri jugularnih PGL, za maligne nekoliko višje (64–74 Gy) (4, 41). Kirurška terapija je primerna predvsem za hitro rastoče in/ali velike ter tiste s SDHB mutacijo, ki so bolj agresivni. Redko je med operacijo možno ohraniti delovanje živca (tudi pri subtotalni resekciji), zato je cilj operacije večinoma popolna resekcija. Predoperativno lahko napravimo embolizacijo, predvsem pri tumorjih, ki se širijo v jugularni foramen, kjer je kontrola ustavljanja krvavitve težja (4, 32).

### **Paragangliom karotidnega telesca**

Večinoma nimajo izrazitih simptomov in so počasni rastoči, zato običajno najprej izberemo konzervativni pristop. Kljub temu se moramo zavedati, da lahko ob opazovanju pride do nastanka pareze spodnjih možganskih živcev ali maligne spremembe v približno 2–6% (18). Če tumor raste, se obnaša agresivno, je sekretorni ali če je že prisotna pareza možganskih živcev, lahko tumor aktivno zdravimo kirurško ali z RT (oboje ima podobno stopnjo uspeha). RT je običajno izbira pri starejših bolnikih, predvsem če je tumor velik. Kirurška odstranitev je primerna predvsem za manjše tumorje (tveganje za poškodbo živcev je manjše) in mlajše paciente (4). Metaanalizi, objavljeni pred kratkim, sta pokazali, da je tveganje za poškodbo spodnjih možganskih živcev po operaciji odvisno od velikosti oz. razsežnosti tumorja – glede na klasifikacijo po Shamblinu (prikazana v tabeli 2): 3% oz. 3,8% pri stopnji I, 18% oz. 14,1% pri stopnji II in 32% oz. 17,1% pri stopnji III (42, 43).

### **Obravnavanje sekretornih tumorjev**

Sekretorne tumorje je (če je možno) priporočljivo kirurško odstraniti, da s tem

onemogočimo izločanje kateholaminov. Predoperativno je potrebna ustrezna obravnavna z zdravili. Bistvena je uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev  $\alpha$  (fenoksibenzamin), saj tumorji večinoma izločajo noradrenalin in ne adrenalina. Zaviralci adrenergičnih receptorjev  $\beta$  so primerni za paciente z vztrajajočo tahikardijo kljub zadostni terapiji z zaviralci adrenergičnih receptorjev  $\alpha$  in nadomeščanju tekočin (4).

### **Maligni paragangliomi**

Pod maligne PGL štejemo tiste tumorje, ki zasevajo in se obnašajo agresivno. Zasevajo večinoma v vratne bezgavke, redkeje v pljuča, kosti, jetra in možgane. Zdravljenje je možno s kirurgijo, RT, KT, peptidno terapijo ali imunoterapijo. Zdravljenje takih bolnikov poteka v sklopu multidisciplinarnega tima.

### **Multipli tumorji**

Treba se je izogniti obojestranski poškodbi živcev, zato se večkrat poslužujemo RT.

### **SPREMLJANJE PO ZDRAVLJENJU**

Soglasja glede spremljanja bolnikov s popolno odstranitvijo PGL ni. V britanskih priporočilih je zapisano, da jih v primeru odsotnosti genetskih mutacij lahko nehamo radiološko spremljati po petih letih. Ker se jugularni PGL raje ponavljajo, za te priporočajo daljše spremljanje (4). V raziskavi, v kateri so preučevali stopnjo ponovitve in rasti PGL, so svetovali slikovno diagnostiko vsakih nekaj let in spremljanje več desetletij (44).

Pri nepopolni odstranitvi je tveganje za rast večje. Svetovano spremljanje pri PGL glave in vratu, ki so bili nepopolno odstranjeni: kontrolni MRI glave in vratu po 8–12 tednih in nato enkrat letno naslednja tri leta, nato naslednjih šest let na dve leti, nato na tri leta. Pri tistih s sindromi letno kontroliramo vrednost plazemskih metanefrinov (4).

Po RT se rast PGL večinoma ustavi. Vseeno je smiselno sledenje bolnikov, predvsem v primeru jugularnih PGL.

## KRATEK PREGLED OBRAVNAVE PARAGANGLIOMOV SENČNIČNE KOSTI NA OTORINOLARINGOLOŠKI KLINIKI

Retrospektivno smo analizirali podatke bolnikov, ki so bili obravnavani na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani med januarjem 2000 in aprilom 2022 zaradi timpaničnega ali jugularnega PGL. V bazi podatkov pacientov (Hipokrat) smo poiskali vse, ki so imeli v izvidu zapisano besedo »paragangliom« ali besedo »glomus«. V literaturi (predvsem starejši) so paragangliomi velikokrat imenovani glomus tumorji, saj so najprej mislili, da izvirajo iz pericitov žil, podobno kot glomusni tumorji v koži (45,46). Bolnikov, ki so na koncu imeli diagnosticiran timpanični ali jugularni PGL, je bilo 29, od tega 6 (21 %) moških in 24 (79 %) žensk. 13 (45 %) bolnikov je imelo PGL na desni strani, 16 (55 %) pa na levi. Nihče ni imel PGL obojestransko v obeh senčničnih kosteh ali drugje v otorinolaringološkem področju.

### Diagnostika

28 od 29 (97 %) bolnikov je imelo opravljeno slikovno diagnostiko (CT, MRI ali digitalno subtrakcijsko angiografijo (DSA)) primarne lezije. Le pri eni bolnici ni podatka o predhodni slikovni diagnostiki. Pri njej je bila napravljena eksploracija mastoida zaradi polipa iz sluhovoda, za katerega se je izkazalo, da je PGL. 24 od 29 (83 %) bolnikov je imelo napravljen CT senčničnih kosti, 21 od 29 (72 %) pa MRI senčničnih kosti oziroma glave. Pri 15 od 29 (52 %) je bila napravljena DSA, od tega nato pri 7 bolnikih še embolizacija. Pri eni bolnici je bil namen embolizacije ustavitve rasti oz. zmanjšanje tumorja (kar je bilo tudi doseženo), pri ostalih šestih pa je bila embolizacija napravljena predoperativno (pri dveh bolnikih

še ob operaciji ponovitve tumorja). Pri eni bolnici je med embolizacijo prišlo do ishemije v področju bazalnih ganglijev in posledično do hemiplegije, sicer drugih zapletov ob embolizaciji ni bilo.

Ob odkritju tumorja so bili bolniki v povprečju stari 58 (39–78) let. Glede na razširjeno klasifikacijo po Fischu (glej tabelo 1) so imeli 3 bolniki ob odkritju tumor A1, 5 bolnikov A2, 10 bolnikov B1, 3 bolniki B2, 3 bolniki C in 4 bolniki D. Pri enem bolniku ni točne informacije o velikosti tumorja – zapisano je le, da je v področju piramide in jugularnega foramina 3 cm velik tumor. Bolnik je bil nato obravnavan v Zagrebu in zdravljen z  $\gamma$ -nožem.

Glede na izvide laboratorijskih preiskav noben tumor ni bil sekretorno aktiven. V zadnjih letih je nekaj bolnikov opravilo genetsko testiranje. Zaenkrat še pri nikomer od njih ni bila zaznana genetska mutacija.

### Klinična slika

Najpogostejša simptoma sta bila poslabšanje sluha in tinitus, večinoma pulzirajoč. Slabši sluh je navajalo 90 % bolnikov, prisotnost tinitusa pa je zabeležena pri 66 % bolnikov. Težave z vrtoglavico je imelo 63 % bolnikov, bolečino v ušesu ali okoli njega je imelo 17 % bolnikov. Pet bolnikov (17 %) je imelo parezo enega ali več spodnjih možganskih živcev (IX.–XII.). Pri eni bolnici je prišlo do pareze po operaciji, pri ostalih je bila prisotna pred zdravljenjem. Pareza obraznega živca je bila prisotna pri treh bolnikih; pri eni bolnici po operaciji, pri enem bolniku pred zdravljenjem in pri enem le prehodna pareza (po biopsiji tumorja in RT). Vsi bolniki, pri katerih je bila prisotna pareza možganskih živcev, so imeli tumor stopnje C ali D.

### Obravnava in zdravljenje

Ena bolnica (s tumorjem stopnje C) je še v diagnostičnem postopku, ostalih 28 je bilo že obravnavanih. Tabela 4 prikazuje število

**Tabela 4.** Obravnava PGL glede na stopnjo tumorja po razširjeni klasifikaciji po Fischu (15). RT – radioterapija.

Tumor glede na Fisch klasifikacijo	Število pacientov	Število pacientov glede na primarno obravnavo/zdravljenje		
		kirurgija	RT	spremljanje
A1	3	3		
A2	5	4		1 <sup>b</sup>
B1	10	9 <sup>a</sup>		1 <sup>b</sup>
B2	3	2		1 <sup>b</sup>
C	2			2
D	4	1	1	2

<sup>a</sup> pri eni pacientki je zaradi rasti ostanka tumorja kasneje sledila RT

<sup>b</sup> spremljanje zaradi zavrnitve operacije, kasneje je zaradi rasti tumorja sledila RT

bolnikov s posamezno stopnjo tumorjev po klasifikaciji po Fischu ob odkritju in njihovo obravnavo. Do skupnega števila bolnikov (29) v tabeli 4 manjkata bolnica, ki je še v diagnostičnem postopku, in bolnik, pri katerem iz razpoložljive dokumentacije stopnje tumorja ni možno razbrati.

### Kirurška terapija

21 obravnavanih bolnikov je imelo pred začetkom zdravljenja tumor stopnje A ali B. Vsem bolnikom z A in B tumorji je bilo ponujeno oz. svetovano operativno zdravljenje. Tri bolnice so operativno zdravljenje zavrnile. Skupno je bilo tako operativno zdravljenih 19 (18 s stopnjo A ali B in ena bolnica s stopnjo D) od 28 obravnavanih bolnikov (68%). Pristop do tumorjev z oceno A in B je bil preko sluhovoda ali kombinirano še preko mastoida z atikoantromastoidektomijo z ohranjeno steno sluhovoda in po potrebi posteriorno timpanotomijo. Pri treh bolnikih je bilo treba zaradi boljše preglednosti odstraniti tudi sluhovodno steno (pri dveh ob operaciji ponovitve tumorja). Bolnica s tumorjem stopnje D je bila operirana v Italiji preko pristopa do infratemporalne kotanje po tipu A. Po operaciji je prišlo do pareze obraznega živca in pareze IX., X. in XII. možganskega živca. Pooperativno je bila prisotna tudi likvoreja, ki se je umirila po konzervativni terapiji.

Do ponovitve (čas spremljanja 5 let) ni prišlo. Pri bolnikih, operiranih na naši kliniki (18), zapletov takoj po operaciji ni bilo. Pri dveh bolnicah je kasneje prišlo do perforacije bobniča. Pri obeh je bila kasneje uspešno napravljena timpanoplastika. Popolna odstranitev tumorja je bila dosežena pri 18 od 19 bolnikov (95%). Le pri eni bolnici tumor ni bil v celoti odstranjen zaradi defekta stene kavuma, kamor je vraščal tumor. Štiri leta kasneje je bila zaradi rasti tumorja (do stopnje D) obsevana. Pri treh bolnikih je prišlo do ponovitve, in sicer v 2 letih, 5 letih in 20 letih. V vseh treh primerih je tumor ob ponovitvi zrasel do enake velikosti, kot je bil velik že ob primarni operaciji (B1 ali B2). Povprečen čas spremljanja bolnikov je bil 9 let in 10 mesecev (povprečje (angl. mean, M) = 8 let; razpon (Ra) 1–27 let).

### Radioterapija

Skupno je bilo obsevanih 6 od 28 bolnikov (21 %). Pri dveh bolnikih (enim s stopnjo D in enim s 3 cm velikim tumorjem) je bilo obsevanje izbrano kot primarna terapija (en zdravljen v Zagrebu). Kot že omenjeno zgoraj, so bile tri bolnice, ki so zavrnile operacijo, naknadno obsevane zaradi rasti tumorja. Dve od teh bolnic (ena z A2 in ena z B1) sta bili obsevani čez 7 in 13 let, zaradi povečanja do stopnje C. Pri tretji bolnici

z B2 tumorjem pa je prišlo do hemiplegije ob predoperativni embolizaciji, zato kasneje ni želela operacije. Ob spremljanju je bila opažena počasna rast, zato je bila po 13 letih (še vedno B2) obsevana. Poleg omejenih je bila 4 leta po operaciji obsevana še gospa, pri kateri je bila napravljena nepopolna odstranitev PGL. Bolnik, ki je bil zdravljen v Zagrebu z  $\gamma$ -nožem, je prejel dozo 18 Gy, ostali bolniki so bili obsevani z dozo 50 Gy v dnevni frakcijah po 2 Gy. Nadaljnjih informacij o bolniku, ki je opravil obsevanje v Zagrebu, nimamo, ostali bolniki so redno spremljani s slikovno diagnostiko in kliničnimi pregledi. Pri vseh je prišlo do ustavitve rasti tumorja ali celo do zmanjšanja tumorja. Pri eni bolnici je po biopsiji tumorja in RT prišlo do prehodne minimalne pareze obraznega živca (iz zapisov ni točno razvidno, kaj je bil vzrok). Pri dveh bolnicah je prišlo do kratkotrajnega izcedka iz sluhovoda, sicer zapletov po obsevanju ni bilo.

### Spremljanje

Pri štirih bolnikih aktivno zdravljenje ni bilo indicirano oz. se zanj niso odločili. Bolnika (ob odkritju starega 54 let) s tumorjem stopnje C, ki se za zdravljenje ni odločil, spremljamo 26 let. 15 let je tumor počasi rasel, sedaj je 11 let enake velikosti. Bolnik ima slabši sluh ter občasno mravljinice in bolečino okoli prizadete strani. Na začetku je imel vrtoglavico, nima pa pareze možganskih živcev. Pri bolnici (ob odkritju stari 74 let) s tumorjem stopnje D, ki je imela slabši sluh, pulzirajoč tinitus, vrtoglavico in bolečine ter je brez parez možganskih živcev, smo opravili terapevtsko embolizacijo, ki je nekoliko zmanjšala tumor in ustavila rast. Po dveh letih je ni bilo več na kontrolo. Bolnica (ob odkritju stara 83 let) s tumorjem stopnje D, ki je bil ocenjen kot neoperabilen in je bila spremljana pri nevrokirurških, je imela najprej slabši sluh in pulzirajoč tinitus, 3 leta kasneje še vrtoglavico, 6 let kasneje pa parezo X. in XII.

možganskega živca, nato ni več podatkov o nadaljnjem spremljanju. Pri bolnici (ob odkritju stari 70 let) s tumorjem stopnje C, slabšim sluhom, pulzirajočim tinitusom, bolečino in parezo VII., IX., XI. in XII. možganskega živca, je tumor v 1 letu rasel za 2–3 mm, svetovana je bila embolizacija, nato ni prišla na kontrolo. Štiri leta kasneje je bila pregledana še pri nevrokirurgu, ki je tumor ocenil kot neoperabilen.

### Razprava

Pri naši skupini bolnikov so bili povprečna starost ob odkritju tumorja, razmerje med moškimi in ženskami (1 : 4) ter najpogostejši simptomi podobni kot v objavljeni literaturi (37, 47–49). Kot je že bilo opisano zgoraj, je metoda izbora zdravljenja timpaničnih PGL kirurška odstranitev, kar se sklada tudi z našo obravnavo. Raziskave kažejo, da je popolna odstranitev možna v približno 94–100 %. V kolikor se tumor nahaja na področjih, kjer bi z odstranjevanjem pacientu povzročili večjo škodo (obrazni živce, polž, karotidne arterije), je bolj smiselno pustiti delček tumorja na mestu in pacienta spremljati (37, 47, 48, 50). V našem pregledu obravnavanih pacientov je bila popolna odstranitev možna pri 18 od 19 bolnikov (95 %). Pri eni bolnici tumor ni bil v celoti odstranjen zaradi vraščanja tumorja v steno polža. Do ponovitve tumorja po operaciji pa je prišlo pri treh bolnikih (16 %) in sicer po 2, 5 in 20 letih. Odstotek ponovitve PGL v literaturi variira od 0–15 % za timpanične PGL (17 % za stopnjo po Fischu C in D) (37, 40, 48, 51). Pred kratkim je bila objavljena raziskava, ki je vključevala 173 bolnikov s 189 PGL glave in vratu. Stopnja ponovitve 10 let po terapiji (kirurški ali obsevanju) je bila 28,2 % za jugularne PGL, 12,4 % za karotidne PGL, 10,5 % za vagalne PGL in 9,7 % za timpanične PGL (44). Višji odstotek ponovitev v našem primeru je verjetno posledica manjšega števila primerov in daljšega spremljanja v primerjavi z drugimi raziskavami (37, 48, 49).

## ZAKLJUČEK

PGL glave in vratu so redki tumorji, ki se pojavljajo najpogosteje v področju razcepišča skupne karotne arterije, vagusnem živcu, ali pa v srednjem ušesu oz. v področju jugularnega bulbosa. Kljub temu da so večinoma sekretorno neaktivni, je v sklopu diagnostike treba določiti raven kateholaminov in njihovih metabolitov v plazmi ali urinu, izločenem v enem dnevu. Poleg slikanja primarne lezije z MRI (ali še CT v primeru tumorja senčnične kosti) je za izključevanje ostalih tumorjev treba napraviti še slikovno diagnostiko od vratu do medenice (najbolj idealno MRI). Za zdaj je znano, da naj bi bilo vsaj 40 % PGL pove-

zanih z genetsko mutacijo. Glede na to, da se pri določenih mutacijah (npr. SDH) tumorji obnašajo bolj agresivno oz. se lahko pojavijo še drugi tumorji, je pri bolnikih s PGL pomembno tudi genetsko testiranje. Glede na lokacijo tumorja, velikost tumorja, prizadetost ostalih struktur in splošno stanje bolnika se lahko odločimo za spremljanje tumorja, operativno zdravljenje, obsevanje ali v primeru malignih tumorjev za KT, imunoterapijo ali peptidno terapijo. Zaradi možne ponovitve ali rasti tumorja je pomembno tudi spremljanje bolnika po terapiji vsaj enkrat letno, predvsem v primeru jugularnega PGL.

## LITERATURA

1. Mete O, Asa SL, Gill AJ, et al. Overview of the 2022 WHO classification of paragangliomas and pheochromocytomas. *Endocr Pathol*. 2022; 33 (1): 90–114.
2. Leung AA, Hyrcza MD, Pasięka JL, et al. Incidence of pheochromocytoma and paraganglioma varies according to altitude: Meta-regression analysis. *Eur J Endocrinol*. 2021; 184 (5): L21–23.
3. Chen H, Sippel RS, Pacak K. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: Pheochromocytoma, paraganglioma & medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010; 39 (6): 775–83.
4. Lloyd S, Obholzer R, Tysome J. British skull base society clinical consensus document on management of head and neck paragangliomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 163 (3): 400–9.
5. Mcneil AR, Burke MP, Blok BH, et al. Pheochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med*. 2000; 30 (6): 648–52.
6. Kiernan CM, Solórzano CC. Pheochromocytoma and paraganglioma. diagnosis, genetics, and treatment. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25 (1): 119–38.
7. Nötting S, Ullrich M, Pietzsch J, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers (Basel)*. 2019; 811 (10): 1505.
8. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: A position statement and consensus of the Working Group on endocrine hypertension of the European society of hypertension HHS public access. *J Hypertens*. 2020; 38 (8): 1443–56.
9. Richter S, Qiu B, Ghering M, et al. Head/neck paragangliomas: Focus on tumor location, mutational status and plasma methoxytyramine. *Endocr Relat Cancer*. 2022; 29 (4): 213–24.
10. Yu B-H, Sheng W-Q, Wang J. Primary paraganglioma of thyroid gland: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases with a review of the literature. *Head Neck Pathol*. 2013; 7: 373–80.
11. Myssiorek D, Halaas Y, Silver C. Laryngeal and sinonasal paragangliomas. *Otolaryngol Clin North Am*. 2001; 34 (5): 971–82.
12. Huang N, Rayess HM, Svider PF, et al. Orbital paraganglioma: A systematic review. *J Neurol Surg B*. 2018; 79: 407–12.
13. Kamada M, Shimamoto A, Mori M, et al. Tracheal paraganglioma: A case report and review of the pertinent literature. *Intern Med*. 2021; 60: 2275–83.
14. Singh S, Madan R, Singh Kumar M, et al. Head and neck paragangliomas: An overview of 54 cases operated at a tertiary care center. *South Asian J Cancers*. 2019; 8: 237–40.
15. Mariani-Costantini Editor R. Paraganglioma: A multidisciplinary approach. Brisbane: Codon Publications; 2019.
16. Cass ND, Schopper MA, Lubin JA, et al. The changing paradigm of head and neck paragangliomas: What every otolaryngologist needs to know. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020; 129 (11): 1135–43.
17. Nery B, António Fernandes Costa R, Quaggio E, et al. Jugular Foramen Paragangliomas. *Brain Spinal Tumors – Primary and Secondary*. London: IntechOpen; 2019.
18. Cleere EF, Martin-Grace J, Gendre A, et al. Contemporary management of paragangliomas of the head and neck. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021; 7 (1): 93–107.
19. Urquhart AC, Johnson JT, Myers EN, et al. Glomus vagale: Paraganglioma of the vagus nerve. *Laryngoscope*. 1994; 104: 440–5.
20. Miller RB, Boon MS, Atkins JP, et al. Vagal paraganglioma: The Jefferson experience. *Otolaryngol Neck Surg*. 2000; 122 (4): 482–7.
21. Jansen TTG, Timmers HJLM, Marres HAM, Kunst HPM. Feasibility of a wait-and-scan period as initial management strategy for head and neck paraganglioma. *Head Neck*. 2017; 39 (10): 2088–94.
22. Eisenhofer G, Lenders JWM, Siegert G, et al. Plasma methoxytyramine: A novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumor size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer*. 2012; 48 (11): 1739–49.
23. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true-from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (6): 2656–66.
24. Patel D, Phay JE, F Yen TW, et al. Update on pheochromocytoma and paraganglioma from the sso endocrine/head and neck disease-site work group. part 1 of 2: Advances in pathogenesis and diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma HHS public access author manuscript. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27 (5): 1329–37.
25. Thelen J, Bhatt AA. Multimodality imaging of paragangliomas of the head and neck. *Insights Imaging*. 2019; 10: 29

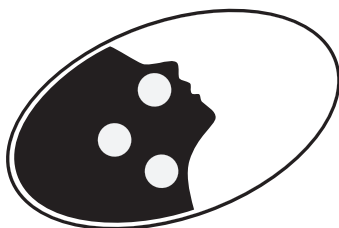
26. Abu-Ghanem S, Yehuda M, Carmel NN, et al. Impact of preoperative embolization on the outcomes of carotid body tumor surgery: A meta-analysis and review of the literature. *Head Neck*. 2016; 38 (Suppl 1) : E2386–94.
27. van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: A retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009; 10 (8): 764–71.
28. Papathomas TG, Oudijk L, Persu A, et al. SDHB<sup>sol</sup>/SDHA immunohistochemistry in pheochromocytomas and paragangliomas: A multicenter interobserver variation analysis using virtual microscopy: A multinational study of the European network for the study of adrenal tumors. *Mod Pathol*. 2015; 28: 807–21.
29. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, et al. Carotid body tumor (chemodectoma). clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg*. 1971; 122 (6): 732–9.
30. Nettekville JL, Jackson CG, Miller FR, et al. Vagal paraganglioma a review of 46 patients treated during a 20-year period. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124 (10): 1133–40.
31. Manolidis S, Shohet JA, Jackson CG, et al. Malignant glomus tumors. *Laryngoscope*. 1999; 109 (1): 30–4.
32. Suárez C, Rodrigo JP, Bödeker CC, et al. Jugular and vagal paragangliomas: Systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head Neck*. 2013; 35 (8): 1195–204.
33. Druck NS, Spector GJ, Ciralsky RH, et al. Malignant glomus vagale: Report of a case and review of the literature. *Arch Otolaryngol*. 1976; 102 (10): 534–6.
34. Offergeld C, Christoph Brase I, Svetlana Yaremchuk I, et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67; (Suppl 1): 19–28.
35. Korevaar TIM, Grossman AB. Pheochromocytomas and paragangliomas: Assessment of malignant potential. *Endocrine*. 2011; 40 (3): 354–65.
36. Turkova H, Prodanov T, Maly M, et al. Characteristics and outcomes of metastatic sdhb and sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: An national institutes of health study. *Endocr Pract*. 2016; 22(3): 302–14.
37. Sanna M, Fois P, Pasanisi E, et al. Middle ear and mastoid glomus tumors (glomus tympanicum): An algorithm for the surgical management. *Auris Nasus Larynx*. 2010; 37 (6): 661–8.
38. Prasad SC, Mimoun HA, Khardaly M, et al. Strategies and long-term outcomes in the surgical management of tympanojugular paragangliomas. *Head Neck*. 2016; 38 (6): 871–85.
39. Rebol J, Lanišnik B, Ravnik J, et al. Zdravljenje jugularnih paragangliomov v UKC Maribor. *Zdr Vestn*. 2017; 86 (9–10): 381–9.
40. Nicoli TK, Sinkkonen ST, Anttila T, et al. Jugulotympanic paragangliomas in southern Finland: A 40-year experience suggests individualized surgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274 (1): 389–97.
41. Hinerman RW, Amdur RJ, Morris CG, et al. Definitive radiotherapy in the management of paragangliomas arising in the head and neck: A 35-year experience. *Head Neck*. 2008; 30 (11): 1431–8.
42. Robertson V, Poli F, Hobson B, Saratzis A, et al. A Systematic review and meta-analysis of the presentation and surgical management of patients with carotid body tumours. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019; 57 (4): 477–86.
43. Sen I, Stephen E, Malepathi K, et al. Neurological complications in carotid body tumors: A 6-year single-center experience. *J Vasc Surg*. 2013; 57 (Suppl. 2): 645–85.
44. Contrera KJ, Yong V, Reddy CA, et al. Recurrence and progression of head and neck paragangliomas after treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 162 (4): 504–11.
45. Glenner GG, Grimley PM. Tumors of the Extra-Adrenal Paraganglion System (Including Chemoreceptors). Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1974.
46. Myssiorek D. Head and neck paragangliomas. *Otolaryngol Clin North Am*. 2001; 34(5): 829–36.
47. Forest JA, Jackson CG, McGrew BM. Long-term control of surgically treated glomus tympanicum tumors. *Otol Neurotol*. 2001; 22 (2): 232–6.
48. Carlson ML, Sweeney AD, Pelosi S, Wanna GB, Glasscock ME 3rd, Haynes DS. Glomus tympanicum: A review of 115 cases over 4 decades. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 152 (1): 136–42.
49. McLean T, Rudd J, Kerr SJ, et al. Tympanic paragangliomas: A large case series and single institutional experience. *Aust J Otolaryngol*. 2021; 4: 1–8.
50. Sweeney AD, Carlson ML, Wanna GB, et al. Glomus tympanicum tumors. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015; 48 (2): 293–304.
51. Yildiz E, Dahm V, Gstoettner W, et al. Long-term outcome and comparison of treatment modalities of temporal bone paragangliomas. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (20): 1–12.





# PRIKAZI PRIMEROV

## CASE REPORTS





Maja Nahtigal Skušek<sup>1</sup>

# Enostranska kronična nosna obstrukcija in kongestija v sklopu enostranskega prirojenega Hornerjevega sindroma: prikaz primera

*A Case Report of a Patient with Congenital Unilateral Horner Syndrome and Ipsilateral Chronic Nasal Obstruction and Congestion*

## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Hornerjev sindrom, simpatična paraliza, zamašenost nosu, adenoidektomija, mukotomija

Hornerjev sindrom je posledica enostranske okvare obraznega simpatičnega živčevja. Zanj so najbolj značilni ozka zenica (mioza), povešena zgornja veča (ptoza) in zmanjšano ali odsotno potenje prizadete strani (anhidroza). Poleg opisanih znakov se lahko pojavijo še enoftalmus, odsoten ciliospinalni refleks, zardevanje in glavobol. Prirojeni Hornerjev sindrom spremlja heterokromija in v nekaterih primerih povsem ravni lasje na prizadeti strani. Leta 2021 je otroško ambulanto za bolezni ušesa, nosu in grla obiskal desetletni deček z dolgotrajnimi celoletnimi težavami z dihanjem. Vodilni simptom pri dečku je bil kronično zamašen nos, ki je oteževal dihanje in posledično vplival na kakovost spanca in vsakodnevne življenja. Težave so bile prisotne »od zmeraj«. Deček se je rodil z levostranskim Hornerjevim sindromom, ki kljub obsežni diagnostiki ni bil pojasnjen. Na otorinolaringološkem pregledu je izstopala enostranska modrikasta in močno otečena sluznica spodnje nosne školjke na strani Hornerjevega sindroma, ki je povsem zapirala nosnico. Glede na opravljene preiskave in dotedanje zdravljenje se je pojavil sum na povezavo med Hornerjevim sindromom in dečkovimi težavami. Čeprav je pri Hornerjevem sindromu prizadeto delovanje obraznega simpatičnega živčevja, je nedelovanje simpatičnega živčevja nosne sluznice v sklopu Hornerjevega sindroma redko opisano in slabo poznano. Nosni simptomi so lahko glavna težava Hornerjevega sindroma, vendar jih zaradi nespecifične klinične slike običajno pripišemo drugemu vzroku.

<sup>1</sup> Maja Nahtigal Skušek, dr. med., Zdravstveni dom Adolfa Drolca Maribor, Vošnjakova ulica 2–4, 2000 Maribor; maja.nahtigal@gmail.com

## ABSTRACT

KEY WORDS: Horner's syndrome, sympathetic paralysis, nasal congestion, nasal obstruction, adenoidectomy, mucotomy

Horner's syndrome results from damage to the sympathetic nervous system, which innervates half of the face. It is characterized by a constricted pupil (miosis), a droopy upper eyelid (ptosis), and decreased or absent sweating (anhidrosis). In addition to the symptoms described, enophthalmos, loss of the ciliospinal reflex, blushing, and headache can also appear. Congenital Horner's syndrome is accompanied by heterochromia and, occasionally, completely straight hair on the affected side. In 2021, a ten-year-old boy with long-term and year-round breathing difficulties visited the children's ear, nose, and throat outpatient clinic. His main symptom was a chronically congested nose causing difficulty breathing and thus affecting the patient's sleep quality and quality of everyday life. The patient had always experienced these difficulties. The boy was born with a left-sided Horner's syndrome that has not been clarified despite extensive diagnostics. At the ENT examination a one-sided bluish and swollen mucosa of the inferior nasal concha on the side of the Horner's syndrome, which completely obstructed the nostril. Taking into account the examinations already performed and treatment already taken, it occurred to me during the patient's first examination that there might be a connection between Horner's syndrome and the patient's difficulties. Although the functioning of the sympathetic nervous system of the face is affected in Horner's syndrome, a dysfunction of the sympathetic nervous system of the nasal mucosa as part of Horner's syndrome has rarely been described and studied. Nasal symptoms can be the biggest difficulty associated with Horner's syndrome, but they are often attributed to a different cause due to their non-specific clinical picture.

## UVOD

Hornerjev sindrom je redka anomalija, ki je posledica prekinitve oz. nedelovanja avtonomne simpatične poti na eni strani obraza. Prekinitvev simpatične poti je posledica druge bolezni na vsaj enem od treh nevronov simpatične poti (osrednje živčevje, preganglijski nevron, postganglijski nevron). Za Hornerjev sindrom so značilni povešana zgornja veka (blefaroptoza), ozka zenica (mioza), ki se v temi počasi in nepopolno razširi, ter zmanjšano ali odsotno potenje obraza (anhidroza) na prizadeti strani. Ker je očesna prizadetost najbolj očitna, nosi Hornerjev sindrom tudi ime okulosimpatična paraliza. Poleg opisanih znakov so lahko pri Hornerjevem sindromu prisotni še enoftalmus, odsotnost ciliospi-

nalnega refleksa, zardevanje in glavobol. Opisane značilnosti so dobro poznane, manj znano in v literaturi le redko opisano pa je, da lahko nedelujoče simpatično živčevje na eni strani obraza povzroči zamašenost nosu (nosno kongestijo) s posledično oteženim dihanjem skozi nos in povečano izločanje nosnega izcedka, kot ga srečamo pri alergijskem ali akutnem rinosinuzitisu (1).

Zamašen nos je eno najpogostejših stanj, s katerimi se srečamo v življenju. Običajno je prehodno in ne pomeni resnejšega zdravstvenega problema. Kadar so težave dolgotrajne, lahko močno okrnejo kakovost posameznikovega življenja, zato zdravniki zanj iščemo rešitve. Oteženo dihanje skozi nos se v otroštvu zdravi z nego in toaleta

nosu, izogibanjem ponavljajočim okužbam zgornjih dihal, nosnimi dekongestivi ali nosnimi glukokortikoidi, odstranitvijo žrelnice (adenoidektomijo) in antihistaminiki ob alergijskem rinitisu. Nobena od teh oblik zdravljenja ne more učinkovito in dolgotrajno odpraviti simptomov, če je vzrok težav nedeľujoče simpatično živčevje nosu (1).

## **PRIROJENI HORNERJEV SINDROM**

V otroštvu in adolescenci je Hornerjev sindrom najpogostejši v obporodnem obdobju. 40 let trajajoča raziskava je pokazala incidenco v prvem letu življenja 1/6250 rojstev (2).

Pri otrocih najpogosteje pride do prekinitev simpatične poti na drugem (preganglijskem) nevronu kot posledica nevroblastoma paravertebralne simpatične verige. Do poškodbe preganglijskega nevrona lahko pride tudi med porodom ob poškodbi brahialnega pleteža ali zaradi pritiska mediastinalnega tumorja (1). Včasih vzroka ne odkrijemo. Prirojeni ali obrojstveni Hornerjev sindrom se izrazi z značilno klinično sliko (mioza, blefaroptoza, anhidroza), vendar starši le redko opazijo asimetrično znojenje ali zardevanje pri otrocih, razlika v širini očesne reže je prav tako lahko samo nakazana. Najbolj očitna je mioza prizadete strani oz. anizokorija. Opredelitev, če gre res za Hornerjev sindrom ali morda le za poudarjeno fiziološko anizokorijo, nam omogoča kokainski test. Vkapljanje kapljic 4-% raztopine kokaina povzroči pomembno razširitev zdrave zenice, na Hornerjevo zenico pa ima le malenkosten vpliv. Tako prehodno dosežemo še izrazitejšo anizokorijo, kar nam potrjuje, da gre res za Hornerjev sindrom (3). Za prirojeni Hornerjev sindrom je značilno, da je šarenica na prizadeti strani svetlejša kot na neprizadeti strani (heterokromija). Šarenica se z melaninom obarva pod vplivom delovanja simpatika v prvih dveh letih življenja (1).

## **VPLIV DELOVANJA AVTONOMNEGA ŽIVČEVJA NA FIZIOLOŠKE IN PATOFIZIOLOŠKE PROCESSE NOSNE SLUZNICE**

Delovanje nosne sluznice je močno odvisno od uravnoveženega delovanja avtonomnega živčnega sistema, zato so motnje avtonomnega živčevja pogosto povzročitelj nosno-sinusnih simptomov (4).

### **Nosna kongestija ali obstrukcija**

Zmanjšanje prehodnosti nosu s posledično nosno kongestijo in obstrukcijo nastopi zaradi vazodilatacije venskih sinusoidov, edema sluznice in povečanega izločanja iz sluzničnih žlez. Ti procesi se odvijajo pod nadzorom avtonomnega živčnega sistema. Najpomembnejši dejavnik za nosno kongestijo in občutek polnosti ali zamašenosti je dilatacija venskih sinusoidov nosne sluznice in njihova napolnitev s krvjo, kar v največji meri velja za spodnjo nosno školjko (5). Z noradrenalinom in neuropeptidom Y (NPY), ki se vežeta na  $\alpha$ -1 receptorje venskih sinusoidov in  $\alpha$ -2 receptorje arteriol, povzroči simpatični živčni sistem vazokonstrikcijo in izpraznjenje žil ter s tem zmanjšanje volumna sluznice. Posledično se poveča prehodnost nosu. Parasimpatično živčevje ima nasprotni učinek. Vežava acetilholina na muskarinske receptorje M1 in M3 venskih sinusoidov povzroči vazodilatacijo venskih sinusoidov in s tem kongestijo nosne sluznice. Prekinitev simpatičnega oživčenja nosne sluznice povzroči prekomerno vazodilatacijo globokih venskih sinusov in neprehodnost nosu (4, 5).

### **Nosna sekrecija**

Nosni izcedek je rezultat skupka razširjenih žil, prehajanja plazme, žleznega izločka, vnetja in odluščenih celic. Delovanje sluzničnih žlez je uravnano z delovanjem avtonomnega živčnega sistema. Draženje parasimpatika poveča delovanje nosnih žlez, draženje simpatika pa zmanjša nastajanje nosnega izločka (4, 5).

## Mukociliarni transport

Mukociliarni transport nosne sluznice je namenjen čiščenju vdihanega zraka in vsaj deloma deluje pod vplivom avtonomnega živčevja (4, 6). Antiholinergiki upočasnijo mukociliarni transport, nasprotno pa ga holinergiki in simpatikomimetiki pospešijo (4, 6).

## PRIKAZ PRIMERA

Leta 2021 je otroško ambulanto za boleznj ušesa, nosu in grla obiskal desetletni deček z dolgotrajnimi in celoletnimi težavami z dihanjem. Vodilni simptom je bil kronično zamašen nos, ki je oteževal dihanje in je posledično vplival na kakovost spanca ter vsakodnevnega življenja. Težave so bile anamnestično prisotne »od zmeraj«. Deček se je rodil z levostranskim Hornerjevim sindromom.

Leta 2011 je bil pri starosti treh mesecev in pol sprejet in obravnavan na Kliničnem oddelku za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Starši so od rojstva opazili asimetrijo širine očesnih rež in neenaki zenici, opazili so tudi, da se po levi strani obraza ne poti. Zaradi vnetja levega očesa je prejemal antibiotike. Levostranski Hornerjev sindrom je bil potrjen na podlagi značilne klinične slike: blefaroptoze, mioze in heterokromije. Dečku so potrdili še blage motnje mišičnega tonusa in kasneje vedenjsko nespečnost. MRI in tudi ostale opravljene preiskave niso pokazale posebnosti, nadaljnje spremljanje zaradi Hornerjevega sindroma tako ni bilo potrebno.

Poleg Hornerjevega sindroma so starši pri dečku opazili dolgotrajno zamašen nos. Pogosto je zboleval za okužbami zgornjih dihal in spanec je ostajal nemiren. Leta 2014 je bil zaradi teh težav prvič obravnavan pri otorinolaringologu. Težave so bile pripisane povečani žrelnici in še istega leta je bil deček adenoidektomiran. Operacija ni prinesla izboljšanja, težave so se nadaljevale.

Poskusno je bil zdravljen z nosnim glukokortikoidom, kar je prineslo delno in začasno zmanjšanje težav.

Leta 2016 je zaradi zamašenega nosu in občasnih napadov oteženega dihanja opravil pulmološko-alergološko obravnavo. Starši so že takrat opazili predvsem zamašenost leve nosnice. Na pregledu smo opazili zamašen nos, alergije so bile izključene, preostali pregled in preiskave so bili brez posebnosti.

Leta 2018 je bil ponovno na otorinolaringološkem pregledu zaradi poslabšanja dolgotrajnega oteženega dihanja skozi nos, kroničnega sluzasto-gnojnega izcedka iz nosu in pogostih angin. Zdravljen je bil s peroralnim sistemskim antibiotikom in nosnim glukokortikoidom, na kontrolnem pregledu se niso oglasili.

Leta 2021 so starši prvič iskali pomoč v otorinolaringološki ambulanti Zdravstvenega doma Adolfa Drolca Maribor, ki je namenjena pretežno otrokom in mladostnikom. Osrednja težava je bil zamašen nos z oteženim dihanjem, ki je vplival na vsakodnevne aktivnosti in oteževal spanec. Med pregledom ni bilo videti pomembne deviacije nosnega pretina, povečanih mandljev ali pomembnega ostanka žrelnice. Na pregledu pa je izstopala enostranska modrikasta in močno otečena sluznica spodnje nosne školjke na strani Hornerjevega sindroma, ki je povsem zapirala levo nosnico. Na nasprotni strani je bila nosna sluznica običajna z normalno prehodnostjo. Tako smo lahko sklepali, da obstaja povezava med Hornerjevim sindromom in dečkovimi težavami.

Deček je ponovil pregled pri pulmologu, ki je izključil obolenje spodnjih dihal in alergijski vzrok težav. Za oceno motenj dihanja v spanju je opravil kontinuirano spremljanje srčno-dihalnih funkcij (angl. *continuous monitoring of cardiorespiratory function*, CMCRF), posnetek ni pokazal obstruktivne motnje dihanja v spanju. CT obnosnih votlin je pokazal zgolj močno

zadebeljeno levo spodnjo školjko, ki pa je v primerjavi z desno stranjo pomembno zapirala prehod nosu.

Ob poslabšanju dihanja zaradi akutnega nazofaringitisa je bilo v levi nosnici še vedno videti modrikasto in otečeno sluznico, ki zapira nosnico, v desni nosnici pa je bilo videti pordelo sluznico, ki je zapirala nosnico. Izcedek je bil pičel in povsem prozoren. Ponovna uvedba nosnega kortikosteroida ni prinesla izboljšanja prehodnosti nosu. Večje olajšanje je prineslo redno izpiranje nosu s hipertonično solno raztopino, a stanje še vedno ni zadovoljivo.

## RAZPRAVA

Učinki nedelujočega simpatičnega živčevja obraza in vratu so bili opisani v povezavi s cervikalno simpatektomijo (7, 8). Tovrstni kirurški poseg se je v preteklosti uporabljal za zelo raznolika stanja, pri katerih so domnevali, da patofiziološki vzrok predstavlja prekomerno delovanje simpatičnega živčevja. Z njim so zdravili Raynaudov fenomen, angino pectoris in obvladovali postamputacijske bolečine. V otologiji se je predvidevalo, da je vazospazem podlaga Menierove bolezni, zato so to bolezen zdravili s prekinitvijo stelatnega ganglija. Uspešnost tega posega se je preverjala s hiperemijo bobniča, ki je bila prav tako posledica simpatične denervacije, pomembna stranska učinka pa sta bila Hornerjev sindrom in zamašenost nosu (7). Analiza 532 bolnikov, ki so bili zaradi hiperhidroze zdravljeni z vratno simpatektomijo, je pokazala prisotnost Hornerjevega sindroma v 10,3 % (55 bolnikov). Med 55 bolniki je bila pojavnost trajnega Hornerjevega sindroma 23 % (13 bolnikov), med katerimi je imelo težave z dihanjem in zamašenim nosom 23 % (trije bolniki). Težave z dihanjem so bile trajne (več kot deset let). Zdravljenje s sistemskimi ali kapljičnimi dekongestivi, sistemskimi ali nosnimi kortikosteroidi in antihistaminiki ni prineslo izboljšanja. Šele kirurško zdravljenje z delno

odstranitvijo spodnje nosne školjke je povrnilo prehodnost nosu (8).

Povezava med drugimi vzroki Hornerjevega sindroma in zamašenostjo nosu je v literaturi sicer omenjena, natančnejših podatkov o tej povezavi ni (5). Prav tako ni znana pogostost trajnih nosnih simptomov pri otrocih s Hornerjevim sindromom. Da ta povezava še ni bila natančneje raziskana, je skoraj zagotovo krivo dejstvo, da nosna kongestija zaradi nedelujočega simpatičnega živčevja s svojimi simptomi posnema druga patološka stanja, kot so alergijski rinitis, ponavljajoči ali kronični nazofaringitis, akutni in kronični rinosinuzitis in hipertrofija žrelnice. Vnetje zgornjih dihal je v predšolskem obdobju eno najpogostejših stanj, zaradi katerega starši iščejo pomoč pri pediatru in otorinolaringologu. Anamneza je osnova vsake dobre obravnave, sledi pa ji natančen pregled. Pojav sodobne opreme v otorinolaringologiji, kot sta svetlobni upogljivi endoskop in še novejši videoendoskop, omogoča natančen pregled nosne votline in nosnega žrelata ter oceno velikosti žrelnice. Ocenjevanje velikosti žrelnice je najbolj smiselno po štiritopenjski prilagojeni lestvici za oceno velikosti žrelnice (Modified Adenoid Grading System, MAGS), ker upošteva tridimenzionalno obliko žrelnice in posledično bolje predvideva vpliv žrelnice na prehodnost dihal kot ocenjevanje velikosti v odstotkih (12). Pregled in ugotavljanje velikosti žrelnice je treba ponavljati, če imamo opravka z akutnim ali kroničnim vnetjem zgornjih dihal. Pri dolgotrajnih nosnosinusnih težavah je smiselno opraviti alergijska testiranja (13). Učinek adenoidektomije na zmanjšanje pojavnosti akutnih vnetij zgornjih dihal je zanemarljiv (14). Uvedba nosnih glukokortikoidov in poučevanje staršev o toaleti in negi nosu je smiselna pri akutnem povirusnem rinosinuzitisu in alergijskem rinitisu. Ob neuspešnem zdravljenju je treba razmišljati izven utečenih kliničnih poti.

Oteženo dihanje skozi nos, ki spremlja vsa ta stanja, se v otroštvu zdravi z nego in toaleto nosu, izogibanjem povzročiteljem, z nosnimi dekongestivi ali nosnimi glukokortikoidi ter odstranitvijo žrelnice (adenoidektomijo). Nobena od teh oblik zdravljenja ne more učinkovito in dolgotrajno odpraviti simptomov, če je podlaga za težave nedelujoče simpatično oživčenje nosu. Za zdravljenje teh bolnikov lahko uporabimo delno odstranitev nosne školjke ali radiofrekvenčno mukotomijo spodnje nosne školjke. Teoretično je možno tudi vbrizganje botulin toksina v prizadeto sluznico za zmanjšanje delovanja parasimpatičnega živčevja nosne sluznice (7–9).

Kakšna je pojavnost nosnih simptomov in kongestije pri otrocih s prirojenim Hornerjevim sindromom, bo treba še raziskati. Ob izključeni povečani žrelnici in alergijah je kot merilna orodja možno uporabiti vprašalnik o kakovosti življenja v povezavi z nosnimi simptomi, meritve prehodnosti posamezne nosnice med vdihom (angl. *peak nasal inspiratory flow*, PNIF), test s prehajanjem saharina (angl. *saccharin transit time*, STT) in biopsijo (10).

Naš primer osvetli pomen uravnovežnega delovanja avtonomnega živčevja za nosno sluznico. Na neuravnoveženo delovanje avtonomnega živčevja nosne sluznice moramo pomisliti tudi pri starostnikih, ki so utrpeli možgansko kap, imajo degenerativne bolezni živčevja ali se zdravijo s sistemskimi zdravili, ki delujejo na avtonomni živčni sistem. Številna zdravila za

nižanje krvnega tlaka in psihotropna zdravila, ki delujejo na avtonomni živčni sistem, lahko povzročijo kongestijo nosne sluznice (11).

## ZAKLJUČEK

Primer osvetljuje pomen avtonomnega živčnega sistema za normalno delovanje nosne sluznice in pojav nosnih simptomov, kadar temu ni tako. Na to moramo pomisliti tudi pri starostnikih z nosnimi simptomi, pri katerih je disavtonomija posledica degenerativnih živčnih bolezni, možganske kapi ali zdravljenja s sistemskimi zdravili, ki tarčno delujejo na avtonomni živčni sistem.

Pri predšolskih otrocih predstavljajo vnetja zgornjih dihal enega najpogostejših vzrokov obiska pediatra in otorinolaringologa. Čeprav povečana žrelnica zagotovo igra vlogo v izraženosti simptomov pri vnetjih zgornjih dihal, pa se vedno bolj zdi, da ključno vlogo pri teh procesih igra tudi vnetje nosne votline. Na to nakazujejo tudi uspehi uporabe nosnih kortikosteroidov, ki umirijo vnetje v nosu, ter dejstvo, da je ob ponavljajočih se vnetjih zgornjih dihal delež neuspešnih adenoidektomij precejšen. Prikazani primer nas tako opomni, da je treba čimbolj natančno opredeliti vzrok za slabo prehodnost in vnetje zgornjih dihal pri otrocih. Prav tako nas opomni, da je treba za navidez preprosto patologijo vsakič znova napraviti natančno obravnavo bolnika in ob neuspešnem zdravljenju iskati nadaljnje rešitve.



## LITERATURA

1. Pollard ZF, Greenberg MF, Bordenca M, et al. Atypical acquired pediatric Horner syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128 (7): 937–40.
2. Smith SJ, Diehl N, Leavitt JA, et al. Incidence of pediatric Horner syndrome and the risk of neuroblastoma: A population-based study. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128 (3): 324–9.
3. Gradišnik P. Anizokorija v otroštvu. In: Dolnišek, Jernej, Marčun-Varda, Nataša, eds. *Smotrna uporaba antibiotikov; Neurooftalmologija; Preventivno zdravstveno varstvo otrok in mladostnikov: zbornik predavanj.* Maribor: Univerzitetni klinični center; 2017; 97-102.
4. Yao A, Wilson JA, Ball SL. Autonomic nervous system dysfunction and sinonasal symptoms. *Allergy Rhinol (Providence).* 2018; 9: 2152656718764233.
5. Baraniuk JN, Merck SJ. New concepts of neural regulation in human nasal mucosa. *Acta Clin Croat.* 2009; 48 (1): 65–73.
6. Rodrigues F, Freire AP, Uzeloto J, et al. Particularities and clinical applicability of saccharin transit time test. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 23 (2): 229–40.
7. Whittet HB, Fisher EW. Nasal obstruction after cervical sympathectomy: Horner's syndrome revisited. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1988; 50 (4): 246–50.
8. Shaari CM, Scherl MP. Nasal obstruction and Horner's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994; 111 (6): 838–40.
9. Mozafarinia K, Abna M, Khanjani N. Effect of botulinum neurotoxin: A injection into the submucoperichondrium of the nasal septum in reducing idiopathic non-allergic rhinitis and persistent allergic rhinitis. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2015; 27 (81): 253–9.
10. Scadding G, Hellings P, Alobid I, et al. Diagnostic tools in rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy.* 2011; 1 (1): 2.
11. Cingi C, Ozdoganoglu T, Songu M. Nasal obstruction as a drug side effect. *Ther Adv Respir Dis.* 2011; 5 (3): 175–82.
12. Liu H, Feng X, Sun Y, et al. Modified adenoid grading system for evaluating adenoid size in children: A prospective validation study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278 (6): 2147–53.
13. Bozkurt G, Dizdar SK, Korkut AY, et al. Adenoid vegetation in children with allergic rhinitis. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2015; 53 (4): 168–72.
14. van den Aardweg MT, Boonacker CW, Rovers MM, et al. Effectiveness of adenoidectomy in children with recurrent upper respiratory tract infections: Open randomised controlled trial. *BMJ.* 2011; 343: d5154.



Maja Nahtigal Skušek<sup>1</sup>

## Ohranjanje harmonije in funkcionalnosti v področju očesa in nosu z rekonstrukcijsko kirurgijo

*Preserving Harmony and Functionality in the Eye and Nose Region with Reconstructive Surgery*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nemelanomski kožni rak, brazgotina, deformacija, harmonija obraza

Nemelanomski kožni rak obraza postaja vse pogostejši. Med pomembnimi dejavniki tveganja so staranje človeštva, ponavljajoča se izpostavljenost ultravijolični svetlobi, svetla polt in jemanje tiazidnih antihipertenzivov. Kljub razvoju nekirurških metod za prekancerose in zgodnje oblike nemelanomskega kožnega raka pa je kirurgija za zdaj najbolj varna metoda, ki jo lahko uporabimo za zdravljenje nemelanomskega kožnega raka. Za zdravljenje samega raka je najpomembneje, da je odstranjen v celoti, tumor je treba izrezati z zadostnim varnostnim robom in to potrditi s patohistološko preiskavo. Umrljivost zaradi nemelanomskega kožnega raka je majhna, vendar pa lahko predstavljata sam rak in tudi kirurško zdravljenje precejšnjo prizadetost zaradi iznakaženega videza in zmanjšane funkcionalnosti. Večina teh karcinomov je majhnih in omogočajo odstranitvev z navadnim vretenastim izrezom, včasih pa je na obrazu treba uporabiti zahtevnejše kirurške tehnike. Na obrazu je nujno poznavanje lastnosti posamezne regije za dosego želenega rezultata. Čeprav nimamo merilnega orodja, kaj je sprejemljivo za oko in kaj ne, oziroma kaj je želeni rezultat, se verjetno strinjamo, da si na obrazu želimo, da je kirurško delo čim bolj nevidno. Pri načrtovanju in izvajanju rekonstrukcijskih posegov na obrazu je za doseganje harmonije pomembna majhna vidnost brazgotine, ujemanje kvalitete kože režnja ali prostega presadka z okoliško kožo in najpomembneje: ohranjanje oblike oziroma prostornine obraza ter ohranjanje simetrije obraza. Obrazna simetrija je pomembna v mirovanju in pri obrazni mimiki. Pri funkcionalnosti zgornje tretjine obraza moramo paziti predvsem na odpiranje in zapiranje vek. Če je videz brazgotine in kože možno izboljšati s kasnejšimi nekirurškimi metodami, je to težje pri doseganju simetrije in tudi prostornine. Pomembno dejstvo rekonstrukcijske kirurgije je, da je lahko večstopenjska in da je med posameznimi stopnjami odvečno tkivo lažje odvzeti kot dodajati manjkajoče tkivo. Prikazani trije primeri skušajo slediti tem vodilom in opozorijo na nekatere specifične posameznih predstavljenih obraznih regij.

<sup>1</sup> Maja Nahtigal Skušek, dr. med., Zdravstveni dom Adolfa Drolca Maribor, Vošnjakova ulica 2–4, 2000 Maribor; maja.nahtigal@gmail.com

## ABSTRACT

KEY WORDS: non-melanoma skin cancer, scar, disfigurement, facial harmony

Non-melanoma skin cancer of the face is becoming more and more frequent. The most important factor that underlies this fact is that the world's population is ageing. Hence, the amount of ultraviolet radiation that a person receives during a lifetime is also increasing. In addition to ultraviolet light, the risk factors are fair tan, weakened immune system and thiazide diuretics. Despite the development of non-surgical methods, surgery remains the mainstay of treating the disease. The most important part of curing the disease is complete tumor removal. The vast majority of non-melanoma skin cancers can be cured with simple excision, but sometimes more complex surgery is needed. Although the mortality rate in non-melanoma skin cancer is low, it may cause considerable morbidity, particularly in visible areas, such as the head and neck, with consequent unacceptable cosmetic outcomes and/or functional impairments. The characteristics of specific facial regions need to be kept in mind to achieve the desired result. Although there is no measuring tool for what is acceptable and what is not and what is the desired result, we probably agree that the result of facial reconstruction is its invisibility. To achieve facial harmony, a scar should be visible as little as possible. The skin texture and colour of the transplanted skin or local flap should match the surrounding skin. Most importantly, the shape or volume and the symmetry of the face should be distorted as little as possible. The facial symmetry should be preserved in stillness and while using facial muscles, for example, for smiling. The closing and opening of the eyes are important functional features of the upper third of the face and should be kept intact. Scar visibility can be later refined with non-surgical methods, but this is harder when restoring a deformity of the face. Reconstructive surgery of the face can be multi-phased, keeping in mind that excessive tissue is easier to remove but lacking tissue is more difficult to add. The following three cases try to follow these principles and highlight the characteristics of the presented facial regions.

## RAZPRAVA

### **Prvi primer: Enostranska paraliza čela s posledičnim omejenim vidnim poljem in asimetrijo zgornje tretjine obraza**

Pacient je bil prvotno zdravljjen zaradi invazivnega ploščatoceličnega karcinoma kože v področju desne obušesne slinavke. Karcinom je prodiral v podkožje, posledično je bilo treba žrtvovati temporalno vejo obraznega živca. Pooperativno pacient ni mogel dvigniti desne polovice čela, v mirovanju je bila desna stran čela spuščena. Pri starejših denervacija obraznih mišic ne povzroči samo izgube sposobnosti gibanja dotične mišice, ampak tudi izgubo kožne-

ga tonusa s posledično povešenostjo prizadetega dela obraza. Najbolj motečo težavo je za pacienta predstavljalo nepopolno odpiranje očesa navkljub normalno delujoči mišici *levator palpebrae superioris* (slika 1.1). Pacient je težave poskušal omiliti z nagibom glave v levo in dvigom zdrave leve polovice čela, kljub temu je vidno polje ostajalo zmanjšano (slika 1.2). Za dvig čela so bile razvite številne tehnike, izbrana pa je bila taka, kjer je verjetnost ponovitve težav najmanjša in z dvigom čela normalizira vidno polje desnega očesa ter izboljša simetrijo obraza. Operativni poseg je bil sestavljen iz t. i. enostranskega power brow lifta, ki ga je prvi opisal M. C. Hochman,



**Slika 1.1.** Paraliza desne strani čelne mišice povzroči asimetrični videz obraza in zmanjšanje vidnega polja.



**Slika 1.2.** Dvig funkcionalne strani čela ne pripomore k povečanju vidnega polja.



**Slika 1.3.** Načrt posega. Dvigu desne polovice čela je sledila zgornja blefaroplastika. Vijolična – zgornji rez narejen visoko na čelu; modra – lega šestlукenjske ploščice; rdeča – mesto suspenzijskih šivov; rumena – rez na zgornjem robu desne obrvi; zelena – mesto obojestranske zgornje blefaroplastike.



**Slika 1.4.** Četrty pooperativni dan, kljub edemu je vidna razprta desna očesna reža.

in obojestranske zgornje blefaroplastike (1). Poseg je bil izpeljan v lokalni anesteziji. Zgornji rez je bil narejen visoko na čelu (slika 1.3), višina je bila določena s kasnejšo lego šestlukujske ploščice (slika 1.3). Rezu je sledila sprostitve čela navzdol do supraorbitalnega roba v subperiostalni plasti. Na zgornjem robu desne obrvi je bil narejen rez (slika 1.3.), kar je omogočilo obračanje ravne igle. V podkožju so bili med zgornjim in spodnjim rezom speljani trije suspenzijski šivi 2-0 na ravni igli (slika 1.3), ki so bili nato suspendirani na šestlukujski ploščici, ki je bila predhodno pričvrščena z dvema vijakoma. Odstranjevanje kože na čelu ni bilo potrebno, višina obrvi in čela je bila dosežena zgolj s suspenzijo. Zaradi precejšnje dermatohalaze je sledila obojestranska zgornja blefaroplastika (slika 1.3). Pri pacientu je četrti pooperativni dan očesna reža vidno izboljššana, a kljub dvigu obrvi nad nivo leve obrvi ostaja desna očesna reža nekoliko ožja (slika 1.4). Po letu dni je stanje stabilno, pacient je zadovoljen z vidom (slika 1.5).

### Drugi primer: Ektropij in deformacija očesa kot posledica odstranitve bazalnoceličnega karcinoma s spodnje veke

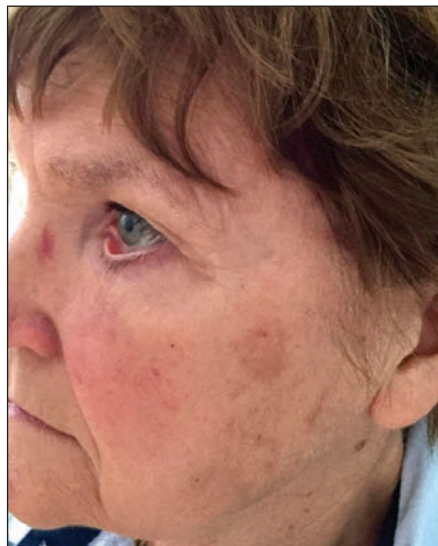
Spodnja veka je občutljiva za kirurške posege, četudi imamo občutek, da je zadosti kože v področju veke. Tak primer lahko predstavlja spodnja blefaroplastika, ki se lahko kljub majhni napetosti kože konča z okro-



Slika 2.1. Ektropij in deformacija spodnje veke.



Slika 1.5. Eno leto po posegu, stanje ostaja stabilno.



Slika 2.2. Veka ni v stiku z očesno veznico.



glo obliko oči. Glavni razlog je seveda prosti zgornji rob spodnje veke. Pri načrtovanju posega v področju spodnje veke se intuitivno ali načrtno izogibamo navpi-



**Slika 2.3.** Načrt posega. Izrez brazgotine in Z-plastika.



**Slika 2.4.** Tretji pooperativni dan.



**Slika 2.5.** Tri mesece po posegu.

čnim rezom, ki bi lahko sekali prosti rob veke s posledično vodoravno orientacijo dolge osi okvare. To povzroči poteg veke navzdol (slika 2.1) ali celo ektropij (slika 2.2). Temu se lahko izognemo s klinastim izrezom kožne poškodbe v področju veke ali z možnostjo, da osnovnemu posegu dodamo stransko kantoplastiko.

Za korekcijo ektropija in deformirane spodnje veke sta bila uporabljena izrez brazgotine in Z-plastika, ki je preusmerila navpični vlek v vodoravnega (slika 2.3). Slika 2.4 prikazuje tretji pooperativni dan, slika 2.5 pa isto pacientko nekaj mesecev po posegu. Na obeh slikah je razviden popravek ektropija in oblike očesne reže.

### **Tretji primer: odstranitev desnega nosnega krila zaradi ploščatoceličnega karcinoma in triplastna rekonstrukcija**

Nos ima značilno tridimenzionalno obliko, ki jo v največji meri določajo koža s podkožjem, nosni hrustanci in sluznica. Kadar imamo opravka z defekti celotne debeline (slika 3.1), je treba nadomestiti vse tri plasti. Takšna rekonstrukcija običajno poteka



**Slika 3.1.** Defekt celotne debeline.



**Slika 3.2.** Sluznični sloj iz vezanega septalnega režnja.



**Slika 3.3.** Hrustančni sloj iz hrustanca konhe uhlja.



**Slika 3.4.** Čelni reženj služi za pokrivanje kožne vrzeli.



**Slika 3.5.** Po štirih tednih so sloji dovolj prekrvljeni za nadaljnje oblikovanje.

v več fazah (2). V prvi fazi so rekonstruirane vse plasti, te so nato oblikovane v naslednjih fazah, ko so tkiva oblikovana tako, da je dosežen čim boljši videz nosu. Za rekonstrukcijo sluznice je bil pri pacientki uporabljen vezani septalni reženj (angl. *septal hinge flap*), ki ga prehranjuje *arteria labialis* (slika 3.2). Hrustanec konhe služi za rekonstrukcijo hrustančne plasti (slika 3.3). Hrustanec oblikujemo tako, da posnema

naravno obliko nosnih hrustancev. Za večje defekte kože nosu se najpogosteje uporabi čelni reženj (slika 3.4). V naslednjih fazah se prekine vezane režnje in odstrani odvečno tkivo, kot je to predlagal Menick (slika 3.5). Tanjšanje tkiv ne sme biti pretirano, saj se lahko po resorpciji edema in še kasnejši atrofiji tkiv izkaže, da smo odstranili preveč. Sliki 3.6 in 3.7 prikazujeta končni rezultat.





**Slika 3.6 in slika 3.7.** Končni rezultat.

---

## LITERATURA

1. Hohman MH, Silver AL, Henstrom DK, et.al. The »power« brow lift: Efficient correction of the paralyzed brow. Int Sch Res Notices. 2013.
2. Menick FJ. Nasal Reconstruction: Art and Practice. New York: Elsevier; 2008.



Luka Pušnik<sup>1</sup>, Anže Jerman<sup>2</sup>, Grega Kragelj<sup>3</sup>, Jure Urbančič<sup>4</sup>

# Invazivna aspergiloza obnosnih votlin – klinični prikaz primera

## *Invasive Aspergillosis of the Paranasal Sinuses – A Clinical Case*

### **POVZETEK**

KLJUČNE BESEDE: glivični rinosinuzitis, *aspergillus fumigatus*, maksilarni sinus, računalniška tomografija

Aspergiloza je druga najpogostejša glivična okužba, ki se pojavlja pri bolnikih z oslabilnim imunskim sistemom. Najpogosteje prizadene spodnja dihala, obnosne votline pa so po pogostosti na drugem mestu. Klinična slika aspergiloze obnosnih votlin je odvisna predvsem od imunskega statusa bolnika, kaže pa se lahko kot neinvazivna oblika npr. sinusni micetom ali alergijski glivični rinosinuzitis, pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo pa kot invazivna aspergiloza obnosnih votlin. Slednja ima lahko fulminanten potek z obsežnim uničenjem lateralne nosne stene in obnosnih votlin ali pa poteka kot kronična bolezen s postopno infiltracijo perifernih živcev. V prispevku je predstavljen klinični primer starejšega bolnika s številnimi pridruženimi kroničnimi boleznimi, pri katerem smo s CT-preiskavo prikazali novotvorbo v maksilarnem sinusu ter pterigopalatini kotanji. Dodatno smo opravili endoskopijo nosu in odvzeli biopsijske vzorce, s katerimi smo dokazali invazivno aspergilozo obnosnih votlin. Bolnika smo zdravili z operativnim posegom in protiglivično terapijo, kar velja za zlati standard zdravljenja invazivne aspergiloze.

### **ABSTRACT**

KEY WORDS: fungal rhinosinusitis, *aspergillus fumigatus*, maxillary sinus, computed tomography

Aspergillosis is the second most common fungal infection that occurs in immunocompromised patients. The lower respiratory tract is most commonly affected, and the paranasal sinuses are the second most frequent location. The clinical picture of aspergillosis of the paranasal sinuses depends mainly on the patients' immune status. It can be manifested as a non-invasive form, e.g. sinus mycetoma or allergic fungal rhinosinusitis, and in immunocompromised patients, as invasive aspergillosis of the paranasal sinuses. The latest can have a fulminant course with extensive destruction of the lateral nasal wall and paranasal sinuses, or a chronic form with slow infiltration of the peripheral nerves.

<sup>1</sup> Luka Pušnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Anže Jerman, dr. med., Otorinolaringološka ambulanta, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice; anze.jerman@gmail.com

<sup>3</sup> Asist. dr. Grega Kragelj, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Asist. dr. Jure Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

This article presents a clinical case of an elderly patient with several chronic diseases in whom a CT scan showed a neoplasm in the maxillary sinus and pterygopalatine fossa. Nasal endoscopy was performed for further diagnostics and biopsy samples confirmed invasive aspergillosis of the paranasal sinuses. The patient was treated with surgery and antifungal therapy, which is considered to be the gold standard for the treatment of invasive aspergillosis.

## UVOD

*Aspergillus* spp. so rod povsod razširjenih plesni iz debla *Ascomycota*, ki povzročajo skupino bolezni, imenovanih aspergiloza. Po pogostosti so druga najpogostejša glivična okužba (takoj za *Candida* spp.), ki se pojavlja pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi in pljučnimi boleznimi. Primarna pot okužbe je običajno skozi dihala (1). *Aspergillus* spp. ob vdihovanju konidijev najpogosteje prizadene pljuča, nekoliko redkeje obnosne votline, ob hudi imunski pomanjkljivosti pa se lahko razširi tudi na kostno tkivo, osrednje živčevje ali oddaljena mesta npr. jetra in vranico. Pri ljudeh najpogosteje izoliramo *Aspergillus fumigatus*, v obnosnih votlinah pa najpogosteje dokažemo *Aspergillus flavus*. Okužbo z *Aspergillus* spp. lahko glede na potek bolezni delimo v neinvazivno ter invazivno. V prvo skupino uvrščamo sinusni micetom, alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo in alergijski glivični rinosinuzitis; v drugo skupino invazivnih okužb pa sodijo invazivna pljučna ter traheobronhialna aspergiloza, invazivna aspergiloza obnosnih votlin, invazivna aspergiloza osrednjega živčevja in aspergilni hrbtenični osteomielitis (2–4).

## ASPERGILOZA OBNOJNIH VOTLIN

Obnosne votline so po pogostosti takoj za pljuči ena izmed najpogostejših lokacij aspergiloze. Okužba je lahko primarna, kadar se glive preko zraka prenesejo do obnosnih votlin, občasno pa je posledica razsejane pljučne oblike bolezni. Klinična prizadetost je odvisna pretežno od imunskega statusa

bolnika in poteka huje pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom. Zaradi visoke smrtnosti aspergiloze obnosnih votlin je potrebno zgodnje prepoznavanje invazivne kot tudi neinvazivne oblike, saj lahko neinvazivna oblika ob oslavitvi imunskega sistema napreduje v invazivno. Aspergiloza obnosnih votlin se lahko kaže kot tri različne oblike bolezni, ki so predstavljene v nadaljevanju prispevka (1, 5).

## SINUSNI MICETOM

Micetom sodi med neinvazivne okužbe obnosnih votlin in se pojavlja tudi pri imunsko kompetentnih osebah. Pojavlja se enostransko, in sicer najpogosteje v maksilarnem sinusu, ki mu po pogostosti sledi sfenoidni sinus. Klinično je bolnik občasno povsem asimptomatski, lahko pa ima dolgotrajne simptome, ki se kažejo z zamašenostjo ene nosnice ali enostranskim gnojnim izcedkom. Pridruženi so lahko še subjektivno zaznavanje smradu (kakozmija), obrazna bolečina, epistakse, redkeje pa tudi izbočenost zrkla (proptoza). Ob razvoju imunske pomanjkljivosti lahko okužba postane invazivna in tudi ogrozi življenje bolnika, zato je kirurška odstranitev micetoma zlati standard zdravljenja (6).

## ALERGIJSKI GLIVIČNI RINOSINUZITIS

Alergijski glivični rinosinuzitis je neinvazivna oblika kroničnega rinosinuzitisa z značilnimi kliničnimi, radiografskimi in histopatološkimi najdbami. Pogostejši je pri ljudeh v okolju s toplim in vlažnim podnebjem ter nižjim socio-ekonomskim sta-

tusom. Klinično bolezen običajno poteka kot kronični rinosinuzitis z nosno polipozo. Zanj je značilen z imunoglobulini razreda E posredovan imunski odgovor na antigene gliv (7). Leta 1994 sta Bent in Kuhn opisala glavna in pomožna merila, ki opredeljujejo alergijski glivični rinosinuzitis, ter so v veljavi še danes (8). Za postavitve diagnoze mora bolnik izpolnjevati štiri glavna merila:

- s kožnimi testi ali serološko dokazana preobčutljivostna reakcija po tipu I,
- prisotnost nosne polipoze,
- značilne najdbe na CT in
- prisotnost eozinofilnega agregata, imenovanega alergijski mucin.

K diagnozi vodijo tudi pomožna merila, ki pa niso ključna za postavitve diagnoze. Mednje sodijo prisotnost astme, serumska eozinofilija, pretežna enostranska prizadetost, prisotnost kostnih erozij in Charcot-Leydenovi kristali v biopsijskem vzorcu. Zdravljenje bolezni je zahtevno in vključuje kirurško odstranitev polipov ter nadzorovanje alergijske reakcije s kortikosteroidi (3, 9, 10).

## INVAZIVNA ASPERGILOZA OBNSOJNIH VOTLIN

Za invazivno obliko aspergiloze obnosnih votlin je značilno prodiranje hif gliv v sluznico obnosnih votlin, kosti, orbitalno tkivo in tudi vzdolž večjih žil, kar lahko vodi do tromboze kavernoznega sinusa ali okužbe osrednjega živčevja (11). Klinične in radiološke ugotovitve so lahko zavajajoče, saj so lezije lokalno destruktivne in posnemajo neoplazmo. Običajno se bolezen pojavi pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo, predvsem zaradi malignih bolezni, stanja po presaditvi organov, sladkorne bolezni, hematološke bolezni ali napredovalega sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti (12). Bolezen lahko poteka fulminanto ali kronično. Za fulminanten potek je značilen nenaden začetek in napredovanje bolezni,

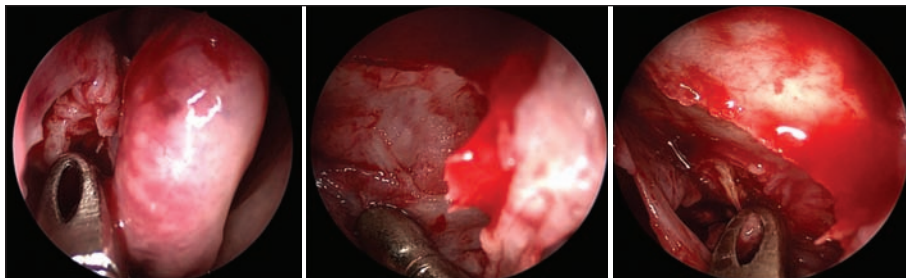
običajno znotraj enega tedna, ter se kaže z obsežnim uničenjem lateralne nosne stene in obnosnih votlin. Okužba se pogosto razširi tudi v sprednjo možgansko kotanjo; dodatno pa po krvnem obtoku do pljučnega tkiva, vranice in jeter (13). Druga oblika bolezni, tj. kronična invazivna oblika, pa se najpogosteje kaže kot nevropatija možganskih živcev, dodatno pa s pojavom obrazne bolečine zaradi infiltracije struktur. Obe obliki bolezni se pogosto končata s smrtjo bolnika (11, 14).

## PRIKAZ PRIMERA

77-letni bolnik s številnimi pridruženimi boleznimi (virusni hepatitis, jetrna ciroza z gastroezofagealnimi varicami, kronična ledvična bolezen in arterijska hipertenzija) je bil obravnavan pri nevrologu zaradi glavobola in poslabšanja vida na desno oko. Ob kliničnem pregledu je bila prisotna pareza III., IV. in VI. možganskega živca ter ptoza desne veke. Opravili so CT, ki je prikazal tumorsko maso v predelu zadnje stene in stropa desnega maksilarnega sinusa. Novotvorba se je dodatno širila lateralno preko pterigopalatine kotanje do infratemporalne kotanje, navzgor do konusa orbite in navzad do stranske stene zagozdnice (slika 1). Bolnik je bil premeščen na



**Slika 1.** CT invazivne aspergiloze. Slika prikazuje spremembo v desni pterigopalatini kotanji, ki se širi lateralno do infratemporalne kotanje, navzgor v orbito in navzad proti lateralni steni sfenoidalnega sinusa.

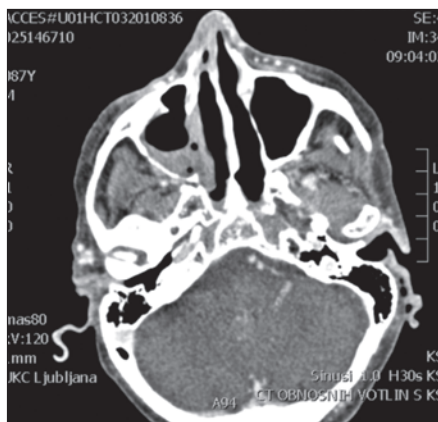


**Slika 2.** Endoskopija nosu. Leva slika prikazuje spremenjeno sluznico v predelu desnega uncinatnega procesusa, sredinska slika prikazuje kostno dehiscenco posteriorne stene desnega maksilarnega sinusa, desna slika pa prikazuje zdrizasto neožiljeno vsebino pterigopalatine kotanje.

otorinolaringološko kliniko, kjer smo diferencialno diagnostično razmišljali o tumorju ali okužbi. Z namenom nadaljnje diagnostike smo pri bolniku opravili endoskopijo nosu, ki je prikazala zadebeljeno sluznico v predelu srednjega nosnega hodnika in zadnje stene maksilarnega sinusa (slika 2). V stropu maksilarnega sinusa in njegovi zadnji steni smo med endoskopijo prikazali kostni defekt, pterigopalatina kotanja pa je bila polna rumsne zdrizaste vsebine. Za natančnejšo opredelitev bolezni smo odvzeli biopsijske vzorce vsebine pterigopalatine kotanje in jih poslali na mikrobiološko ter histopatološko analizo.

Histopatološka analiza tkiva je izključila možnost tumorja in dokazala, da gre za destruktivno fibroproduktivno granulomatozno glivično vnetje, medtem ko je bila rast gliv na mikotičnih gojiščih odsotna. Bolniku smo takoj uvedli intravensko terapijo z amfotericinom B in se odločili za obsežnejši operativni poseg v splošni anesteziji. S ponovnim posegom smo odstranili prizadeto tkivo in vzorce ponovno poslali na histopatološko ter mikrobiološko analizo. Rast na mikotičnih gojiščih je bila ponovno odsotna, histopatološki vzorec pa je ponovno potrdil invazivno glivično okužbo. Pred odpustom bolnika smo s pomočjo verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) uspeli dokazati *Aspergillus fumigatus*, zato smo po posvetu

z infektologom terapijo zamenjali za vorikonazol. Dodatno smo opravili tudi kontrolni CT obnosnih votlin (slika 3). Na kontrolnih pregledih, ki so sledili prva dva meseca po odpustu, je bilo splošno stanje bolnika dobro, endoskopski kontrolni pregled pa je pokazal široko odprt sfenoidalni sinus brez zadebeljene sluznice. Tri mesece po posegu smo pri bolniku na ponovnem endoskopskem pregledu opazili majhne bele mase na zadnji steni maksilarnega sinusa. Bolnik je zaradi neznanega razloga umrl pred ponovnim predvidenim terminom endoskopske biopsije.



**Slika 3.** CT obnosnih votlin po operativnem posegu. Slika prikazuje stanje po operativnem posegu v področju obnosnih votlin desno in na spodnjem delu apeksa desne orbite, kjer ni novih patoloških sprememb.

## RAZPRAVA

Pojavnost invazivne aspergiloze se v zadnjih letih povečuje predvsem zaradi naraščanja števila bolnikov z imunskimi pomanjkljivostmi (12). Invazivno aspergilozo pa lahko opazimo tudi pri imunsko kompetentnih bolnikih ali bolnikih z blago oslABLJENIM imunskim sistemom, kot na primer pri našem bolniku, ki je imel številne pridružene bolezni – arterijsko hipertenzijo, jetrno cirozo in kronično ledvično bolezen. Glede na kliničen potek bolezni lahko invazivna aspergiloza poteka počasi progresivno ali kot agresivna fulminantna oblika. Bolezen je pri našem bolniku potekala kot kronično progresivna oblika z infiltracijo živčnih struktur, kar je povzročilo simptome, ki so pogosto opisani v objavljeni literaturi – infiltracija perifernih živcev s parazami živcev, poslabšanje vida ter glavobol (13, 15, 16). Sprva se bolezen lahko kaže tudi z blagimi simptomi sinuzitisa, sčasoma pa povzroči uničenje tkiva v sinusih. Diferencialno diagnostično lahko podobno klinično ali radiološko sliko povzročajo številne tvorbe npr. nosni polipi, maligni tumorji, bakterijski sinuzitis, tujki in rinitis, zato je za končno diagnozo treba vključiti mikrobiološko diagnostiko in histopatološki pregled tkiva (1, 11, 17).

Kirurški poseg hkrati z uporabo sistemske protiglivične terapije velja za zlati standard zdravljenja invazivne kot tudi neinvazivne oblike aspergiloze. S kirurškim posegom poskušamo odstraniti žarišča okužbe in nekrotično tkivo, hkrati pa omogočimo boljše prodiranje protiglivičnih učinkovin. Sistemska terapija vključuje različne antimikotične učinkovine – amfotericin B, vorikonazol in posakonazol, izbira zdravila pa je prilagojena posamezniku in povzročitelju (13). Redni pooperativni pregledi in nadzor zdravstvenega stanja pomembno prispevajo k okrevanju bolnika in pomagajo pri odkrivanju ponovitve bolezni, do katere je najverjetneje prišlo tudi pri našem bolniku (18).

## ZAKLJUČEK

Invazivna aspergiloza je redka oportunistična okužba, ki se lahko klinično kaže kot hitra fulminantna oblika, ki povzroča obsežno destrukcijo tkiva v kratkem času, ali kot kronična indolentna oblika z manj izraznimi simptomi. Za doseganje uspešnega zdravljenja bolezni je potrebna zgodnja prepoznavna, kirurška odstranitev mrtvine in glivične okužbe ter zdravljenje s protiglivičnimi učinkovinami, včasih tudi dolgotrajno ali dosmrtno.

**LITERATURA**

1. Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2021; 35 (2): 415–34.
2. Perčič S, Ihan A. Invazivna aspergiloza pri nekonvencionalnih bolnikih. *Med Razgl.* 2013; 52 (1): 61–9.
3. Kuhn FA, Swain R. Allergic fungal sinusitis: Diagnosis and treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 11 (1): 1–5.
4. Latgé J-P, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 33 (1): 140–18.
5. Jenks J, Hoenigl M. Treatment of aspergillosis. *J Fungi.* 2018; 4 (3): 98.
6. Ferguson BJ. Fungus balls of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000; 33 (2): 389–98.
7. Gupta AK, Shah N, Kameswaran M, et al. Allergic fungal rhinosinusitis. *Clin Rhinol.* 2012; 5 (2): 72–86.
8. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Neck Surg.* 1994; 111 (5): 580–8.
9. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope.* 1998; 108 (10): 1485–96.
10. Laury AM, Wise SK. Allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013; 27 (3): 26–7.
11. Knipping S, Holzhausen HJ, Koesling S, Bloching M. Invasive aspergillosis of the paranasal sinuses and the skull base. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2007; 264 (10): 1163–9.
12. Alrajhi AA, Enani M, Mahasin Z, Al-Omran K. Chronic invasive aspergillosis of the paranasal sinuses in immunocompetent hosts from Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65 (1): 83–6.
13. Masaki M. Aspergillosis of the paranasal sinus. *Jibi Inkoka Tembo.* 1982; 25 (2): 138–43.
14. Kędziora K, Słomiński JM, Gil K, et al. Invasive aspergillosis of the paranasal sinuses, lung and brain. *Pneumonol Alergol Pol.* 2008; 76 (5): 400–6.
15. Tamgadge AP, Mengi R, Tamgadge S, Bhalerao SS. Chronic invasive aspergillosis of paranasal sinuses: A case report with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012; 16 (3): 460–4.
16. Vinay K, Khullar G, Yadav S, et al. Granulomatous invasive aspergillosis of paranasal sinuses masquerading as actinomycosis and review of published literature. *Mycopathologia.* 2014; 177 (3–4): 179–85.
17. Saleh HA, Bridger MWM. Invasive aspergillosis of the paranasal sinuses: A medical emergency. *J Laryngol Otol.* 1997; 111 (12): 1168–70.
18. Nakamaru Y, Fukuda S, Maguchi S, et al. A case of invasive aspergillosis of the paranasal sinuses with a feature of allergic aspergillus sinusitis. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2002; 126 (2): 204–5.



Domen Vozel<sup>1</sup>, Jure Urbančič<sup>2</sup>, Nejc Steiner<sup>3</sup>, Saba Battelino<sup>4</sup>

# Uporabnost plazme, bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli, pri rekonstrukciji lobanjske baze: prikaz primera s pregledom literature

## *Applicability of Platelet- and Extracellular Vesicle-rich Plasma in Skull-base Reconstruction: a Case Report with Literature Review*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: neoplazme lobanjske baze, lobanjska baza, plazma, bogata s trombociti, vodena regeneracija tkiv, neoplazme hipofize, likvoreja, eksosomi.

Plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet and extracellular vesicle-rich plasma*, PVRP) je izdelek iz krvi s koncentracijo trombocitov in koncentracijo zunajceličnih veziklov (ZV), ki sta višji od njunih ravni v krvi. Dosedaj je PVRP v otorinolaringologiji veljala za dopolnilno ali alternativno terapevtsko sredstvo za zdravljenje različnih motenj celjenja. Ključno regenerativno vlogo PVRP posredujejo ZV, saj so bistveni posredniki medcelične in znotrajcelične komunikacije. Druga terapevtska sredstva, podobna PVRP, katerih glavna lastnost je predvsem visoka koncentracija trombocitov (npr. plazma, bogata s trombociti), so do sedaj uporabljali v različnih vejah medicine, od koder izvirajo tudi že raziskane možnosti uporabe PVRP. Kljub temu učinkovitosti omenjenih pripravkov ne moremo enačiti z učinkovitostjo PVRP. V kirurgiji lobanjske baze primanjkuje avtolognih nekomercialnih pripravkov za zaporo likvorske fistule. Dejstvo, da s PVRP v obliki gela (angl. *platelet and extracellular vesicle-rich gel*, PVRG) lahko zagotovimo vodotesno tesnjenje in spodbujamo osteogenezo, pomeni, da PVRG lahko s pridom uporabljamo pri rekonstrukcijah lobanjske baze. V prispevku predstavljamo pregled literature in opisujemo postopek priprave na kliničnem primeru zapore likvorske fistule po endoskopski transsfenoidalni resekciji makroadenoma hipofize.

<sup>1</sup> Asist. dr. Domen Vozel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Zaloška cesta 2, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; domen.vozel@kclj.si

<sup>2</sup> Asist. Jure Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Nejc Steiner, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Zaloška cesta 2, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## ABSTRACT

KEY WORDS: skull base neoplasms, skull base, platelet-rich Plasma, guided tissue regeneration, pituitary neoplasms, cerebrospinal fluid leak, exosomes.

Platelet- and extracellular vesicle-rich plasma (PVRP) is a blood product with concentrations of platelets and extracellular vesicles (EVs) above blood levels. To date, PVRP has been used in otorhinolaryngology as an adjunct or alternative therapeutic agent for the treatment of various diseases. The key regenerative role of PVRP is mediated by EVs, as they are essential mediators of inter- and intracellular communication. So far, other therapeutic agents similar to PVRP and whose main feature is a high concentration of platelets (e.g., platelet-rich plasma), have been used in various branches of medicine, and they also lead to the possibilities of using PVRP, which we have already studied. Nevertheless, the efficacy of these preparations cannot be equated with the efficacy of PVRP. Skull-base surgery lacks autologous non-commercial preparations for cerebrospinal fluid (CSF) leak closure. Because PVRP in gel form (platelet- and extracellular vesicle-rich gel, PVRG) can provide waterproof sealing and stimulate osteogenesis, we present the possibilities of using PVRG in skull-base reconstruction surgeries by reviewing the literature and describing the preparation procedure in a case report of CSF leak closure after endoscopic transsphenoidal pituitary macroadenoma resection.

## PLAZMA, BOGATA S TROMBOCITI IN ZUNAJCELIČNIMI VEZIKLI

V literaturi za krvne pripravke, bogate s trombociti in z regenerativnim delovanjem, uporabljamo različne izraze, npr. plazma bogata s trombociti (angl. *platelet-rich plasma*, PRP); fibrinski matriks, bogat s trombociti; fibrin, bogat s trombociti (angl. *platelet-rich fibrin*, PRF); rastni faktorji, bogati s trombociti; koncentrat trombocitov; trombocitni gel (1). Terminološke nedoslednosti so posledica različnih metod opazovanja, protokolov priprave, komercialnih namenov in industrijskih motivov (2). Pripravke, bogate s trombociti, uporabljamo v otorinolaringologiji, natančneje kirurgiji glave in vratu, ter v ortopediji, travmatologiji, kirurgiji ran, maksilofacialni kirurgiji in zobozdravstvu (3).

## Zunajcelični vezikli

Vse večje zanimanje za raziskave nanotehnologije (tj. diagnosticiranja in zdravljenja s sredstvi razreda velikosti nanometra) je pripeljalo do odkritja pomembnih struktur,

ki jih imenujemo zunajcelični vezikli (ZV). ZV so zaradi svoje membranske strukture in molekularnega podpisa pomembni posredniki medcelične komunikacije, zato jih s pridom uporabljamo v regenerativni medicini in otorinolaringologiji. Mednarodno združenje za zunajcelične vezikle opredeljuje ZV kot delce, ki se naravno sproščajo iz celic in so omejeni z maščobnim dvoslojem. Ker ne vsebujejo funkcionalnega jedra, se ne morejo razmnoževati. V splošnem jih razvrstimo glede na fizično in biokemijsko sestavo ter glede na opis stanja ali celic, iz katerih nastanejo (4). Poleg tega ZV na splošno delimo na eksosome in mikrovezikle (5). Obe skupini so pred kratkim prepoznali kot sredstva za napredno regenerativno zdravljenje, zlasti ZV, ki izvirajo iz trombocitov (t. i. trombocitni ZV), zaradi indukcije celične diferenciacije in izboljšanja kostno-mišične ali nevrnske regeneracije (6). Dosedaj so v raziskavah na živalih *in vitro* in *in vivo* iz PRP izolirane trombocitne ZV uporabljali za zdravljenje ishemijske miokarda, atero-

skleroze, okvare krvnih žil, hemoragičnega šoka, ishemije možganov, kroničnih in diabetičnih kožnih ran, osteonekroze glavice stegenice, osteoartritisa in akutne okvare pljuč (7).

### **Razvoj postopkov priprave plazme, bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli**

Nedavno smo v avtolognem tekočem pripravku iz krvi, bogatemu s trombociti (8, 9), zaznali in izmerili pomembne koncentracije ZV. Zato smo ga poimenovali plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich plasma*, PVRP). PVRP je pripravek, pridobljen iz krvi, in ima koncentracijo trombocitov in koncentracijo ZV, ki sta višji od koncentracij v krvi. Zato je PVRP pravzaprav »nadgradnja« drugih krvnih pripravkov na področju avtolognega regenerativnega zdravljenja (3). Kasneje se je avtologna PVRP, pripravljena po protokolu dvostopenjskega centrifugiranja, izkazala za učinkovito pri zdravljenju kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti (8). Žal smo z dolgotrajnim protokolom priprave, ki v povprečju traja kar 80 minut, iz odvzete krvi lahko pripravili le približno 10% PVRP (8). Vemo tudi, da na sestavo PVRP vplivajo obdelava vzorcev krvi in značilnosti bolnikove krvi (3, 10).

Zaradi potrebe po razvoju čvrstega pripravka smo iz PVRP pripravili gel in ga poimenovali gel, bogat s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich gel*, PVRG) (11).

Za premagovanje izzivov variabilnosti v sestavi v PVRP in PVRG med bolniki in pri posameznem bolniku smo razvili matematični model o vplivu postopkov priprave PVRP in PVRG, ki upoštevajo biofizikalne lastnosti krvi in njenih komponent (tj. hitrost sedimentacije eritrocitov) (9). V validacijski klinični raziskavi smo razvili protokol priprave PVRP in PVRG za zdravljenje osteoradionekroze lateralne lobanjske baze,

kronične perforacije bobniča in likvorske fistule (12).

### **Možnosti uporabe plazme, bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli**

Doslej so pripravke, bogate s trombociti (npr. PRP in PRF), uporabljali v različnih vejah medicine (tabela 1). Pri navedenih boleznih in stanjih je v prihodnosti možna tudi uporaba PVRP.

Po našem vedenju o uporabi PVRP v otorinolaringologiji trenutno obstajajo le posamične objave in redke metaanalize (18), kar je verjetno posledica pomanjkanja dobro načrtovanih randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav (19).

Pregled uporabe pripravkov, bogatih s trombociti (npr. PRP in PRF) v otorinolaringologiji je prikazan na sliki 1.

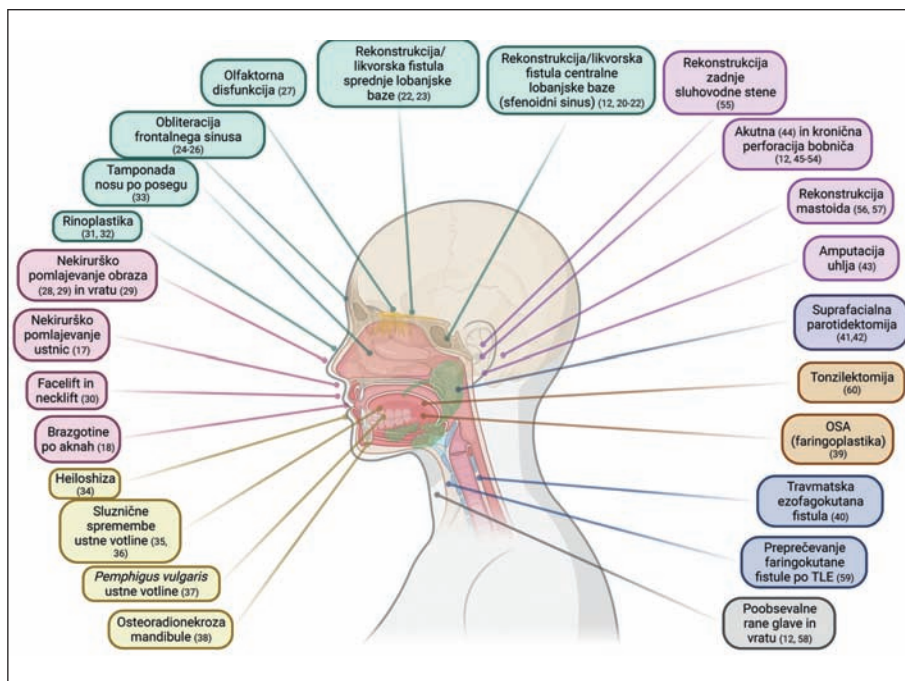
### **KIRURGIJA LOBANJSKE BAZE IN LIKVORSKA FISTULA**

Glavna značilnost kirurgije lobanjske baze je natančna disekcija baze lobanje, ki je tesno povezana z življenjsko pomembnimi živčnimi in žilnimi strukturami ter posebnimi čutili (tj. vidom, sluhom, ravnotežjem, vonjem in okusom). Kirurgija sprednje lobanjske baze običajno označuje transnazalno endoskopsko in/ali klasično transfacialno kirurgijo. Kirurgija stranske lobanjske baze v večini pomeni lateralni pristop k bazi lobanje, ki je običajno otokirurški. S temi pristopi lahko seciramo sprednjo, srednjo in zadnjo lobanjsko kotanjo. Zaradi znotrajlobanjske (intrakranialne) resekcije pri tovrstni kirurgiji običajno sodeluje nevrokirurg.

Kirurgija anteriorne in lateralne lobanjske baze ima pomembno vlogo pri zdravljenju številnih pridobljenih ali prirojjenih motenj, ki vključujejo kosti lobanjske baze (tj. frontalno, etmoidno, sfenoidno, temporalno in okcipitalno kost). To so na primer resekcija novotvorb (npr. meningiom, estezionevroblastom, rak srednjega ušesa) ali

**Tabela 1.** Področja uporabe pripravkov, bogatih s trombociti\*\*, in možnosti uporabe PVRP. Nekatera področja medicine si delijo indikacije, bolezní ali kirurške posege, pri katerih uporabljamo PVRP. PRP – plazma, bogata s trombociti (angl. *platelet-rich plasma*), PRF – fibrin, bogat s trombociti (angl. *platelet-rich fibrin*), \* – sistematični pregled/metaanaliza, \*\* – PRP in PRF, PVRP – plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich plasma*). Nekatera področja medicine si delijo indikacije, bolezní ali kirurške posege, pri katerih uporabljamo PVRP (3, 13–17).

Področje medicine	Indikacija, bolezen ali kirurški poseg	
ortopedija in travmatologija	*plantarni fasciitis	Ahilova tendinopatija
	*epikondilitis kololca	patelarna tendinopatija
	*osteoartritis kolena	zlom kosti
	osteoartritis kolka	pretrganje sprednje križne vezi
plastična, rekonstrukcijska in estetska kirurgija ter kirurgija roke	redukcijska mamoplastika	síndrom karpalnega kanala
	abdominoplastika	pomlajevanje obraza in vratu
kirurgija ran	rekonstrukcija dojke z lipofilingom	opekline
	*diabetične razjede	razjede zaradi pritiska
	venske razjede nog	poškodbene rane
maksilofacialna in oralna kirurgija	arterijske razjede	kronične rane
	*parodontalne vrzeli	kirurgija zobnih implantatov
	*parodontalna bolezen	dvig maksilarnega sinusa
	*osteoartritis čeljustnega sklepa	bisfosfonatna osteonekroza mandibule
	kirurgija odontogenih cist mandibule	ortognatska kirurgija
ginekologija in urologija	kirurgija zlomov mandibule	ekstrakcija zob
	carski rez	urinska inkontinenca
	ektopija materničnega vratu	neplodnost
	distrofija vulve	vaginalne okužbe
	vulvektomija zaradi raka	vaginalno staranje
	vezikularne, perianalne in rektovaginalne fistule	Peyroniejeva bolezen
Oftalmologija	erektilna disfunkcija	
	hiposekretorno suho oko	Sjögrenov sindrom
Dermatologija	suho oko po laserski refrakcijski kirurgiji	razjede roženice
	<i>lichen planus</i>	
kardiorakalna kirurgija	alopecija	
	hilotoraks po ezofagektomiji	
	sternotomijske rane	
abdominalna kirurgija	mediastinitis po operaciji srca	
	hiatalna hernija	
Nevrokirurgija	bariatrična kirurgija želodca	
	glavobol po punkciji dure	
	kirurgija ledvene hrbtenice	
	likvoreja po operaciji lobanje in hrbtenice	



**Slika 1.** Prikaz doseganje uporabe pripravkov, bogatih s trombociti (npr. PRP in PRF), in možnosti njihove uporabe pri prikazanih indikacijah oziroma posegih. Shema obenem prikazuje možnosti uporabe PVRP in PVRG v prihodnosti. PRP – plazma, bogata s trombociti (angl. *platelet-rich plasma*), PRF – fibrin, bogat s trombociti (angl. *platelet-rich fibrin*), OSA – obstruktivna nočna apneja (angl. *obstructive sleep apnea*), TLE – totalna laringektomija. PVRP – plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich plasma*), PVRG – gel, bogat s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich gel*).

vnetega tkiva (npr. invazivna glivična bolezen, holesteatom), dekompresija lobanjskih živcev (npr. travmatska kompresija obraznega ali optičnega živca) in zaprtje likvorske fistule.

Likovrska fistula nastane, ko se zaradi raztrganine dure in arahnoidne ustvari komunikacija med arahnoidnim prostorom, ki vsebuje likvor, in zunanostjo (npr. nosna votlina). Raztrganina je posledica poškodbe ali posega v področju lobanjske baze (npr. namerno med resekcijo baze lobanje ali nenamerno ob funkcionalni endoskopski kirurgiji obnosnih votlin). Če vzroka likvoreje ne ugotovimo, govorimo o spontani likvorski fistuli, ki je običajno povezana z idiopatsko znotrajlobanjsko hipertenzijo. Znak likvorske fistule je rinolikvoreja ali oto-

likvoreja, bolniki pa tožijo tudi za glavobolom, slabšim vidom in sluhom, motnjami ravnotežja, vrtoglavico in omotičnostjo ter so nagnjeni k razvoju meningitisa (9).

V skladu z mednarodnim dogovorom (61) je bistveno, da likvorsko fistulo čim prej zapremo. Zapiranje fistule je potrebno že pri primarni operaciji, kasneje pri revizijski operaciji ali pri zdravljenju spontanega likvorske fistule. Potrebno je večplastno zaprtje, a soglasja o najprimernejšem materialu ni (61). Glavni cilj zapiranja je zagotoviti trajno vodotesno zaprtje, ki ga lahko zagotovimo z različnimi avtolognimi materiali (npr. *fascia lata*, trebušna maščoba, sluznični reženj, perikranialni reženj) ali s heterolognimi materiali (npr. TachoSil®, Vivostat®, Surgicel®).

## Uporaba PVRP in PVRG v kirurgiji sprednje lobanjske baze

Glede na objave, ki so trenutno na voljo, kliničnih raziskav o uporabi pripravkov, bogatih s trombociti na področju kirurgije lobanjske baze, vključno z rekonstrukcijo lobanjske baze oziroma zaprtjem likvorske fistule, ni dovolj (slika 1) (tabela 2).

Vlogo pripravkov, bogatih s trombociti, so natančneje raziskali v raziskavah *in vitro* in v raziskavah na živalih. Vasilikos in sod. (2020) je raziskoval hermetični učinek trombocitnega gela. *In vitro* so ustvarili duralne raztrganine in jih rekonstruirali z gelom in šivom ali samo s šivom. Dura, rekonstruirana z gelom in šivom, je zadržala višji vodni tlak kot dura, rekonstruirana samo s šivom (62). Poleg hermetičnih lastnosti pripravkov, bogatih s trombociti, so v prospektivni randomizirani kontrolirani raziskavi Kim in sod. (2014) ugotovili, da so na živalskem modelu (zajcu) omenjeni pripravki omogočili povečano osteogenezo lobanjskih kosti (63).

Ker v raziskavah *in vitro* in raziskavah na živalih poročajo o obetavnih rezultatih, so pripravek, bogat s trombociti, uporabili pri transnazalni endoskopski rekonstrukciji defektov lobanjske baze. Po nam znanih podatkih so o največji velikosti vzorca poročali Soldatova in sod. (2017), in sicer o dajanju fibrina, bogatega z levkociti in s trombociti (angl. *leukocyte- and platelet-rich fibrin*, L-PRF) pri 47 bolnikih z resekcijo selarne, paraselarne ter supraselarne benigne in maligne (tj. metastatske in nemetastatske) bolezni, ki je zahtevala transsfenoidni, transplanarni, transklivalni, transkribriformni, transetmoidni ali transpterigoidni pristop. L-PRF so pripravili brez antikoagulantna, zato med centrifugiranjem nastane gel oz. beli krvni strdek (23). To je razlog, da Amaral in sod. (2016) menijo, da pripravek ni PVRP ali PVRG (24). L-PRF so v raziskavi podložili (angl. *inlay*) in ga položili preko (angl. *overlay*) mukoperistealnega presadka ali režnja (npr.

Haddadovega režnja). Čeprav je incidenca (pojavnost) pooperativne likvorske fistule nizka, tvorba krast in brazgotin pa zadovoljiva, bo potrebnih več raziskav. Glavne omejitve raziskave so namreč retrospektivnost, odsotnost kontrolne skupine in heterogenost skupine (20).

L-PRF so v raziskavah uporabili tudi Khafagy in sod. (2018), in sicer pri transnazalni endoskopski zapori spontane likvorske fistule, ter uporabili L-PRF na *inlay* in *overlay* način kot dodatek avtolognim presadkom in režnjem. Med kontrolno in intervencijsko skupino niso ugotovili statistično značilnih razlik med tlaki likvorja (tj. kazalnik znotrajlobanjskega tlaka), velikosti vrzeli lobanjske baze in ponovitvi likvrije, kar kaže na ugodne učinke L-PRF pri rekonstrukciji lobanjske baze. Glavna pomanjkljivost raziskave je relativno kratek čas pooperativnega spremljanja (tj.  $6,8 \pm 10,3$  meseca) (23).

V pilotni raziskavi so Fredes in sod. (2017) poročali o neoosteogenezi lobanjske baze, rekonstruirani s kombinacijo L-PRF in avtolognih režnjev ali presadkov. Pri štirih od petih bolnikov so s CT na mestu rekonstrukcije ugotavljali radiološke znake tvorbe nove kostnine (21).

Rasmussen in sod. (2018) so L-PRF uporabil za rekonstrukcijo defektov po transsfenoidnem endoskopskem pristopu na področje turškega sedla (*sella turcica*). Čeprav so L-PRF uporabili izključno na način *overlay*, so po kirurškem posegu opazili zmanjšano nastajanje krast, medtem ko likvorske fistule niso zaznali. Glavna pomanjkljivost raziskave je majhen vzorec (samo 12) preučevanih bolnikov (27).

## Uporaba PVRP in PVRG v kirurgiji stranske lobanjske baze

Čeprav so pripravke, bogate s trombociti, že doslej uporabljali v kirurgiji sprednje lobanjske baze, raziskav o njihovi uporabi v kirurgiji lateralne lobanjske baze po našem vedenju ni.

**Tabela 2.** Pregled kliničnih raziskav o uporabi pripravkov, bogatih s trombociti pri rekonstrukciji lobanjske baze. L-PRF – fibrin, bogat z levkociti in s trombociti (angl. *leukocyte- and platelet-rich fibrin*), CT – računalniška tomografija, PVRG – gel, bogat s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich gel*).

<b>Avtor (leto)</b>	<b>Tip raziskave</b>	<b>Število bolnikov</b>	<b>Defekt</b>	<b>Način rekonstrukcije</b>	<b>Izid intervencije</b>
Khafagy in sod. (2018)	randomizirana kontrolirana	20 + 20	spontane likvorske fistule v področju obnosnih votlin, najpogosteje <i>lamine cribrose</i>	skupina A: večslojno zapiranje z L-PRF skupina B: večslojno zapiranje	Med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik glede ponovnega pojava likvorske fistule. L-PRF je dober pomožni material pri endoskopskem zdravljenju spontane likvorske fistule.
Rasmussen in sod. (2018)	kohortna prospektivna	12	likvorske fistule po transsfenoidni transselarni resekciji	vechslojno zapiranje z L-PRF	L-PRF spodbuja zgodnjo regeneracijo sluznice sfenoidnega sinusa pri zapiranju endoskopskih pristopov na <i>sello</i> . V prvih 30 pooperativnih dneh ni bilo zapletov.
Soldatova in sod. (2017)	kohortna retrospektivna	47	likvorske fistule po resekciji selarnih, paraselarnih in supraselarnih lezij	vechslojno zapiranje z L-PRF	Pri 42 % ugotavljamo zmanjšanje nastajanja krast (21 dni oz. 7 dni po operaciji); pri 23 % ni bilo krast; pri 34 % ni bilo sprememb v prisotnosti krast; pri 8,5 % se je pojavila pooperativna likvorska fistula.
Fredes in sod. (2017)	kohortna retrospektivna	5	likvorske fistule po resekciji lezij sprednje lobanjske baze	vechslojno zapiranje z L-PRF	Pri štirih bolnikih je CT je pokazala zaprtje kostne vrzeli z neoosteogenezo, a je bila kost videti manj gosta kot sosednja normalna kost. Primerjava s kontrolnim bolnikom je pokazala podobne radiološke značilnosti. L-PRF spodbuja celjenje in regeneracijo kost
Steiner in sod. (2022)	prikaz primera	1	na kirurško zdravljenje neodzivna likvorska fistula po transsfenoidalni transselarni resekciji	vechslojno zapiranje z individualiziranim PVRG	Peti dan po zadnjem kirurškem zaprtju likvorske fistule so s CT izključili pomemben pnevmocelalus. Na kontrolnem pregledu dva meseca po odpustu ni bilo vodenega izcedka in glavobola. Nosna endoskopija ni pokazala znakov likvorske fistule in krast.



Ker je med otokirurškimi posegi rutinsko izpostavljena dura srednje lobanjske kotanje, bi PVRP in PVRG lahko uporabili za preprečevanje likvorske fistule ali nastanka meningokele prek mehanizmov neosteogeneze in remukozalizacije. Poleg tega bi lahko obliteracijske lastnosti PVRP in PVRG izkoristili kot dodatek k maščobi pri obliteraciji po mastoidektomiji ali pri subtotalni petrosektomiji.

Ker ZV zlahka prečkajo krvno-možgansko pregrado in so jih predlagali kot vektorje pri zdravljenju naglušnosti, bi lahko PVRP in PVRG imeli potencialno vlogo pri zdravljenju okvare notranjega ušesa (4, 65, 66).

## **PRIKAZ PRIMERA ZAPORE LIKORSKE FISTULE V SFENOIDNEM SINUSU**

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije (št. 0120-146/2019/5, 17. 4. 2019 in št. 0120-498/2020-3, 13. 1. 2021).

### **Povzetek anamneze, statusa in preiskav**

42-letna ženska z vodenim izcedkom iz obeh nosnic, vztrajno zvišano telesno temperaturo, glavobolom, arterijsko hipertenzijo, sindromom policističnih jajčnikov in prediabetesom je bila sprejeta zaradi zdravljenja likvorske fistule v predelu turškega sedla (*sella turcica*) po transnazalni transsfenoidalni endoskopski ekstrakapsularni resekciji ACTH adenoma hipofize.

Intraoperativno smo večplastno, tj. s Haddadovim režnjem in heterolognim neadhezivnim resorbilnim kirurškimi lepili, rekonstruirali vrzel dure. Sedmi dan po kirurškem posegu se je pri bolnici pojavil voden izcedek iz nosu zaradi likvorske fistule. Deseti pooperativni dan smo vstavili lumbalno drenažo za znižanje znotrajlobanjskega tlaka, a je rinolikvoreja vztrajala. Petnajsti pooperativni dan smo opravili endoskopijsko nosu v lokalni in epimukozni anesteziji, med katero smo ugotovili mesto likvorske

fistule in jo zaprli s heterolognim resorbilnim neadhezivnim kirurškim materialom. Teden dni po posegu likvorske fistule nismo zaznali, zato smo lumbalno drenažo odstranili. 26 dni po odstranitvi adenoma hipofize oz. 11 dni po zapori likvorske fistule se je rinolikvoreja ponovila, zato smo bolnico sprejeli na našo kliniko. Protimikrobno zdravljenje, predpisano na dan prve operacije, smo na dan sprejema prekinili.

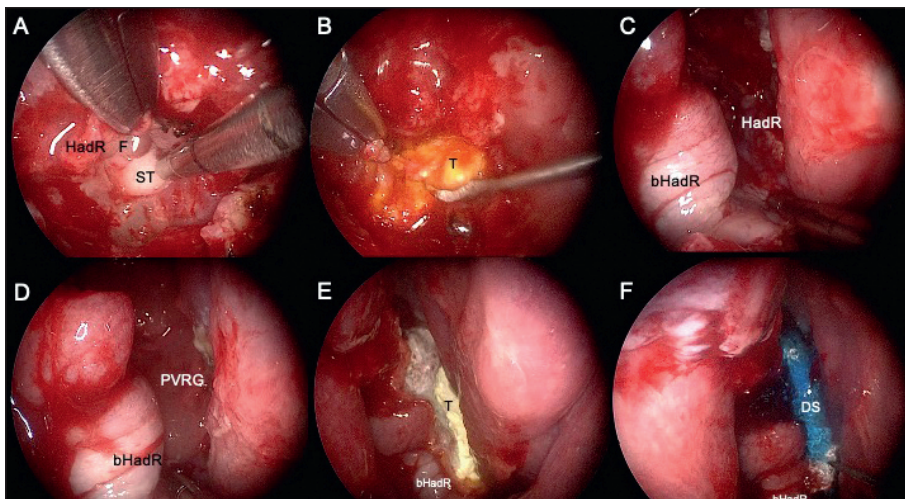
### **Režim zdravljenja**

Tri dni po sprejemu na naš oddelek smo v splošni anesteziji izvedli zaprtje visokopretočne likvoreje v predelu sedla (*sella*). Po deepitelizaciji in osvežitvi robov likvorske fistule smo najprej na *inlay* način ustavili rinolikvorejo s fibrinskim tesnilom TachoSil® (Baxter, Deerfield, Illinois, ZDA). Preko Tachosila® smo na *overlay* način namestili Haddadov reženj in preko režnja namestili približno 30 ml PVRG. (Na koncu smo vse prekrili s TachoSilom® in resorbilno nosno oblogo SINU-KNIT™ (Smith-Nephew, London, Velika Britanija) ter preko tega polili DuraSeal™ (Integra, Princeton, New Jersey, ZDA) (Slika 2). Preostali PVRG smo nanесли na izpostavljeno kost in poškodovano sluznico nad defektom, ki je nastal po septektomiji. Ob koncu kirurškega posega smo v vsako nosno votlino vstavili po en nosni tampon Merocel® (Medtronic®, Dublin, Irska), s čimer smo podprli rekonstruirano področje in zagotovili hemostazo. Predpisali smo perioperativno protimikrobno profilaktično zdravljenje. Po kirurškem posegu smo bolnico sprejeli v enoto za intenzivno nego, kjer smo uvedli nefarmakološke ukrepe za zmanjšanje znotrajlobanjskega tlaka (dvig glave za 30°, ukrepi proti napenjanju, odvajalo, 24 ur strogega ležanja). Drugi pooperativni dan smo odstranili nosne tampone.

### **Izid zdravljenja**

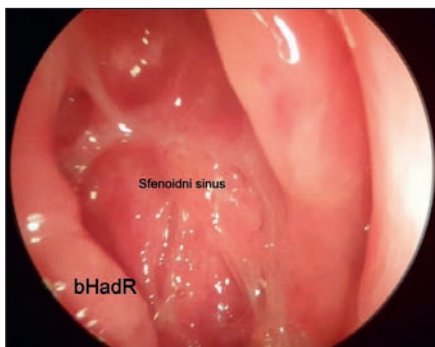
Peti dan po zadnjem kirurškem zaprtju likvorske fistule smo s CT glave izključili





**Slika 2.** Intraoperativni prikaz rekonstrukcije lobanjske baze v področju turškega sedla (*sella turcica*). A – likvorska fistula v področju turškega sedla po deepitelizaciji in osvežitvi robov, B – prvi sloj *inlay* Tachosila®, C – prekritje fistule s Haddadovim režnjem, D – prekritje Haddadovega režnja s PVRG na način *overlay*, E – *overlay* prekritje s Tachosilom®, F – prelitje večslojne zapore fistule z DuraSealom™, HadR – Haddadov reženj, F – likvorska fistula, ST – *sella turcica*; T – Tachosil®, bHadR – baza Haddadovega režnja, PVRG – gel, bogat s trombociti in z zunajceličnimi vezikli, DS – DuraSeal™.

pomemben pnevmocelalus. Bolnico smo naslednji dan odpustili domov. Na kontrolnem pregledu dva meseca po odpustu je poročala, da vodene izcedka in glavobola ne opaža več. Nosna endoskopija ni pokazala likvoroje in krast (slika 3).



**Slika 3.** Sfenoidni sinus dva meseca po zaprtju likvorske fistule s PVRG. Sinus je popolnoma epiteliziran in brez krast. PVRG – gel, bogat s trombociti in zunajceličnimi vezikli, bHadR – baza Haddadovega režnja.

### Priprava avtolognega PVRG

PVRG smo pripravili intraoperativno. Postopek priprave PVRG v splošnem razdelimo glede na komponente, tj. priprava PVRP in priprava seruma, s katerim PVRP pretvorimo v PVRG. Pred pripravo PVRP izračunamo volumen krvi, ki ga moramo odvzeti. Sledi centrifugiranje krvi za proizvodnjo PVRP in seruma. Nato PVRP, serum in kalcijev klorid zmešamo, da proizvedemo PVRG.

### Izračun potrebnega volumna PVRG

Najprej izračunamo volumen PVRG, ki ga potrebujemo za zdravljenje (enačba 1):

$$V_{PVRG} = S \times h \quad (1)$$

pri čemer velja:  $V_{PVRG}$  – prostornina PVRG,  $S$  – površina rane in  $h$  – predvidena debelina gela.

Da je rana temeljito prekrita, smo določili  $h = 2$  cm in  $S = 14$  cm<sup>2</sup>, torej volumen

PVRG 28 cm<sup>3</sup> oz. ml. Upoštevati moramo, da del mešanice PVRP, CaCl<sub>2</sub> in seruma (iz katerega proizvedemo PVRG) ostane v tekoči obliki, zato je končna debelina PVRG manjša od 2 cm.

### Izračun volumna odvzema krvi

Skupni volumen krvi ( $V_T$ ), ki ga potrebuje mo za pripravo PVRG, je vsota volumna krvi za pripravo PVRP in volumna krvi za pripravo seruma.  $V_T$  izračunamo z enačbo 2:

$$V_T = \frac{5}{6} V_{PVRG} \left( \frac{1}{\eta} + \frac{1}{5(1-Ht)} \right) \quad (2)$$

pri čemer velja:  $V_{PVRG}$  – volumen PVRG, izračunan po enačbi 1,  $Ht$  – hematokrit,  $n$  – izkoristek krvi ( $n = 0,5$  po matematičnem modelu Božič in sod. (2022)) (9). Volumen CaCl<sub>2</sub> je glede na  $V_T$  zanemarljiv (tj. znaša 1 % volumna PVRP), zato ga pri izračunu  $V_T$  zanemarimo.

Izračun  $V_T$  nam poda informacijo o upravičenosti zdravljenja s PVRG. Kontraindikacija za zdravljenje s PVRG je na primer pričakovana znatna krvavitev med posegom ali prisotna huda anemija (tabela 3).

Ker kri za pripravo PVRP in kri za pripravo seruma odvezamo v različne epruvete (4,5-mililitrske epruvete z natrijevim citratom za PVRP in 4-mililitrske plastične epruvete za serum), moramo poznati natančen volumen krvi za pripravo PVRP

( $V_{kri \text{ za PVRP}}$ ) in volumen krvi za pripravo seruma ( $V_{kri \text{ za SERUM}}$ ). Izračunamo ju z enačbama 3 in 4:

$$V_{kri \text{ za PVRP}} = \frac{5}{6\eta} V_{PVRG} \quad (3)$$

$$V_{kri \text{ za serum}} = \frac{V_{PVRG}}{6(1-Ht)} \quad (4)$$

Pri naši bolnici je vrednost  $V_{kri \text{ za PVRP}}$  znašala 46,7 ml, vrednost  $V_{kri \text{ za SERUM}}$  pa 7,8 ml.

### Odvzem krvi

Pred odvzemom krvi za pripravo PVRG je bolnica izpolnjevala naslednja vključitvena merila:

- v 24 urah pred zdravljenjem ni izvajala težke telesne dejavnosti;
- bila je tešča (tj. v 8 urah po zdravljenju ni zaužila nobene hrane in pijače razen vode);
- dan pred zdravljenjem ni zaužila hrane z visoko vsebnostjo maščob ali alkohola.

Kri smo odvzeli intraoperativno iz periferne arterije. Druge možne načine odvzema krvi za pripravo PVRP in PVRG prikazujemo v tabeli 4.

Glede na izračune (enačbi 3 in 4) smo odvzeli skupaj 57,5 ml krvi, in sicer v:

- enajst 4,5-mililitrskih citratnih krvnih epruvet (9 NC natrijevega citrata 0,105 M,

**Tabela 3.** Vključitvena merila in izključitvena merila. PVRG – gel, bogat s trombociti in z zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich gel*).

Vključitvena merila	Izključitvena merila
<ul style="list-style-type: none"> <li>• starost nad 18 let</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preobčutljivost na sintetične materiale, uporabljene v pripravi PVRG</li> <li>• prisotnost sistemske nalezljive bolezni</li> <li>• vnetje mesta odvzema krvi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• izčrpane standardne kirurške metode</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prisotnost metastatske maligne bolezni</li> <li>• prisotnost maligne bolezni na mestu aplikacije PVRG</li> <li>• huda anemija ali izguba krvi</li> <li>• nedavna sistemska aplikacija antifibrinolitika (npr. traneksamična kislina).</li> </ul>

**Tabela 4.** Mesta odvzema krvi za pripravo PVRP in PVRG. PVRP – plazma, bogata s trombociti in z zunajceličnimi vezikli, PVRG – gel, bogat s trombociti in z zunajceličnimi vezikli (angl. *platelet- and extracellular vesicle-rich gel*), A – alternativna izbira, PICC – periferno vstavljen centralni venski kateter (angl. *peripherally inserted venous catheter*), CVK – centralni venski kateter.

Mesto punkcije	Indikacija	Utemeljitev
periferni venski kateter	zlati standard	najmanjše tveganje zapletov, enostavna izvedba
punkcija periferne arterije	A: ko periferni venski dostop ni dosežen in je potrebna velika količina krvi	omogoča odzem velikega volumna krvi, večje tveganje zapletov
PICC ali CVK	A: ko ni dosežen periferni arterijski ali periferni venski dostop	največje tveganje zapletov, zahteva posebne veščine

BD Vacutainer, Becton Dickinson, San Jose, CA, ZDA) in jih shranili pri sobni temperaturi. Epruvete smo v celoti napolnili, s čimer smo zagotovili ustrezno razmerje med krvjo in antikoagulantom. To kri uporabimo za pripravo PVRP. Epruvete takoj po vzorčenju 3- do 4-krat obrnemo na glavo, da dobimo ustrezno mešanico krvi in natrijevega citrata;

- dve 4-mililitrski plastični krvni epruveti brez antikoagulant (npr. Z Serum, Vacutube, LT Burnik, d. o. o., Slovenija), shranjeni pri sobni temperaturi. To kri uporabimo za pripravo seruma, torej aktivatorja, ki pretvori PVRP (tj. tekočino) v gel (tj. PVRG). Po približno 5–10 minutah v epruveh nastane krvni strdek.

Po odvzemu kri čim krajši čas shranjujemo pri sobni temperaturi 22 °C do centrifugiranja.

### Centrifugiranje krvi za pripravo PVRP

Odvzeto kri v citratnih epruveh smo centrifugirali (Tehtnica, Centric 400R, Domel, d. o. o., Železniki, Slovenija) po postopku, opisanem v raziskavi Božič in sod. (2022) (9). Pred centrifugiranjem smo epruvete ponovno 3- do 4-krat obrnili, da smo vzorce resuspendirali. Kri smo nato centrifugirali pri relativnem pospešku  $30 \times g$  pri 18 °C. Čas centrifugiranja ( $t$ ) smo izračunali individualno na osnovi podatka

o bolnikovi hitrosti sedimentacije eritrocitov (tj. SR) po prej izdelanem matematičnem modelu (9). Izkoristek krvi za pripravo PVRP je 50 %. Velja enačba 5:

$$t = \frac{x_{\max} \ln((x_{\max} + x_{\min})/2x_{\min})}{\varepsilon \text{ SR RCF}} \quad (5)$$

pri čemer je  $x_{\max}$  razdalja od osi rotorja centrifuge do dna epruvete,  $x_{\min}$  razdalja od osi rotorja centrifuge do ravni vzorca krvi v epruveti,  $\varepsilon$  konstanta (tj. 0,13), SR hitrost sedimentacije eritrocitov in RCF relativni pospešek centrifugiranja.

### Priprava PVRP

Po centrifugiranju citratnih epruveh se kri razdeli na dve vidni frakciji – rdečo, ki vsebuje predvsem eritrocite, in rumeno, ki je PVRP. Včasih je med slojema prisotna neprozorna belkasta plast (angl. *buffy coat*). PVRP nežno in počasi aspiriramo s pipeto (ref.: 225-1S, Termofisher science, ZDA) nad rdečo in belo plastjo, ne da bi ju premešali. Aspirate (tj. PVRP) iz vseh epruveh združimo v drugo sterilno plastično epruveto ali posodo in izmerimo skupni volumen. Nato PVRP vnesemo v rano ali ga zunaj telesa aktiviramo s serumom in kalcijevim kloridom, da nastane PVRG. Pri naši bolnici smo uporabili PVRG.

### Priprava PVRG (aktivacija PVRP)

Avtologni PVRP, avtologni serum (v razmerju 1:5 proti PVRP) in 1M CaCl<sub>2</sub> (v razmerju

1:100 do PVRP) zmešamo, da se PVRP v nekaj minutah pretvori v PVRG.

Za pripravo avtolognega seruma 10 minut centrifugiramo plastične krvne epruvete brez antikoagulantov pri relativnem pospešku  $1260 \times g$  in pri  $18^\circ C$ . Po centrifugiranju supernatant, ki je nad rdečim krvnim strdkom, predstavlja serum. Slednjega s sterilno pipeto nežno aspiriramo brez mešanja plasti in prenesemo v sterilno polipropilensko epruveto.

Za začetek procesa aktivacije PVRP na petrijevko s sterilno pipeto nanesemo 1M  $CaCl_2$  (14,7-%, Lekarna UKC Ljubljana, shranjeno pri sobni temperaturi) v razmerju 1:100 s PVRP (tj. 1-%; npr. 170  $\mu l$  za aktiviranje 17 ml PVRP). Nato na  $CaCl_2$  nanesemo avtologni serum v razmerju 1:5 s PVRP (tj. 20-%; npr. 4 ml za aktiviranje 20 ml PVRP (enačba 4). Na koncu avtologni PVRP s sterilno pipeto apliciramo na mešanico  $CaCl_2$  in avtolognega seruma. Da pride do aktivacijskega procesa in nastane PVRG, mora preteči vsaj 5 minut. Pričakujemo lahko, da se nekaj mešanice ne bo spremenilo v gel.

## ZAKLJUČEK

Zaradi pomanjkanja konsenza o uporabi kirurških materialov pri rekonstrukciji

lobanjske baze bi lahko PVRG uporabili kot del večplastnega zapiranja lobanjske baze. Izkusili smo ugodno natezno odpornost PVRG, kar je omogočilo enostavno rokovanje z endoskopskimi inštrumenti. Pri naši bolnici se rinolikovoreja po uporabi PVRG, ki smo ga pripravili po našem protokolu, ni ponovila. To kaže na obetavno klinično prakso medoperativne priprave avtolognega kirurškega materiala, ki ga lahko uporabljajo tudi kirurgi drugih specialnosti (61).

Menimo, da lahko učinkovitost PVRG pri zapiranju likvorske fistule pripišemo stimulaciji tvorbe in odlaganju kolagena, reepitelizaciji in angiogenezi ter drugim protimikrobnim učinkom, ki jih posredujejo predvsem zunajcelični vezikli (4). K vodotesnemu zaprtju likvorske fistule in tvorbi nove kostnine verjetno pomembno prispevajo ZV iz PVRG, ki posredujejo osteogene lastnosti trombocitov (6).

Čeprav je prezgodaj, da bi z gotovostjo napovedovali rutinsko uvedbo PVRG v endoskopsko kirurgijo lobanjske baze, lahko verjetno pričakujemo razvoj novih avtolognih materialov, namenjenih rekonstrukciji. Mednje nedvomno sodita tudi PVRP in PVRG, ki sta varna, stroškovno učinkovita in dokaj enostavna za pripravo.

## LITERATURA

1. Alves R, Grimalt R. A review of platelet-rich plasma: History, biology, mechanism of action, and classification. *SAD*. 2018; 4 (1): 18–24.
2. Ehrenfest D, Bielecki T, Mishra A, et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: Platelet-rich plasma (prp), platelet-rich fibrin (prf), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Curr phar biotechnol*. 2011; 13: 1131–7.
3. Vozel D, Božič D, Jeran M, et al. Treatment with platelet- and extracellular vesicle-rich plasma in otorhinolaryngology-A review and future perspectives. *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly* [Internet]. 2020 [citirano 2022 Aug 31]. Dosegljivo na: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451963420300224>
4. Sluga M, Battelino S, Vozel D. Prospects of extracellular vesicles in otorhinolaryngology, head and neck surgery. *J Nanotheranostics*. 2021; 2 (4): 208–23.
5. van der Pol E, Böing AN, Harrison P, et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharmacol Rev*. 2012; 64 (3): 676–705.
6. Antich-Rosselló M, Forteza-Genestra MA, Monjo M, et al. Platelet-derived extracellular vesicles for regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (16).
7. Wu J, Piao Y, Liu Q, et al. Platelet-rich plasma-derived extracellular vesicles: A superior alternative in regenerative medicine? *Cell Prolif*. 2021; 54 (12): e13123.
8. Vozel D, Božič D, Jeran M, et al. Autologous platelet- and extracellular vesicle-rich plasma is an effective treatment modality for chronic postoperative temporal bone cavity inflammation: Randomized controlled clinical trial. *Frontiers*. 2021; 9: 541
9. Božič D, Vozel D, Hočvar M, et al. Enrichment of plasma in platelets and extracellular vesicles by the counterflow to erythrocyte settling. *Platelets*. 2022; 33 (4): 592–602.
10. Štukelj R, Schara K, Bedina - Zavec A, et al. Effect of shear stress in the flow through the sampling needle on concentration of nanovesicles isolated from blood. *Eur J Pharm Sci*. 2017; 98: 17–29.
11. Vozel D, Battelino S. Preparation of platelet- and extracellular vesicle-rich gel and its role in the management of cerebrospinal fluid leak in anterior and lateral skull-base surgery. V: *Zbornik recenziranih prispevkov* [Internet]. Ljubljana: Zdravstvena fakulteta; 2020. str. 47–58. Dostopno na: [http://www2.zf.uni-lj.si/images/stories/datoteke/Zalozba/Sokratska\\_2019.pdf](http://www2.zf.uni-lj.si/images/stories/datoteke/Zalozba/Sokratska_2019.pdf), <https://repositorij.uni-lj.si/IzpisGradiva.php?id=113167&lang=slv>
12. Steiner N, Vozel D, Urbančič J, et al. Clinical implementation of platelet- and extracellular vesicle-rich product preparation protocols. *Tissue Engineering Part A*. 2022. V tisku.
13. Kao YC, Lin DZ, Lee SL, et al. Assisted therapy with platelet-rich plasma for burn patients: A meta-analysis and systematic review. *BURNS*. 2021; 47 (5): 1012–23.
14. Mokni S, Kenani Z, Arousse A, et al. Platelet-rich-plasma: A potential therapeutic tool for nail lichen planus. *Dermatol Ther*. 2021; 34 (6).
15. Debs T, Iannelli A, Frey S, et al. Mesenchymal stem cells and platelet rich plasma therapy to treat leak after sleeve gastrectomy. *J Surg Res*. 2021; 268: 405–10.
16. Paranyak M, Patel R, Grubnyk V, et al. Repair of large hiatal hernias with the use of mesh and autologous platelet-rich plasma. *surgical laparoscopy endoscopy & percutaneous techniques* [internet]. 2022; 32 (1). Dostopno na: [https://journals.lww.com/surgical-laparoscopy/Fulltext/2022/02000/Repair\\_of\\_Large\\_Hiatal\\_Hernias\\_With\\_the\\_Use\\_of.3.aspx](https://journals.lww.com/surgical-laparoscopy/Fulltext/2022/02000/Repair_of_Large_Hiatal_Hernias_With_the_Use_of.3.aspx)
17. Hamid O, Quinlan DJ, Seemann R, et al. Injectable platelet-rich fibrin for perioral rejuvenation as assessed by 3D lip volume imaging. *J Cosmet Dermatol*. 2021; 20 (10, 51): 3270–7.
18. Hsieh TS, Chiu WK, Yang TF, et al. A meta-analysis of the evidence for assisted therapy with platelet-rich plasma for atrophic acne scars. *Aesth Plast Surg*. 2019; 43 (6): 1615–23.
19. Pachito DV, Latorraca C de OC, et al. Efficacy of platelet-rich plasma for non-transfusion use: Overview of systematic reviews. *Int J Clin Pract*. 2019; 73 (11): e13402.
20. Soldatova L, Campbell RG, Elkhatib AH, et al. Role of leukocyte-platelet-rich fibrin in endoscopic endonasal skull base surgery defect reconstruction. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2017; 78 (1): 59–62.
21. Rasmussen J, Ruggeri C, Ciralo C, et al. Application of fibrin rich in leukocytes and platelets in the reconstruction of endoscopic approaches to the skull base. *World Neurosurgery*. 2018; 118: 32–41.
22. Fredes F, Pinto J, Pinto N, et al. Potential effect of leukocyte-platelet-rich fibrin in bone healing of skull base: A pilot study. *Int J Otolaryngol*. 2017; 2017: 1231870.
23. Khafagy YW, Abd Elfattah AM, Moneir W, et al. Leukocyte- and platelet-rich fibrin: A new graft material in endoscopic repair of spontaneous CSF leaks. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018; 275 (9): 2245–52.

24. Mendonça-Caridad JJ, Juiz-Lopez P, Rubio-Rodriguez JP. Frontal sinus obliteration and craniofacial reconstruction with platelet rich plasma in a patient with fibrous dysplasia. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 35(1): 88–91.
25. Mendonça-Caridad JJ, Juiz-Lopez P, Fayos FV, Miery G. A novel approach to human cranial tissue regeneration and frontal sinus obliteration with an autogenous platelet-rich/fibrin-rich composite matrix: 10 patients with a 6-10 year follow-up. *J Tissue Eng Regen Med.* junij 2013; 7 (6): 491–500.
26. Tagliatalata Scafati C, Tagliatalata Scafati S, Aveta A, Cassese M, Vitale C. Chronic frontal sinus disease: combined use of platelet-rich plasma and calvarial bone grafts for sinus obliteration in aggressive and secondary cases. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2010; 111(4): 216–20.
27. Yan CH, Mundy DC, Patel ZM. The use of platelet-rich plasma in treatment of olfactory dysfunction: A pilot study. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology.* 2020; 5 (2): 187–93.
28. Maisel-Campbell AL, Ismail A, Reynolds KA, Poon E, et al. A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging. *Arch Dermatol Res.* 2019
29. Gawdat HI, Tawdy AM, Hegazy RA, et al. Autologous platelet-rich plasma versus ready-made growth factors in skin rejuvenation: A split face study. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(2):258–64.
30. Man D, Plosker H, Winland-brown JE. The Use of Autologous Platelet-rich Plasma (platelet Gel) and Autologous Platelet-poor Plasma (fibrin Glue) in Cosmetic Surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 107 (1): 229–36.
31. Gode S, Ozturk A, Kismali E, et al. The Effect of Platelet-Rich Fibrin on Nasal Skin Thickness in Rhinoplasty. *Facial Plast Surg.* avgust 2019;35(4):400–3.
32. Gode S, Ozturk A, Berber V, Kismali E. Effect of Injectable Platelet-Rich Fibrin on Diced Cartilage's Viability in Rhinoplasty. *Facial Plast Surg.* avgust 2019;35(4):393–6.
33. Kuzucu I, Beriat GK, Ezerarslan H, Ozdemir S, Kocaturk S. Effects of the Autologous Platelet-Rich Plasma in Nasal Pack on Postoperative Quality of Life. *J Craniofac Surg.* maj 2017; 28 (3):e299–302.
34. Refahee SM, Aboulhassan MA, Abdel Aziz O, et al. Is PRP Effective in Reducing the Scar Width of Primary Cleft Lip Repair? A Randomized Controlled Clinical Study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2019; 57 (5): 581–8.
35. Pathak H, Mohanty S, Urs AB, et al. Treatment of Oral Mucosal Lesions by Scalpel Excision and Platelet-Rich Fibrin Membrane Grafting: A Review of 26 Sites. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 73 (9): 1865–74.
36. Mahajan M, Gupta MK, Bande C, Meshram V. Comparative Evaluation of Healing Pattern After Surgical Excision of Oral Mucosal Lesions by Using Platelet-Rich Fibrin (PRF) Membrane and Collagen Membrane as Grafting Materials—A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018; 76 (7): 1469.e1–1469.e9.
37. EL-Komy MHM, Saleh NA, Saleh MA. Autologous platelet-rich plasma and triamcinolone acetonide intralesional injection in the treatment of oral erosions of pemphigus vulgaris: A pilot study. *Arch Dermatol Res.* 2018; 310 (4): 375–81.
38. Scala M, Gipponi M, Mereu P, et al. Regeneration of mandibular osteoradionecrosis defect with platelet rich plasma gel. *In Vivo.* 2010; 24 (6): 889–93.
39. Elkahwagi M, Elokda M, Elghannam D, et al. Role of autologous platelet-rich fibrin in relocation pharyngoplasty for obstructive sleep apnoea. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1. februar 2020; 49 (2): 200–6.
40. Joudi M, Hamidi Alamdari D, Hyradfar M, et al. Lateral Traumatic Esophago-Cutaneous fistula in a Child; Platelet-Rich Fibrin Glue Challenge. *Iran Red Crescent Med J.* 2013; 15 (3): 256–9.
41. Ricci E, Riva G, Dagna F, et al. The use of platelet-rich plasma gel in superficial parotidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019; 39 (6): 363–6.
42. Scala M, Mereu P, Spagnolo F, et al. The use of platelet-rich plasma gel in patients with mixed tumour undergoing superficial parotidectomy: a randomized study. *In Vivo.* 2014; 28 (1): 121–4.
43. Lee SK, Lim YM, Lew DH, Song SY. Salvage of Unilateral Complete Ear Amputation with Continuous Local Hyperbaric Oxygen, Platelet-Rich Plasma and Polydeoxyribonucleotide without Micro-Revascularization. *Arch Plast Surg.* 15. 2017; 44 (6): 554–8.
44. Habesoglu M, Oysu C, Sahin S, et al. Platelet-Rich Fibrin Plays a Role on Healing of Acute-Traumatic Ear Drum Perforation. *J Craniofac Surg.* 2014; 25 (6):2056–8.
45. Yadav SPS, Malik JS, Malik P, et al. Studying the result of underlay myringoplasty using platelet-rich plasma. *J Laryngol Otol.* november 2018; 132 (11): 990–4.
46. Sharma D, Mohindroo S, Azad RK. Efficacy of platelet rich fibrin in myringoplasty. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 4 (3): 677–81.
47. Sankaranarayanan G, Prithiviraj V, Kumar RV. A Study on Efficacy of Autologous Platelet Rich Plasma in Myringoplasty. *Otolaryngology Online Journal.* 2013; 3 (3): 1–15.
48. Saeedi M, Ajallouei M, Zare E, et al. The Effect of PRP-enriched Gelfoam on Chronic Tympanic Membrane Perforation: A Double-blind Randomized Clinical Trial. *Int Tinnitus J.* 2017;21(2):108–11.

49. Fawzy T, Hussein M, Eid S, Guindi S. Effect of adding platelet-rich plasma to fat grafts in myringoplasty. *Egypt J Otolaryngol.* 2018;34(4):224–8.
50. El-Anwar MW, Elnashar I, Foad YA. Platelet-rich plasma myringoplasty: A new office procedure for the repair of small tympanic membrane perforations. *Ear Nose Throat J.* 2017;96(8):312–26.
51. Nair NP, Alexander A, Abhishekh B, et al. Safety and Efficacy of Autologous Platelet-rich Fibrin on Graft Uptake in Myringoplasty: A Randomized Controlled Trial. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019;23(1):77–82.
52. El-Anwar MW, El-Ahl MAS, Zidan AA, Yacoup MARAS. Topical use of autologous platelet rich plasma in myringoplasty. *Auris Nasus Larynx.* 2015;42(5):365–8.
53. Ersözlü T, Cultekin E. A Comparison of the Autologous Platelet-Rich Plasma Gel Fat Graft Myringoplasty and the Fat Graft Myringoplasty for the Closure of Different Sizes of Tympanic Membrane Perforations. *Ear Nose Throat J.* 2020;145561319900388.
54. Shiomi Y, Shiomi Y. Surgical outcomes of myringoplasty using platelet-rich plasma and evaluation of the outcome-associated factors. *Auris Nasus Larynx.* april 2020;47(2):191–7.
55. Elbary M, Nasr W, Sorour S. Platelet-Rich Plasma in Reconstruction of Posterior Meatal Wall after Canal Wall Down Mastoidectomy. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018;22(2):103–7.
56. Jang CH, Choi CH, Cho YB. Effect of BMP2-Platelet-rich Plasma-Biphasic Calcium Phosphate Scaffold on Accelerated Osteogenesis in Mastoid Obliteration. *In Vivo.* 2016;30(6):835–40.
57. Askar SM, Saber IM, Omar M. Mastoid Reconstruction With Platelet-Rich Plasma and Bone Pate After Canal Wall Down Mastoidectomy: A Preliminary Report. *Ear Nose Throat J.* 2019;145561319879789.
58. Bramati C, Biafora M, Galli A, et al. Use of platelet-rich plasma in irradiated patients to treat and prevent complications of head and neck surgery. *BMJ CASE REPORTS.* marec 2022;15(3).
59. Eid AM, Ebada HA, El-Fattah AMA, et al. Platelet-rich fibrin: an autologous biomaterial for healing assistance of pharyngeal repair in total laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020.
60. Gökçe Kütük S, Özdaş T. The impact of platelet-rich plasma therapy on short-term postoperative outcomes of pediatric tonsillectomy patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 276 (2): 489–95.
61. Georgalas C, Oostra A, Ahmed S, et al. International consensus statement: Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Int Forum Allergy & Rhinol.* 2021; 71: 794–803.
62. Vasilikos I, Beck J, Ghanaati S, et al. Integrity of dural closure after autologous platelet rich fibrin augmentation: An in vitro study. *Acta Neurochirurgica.* 2020; 162 (4): 737–43.
63. Kim TH, Kim SH, Sándor GK, et al. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Archives of Oral Biology.* 2014; 59 (5): 550–8.
64. do Amaral RJFC, da Silva NP, Haddad NF, et al. Platelet-rich plasma obtained with different anticoagulants and their effect on platelet numbers and mesenchymal stromal cells behavior in vitro. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 7414036.
65. Banks WA, Sharma P, Bullock KM, et al. Transport of extracellular vesicles across the blood-brain barrier: Brain pharmacokinetics and effects of inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (12): 4407.
66. György B, Sage C, Indzhukulian AA, et al. Rescue of hearing by gene delivery to inner-ear hair cells using exosome-associated aav. *Mol Ther.* 2017; 25 (2): 379–91.



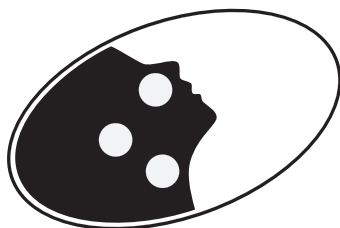




**POVZETEK**  
**ABSTRACT**

# **GLAVA IN VRAT**

**HEAD AND NECK**





Igor Fajdiga<sup>1</sup>

# Patofiziologija obstruktivne apneje v spanju – hipoteza

## *Obstructive Sleep Apnea Pathophysiology – Hypothesis*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: dihanje, ovirana dihalna pot, hipokapnija, hipoksemija, nadzor dihanja

IZHODIŠČA. Obstruktivna apneja v spanju je klinično dobro opredeljena motnja dihanja, za katero se povečuje zanimanje v zadnjih desetletjih. Patofiziologija motnje – vpliv oviranega dihanja na nastanek zastojev dihanja in na povezane srčno-žilne ter presnovne motnje – ni povsem jasna. METODE. Za razjasnitev obstruktivne apneje v spanju smo analizirali zapise poligrafije, opravljene s sistemom ApneaGraph® pri dvajsetih osebah z znano obstruktivno apnejo v spanju in pri štirih z neoviranim dihanjem. Spreminjanje tlaka v požiralniku, nasičenost arterijske krvi s kisikom in hitrost pretoka zraka med dihanjem v spanju smo analizirali z znanimi fizikalnimi in fiziološkimi principi. REZULTATI in RAZPRAVA. Rezultati prikazujejo obstruktivno apnejo v spanju kot prilagoditev dihanja na sočasno in vztrajno nižanje ravni kisika in ogljikovega dioksida v krvi, ki je posledica ovirane ventilacije in nizkega metaboličnega ustvarjanja ogljikovega dioksida med spanjem.

### ABSTRACT

KEY WORDS: breathing, airway obstruction, hypocapnia, hypoxemia, breathing control

BACKGROUND. Obstructive sleep apnea is a clinically well-defined disorder gaining growing interest in recent decades. Its pathophysiology and the relationship between upper airway obstruction, breathing stops during sleep, and consequent comorbidities are not entirely understood. METHODS. To clarify obstructive sleep apnea, we analyzed polygraphic recordings performed with the ApneaGraph® system in twenty persons with confirmed obstructive sleep apnea and four with unobstructed breathing. The dynamics of esophageal pressure, oxygen hemoglobin saturation, and airflow velocity were analyzed with physical and physiological principles. RESULTS and DISCUSSION. The results suggest a sequence of causally related events that present obstructive sleep apnea breathing as a respiratory adjustment to simultaneous and persistently increasing hypocapnia and hypoxemia, which is a consequence of obstructed ventilation and low metabolic carbon dioxide production in sleeping.

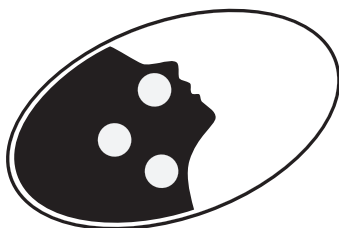
<sup>1</sup> Dr. Igor Fajdiga, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; igor.fajdiga@guest.arnes.si



**ANGLEŠKI ČLANKI**  
**ENGLISH ARTICLES**

# **RINOLOGIJA**

**RHINOLOGY**





Imane Ammouze<sup>1</sup>, Jure Urbančič<sup>2</sup>

## Characteristics of Patients with Nasal Complaints who do not Fulfil the Criteria for Primary Chronic Rhinosinusitis

*Značilnosti bolnikov z nosnimi težavami, ki ne dosegajo meril za primarni kronični rinosinuzitis*

### ABSTRACT

KEY WORDS: primary chronic rhinosinusitis, quality of life, EPOS, diagnosis

**BACKGROUND.** Chronic rhinosinusitis (CRS) is a common chronic disease of the sinuses and the nasal mucosa. The diagnosis is confirmed when all the clinical and endoscopic criteria are fulfilled. In real-life situations, patients presenting similar symptoms sometimes do not fulfil the proposed criteria for chronic rhinosinusitis. **METHODS.** In our study, we compared patients who failed to fulfil all of the criteria for primary CRS during the diagnostics and were enrolled from the clinical database updated from 2015 to the present time into the control group, which had no nasal issues. We analyzed their clinical characteristics, number of previous nasal surgeries, the results from Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) Questionnaire, Visual Analogue Scale for total nasal problems, objective and subjective smell report and respective computer tomography (CT), and endoscopic scores. **RESULTS.** 97 patients and 21 controls with no nasal pathology met all inclusion and exclusion criteria of the study. We found no difference in age distribution, number of outpatient visits and number of previous surgeries. However, we found a statistically significant difference in objective smell score, visual analog and SNOT-22 score, Lund-Mackay and Kennedy-Lund score. **DISCUSSION.** The measured olfactory function combined with the quality of life assessment and reasonable clinical assessment might help to identify the subgroup of patients with mild nasal problems. Nevertheless, we cannot be sure whether this is the final presentation of their disease or whether some will develop primary chronic rhinosinusitis in the future as there is no current test to predict the progress of such symptoms.

<sup>1</sup> Imane Ammouze, štud. med., Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Imp. Souissi, 10100 Rabat, Morocco

<sup>2</sup> Asist. Jure Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: primarni kronični rinosinuzitis, kakovost življenja, EPOS, diagnostika

**IZHODIŠČA.** Kronični rinosinuzitis je pogosta bolezen sluznice nosu in obnosnih votlin. Diagnozo potrdimo z znanimi kliničnimi in endoskopskimi merili. V klinični praksi pa večkrat najdemo bolnike, ki imajo simptome, podobne kroničnemu rinosinuzitisu, a ne izpolnjujejo meril za diagnozo. **METODE.** V raziskavi smo primerjali bolnike brez izpolnjenih meril za diagnozo kroničnega rinosinuzitisa s kontrolno skupino, ki nima nosnih težav. Podatke smo pridobili iz baze podatkov, ki sega v leto 2015. Primerjali smo njihove klinične značilnosti, število prejšnjih operacij v nosnem predelu, dosežen rezultat pri sinonazalnem testu izida 22 (Sino-Nasal Outcome Test, SNOT-22), vizualni analogni lestvici (Visual Analog Scale, VAS), objektivnih in subjektivnih ocenah voha in rezultate računalniške tomografije in endoskopije. **REZULTATI.** 97 bolnikov in 21 kontrolnih preiskovancev je ustrezalo merilom za vključitev. Razlik nismo našli pri starosti, številu obiskov v ambulanti in številu predhodnih posegov. Statistično značilne razlike pa smo našli v objektivni oceni voha, oceni VAS in SNOT-22 ter v Lund-Mackayjevi in Kennedy-Lundovi oceni. **RAZPRAVA.** Izmerjena vohalna funkcija, oceno kakovosti življenja in ustrezna klinična preiskava bi lahko pomagale poiskati bolnike z milimi nosnimi težavami. Vseeno pa ne vemo, ali je trenutno stanje teh bolnikov dokončno, Morda se bo sčasoma izkazalo, da njihova bolezen vseeno ustreza merilom za primarni kronični rinosinuzitis, saj trenutno ne obstajajo preiskave, ki bi lahko napovedale razvoj simptomov.

## BACKGROUNDS

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a common chronic disease of the sinuses and the nasal mucosa (1). It's prevalence is estimated at 10.9% for the general European population (2). The diagnosis is confirmed when all the European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020) criteria are fulfilled – primary criteria are related to the history of the disease, and secondary criteria can be assessed only after an endoscopy of the nose, which is almost inclusively available at the otolaryngologists' (ear, nose and throat, ENT) outpatient offices (1, 3). EPOS 2020 recognizes the main differentiation between primary CRS and secondary CRS as adapted from the work of Grayson and colleagues (4). In real-life situations, patients presenting similar symptoms sometimes do not fulfil the proposed criteria for CRS and fail to get a CRS diagnosis. This study compares the clinical

characteristics of patients not fulfilling the EPOS 2020 criteria for primary CRS and of those not having any nasal issues. The authors believe that patients in our group may be clinically closer to patients without nasal problems (5). Therefore, we hypothesize that the difference in clinical attributes should not be significant.

## METHODS

The study was performed at the University Medical Centre Ljubljana, Department for Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery, from August 1, 2021, to August 27, 2021. Patients were enrolled from the clinical database, which had been continuously updated since 2015 to the present time. At the start of our study, the database comprised of more than 1,300 patients, all of whom had signed an institutional approval for collecting the data. We were searching for cases initially entered as probable CRS but which failed to fulfil all of the criteria for pri-



mary CRS during the diagnostics (1). Mean age, sex distribution, asthma, allergy, and gastroesophageal reflux disease prevalence were calculated. All patients filled out the Slovenian Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) Questionnaire with Visual Analogue Scale (VAS) for total nasal problems and a subjective smell report (5). Patients had also done the Sniffin' Sticks Screening 12 Test (SST-12) (6). With SST-12, a score of 6 and less is defined as anosmia, and normosmia is defined by a score of at least 11 (7). We reviewed the number of previous nasal surgeries, their respective computer tomography (CT) scores and endoscopic scores (8, 9). We used the  $\chi^2$ -test and multiple T-tests to compare the groups. Statistical software Statistical Product and Service Solutions 20 (SPSS-20, IBM, Armonk, USA) and Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, USA) were used. Before the study, we received approval from the Slovenian national ethical committee (decision number 0120-297/2017/3).

## RESULTS

We identified 97 patients with nasal complaints not diagnosed as primary CRS and 21 controls with no nasal pathology who met all inclusion and exclusion criteria of the study. The mean age in the first group was  $50.9 \pm 16.3$  years, 53 patients were females (54.6%) and 44 males (45.4%). Patients came to the outpatient clinic 1–3 times, with the average of 1.2 visits. 17.5% of the patients had an allergy, 5.2% had asthma, and 23.3% had gastroesophageal reflux disease (GERD). The mean number of previous surgeries was  $0.2 \pm 0.5$ . All patients reported having an ordinary sense of smell. In the second group, the mean age was  $48.2 \pm 11.8$ , 10 patients were females (47.6%) and 11 males (52.4%), all patients came to the outpatient clinic only once and had no previous surgeries. All patient characteristics of both groups are shown in table 1.

**Table 1.** Patient characteristics. GERD – gastroesophageal reflux disease, SNOT-22 – Sino-nasal Outcome Test-22, SD – standard deviation.

n=118	Non-primary CRS	No nasal pathology	p-value
Female/male	53/44 (54.6/45.4%)	10/11 (47.6/52.4%)	0.64‡
Allergy	17 (17.5%)	–	–
Asthma	5 (5.2%)	–	–
GERD <sup>a</sup>	20 (23.3%)	–	–
Normal smell	97 (100.0%)	–	–
Age (mean, min.–max., SD)	50.9 (18–81, 16.3)	48.2 (11.8)	0.61
Outpatient visits (mean, min.–max., SD)	1.2 (1–3, 0.5)	1.0 (0.0)	0.21
Sniffin' Sticks 12 <sup>b</sup> (mean, min.–max., SD)	9.3 (6–12, 1.7)	11.0 (0.4)	0.0027
Number of previous surgeries <sup>c</sup> (mean, min.–max., SD)	0.2 (0–3, 0.5)	0.0 (0.0)	0.21
Lund-Mackay score <sup>d</sup> (mean, min.–max., SD)	2.33 (0–9, 2.8)	0.0 (0.0)	0.0115
VAS (mean, min.–max., SD)	3.8 (0–10, 2.8)	0.2 (0.4)	0.0001
Kennedy-Lund (mean, min.–max., SD)	1.5 (0–6, 1.7)	0.0 (0.0)	0.006
Hadley score (mean, min.–max., SD)	0.3 (0–4, 0.8)	0.0 (0.0)	0.24
Total SNOT-22 score <sup>e</sup> (mean, min.–max., SD)	19.9 (0–81, 17.15)	3.8 (3.1)	0.0039

<sup>a</sup>n= 86, <sup>b</sup>n= 50, <sup>c</sup>n= 82, <sup>d</sup>n= 48, <sup>e</sup>n= 95, ‡  $\chi^2$  test,

In the first group, olfactory function was assessed in 50 patients using the SST-12, the mean result was  $9.3 \pm 1.7$ . The Lund-Mackay score calculated in 48 patients was  $2.33 \pm 2.8$ . The Kennedy-Lund score was  $1.5 \pm 1.7$ , and the Hadley score was  $0.3 \pm 0.8$ . The VAS score was  $3.8 \pm 2.8$ . The total SNOT-22 score was  $19.9 \pm 17.15$ .

In the control group, the SST-12 test score was  $11.0 \pm 0.4$ . All of the Lund-Mackay scores, the Kennedy-Lund score and Hadley scores were null. The VAS score was  $0.2 \pm 0.4$ . The total SNOT-22 score was  $3.8 \pm 3.1$ .

Both groups consisted of patients with similar sex ( $p = 0.64$ ) and age distribution ( $p = 0.61$ ). The number of outpatient visits was also similar ( $p = 0.21$ ). The groups didn't differ in the number of previous surgeries ( $p = 0.21$ ). The Hadley score showed no difference either ( $p = 0.24$ ). However, the SST-12 test score was significantly lower in the group without any nasal complaints (9.3 versus 11.0,  $p = 0.0027$ ). Also, the Lund-Mackay, Kennedy-Lund, and SNOT-22 scores showed a statistically significant difference between the two groups ( $p < 0.05$ ).

## DISCUSSION

CRS is a complex and clinically widely diverse disease (1). Even when comparing a group of patients not fulfilling the criteria for primary CRS to the patients of the control group not having any nasal symptoms, the clear-cut difference in clinical and quality of life (QOL) parameters is hard to anticipate.

We have compared a group of patients with non-primary CRS and a control group of patients with no nasal pathology. The patients in both groups had similar age, sex ratio, outpatient visits, the same number of previous nasal surgeries and equal Hadley scores. We have disregarded the information about allergy due to a similar percentage of affected individuals in our non-primary CRS group as in the general public and the

lack of exact data in our control group (2). The distribution of patients with asthma and patients with GERD in our non-primary CRS group was similar as reported in epidemiologic studies (10, 11).

An altered sense of smell might be a significant sign of nasal disease. It is well known that self-rated olfaction does not correlate significantly to the measured olfactory performance, consequently, self-reported ordinary sense of smell might not be appropriate for evaluation (12). Therefore, we used the SST-12 for a more objective olfactory assessment, which showed significant differences between both groups as shown in table 1. The non-CRS group had a mean score within the hyposmia interval. In contrast, the no nose pathology group had a mean score compatible with normosmia, well above the anosmia limit (12). Our data suggests that there might be some olfactory impairment associated with the non-primary CRS group.

The Lund-Mackay CT score and Kennedy-Lund endoscopic score were significantly higher in our non-primary CRS group. We could attribute this finding to the possibility of some patients having a secondary CRS, prolonged or post-viral acute rhinosinusitis (ARS) or just repetitive episodes of ARS (1). According to the published population estimates from Fokkens and colleagues, this might not be a hallmark of the whole cohort since the controls had no CT or endoscopic signs as shown in table 1 (1). The VAS score was also significantly higher in our non-primary CRS group, which may reflect the same fact. According to EPOS 2020, the mean VAS value of the non-primary CRS group translates to »not bothersome symptoms« (1).

The comparison of the mean score of the SNOT-22 questionnaire, which is used to assess the QOL of patients with CRS, shows a significant difference between the group of non-primary CRS and the controls (table 1). The values for non-primary CRS

are considered mild according to the validated Slovenian version of the SNOT-22 test (5). This means the patients from our non-primary CRS group fall just under the cut-off values of the CRS cohort (1, 5). The results obtained from the data analysis partially supported the hypothesis of the non-primary CRS group being similar to the controls without CRS. Both groups are not entirely different and at the same time not entirely the same. Other studies of CRS signs and symptoms also do not always find a consistency of clinical signs in a wide range of real-life presentations. This results in poor patient stratification, when some symptoms and some signs are present, but do not entirely fulfill the EPOS 2020 criteria (1). We believe the symptoms themselves may prompt further diagnostics with endoscopy and CT, but the observed changes still do not fulfil the beforementioned criteria for primary CRS. The objective data rejects the hypothesis, on the other hand, the Lund-Mackay, Kennedy-Lund or Hadley scores are not nearly close to the values seen in patients with primary CRS (5).

QOL results are even more interesting. The proven difference is somewhat expected. The patients who were referred to the tertiary outpatient institution with some nose complaints or diagnostic signs that would eventually impact their QOL all had a mild severity of symptoms. They also present values regarded as too low to offer any treatment (1).

The main bias of our study is the fact that we cannot be sure whether present signs and symptoms represent the final presentation of the patients' disease or whether some of them will develop primary CRS in the future as there is no current test to predict the progress of such symptoms (1).

This is the first study that has explored the characteristics of patients with nose problems not fulfilling the criteria for primary CRS diagnosis. Further studies on similar samples of patients might give more insight on how to better diagnose, treat and predict the outcomes of such patients.

The measured olfactory function combined with the QOL assessment and reasonable clinical investigation might help to identify the subgroup of patients with mild nasal problems.

**REFERENCES**

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (S29): 1–464.
2. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – An underestimated disease. A GA<sup>2</sup>LEN study. *Allergy*. 2011; 66 (9): 1216–23.
3. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, et al. ICON: Chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2014; 7 (1): 25.
4. Grayson JW, Hopkins C, Mori E, et al. Contemporary classification of chronic rhinosinusitis beyond polyps vs no polyps: A review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 146 (9): 831–8.
5. Urbančič J, Soklič Košak T, Jenko K, et al. SNOT-22: ovrednotenje vprašalnika in ocena zdravljenja kroničnega rinosinuzitisa. *Med Razgl*, 2016; 55 (2): 39–45.
6. Soler ZM, Hyer JM, Karnezis TT, et al. The Olfactory Cleft Endoscopy Scale correlates with olfactory metrics in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6 (3): 293–8.
7. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, et al. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: Reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001; 110 (10): 976–81.
8. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 117 (3 Pt 2): S35–40.
9. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118 (5): S17–61.
10. To T, Stanojevic S, Moores, et al. Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012; 12 (1).
11. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018; 154 (2): 267–76.
12. Shu CH, Hummel T, Lee PL, et al. The proportion of self-rated olfactory dysfunction does not change across the life span. *Am J Rhinol Allergy*. 23 (4): 413–6.

Jure Urbančič<sup>1</sup>, Constance Gléron<sup>2</sup>, Gregorio Benites<sup>3</sup>, Martin Škrlec<sup>4</sup>,  
Domen Vozel<sup>5</sup>

# Real-life Time Consumption in Image-guided Endonasal Endoscopic Procedures

*Dejanska poraba časa pri navigacijski kirurgiji nosu in obnosnih votlin*

## ABSTRACT

KEY WORDS: navigation, FESS, image-guidance

**BACKGROUNDS.** Endoscopic endonasal surgery has evolved from the work of Messerklinger, Draf and Wigand. Its unprecedented development has taken over vast depths of the nose, paranasal sinuses, and skull base. The use of preoperative CT and MRI images allows safer and faster access to complex structures. The study aims to provide adequate information regarding the usage times and the possible correlation between image-guidance systems use and the duration of the surgery for specific procedures. **METHODS.** We analysed the intraoperative data regarding the use of image-guidance systems, identified problems with its use and different influencing factors, and analysed the added value of its use from the surgeons perspective. **RESULTS.** We confirmed the relation between the complexity of the process and the prolongation of the surgery. Complex cases will demand an increased number of image-guidance systems position verifications, which will prolong the time of image-guidance systems handling during the procedure. To further explain the data, we propose three timelines representing the three typical surgical scenarios. **DISCUSSION.** The time used for image guided systems and the absolute difference in operating times at various endoscopic endonasal procedures implies that the main reason for prolonged surgery is probably extensive surgical work and is not always directly related to image guided systems use itself.

## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: navigacija, FESS, usmerjanje s pomočjo slikovnih preiskav

**IZHODIŠČA.** Endoskopska kirurgija nosne votline se je razvila iz dela Messerklingerja, Drafa in Wiganda. Njen razvoj je povezan tudi z razvojem kirurške tehnologije, kot je

<sup>1</sup> Asist. Jure Urbančič, dr. med., Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; jure.urbancic@kclj.si

<sup>2</sup> Constance Gléron, štud. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Université de Lausanne, Faculté de Biologie et de Médecine, Rue du Bugnon 21, 1005 Lausanne

<sup>3</sup> Gregorio Benites, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Faculty of Medicine, National University of Trujillo, Roma Avenue 338, Trujillo

<sup>4</sup> Martin Škrlec, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup> Asist. dr. Domen Vozel, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

uporaba prej narejenih posnetkov CT ali MRI za orientacijo v operativnem polju. Namen raziskave je prikaz vpliva obsega kirurškega postopka na navigacijo in njuna časovna ocena. METODE. Analizirali smo med posegi zbrane podatke in primerjali dolžino posega za uporabo navigacije. Poiskali smo morebitne težave pri nastavitvah in ustaljeni uporabi navigacije, napovedne dejavnike za podaljšano dolžino posega in ocenili dobrobit uporabe navigacije s stališča kirurga. REZULTATI. Potrdili smo povezavo zapletenosti posega z dolžino posega. Daljši in zapletenejši poseg sicer zahteva večkratno uporabo navigacije, a je zapletenost posega vseeno boljši napovedni dejavnik za njegovo dolžino. Obenem predlagamo tudi tri časovnice, ki ponazarjajo potek uporabe navigacije med samim posegom. RAZPRAVA. Čas uporabe navigacije in razlike v absolutni dolžini posega pri različnih endoskopskih operacijah v nosu nakazuje, da je razlog za dolžino posega pravzaprav količina čistega kirurškega dela in ne sama uporaba navigacijske tehnologije.

## BACKGROUNDS

Endoscopic sinus surgery (ESS) has evolved from the work of pioneers like Messerklinger, Draf and Wigand and has become a critical surgical strategy for a growing number of indications (1–3). In the 80s, the need for a radiologic definition of paranasal sinus anatomy arose, and CT was ideal for the purpose (4). Reports of severe intraoperative complications were not rare, even when experienced surgeons were equipped with detailed anatomical knowledge and three-plane CT imaging (5, 6).

Some authors were even advocating using a microscope instead of an endoscope for reasons of obscured view and lack of magnification in life-threatening emergencies (7). But endoscopic surgery was far from finished. New, bold ideas kept emerging, like the radical endoscopic removal of malignant disease (8). When anatomic landmarks were missing, and the orientation in the labyrinth of the nose became increasingly difficult, a new computer-aided surgery (CAS) model seemed a promising though costly advancement (9).

The basic concept was transferred from neurosurgery. Navigational systems with headframes were used to set the coordinates for stereotactic surgery (10). CT images

allowed continuous intraoperative axial, coronal and sagittal views of the exact location of the instrument tip (11–13).

Essentially two types of image-guidance systems (IGS) are available, electromagnetic and optical. Both have proven benefits and drawbacks (14–16). Smaller and more compact systems with more straightforward or advanced software solutions were gradually adapted to use in otorhinolaryngology or neurosurgery (17). IGS-guided systems were first regarded as a tool with the potential to help increase postoperative results by reducing the surgeon's workload. A new term for a surgeon's feeling of safety was introduced when it was suddenly realised that IGS is helpful but may not alter the operating strategy (18). The new mindset was nevertheless already in place, and progress from open surgical procedures to endoscopic – morbidity sparing procedures was enormous (19, 20).

Massive development was also made in improved endoscopes, new surgical instruments and visualisation (21). Specifically, the use of IGS may even shorten the surgery time in ESS. Nevertheless, it demands additional expertise and time to prepare to use the devices and instruments (22). Streamlined solutions involving IGS sho-

wed the added benefit of lower time consumption and better ergonomics, and a need for additional training (23). The surgical equipment's availability, reliability, and proper function have been given a pivotal role in reducing preventable errors and decreasing complications (24). Nevertheless, some authors may still be reluctant to identify the IGS as a critical component of the endoscopic technique for the most challenging procedures such as sinonasal malignancies (25, 26).

Operating time has been identified as a potential risk factor in skull base surgery (27). The study's main aim was to provide adequate information regarding the usage times and the possible correlation between IGS use and the duration of the surgery for specific procedures. To our knowledge, there is a lack of data regarding the real-life impact of using the IGS in a broad spectrum of endoscopic endonasal procedures. Mainly, since the use of IGS also influences changes in the surgeon's actions (28). We compared the effects through different endonasal endoscopic procedures, taking into consideration the effectiveness of the surgery and identifying specific problems regarding handling during set-up or operational use.

## METHODS

The study was designed as a retrospective quality control study of surgical cases where IGS was routinely used for a nose and paranasal sinuses procedure in general anaesthesia performed in a single tertiary referral centre from 1st March 2013 to the 31st December 2016. Cases were stratified into subgroups of malignant disease, frontal disease, inverted papilloma (IP), chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), group of guided biopsies, and abscess drainage and isolated sphenoid disease and cerebrospinal fluid (CSF) leak repairs, including gliomas or meningoceles. Type of treatment, the involvement

of the skull base and time of surgery was extracted from the institutional database. A control group of patients with CRSwNP was randomly selected from the same database. According to hospital policy, all patients had priorly signed an informed consent to allow the recordings of their procedures for educational, research, and quality control use. The patient's data was anonymised immediately after synchronising the documentation from the hospital information system, while surgical appliances and surgeon's notes were anonymised after the procedure. Perceived precision, orientation, surgical score and surgical confidence were also routinely measured (29).

The data was re-evaluated using the timeline embedded in the recording of the endoscopic procedure. Recordings were done with the Karl Storz AIDA® video system (Karl Storz AG, Tuttlingen, Germany) in 720p25 quality, the Sony HD Recorder (Sony Europe Limited, Weybridge, United Kingdom) in 1080p25 quality or the Elgato Capture HD60 (Corsair Components Inc., Fremont, USA) attached to a personal computer in 1080p60 quality. Brainlab Kolibri optical navigation with Ent 2.1.1 software (Brainlab AG, Munich, Germany) and standard tip registration technique with four points (lateral orbital rims, glabella, and premaxillary area) was used.

We had excluded cases with missing data (time profiles and questionnaires), patients where other surgical factors (malfunction of non-IGS related equipment, use of non-standard techniques or procedures, if a young surgeon was performing under surveillance) or when anaesthesiological factors (procedure stopped for vital reasons) may have influenced the length of the procedure. The surgeon uploaded all the patient data, planned the registration points, applied the headband or navigational pole for the head clamp, prepared the instruments and concluded registration.

Preoperative planning was performed immediately after uploading the patient data. It consisted of defining different points or trajectories through the proposed surgical path. Precision was checked with a navigational tooltip, first running over the external nose and second by touching the inferior and middle turbinate under endoscopic control. The result was successful when the precision was confirmed by touching anatomical points on the IGS and observing the real-time endoscopic picture. To acquire the correct type of data, navigation was always used to verify the position and not for continuously navigating the approach (navigated drill or similar instrument).

The intraoperative performance of the IGS, the preoperative planning, registration, calibration of various IGS instruments problems, systemic problems with the IGS, surgical orientation, precision and confidence regarding the use were collected via a surgical questionnaire. A well-defined scale is mandatory to show a significant percentage of surgical strategy changes and their magnitude. The moment when a surgeon confirms a catastrophic situation would understandably present the most highly scaled strategy change (table 1).

Data preparation was done using Microsoft Excel 2016 and Microsoft Office

Timeline (Microsoft, Redmond, USA). All statistical analysis was performed using SPSS v. 20.0. (IBM, Armonk, USA). Since no patient data was used after the initial identification of cases, no national ethics committee opinion was needed according to the institutional ethics board opinion.

## Statistics

We calculated the mean time used for registration, mean time of the procedure and mean time of intraoperative use. We compared the values regarding specific procedures and the involvement of the skull base using the Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, and analysis of variance (ANOVA). Statistical significance was assumed at  $p < 0.05$ . For non-normally distributed data, we used the non-parametric test. The homogeneity of variance was tested with Levene's test of equality. Groups were compared with a univariate analysis of variance, and the difference was determined by one-way ANOVA using the Bonferroni adjustment. We checked the linear relationship of elapsed time (mean time to the end of registration vs mean duration of the procedure and mean time of intraoperative use vs mean duration of the procedure). We created a linear regression model including selected variables. The probable cor-

**Table 1.** Definition of categories in the surgeons' questionnaire. IGS - image-guidance systems, VAS - visual analogue scale.

Registration, calibration and orientation issues	0. None
	1. Minor, not an issue
	2. Minor, but issue on time and performance
	3. Major issue, with limited usage of device
	4. IGS usage impossible
Precision and orientation score (self-assessed VAS)	0. Unsatisfactory ... 10 - Excellent
Same procedure as without use of IGS (self-assessed VAS)	0. Not ... 10 - Certainly, by all means
Was the strategy changed during use of IGS (self-assessed VAS)	VAS > 5 positive



relation of the number and duration of intraoperative image-guidance use with the total surgical time was assessed. A mean number of calibration attempts, boot time, a mean number of intraoperative applications, mean precision of the IGS as perceived by the surgeon, mean intraoperative orientation score and mean response, and whether the surgeon would perform the same surgery without IGS were calculated. Group means were compared by one-way ANOVA using the same criteria for homogeneity of variance. Multiple comparisons using Bonferroni adjustment were made to identify statistically significant pairs. Scaled answers were reflected, log<sub>10</sub> values were used in the ANOVA test.

## RESULTS

Out of 117 cases, 51 met the defined criteria for the study. All were operated by one experienced surgeon. Detailed group characteristics are presented in table 2.

Most of the procedures (74.5%) did not involve the skull base. In 82.4% of the cases, CT of the nose and paranasal sinuses was used as a source of navigational data. The extension of the procedures (CRSwNP with IGS and without IGS) was the same ( $p=0.056$ ). Detailed times in stratified subgroups are presented in table 3, pairwise comparison in table 4 and cumulative IGS usage data in table 5.

The mean procedure time in malignant disease is statistically different from all other

**Table 2.** Group characteristics. N - number of patients, SD - standard deviation, CRSwNP - chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CSF - cerebrospinal fluid, IGS - image-guidance systems.

Patient's data	N (%)
Sex	
Female	22 (43.2)
Male	29 (56.9)
Age (years)	51.1 (0.1-81.5, SD 19.2)
Procedure	
Malignant disease	12 (23.5)
Frontal disease	13 (25.5)
Inverted papilloma	9 (17.6)
CRSwNP	5 (9.8)
Guided biopsies and abscess drainage	8 (15.7)
CSF leak repairs (glioma, menigoceles)	4 (7.8)
Skull base procedures	
Yes	13 (25.5)
No	38 (74.5)
Source of IGS data	
CT of the nose and paranasal sinuses	42 (82.4)
CT and MR of the nose and paranasal sinuses	6 (11.8)
Other (CT of the head, orbit)	3 (6.0)

**Table 3.** Time consumption for registration of the image-guided systems (IGS) and procedure time for subgroups. SD – standard deviation, CRSwNP – chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CSF – cerebrospinal fluid.

	Mean time to the end of registration in minutes (SD)	Mean time of procedure in minutes (SD)	p-value <sup>a</sup>	Mean time of the intraoperative use in minutes (SD)	Intraoperative use vs. time of procedure p-value <sup>b</sup>
Complete group	15.2 (6.5)	161.4 (142.1)	<0.000	6.7 (6.9)	<0.000
p-value	0.003 <sup>b</sup>	<0.000 <sup>c</sup>	/	<0.000 <sup>b</sup>	/
Procedure					
Malignant disease	21 (7.1)	307.9 (182.1)	0.009	11.8 (10.5)	<0.000
Frontal disease	15.9 (6.4)	112.2 (32.6)	0.1	8.6 (3.4)	0.6
Inverted papilloma	12.2 (3.7)	142.7 (28.7)	0.04	3.1 (2.6)	0.008
CRSwNP	8.6 (0.9)	43 (9.7)	0.5	3.4 (1.3)	0.92
Guided biopsies and abscess drainage	12.2 (4.2)	65 (96.7)	0.46	2.2 (0.9)	0.1
CSF leak repairs (glom., menigoceles)	16 (6.2)	165 (133.6)	0.7	3.4 (1.5)	0.52
Skull base (p-value)	0.48 <sup>d</sup>	<0.000 <sup>d</sup>	/	0.04 <sup>d</sup>	/
No	13.1 (5.2)	118.7 (91.3)	<0.000	5.6 (4.9)	<0.000
Yes	20.9 (7.2)	286.2 (189.2)	0.007	10.2 (10.1)	0.001

<sup>a</sup> Linear regression<sup>b</sup> Kruskal-Wallis test<sup>c</sup> ANOVA (log<sub>10</sub> of Mean time of procedure)<sup>d</sup> Mann-Whitney U test

**Table 4.** Pairwise comparisons of the logarithm of mean duration of surgery (upper row) and mean times of use of the image-guided systems (IGS) (bottom row) by type of surgery using the Bonferroni adjustment. Analysis of variance (ANOVA) (F(5,45)=17.890, p<0.000); ANOVA (F(5,45)=18.161, p<0.000). CRSwNP – chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CSF – cerebrospinal fluid, IP – isolated papilloma.

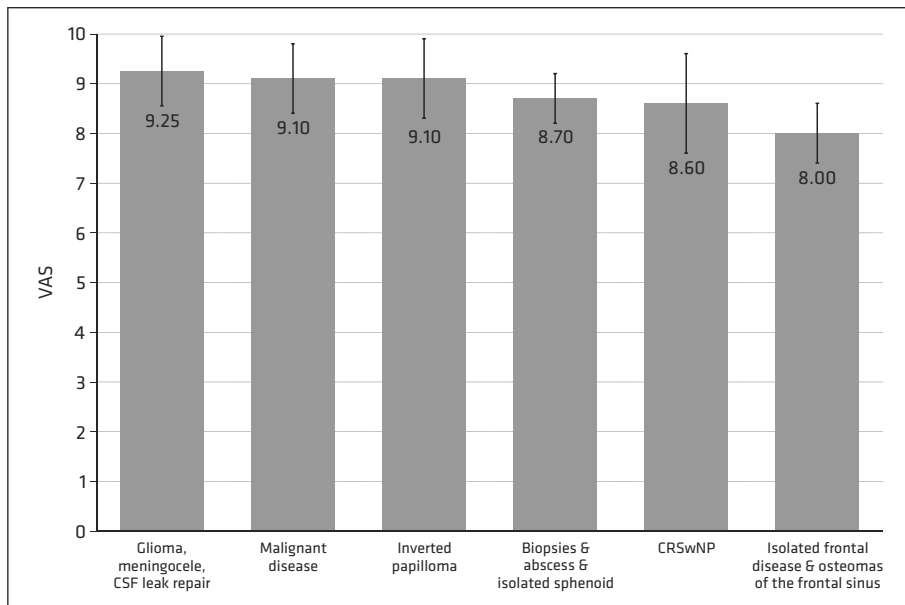
	Malignant disease	CRSwNP	Frontal sinus & osteoma	Glioma & CSF leak	IP	Biopsies & abscesses & isolated sphenoid disease
Guided biopsies and abscess drainage	<0.000 <0.000	non sig. non sig.	0.002 <0.000	0.03 non sig.	0.001 non sig.	/ /
Malignant disease	/ /	<0.000 <0.000	0.003 non sig.	non sig. <0.000	0.04 <0.000	<0.000 <0.000
CRSwNP	<0.000 <0.000	/ /	<0.000 0.001	0.007 non sig.	<0.000 non sig.	non sig. non sig.
Frontal disease	0.003 <0.000	<0.000 non sig.	/ /	non sig. 0.005	non sig. <0.000	0.002 <0.000
CSF leak repairs (glioma, meningoceles)	non sig. <0.000	0.007 non sig.	non sig. 0.005	/ /	non sig. non sig.	0.03 non sig.
IP	0.04 <0.000	<0.000 non sig.	non sig. <0.000	non sig. non sig.	/ /	0.001 non sig.

procedures ( $p < 0.001$ ). The time taken for the registration of the IGS is linearly correlated to the duration of the surgery in malignant disease ( $r^2 = 0.51$ ,  $p = 0.009$ ) as well as IP ( $r^2 = 0.50$ ,  $p = 0.04$ ) (see also table 5). In regression analysis, we have also found a linear correlation between the number of separate IGS uses in malignant diseases ( $r^2 = 0.60$ ,  $p = 0.005$ ) and the amount of total intraoperative IGS

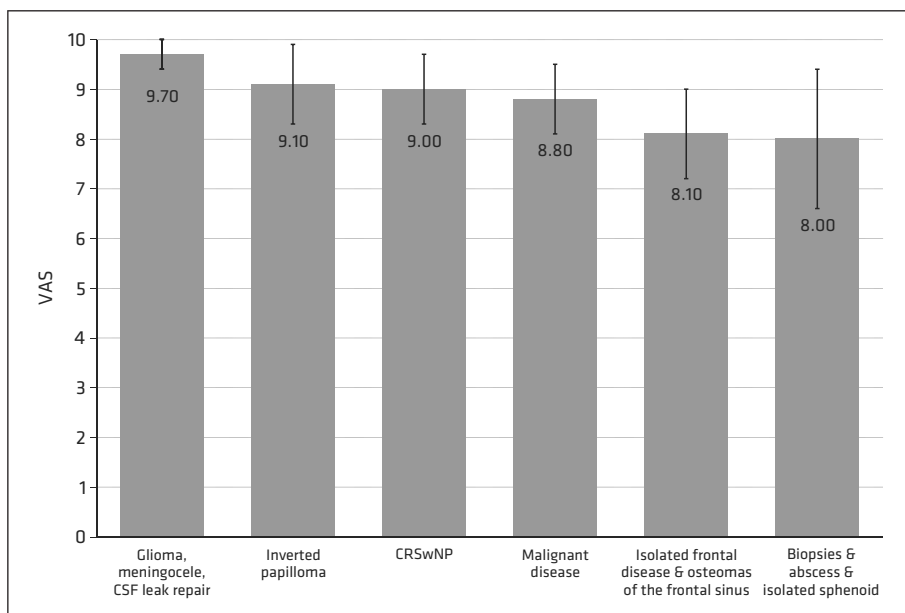
usage and total duration of the procedures (malignant diseases,  $r^2 = 0.73$ ,  $p < 0.001$  and IP,  $r^2 = 0.73$ ,  $p = 0.03$ ). Scaled answers for the precision of the IGS, the intraoperative orientation score, and the estimate of the probability of the same procedure without the IGS are presented in figures 1–3. The percentage of strategy changes is illustrated in figure 4.

**Table 5.** Cumulative data (N=51) about the usage of the image-guided systems (IGS). N - number of patients, SD - standard deviation, CRSwNP - chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CSF - cerebrospinal fluid.

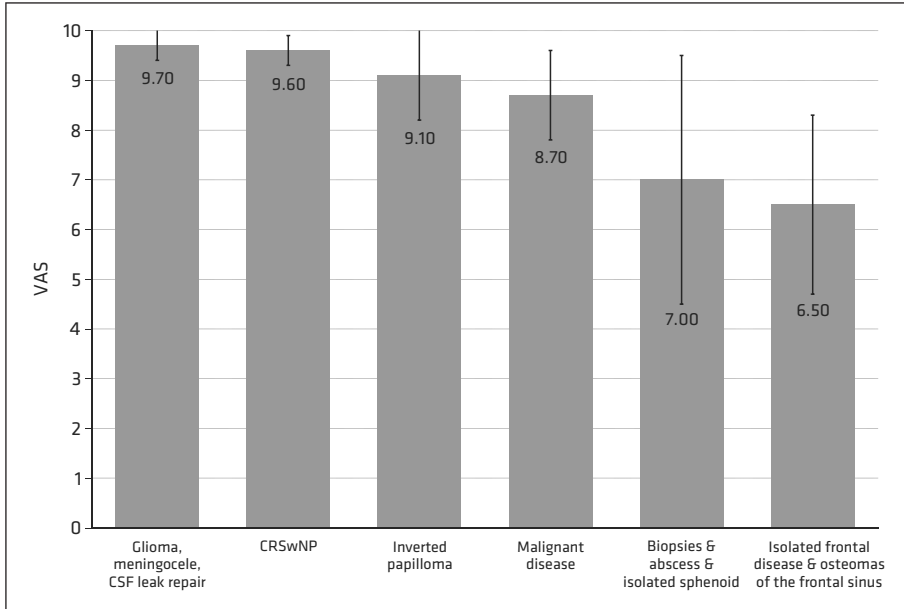
Cumulative data	N (or otherwise indicated)
Boot time (s)	128 (SD 8.9)
Loading problems	0 (0.0%)
Navigational planning	
No planning	24 (47.1%)
Up to two points	13 (25.5%)
Multiple points	10 (19.6%)
Complex planning (points & trajectories)	4 (7.8%)
Registration points	
Minor problems (not an issue of time and performance)	1 (2.0%)
No problems	50 (98.0%)
Number of registration attempts	1.14 (SD 0.5)
Navigational precision estimate	
Green	8 (15.7%)
Yellow	43 (84.3%)
Red	0 (0.0%)
Orientation issues during procedure	
None	47 (92.2%)
Minor, not an issue of time and performance	1 (2.0%)
Minor issue on time and performance	2 (3.9%)
Major issue with limited usage of device	1 (2.0%)
Number of intraoperative uses (mean for group - SD)	6.1 (SD 3.8)
Malignant disease	10 (SD 4.2)
Frontal disease	8.7 (SD 2.2)
CSF leak repairs (glioma, menigoceles)	3.5 (SD 1.3)
CRSwNP	3.4 (SD 1.3)
Inverted papilloma	3.3 (SD 1.6)
Guided biopsies and abscess drainage	3 (SD 0.9)



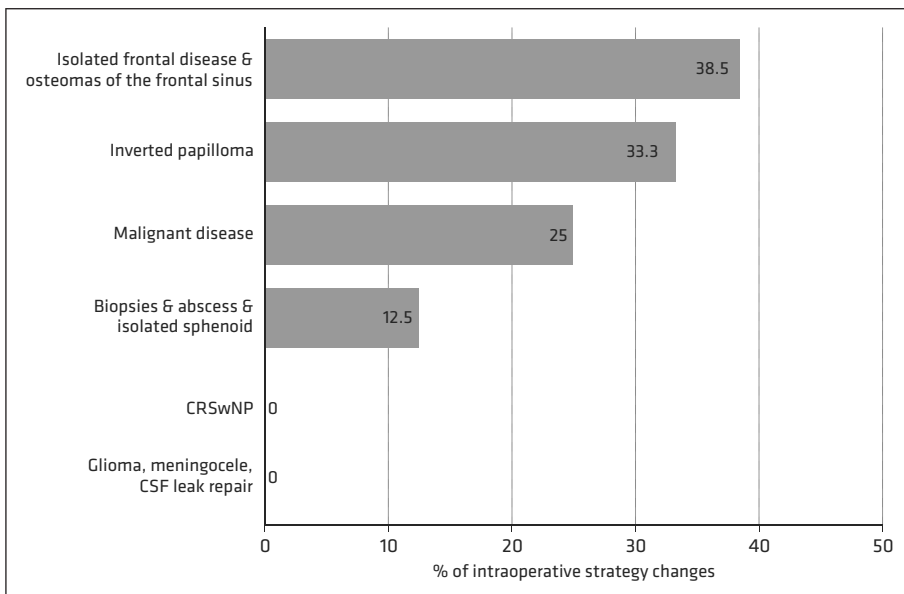
**Figure 1.** The mean precision of the image-guided systems (IGS) as perceived by the surgeon (visual analogue scale (VAS) of 0 to 10 with standard deviation (SD)). Malignant vs isolated frontal disease and osteomas of the frontal sinus  $p=0.01$ , inverted papilloma vs isolated frontal disease and osteomas of the frontal sinus  $p=0.02$ , analysis of variance (ANOVA) ( $F(5,45)=3.885$ ,  $p=0.005$ ). VAS - visual analogue scale, CSF - cerebrospinal fluid, CRSwNP - chronic rhinosinusitis with nasal polyps.



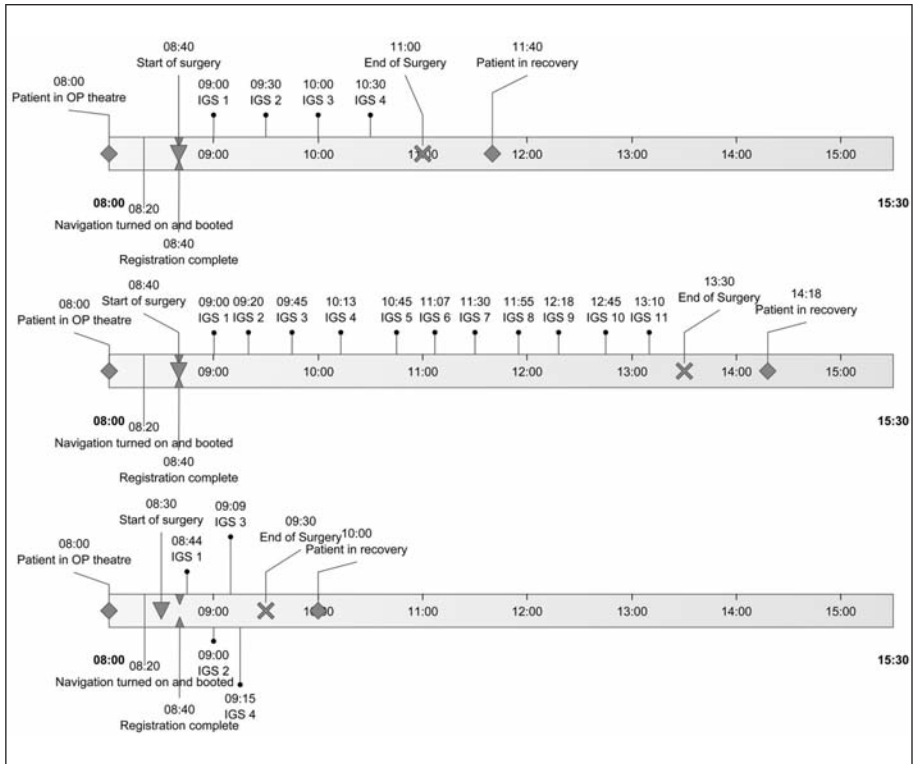
**Figure 2.** The mean intraoperative orientation score as perceived by the surgeon (visual analogue scale (VAS) of 0 to 10 with standard deviation (SD)). Glioma, meningocele, cerebrospinal fluid (CSF) leak repair vs. biopsies and abscess and isolated sphenoid  $p=0.04$ , analysis of variance (ANOVA) ( $F(5,45)=3.487$ ,  $p=0.01$ ). VAS - visual analogue scale, CSF - cerebrospinal fluid, CRSwNP - chronic rhinosinusitis with nasal polyps.



**Figure 3.** Scaled answer whether the surgeon would perform same surgery without intraoperative IGS (visual analogue scale (VAS) 0 to 10 with standard deviation (SD); 0 – no, 10 – yes, certainly). Isolated frontal disease & osteomas of the frontal sinus vs. malignant disease  $p=0.02$ , isolated frontal disease & osteomas of the frontal sinus vs. CRSwNP  $p=0.001$ , isolated frontal disease & osteomas of the frontal sinus vs. glioma, meningocele, cerebrospinal (CSF) leak repair  $p=0.001$ , isolated frontal disease and osteomas of the frontal sinus vs. inverted papilloma  $p=0.002$ , analysis of variance (ANOVA) ( $F(5,45)=7.380, p<0.000$ ). VAS – visual analogue scale, CSF – cerebrospinal fluid, CRSwNP – chronic rhinosinusitis with nasal polyps.



**Figure 4.** The percentage of strategy changes with IGS use. CRSwNP – chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CSF – cerebrospinal fluid.



**Figure 5.** Proposed timeline scenarios for inverted papilloma (IP), malignant disease and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). OP – operative, IGS – image-guided systems.

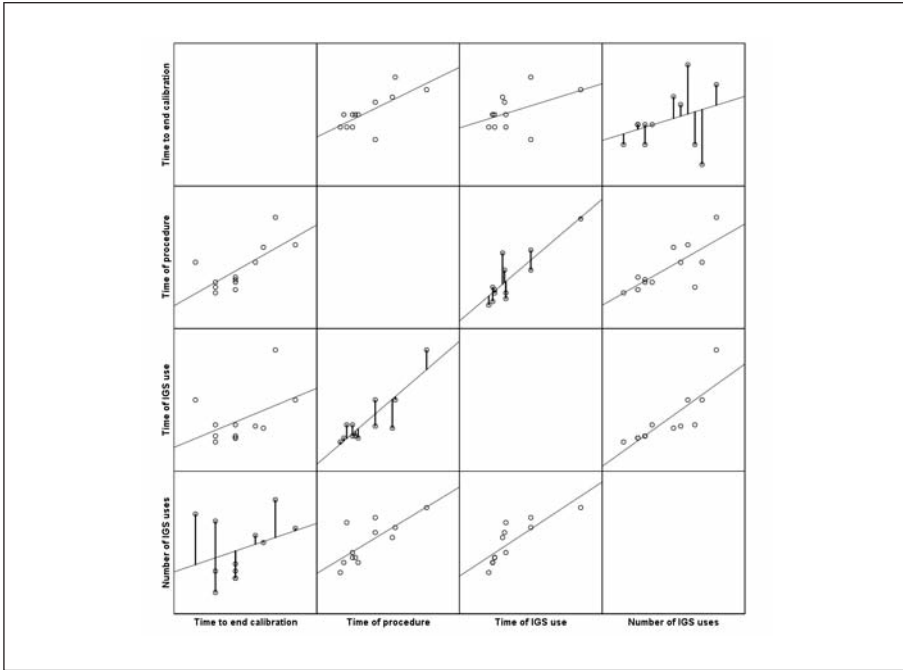
**DISCUSSION**

The anatomic complexity that requires the surgeon to use all knowledge, spatial orientation, and surgical intuition to solve the problem emphasises the importance of the IGS. Even more so when surgeons deal with increasingly difficult procedures involving the frontal sinus, CSF leak repair, or oncologic procedures (15).

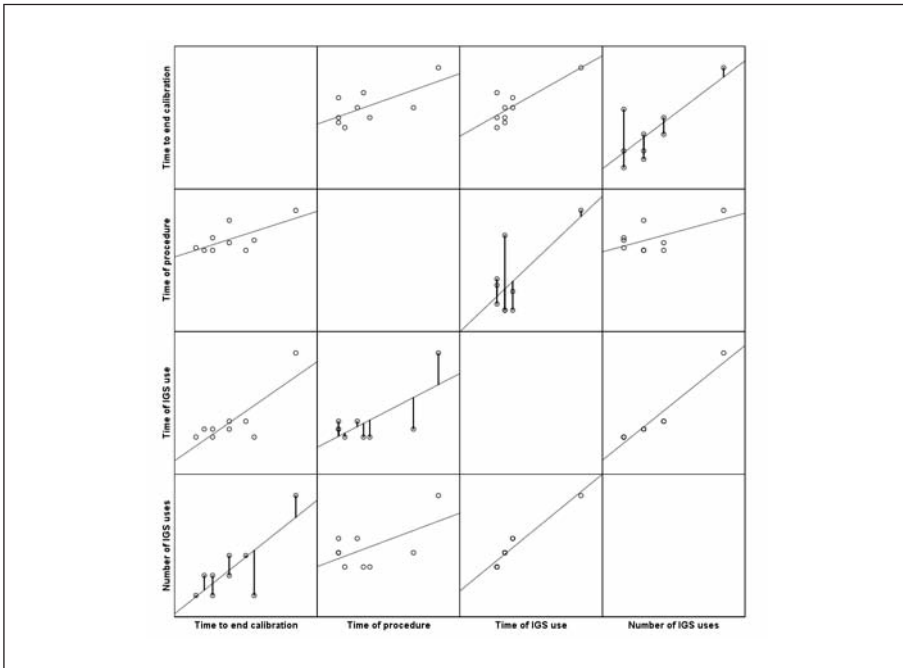
Observing the meantime of registration shows the understandable tendency to take longer to register when performing a more complicated procedure. In linear regression, for every minute of increase in registration time, the duration of surgery increases by 18.1 minutes in malignant disease and 5.3 minutes in patients with IP. But not all of the groups show a statistically significant difference in the pairwise comparison of

mean values. Empowered with the analysis results, three different groups can be elucidated, one with malignant pathology being the most time-consuming (duration of the procedure and IGS involvement), following the complex frontal sinus procedures, CSF leak repair, and IP. A correlation between the time of registration and the duration of the surgery was found in malignant cases and inverted papilloma. It can be explained by the similarities in endoscopic approach, instrumentation, and surgical thinking (30, 31).

Registration time and total IGS usage were quite distinctively lower for all other procedures, including those requiring comparably long operating times (CSF leak repair, IP, frontal disease). Frontal sinus surgery is also the pathology where authors



**Figure 6.** The relationship of parameters affecting the time of procedure for malignant disease. IGS - image guided systems.



**Figure 7.** The relationship of parameters affecting the time of procedure for inverted papilloma. IGS - image-guided systems.



were most inclined to trust the IGS during surgery. Reasonable conduct of the endoscopic procedure requires a degree of familiarity with the anatomy and pathology of the patient. The surgeon usually does not blindly follow the advice of the IGS but uses the device as an additional confirmation of known or unknown (*ad-hoc*) anatomical landmarks or simply as a validation tool (32, 33). High rates of perceived precision and high orientation scores during the use of IGS are consistent with other published research data (9, 15, 17, 22, 32, 34). High dependence on IGS in virtually blinded procedures without orientation points is also expected (15, 35, 36).

Other authors have shown that the intraoperative time reduction in conventional functional endoscopic surgery (FESS) was about ten minutes per case (22). We haven't found a significant difference when comparing the duration and the sheer extent of the surgery (CRSwNP). But in more difficult cases, we have found that the time consumption at registration, and the total duration of surgery is higher (table 3).

We have shown that every single use of the IGS should prolong the surgery time in malignant cases by 32.5 minutes (mean number of uses 10). With every minute of IGS use, the intraoperative time increases by 14.93 minutes (malignant diseases, mean time of use of 11.8 minutes) or 7.6 minutes (inverted papilloma, mean time of use of 3.1 minutes).

To explain the data further, we propose a timeline representing the three typical

surgical scenarios (figure 5). The time between pins is defined as IGS use and purely surgical work. The relationship between both may not be the same in all the procedures. The first scenario reflects the IGS usage in IP, the second in malignant disease, and the third in CRSwNP. The robustness of proposed scenarios also relies on identifying any aberrantly long usage of IGS. They were specially produced by factors not separately identified upfront. The need to correct the optical pathway for IGS or even for recalibration arises when accuracy falls below acceptable. The added real-time contributes to the IGS use and the surgeon's response to the new information.

Prolongation of the surgery may well be an attribute of a complicated surgical procedure, added difficult anatomy, and raw extension of the disease. The surgical work between individual IGS verifications may be shorter in less complex situations (figures 6 and 7), however, the most demanding endoscopic surgery without IGS may not be a viable option anymore.

Complex cases will demand an increased number of IGS position verifications, which will prolong IGS handling time during the procedure. Comparing the time used for IGS and the absolute difference in operating times at various endoscopic endonasal procedures implies that the main reason for prolonged surgery is probably extensive surgical work and is not always directly related to IGS use itself.

**REFERENCES**

1. Hosemann W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. *Thorax*. 2000; 55 (Suppl 2): S87–90.
2. Kennedy DW. Functional endoscopic sinus surgery. Technique. *Arch Otolaryngol*. 1985; 111 (10): 643–9.
3. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery – Concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part I. Anatomic and pathophysiologic considerations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986; 94 (2): 143–7.
4. Zinreich SJ, Kennedy DW, Rosenbaum AE, et al. Paranasal sinuses: CT imaging requirements for endoscopic surgery. *Radiology*. 1987; 163 (3): 769–75.
5. Rene C, Rose GE, Lenthall R, et al. Major orbital complications of endoscopic sinus surgery. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85 (5): 598–603.
6. Oeken J, Bootz F. Schwere Komplikationen nach endonasalen Nasennebenhöhlenoperationen – ein ungeklärtes Problem. *HNO*. 2004; 52: 549–53.
7. Maniglia AJ. Fatal and major complications secondary to nasal and sinus surgery. *Laryngoscope*. 1989; 99 (3): 276–83.
8. Homer JJ, Jones NS, Bradley PJ. The role of endoscopy in the management of nasal neoplasia. *Am J Rhinol*. 1997; 11 (1): 41–7.
9. Caversaccio M, Zheng G, Nolte LP. Computer-aided surgery of the paranasal sinuses and the anterior skull base. *HNO*. 2008; 56 (4): 376–8, 780–2.
10. Perry JH, Rosenbaum AE, Lunsford LD, et al. Computed tomography/guided stereotactic surgery: Conception and development of a new stereotactic methodology. *Neurosurgery*. 1980; 7 (4): 376–81.
11. Freysinger W, Gunkel AR, Thumfart WF. Image-guided endoscopic ENT surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997; 254 (7): 343–6.
12. Gunkel AR, Freysinger W, Thumfart WF. Computer-assisted surgery in the frontal and maxillary sinus. *Laryngoscope*. 1997; 107 (5): 631–3.
13. Ossoff RH, Reinisch L. Computer-assisted surgical techniques: A vision for the future of otolaryngology-head and neck surgery. *J Otolaryngol*. 1994; 23 (5): 354–9.
14. Metson R, Gliklich RE, Cosenza M. A comparison of image guidance systems for sinus surgery. *Laryngoscope*. 1998; 108 (8): 1164–70.
15. Oakley GM, Barham HP, Harvey RJ. Utility of image-guidance in frontal sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016; 49 (4): 975–88.
16. Reardon EJ. The impact of image-guidance systems on sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005; 38 (3): 515–25.
17. Lorenz KJ, Frühwald S, Maier H. Einsatz des Brainlab-Kolibri(R)-Navigationssystem bei der endoskopischen Nasennebenhöhlenchirurgie in Lokalanästhesie. *HNO*. 2006; 54 (11): 851–60.
18. Tschopp KP, Thomaser EG. Outcome of functional endonasal sinus surgery with and without CT-navigation. *Rhinology*. 2008; 46 (2): 116–20.
19. Lund VJ, Clarke PM, Swift AC, et al. Nose and paranasal sinus tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016; 130: S111–8.
20. Lund VJ, Howard DJ, Wei WI. Tumors of the nose, sinuses, and nasopharynx. Stuttgart: Thieme; 2014.
21. Govindaraj S, Adappa ND, Kennedy DW. Endoscopic sinus surgery: Evolution and technical innovations. *J Laryngol Otol*. 2010; 124 (3): 242–50.
22. Strauß G, Limpert E, Strauß M, et al. Untersuchungen zur Effizienz eines Navigationssystem für die HNO-Chirurgie: Auswertungen von 300 Patienten. *Laryngorhinootologie*. 2009; 88 (12): 776–81.
23. Strauss G, Gollnick I, Neumuth T, et al. Das „Surgical Deck«: Eine neue OP-Generation für die HNO-Chirurgie. *Laryngorhinootologie*. 2012; 92 (2): 102–12.
24. Laws ER, Wong JM, Smith TR, et al. A checklist for endonasal transsphenoidal anterior skull base surgery. *J Neurosurg*. 2016; 124 (6): 1636–9.
25. Dmytriw AA, Witterick IJ, Yu E. Endoscopic resection of malignant sinonasal tumours: Current trends and imaging workup. *OA Minim Invasive Surg*. 2013; 1 (1): 77–80.
26. Lund VJ, Wei WI. Endoscopic surgery for malignant sinonasal tumours: An eighteen year experience. *Rhinology*. 2015; 53 (3): 204–11.
27. Murphy M, Gilder H, McCutcheon BA, et al. Increased operative time for benign cranial nerve tumor resection correlates with increased morbidity postoperatively. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016; 77 (4): 350–7.

28. Luz M, Manzey D, Modemann S, et al. Less is sometimes more: A comparison of distance-control and navigated-control concepts of image-guided navigation support for surgeons. *Ergonomics*. 2015; 58 (3): 383–93.
29. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 117 (3): 535–40.
30. Jiang XD, Dong QZ, Li SL, et al. Endoscopic surgery of a sinonasal inverted papilloma: Surgical strategy, follow-up, and recurrence rate. *Am J Rhinol Allergy*. 2017; 31 (1): 51–5.
31. Tomazic PV, Hubmann F, Stammberger H. Das Problem der hohen Rezidivrate bei endoskopischer Revisionschirurgie invertierter Papillome. *Laryngorhinootologie*. 2014; 94 (7): 447–50.
32. Ramakrishnan VR, Kingdom TT. Does image-guided surgery reduce complications? *Otolaryngol Clin North Am*. 2015; 48 (5): 851–9.
33. Stelter K, Ertl-Wagner B, Luz M, et al. Evaluation of an image-guided navigation system in the training of functional endoscopic sinus surgeons. A prospective, randomised clinical study. *Rhinology*. 2011; 49 (4): 429–37.
34. Weber RK, Hosemann W. Comprehensive review on endonasal endoscopic sinus surgery. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 14: Doc08.
35. Citardi MJ, Batra PS. Intraoperative surgical navigation for endoscopic sinus surgery: Rationale and indications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 15 (1): 23–7.
36. Citardi MJ, Agbetoba A, Bigcas JL, et al. Augmented reality for endoscopic sinus surgery with surgical navigation: A cadaver study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6 (5): 523–8.



Constance Gléron<sup>1</sup>, Domen Vozel<sup>2</sup>, Jure Urbančič<sup>3</sup>

## Self-reported Cough in Chronic Rhinosinusitis

### *Samoocena kašlja pri kroničnem rinosinuzitisu*

#### ABSTRACT

KEY WORDS: cough, chronic rhinosinusitis, retro nasal drip, congestion, upper airway cough syndrome

**BACKGROUND.** Cough is an essential protective reflex of the respiratory tract, which is triggered by various chemical or mechanical stimuli. It can be caused by acute or chronic upper aerodigestive tract conditions, alone or in combination. Cough can be initiated voluntarily from the cortical system or as an involuntary reflex. The upper airway cough syndrome (i.e., previously post nasal drip syndrome) has been identified as the most common cause of acute and chronic cough. This syndrome can present in chronic rhinosinusitis, which is a common disease marked by an inflammation of the sinonasal mucosa. However, to our best knowledge, the association between chronic rhinosinusitis and cough has not been quantified yet. This paper aims to determine whether there is difference in self-reported cough between patients with chronic rhinosinusitis and the control group. **METHODS.** Cough was self-reported on the Likert scale with values 0–5 derived from the 22-item sino-nasal outcome test (SNOT-22). The analysis included patients with chronic rhinosinusitis and patients without chronic rhinosinusitis with the latter being the control group. **RESULTS.** The study included 477 patients with chronic rhinosinusitis and 73 controls. The median self-reported score for controls was 0 (interquartile range (IQR) 1) and 3 (IQR 3),  $p < 0.001$  for chronic rhinosinusitis was. Even the ratio of those who cough is higher in the chronic rhinosinusitis group (23.3% vs. 72.1%),  $p < 0.001$ . This study has shown a difference in self-reported cough depending on whether chronic rhinosinusitis is present ( $\chi^2(1, N=550)=66.9$ ,  $p < .00001$ ). **DISCUSSION.** This study underlines the intricate relationship between nasal symptoms in chronic rhinosinusitis and cough. Now that this relationship has been statistically confirmed, one can further question which specific chronic rhinosinusitis symptoms (from the sino nasal outcome test questionnaire) are related to cough. A symptomatic evaluation of cough in the presence of chronic rhinosinusitis could be developed.

<sup>1</sup> Constance Gléron, štud. med, Faculté de biologie et de Médecine, Université de Lausanne, Rue du Bugnon 21, Lausanne; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; constance.gleron@unil.ch

<sup>2</sup> Asist. Domen Vozel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Asist. Jure Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kašelj, kronični rinosinuzitis, izcedek iz nosu, nosna kongestija, sindrom zgornjih dihalnih poti

**IZHODIŠČA.** Kašelj je eden izmed osnovnih zaščitnih refleksov respiratornega trakta. Sproži ga vrsta kemičnih ali mehanskih sprememb na sluznici dihal. Po trajanju ga delimo na akutni in kronični kašelj. Redko se kašelj pojavlja samostojno ali v povezavi z drugimi boleznimi, kašljamo pa lahko tudi hoteno ali nehoteno (refleksno). Klinični sindrom kašlja v zgornjih dihalnih poteh so včasih enačili z izcedkom iz nosu navzad. Ta sindrom naj bi bil eden najpogostejših vzrokov akutnega in kroničnega kašlja. Kronični rinosinuzitis je pogosta bolezen, ki jo zaznamuje vnetje sluznice nosu in obnosnih votlin. Izcedek navzad je eden pogostih simptomov kroničnega rinosinuzitisa. Povezava pojavnosti kašlja pri bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom in kontrolah še ni bila ustrezno raziskana. **METODE.** Članek opisuje pojavnost in oceno obremenjenosti s kašljem pri bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom in kontrolah. Kašelj je bil ocenjen s pomočjo Likertove lestvice z vrednostmi 0–5. Pri tem smo uporabili uveljavljen vprašalnik 22-predmetni test sinusno-nosnega izvida (angl. *22-item sino-nasal outcome test*, SNOT-22). **REZULTATI.** V raziskavi je sodelovalo 550 preiskovancev (447 s kroničnim rinosinuzitisom in 73 kontrol). Mediana ocen kašlja je bila 0 (kvartilni razmik (angl. *interquartile range*, IQR) 1) pri kontrolah in 3 (IQR 3) pri bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom. Tudi delež tistih, ki kašljajo, je bil pri kroničnem rinosinuzitisu višji (72,1 % proti 23,3 %). S tem smo dokazali statistično pomembno razliko v pojavnosti kašlja pri bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom. **RAZPRAVA.** Raziskava poudarja razmerje med nosnimi simptomi pri kroničnem rinosinuzitisu in kašljem. Smiselno bi bilo raziskati tudi vpliv ostalih simptomov, ocenjenih z vprašalnikom SNOT-22, za razvoj ustrežnejših diagnostičnih in terapevtskih načinov za kroničen kašelj, povezan s kroničnim rinosinuzitisom.

## BACKGROUNDS

Cough is an essential protective reflex of the respiratory tract. Its prevalence in the average population in Europe and the USA has been recorded to be 9–33%. It is used to clear the larynx, trachea, and large bronchi of secretions such as mucus, noxious substances, foreign particles, or infectious organisms (1). It is a process triggered by various inflammatory or mechanical changes, typically occurring in the upper airways. Most episodes of cough are a physiological response to stimuli and tend to be self-limiting. Even so, it can also be a symptom of an underlying disease such as pneumonia, lung cancer or laryngeal cancer (2).

Acute cough (lasting between 1–3 weeks) is a typical symptom of a cold, which is experienced by the majority of the population. In this scenario, cough is an essential symptom for the resolution of the cold, and in preventing further complications. This crucial function is illustrated when looking at patients with neuromuscular disease. The latter have a weakened cough, meaning a decreased airway clearance, predisposing these patients to respiratory infections. Thus, it is recommended that these patients receive airway clearance support (3). This highlights the possible consequences of a dysfunctional cough mechanism.

In spite of this symptom's importance, a chronic persistent cough can be the manifestation of an underlying disease. It can be associated to vomiting, urinary incontinence, syncope, tiredness, rib fractures and depression (1, 4, 5). This significant decrease in the health related quality of life of the affected patients makes it even more important to find the underlying cause and treat the symptom accordingly.

Chronic rhinosinusitis (CRS) is an upper airway condition that is often related to the upper airway cough syndrome (UACS), which is one of the leading causes of chronic cough (1, 6). UACS includes any rhinosinus conditions associated with cough. The precise association between CRS and cough has not been quantified to our knowledge. This article presents the general pathophysiology of cough and its pathogenesis in CRS to emphasize the significance of cough in CRS. It aims to determine the influence of the presence of CRS on self-reported cough in a retrospective controlled clinical study. We predict that there will be higher cough scores in CRS patients rather than in those from the control group.

### **Cough Pathogenesis**

Cough is characterized by three distinct phases, which are a deep inspiratory phase, an intense, forced expiratory phase against a closed glottis, and a final expiratory phase with the glottis opening (1). An effective cough is marked by the capacity to push gas through the airways, and interactions between the flowing gas and the mucus lining. This process is dependant firstly on the ability of the respiratory muscles to increase intrathoracic pressure and compress the airways to push air outside and secondly on the effective closure of the glottis to maintain the pressure gradient in the airways (3).

Cough can be initiated voluntarily from the cortical system or involuntarily as a reflex. The latter depends on sensory afferents from cough receptors into the vagus

nerve (1). Both mechanical and chemical cough receptors converge to initiate a cough response (3).

The sensory nerves are characterized by their conduction and their specific triggers. For instance, some fibers (C fiber receptors) are activated predominantly by chemical stimuli (e.g., hydrogen ions, capsaicin, bradykinin), while others have a wider variety of triggers such as acidity/alkalinity, mechanical stimulation, pulmonary congestion, or other modifications of pulmonary compliance (rapid-acting receptors) (1). This array of possible cough triggers and sensory pathways complicate the identification of the cough's etiology.

### **Cough Etiology**

Cough can be further separated into acute and chronic according to the duration of the symptom. Acute cough lasts between 1–3 weeks, typically due to an upper respiratory tract viral infection, pneumonia or pulmonary emboli (7). Sub-acute cough lasts between 3–8 weeks, and chronic cough persists for more than 8 weeks (1). The diagnosis can be made by exploring other associated symptoms.

The most common causes of chronic cough are referred to as the triad of cough and include UACS, asthma and gastro-oesophageal reflux disease (GERD) (1, 5, 8). One study showed that 94% of chronic cough cases are caused by one of these three phenomena, either alone or in combination. Asthma and GERD are specific disorders that have straightforward diagnostic procedures. At the same time, UACS encompasses any condition of the upper airways presenting with cough. UACS has been named the most common cause of acute and chronic cough. Indeed, in 87% of patients consulting American physicians the cough was attributed to rhinological causes (5). Several clinical and epidemiological studies agree that UACS is the most commonly identified

cause of chronic cough (8, 9). Although this has been named a specific syndrome since 2006, there is minimal consensus concerning its exact causes, mechanisms, and management (8, 10, 11).

### Upper Airway Cough Syndrome

UACS encompasses all nasopharyngeal conditions (allergic rhinitis, rhinosinusitis, laryngopharyngitis, etc.) that present with cough (8). It includes disease of the nose or paranasal sinuses, anatomic abnormalities of the respiratory tract, and pharyngeal disease (11). There is no single pathognomonic finding in this syndrome, which complicates its identification. The general clinical presentation of UACS includes several common complaints reported by the patients. These are as follows: the sensation of something draining in the back of the throat, a need to clear the throat, a tickle in the throat, nasal congestion or nasal discharge. Hoarseness can also be present as well as a history of a previous upper respiratory illness. The diagnosis can be made by identifying one or more of the following: drainage in the posterior pharynx, throat clearing, nasal discharge, cobblestone appearance of the oropharyngeal mucosa, or mucus in the oropharynx.

These clinical findings are linked to high specificity but low sensitivity, making their presence difficult to interpret. (8). Some researchers even stipulate that the presence of clinical manifestations is not compulsory. There is still a lot of debate regarding its validity (11). As a consequence, the diagnosis of this syndrome is made by considering a combination of criteria including symptoms, physical examination, radiographic findings and the response to specific therapy (9).

The exact pathogenesis of UACS is not yet elucidated. The current theories are the following (14):

- post nasal drip stimulates cough receptors in the hypopharynx or larynx,

- direct irritation and sensitization of the cough receptors in the nasal mucosa,
- inflammation and irritation of both the upper and lower airways and
- cough reflex sensitization.

Although UACS is described in many articles, the pathogenesis and diagnosis are still inconsistent. As previously cited, many studies report a high prevalence of UACS. The Japanese respiratory society does not report such a high frequency. They instead propose the categorization of the sino-bronchial syndrome (SBS), which they find to be the most common cause of cough together with atopic cough (12). SBS is characterized by a cough related to CRS and chronic lower airway inflammation. In light of this controversy, it seems paramount to investigate the link between cough and CRS more specifically.

### Chronic Rhinosinusitis and Cough

CRS is a common condition with a prevalence of 5.5–28% of the population worldwide and 10.9% of Europeans (14, 15). Its prominent marker is the inflammation of the mucosa in the nose and paranasal sinuses (14). The physiological function of the mucosa is to provide a barrier to regulate interactions with the immune system. This will provide tolerance, symbiosis, while also limiting inflammation. Hence, in patients with CRS, there is a dysfunction of this barrier. The hypothesis for the aetiology of this syndrome has significantly evolved in the past 15 years. There is a clear role of both environmental and predisposing factors in the host. However, several other components are frequently associated to a worsening of this syndrome such as bacteria, fungus and smoking (14). The pathogenesis of CRS is thus attributed to a combination of environmental triggers and genetic predispositions working together to penetrate this protective barrier. This will induce an immune response through cellular



interactions and various cytokine releases, eventually leading to the diverse phenotype of CRS.

This syndrome can present itself in many ways, and in different severities. Hence, a standard assessment tool is a patient-completed survey to quantify the patient-specific presentations of the disorder and analyze the treatment options. The Sino-Nasal Outcome test (SNOT-22) is commonly used as a validated Quality of Life (QoL) tool in patients with CRS (16, 17). It is a 22 domain score exploring the self-reported severity of different symptoms, both physical and psychological (17, 18).

Rhinosinusitis-associated cough is one of the items reported on the SNOT-22 questionnaire. This symptom is typically categorized as UACS. Nevertheless, there is no consensus regarding upper airway cough syndrome and its link to CRS. The proposed theories of cough in CRS are (6):

- cough reflex hypersensitivity,
- post nasal drip,
- aspirated secretions from the lower airways and
- enhanced sensitivity to environmental factors.

These theories strongly overlap those for cough in UACS, underlining the similarities between the two. The understanding of the lack of objective criteria for these syndromes and their relative ambiguity sup-

ports the lack of consensus between authors (19).

## METHODS

### Study Design

The study was designed as a retrospective single-center controlled trial conducted at the Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery of the University Medical Centre Ljubljana from 2011 to 2021. The National Medical Ethics Committee Slovenia approved the study. Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study. There were two study groups: CRS patients and patients without CRS (control group).

### Inclusion and Exclusion Criteria

See Table 1.

### Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis

The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) guidelines for the diagnosis of CRS are the following: the obligated presence of at least one of these symptoms: nasal blockage/obstruction/nasal discharge (anterior or posterior) and the optional presence of facial pain/pressure or the loss of smell, for more than 14 days, with positive endoscopy or CT signs of the disease in the paranasal sinuses (14).

**Table 1.** Inclusion and exclusion criteria for the patients and the control groups. CRS – chronic rhinosinusitis, EPOS – European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis.

	CRS patients	Controls
Inclusion criteria	patients above 18 years old consulting for rhinological complaints diagnosed CRS (according to the EPOS criteria)	patients above 18 years old consulting for rhinological complaints
Exclusion criteria	diagnosed tumor (benign or malignant) any non-related pathology (identified neoplasia and autoimmune disease of non-CRS related immunodeficiencies such as cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia)	

## Quality of Life Related to Chronic Rhinosinusitis (Sino-Nasal Outcome Test Questionnaire)

All patients fitting the inclusion criteria for this study were asked to complete the SNOT-22 questionnaire. The questionnaire had previously been translated, adapted, and validated in the Slovenian language (20). Patients score the severity of 22 items (nasal symptoms and their health-related quality of life) on a Likert scale of 0–5. In addition to the SNOT-22 questionnaire, the age and gender were systematically recorded. Finally, the diagnosis of CRS and its subtypes was documented following EPOS guidelines (14). All patients with CRS were regarded as a uniform group (disregarding the diagnostic categories with/without nasal polyps).

### Statistical Analysis

The Kolmogorov-Smirnov and the Shapiro-Wilk test were used to determine the distribution of our data. We found a non-normal distribution of the results. Therefore, we represented our data using medians and interquartile ranges and further analyzed it using non-parametric tests (21).

The next step was to use the Kruskal-Wallis test to compare the distribution of gender in our data. The same was performed for the age distribution analysis.

Cough was graded on a Likert scale of 0–5 according to the SNOT-22 questionnaire. In addition to this, we decided to binarize the cough symptom. A score of 0–1 was graded as »no cough,« and 2–5 signified the presence of a cough. This cut-off point was chosen because, when looking at all our patients, the median of the cough scoring was 2. A binomial test was performed to determine the distribution of patients with and without cough within the two groups.

The Mann-Whitney U test was used to determine the statistical difference between the medians of cough score between

our two groups. Then, we used the  $\chi^2$  test to determine the difference in binarized cough between the groups. A p-value of  $< 0.05$  was considered statistically significant. All statistical analyses were done using the SPSS statistics program version 27 (IBM, Armonk, USA).

### RESULTS

The patient characteristics for our study are shown in table 2. A total of 550 patients participated in our study. 477 had CRS and 73 were controls. There was no statistically significant difference between the genders or across age distribution ( $p > 0.05$ ) in either of the groups.

In the 73 patients from the control group, the median self reported sino-nasal outcome test (SNOT) score was 9 (interquartile range (IQR) of 24). In the 477 CRS patients it was 53 (IQR of 30). These results indeed showed a significant statistical difference ( $p > 0.05$ ). The exact difference between the two medians is 44, this represents a 40% increase in the total SNOT score (the range is from 0–110 points). The IQR of the total SNOT score was 24 for the control group and 30 for the CRS patients. Concerning the specific cough SNOT scores, the median was 0 (IQR 1) for the control group and 3 (IQR 3) for the CRS patient groups. Again, showing a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ). The number of people in the control group who had a cough score higher than 1 was 17 (23.3%) versus 56 who reported a score of 0 or 1 (76.7%). In the CRS patients, 344 reported a cough score higher than 1 (72.1%) and 133 equal to or less than 1 (27.9%). A statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) was found between the two diagnostic groups, and in the cough versus no cough categories, with a result of  $\chi^2(1, N=550) = 66.9, p < .00001$ . The IQR was 1 for the control group and 3 for the CRS patients, reflecting a larger range of cough scores in the latter group.

**Table 2.** Baseline characteristics of the patients. CRS – chronic rhinosinusitis, N – number of patients, SNOT-22 – 22-item Sino-nasal Outcome Test, Mdn – median value, IQR – inter quartile range.

	Controls (N=73)	CRS patients (N=477)	p-value <sup>a</sup>
<b>Gender</b>			
Male (n, %)	35 (47.9%)	274 (57.4%)	0.128 <sup>b</sup>
Female (n, %)	38 (52.1%)	203 (42.6%)	
<b>Age</b>			
Mdn years; IQR	42; 27	51; 23	0.384 <sup>b</sup>
<b>SNOT-22</b>			
Mdn score; IQR	9; 24	53; 30	<0.001 <sup>b</sup>
<b>Cough score<sup>c</sup></b>			
Mdn score; IQR	0; 1	3; 3	<0.001 <sup>b</sup>
Yes (n, %)	17 (23.3%)	344 (72.1%)	<0.001 <sup>b</sup>
No (n, %)	56 (76.7%)	133 (27.9%)	
p-value <sup>a</sup>	<0.001 <sup>d</sup>	<0.001 <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> p-value < 0.05 denotes a statistically significant difference

<sup>b</sup> Mann-Whitney U test

<sup>c</sup> the specific score given to the symptom of cough on the SNOT-22 questionnaire

<sup>d</sup> Binominal test

## DISCUSSION

A significant difference between SNOT scores of both groups was observed. This reflects a higher severity and frequency of symptoms in CRS patients, which translates to a lower health related QoL. The same is seen concerning the specific cough scores. The higher IQR for cough in CRS patients (3 points) mirrors the heterogeneity of the severity of these symptoms, contrasting the IQR of 1 point in control groups. Both the general SNOT score and the specific cough score show that there are more symptoms present in patients with CRS and are reported to be more severe. By performing a  $\chi^2$  test, we can confidently say that our data supports our hypothesis that CRS patients report more severe cough than other patients.

CRS was historically connected to cough, but according to the EPOS 2020, the diagnosis is not associated with cough unless pediatric CRS is diagnosed (6, 14). Yet, it is one of the domains of a widely used

QoL questionnaire for CRS, SNOT-22 (18). To our best knowledge, no published studies examine the exact relationship between CRS and cough or compare the symptom of cough in patients with or without CRS. We set up a study to compare the self-reported cough score in controls and CRS patients. We had previously established a valid diagnosis of CRS using the EPOS 2020 criteria. Our control group consisted of patients who did not have CRS. We have opted for a self-reported cough score due to the lack of a simple objective cough evaluation scheme. Moreover, it has been previously established that cough significantly deteriorates the QoL (22). Consequently, the use of the SNOT-22 questionnaire seems adequate. The use of the Likert scale allowed us to compare quantifiable results. We confirmed that self-reported cough is present in a higher proportion of patients with CRS compared to patients without CRS, and that cough has a more considerable negative impact on the QoL. This

study also implies a relationship between CRS and cough. Especially since the ratio of subjects with cough is higher in the CRS group.

Cough is one of the most common symptoms worldwide, often associated with acute, self-resolving conditions. Yet, it can be chronic and represent a health burden for the affected subjects. Contrary to asthma and GERD, the two other most common causes of chronic cough, UACS does not have some specific, objective diagnostic criteria (5, 14). Previous research observes that this diagnosis is broad and is made with any upper airway symptoms. These are associated with a multitude of diseases affecting the upper airway. Our study provided an insight on the association between CRS and cough. This is important as CRS is a heterogeneous syndrome and should perhaps be considered individually when associated with cough rather than be associated with an equally heterogeneous syndrome such as UACS. Perhaps we should rethink the classification of UACS into smaller, more specific diagnoses.

The shortcomings of our study begin with the possible overestimation of patient-reported cough scores (SNOT-22). This starts with the problem of exact cough measurement. The SNOT-22 questionnaire is a subjective estimation of the severity of symptoms, meaning that it depends on an individual's personal evaluation of the symptom. Moreover, both the control groups and the CRS patients were consulting the ear, nose, and throat (ENT) clinic for rhinological complaints. We therefore cannot generalize our data to the general population since we do not represent CRS patients with mild symptoms who do not necessarily seek medical care (12). Similarly, we placed all CRS subtypes in one single category. Perhaps there are notable differences in the incidence of cough between those groups that cannot be observed with our present methods. Although uncommon, it is impor-

tant to consider that a psychological aspect may play a role in the representation of cough (4). It is especially prevalent in CRS patients, where psychological comorbidities are common, and can be associated with pain catastrophization, leading to worsened health-related QoL for those specific patients (23). It could be interesting to record possible psychiatric comorbidities in those patients. Finally, our study does not differentiate cough in terms of duration. We assumed that patients had a chronic cough. However, the SNOT-22 questionnaire explicitly asks subjects about the last 14 days. It is also vital to mention cultural differences when evaluating symptoms (24). Hence, these results are not generalizable to any population as most of the patients were Slovenian. To lessen score exaggeration and acquire a more generalizable set of data, it would be essential to apply a population-based method with a more heterogeneous group of people. Nonetheless, our methods provided sufficient data and showed significant differences in cough between both the controls and the CRS patients.

This study has shown a difference in self-reported cough depending on whether CRS is present or not. This confirms the broad relationship between the symptom of cough and CRS and draws attention to the ambiguity of the UACS as an endpoint diagnosis.

Comparing self-reported cough in the control group and in patients with CRS has shown a higher cough score and a higher ratio of cough in the CRS group. Our study underlines the intricate relationship between nasal symptoms in CRS and cough. One can now wonder which symptoms graded on the SNOT-22 questionnaire are related to cough and whether there is a decrease in self-reported cough and well-controlled CRS. In the long term, a specific symptomatic evaluation and treatment for chronic cough associated to CRS could be developed.

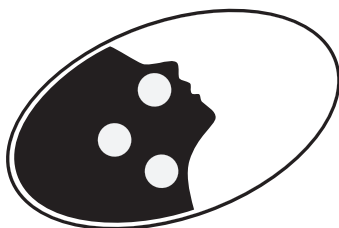
## LITERATURE

1. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*. 2008; 371 (9621): 1364–74.
2. Dicipinigitis PV, Colice GL, Goolsby MJ, et al. Acute cough: A diagnostic and therapeutic challenge. *Cough*. 2009; 5: 11.
3. Boitano LJ. Management of airway clearance in neuromuscular disease. *Respir Care*. 2006; 51 (8): 913–24.
4. Madison JM, Irwin RS. Cough: A worldwide problem. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010; 43 (1): 1–13.
5. O'Hara J, Jones NS. The aetiology of chronic cough: A review of current theories for the otorhinolaryngologist. *J Laryngol Otol* 2005; 119 (7): 507–14.
6. Tatar M, Plevkova J, Brozmanova M, et al. Mechanisms of the cough associated with rhinosinusitis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009; 22 (2): 121–6.
7. Morice AH. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002; 15 (3): 253–9.
8. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (Suppl 1): 635–715.
9. Bende M, Millqvist E. Prevalence of chronic cough in relation to upper and lower airway symptoms; the Skövde population-based study. *Front Physiol*. 2012; 3: 251.
10. Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (Suppl 1): 595–625.
11. Yu L, Xu X, Lv H, et al. Advances in upper airway cough syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015; 31 (5): 223–8.
12. Xu Y, Quan H, Faris P, et al. Prevalence and incidence of diagnosed chronic rhinosinusitis in Alberta, Canada. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 142 (11): 1063–9.
13. Lucanska M, Hajtman A, Calkovsky V, et al. Upper airway cough syndrome in pathogenesis of chronic cough. *Physiol Res*. 2020; 69 (Suppl 1): S35–S42.
14. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl S29): 1–464.
15. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – An underestimated disease. A GA<sup>2</sup>LEN study. *Allergy*. 2011; 66 (9): 1216–23. 16. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012; 50 (1): 1–12. 17. Hopkins C, Gillett S, Slack R, et al. Psychometric validity of the 22-item sinonasal outcome test. *Clin Otolaryngol*. 2009; 34 (5): 447–57. 18. Piccirillo JF, Merritt Jr MG, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-item sino-nasal outcome test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 126 (1): 41–7.
19. Committee for the Japanese Respiratory Society Guidelines for Management of Cough, Kohno S, Ishida T, et al. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough. *Respirology*. 2006; 11 (Suppl. 4): S135–86.
20. Urbančić J, Soklič TK, Jenko K, et al. SNOT-22, validation of the questionnaire and evaluation of treatment of patients with chronic rhinosinusitis. *Med Razgl*. 2016; 55 (Suppl. 2): 39–45. 21. Bono R, Blanca MJ, Arnau J, et al. Non-normal distributions commonly used in health, education, and social sciences: A systematic review. *Front Psychol*. 2017; 8: 1602.
22. French CL, Irwin RS, Curley FJ, et al. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med*. 1998; 158 (15): 1657–61.
23. Kazi A, West E, Rahman S, et al. Pain catastrophizing and quality of life in adults with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2021; 131(9), 1939–45.
24. Morice AH. Post-nasal drip syndrome – A symptom to be sniffed at?. *Pulm Pharmacol Ther*. 2004; 17 (6): 343–5.



# **GLAVA IN VRAT**

## **HEAD AND NECK**







Ivana Babić Božović<sup>1</sup>, Luca Lovrečić<sup>2</sup>

# Obstructive Sleep Apnea in Selected Genetic Syndromes

## *Obstruktivna apneja v spanju pri izbranih genetskih sindromih*

### ABSTRACT

KEY WORDS: obstructive sleep apnea, genetic disorder, craniofacial abnormalities, skeletal dysplasia, connective tissue disorders, Down syndrome

Obstructive sleep apnea is a common sleep breathing disorder affecting 2–4% of the middle-aged population. However, the reported prevalence between population sub-groups is highly variable. Epidemiological studies established several risk factors associated with obstructive sleep apnea, including age, sex, body mass index, craniofacial and upper airway abnormalities, use of sedatives and alcohol, familial history, and comorbidities. Obstructive sleep apnea is a prevalent complication in complex genetic disorders, particularly those with predisposing features, such as craniofacial abnormalities, macroglossia, narrow nasopharynx and/or oropharynx, obesity, and hypotonia. Sleep disorders are often overlooked in genetic syndromes, particularly during childhood, thus increasing the risk for further comorbidities, neurocognitive impairment, and cardiopulmonary complications. Early diagnosis and management of obstructive sleep apnea positively impact the quality of life of individuals with genetic disorders and their families. The review will briefly present obstructive sleep apnea in selected genetic syndromes, including achondroplasia, Osteogenesis imperfecta, Down syndrome, Prader-Willi syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Marfan's, mucopolysaccharidosis, and other common syndromes with craniosynostosis and specific facial features including orofacial cleft and Pierre Robin sequence.

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obstruktivna apneja v spanju, genetski sindromi, kraniofacialne nepravilnosti, skeletne displazije, vezivnotkivne bolezni, Downov sindrom

Obstruktivna apneja med spanjem je pogosta motnja dihanja, ki se pojavlja pri 2–4 % prebivalstva srednjih let, vendar je prevalenca med posameznimi podskupinami prebivalstva zelo različna. Epidemiološke študije so pokazale več različnih dejavnikov tveganja za pojav obstruktivne apneje v spanju, med njimi starost, spol, indeks telesne mase, kraniofacialne nepravilnosti in nepravilnosti zgornjih dihalnih poti, uporaba pomirjeval in alkohola, družinska anamneza in nekatere pridružene kronične bolezni. Obstruktivna apneja v spanju je poznan in pogost zaplet tudi pri kompleksnih genetskih motnjah, zlasti tistih

<sup>1</sup> Ivana Babić Božović, dr. med., Klinični inštitut za medicinsko genetiko, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Štajmerjeva 4, 1000 Ljubljana; ivana.babic.bozovic@kclj.si

<sup>2</sup> Doc. dr. Luca Lovrečić, dr. med., Klinični inštitut za medicinsko genetiko, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Štajmerjeva 4, 1000 Ljubljana

z očitnimi dejavniki tveganja, kot so kraniofacialne nepravilnosti, nenormalno velik jezik (lat. *macroglossia*), ozek nazofarinks in/ali orofarinks, debelost in hipotonija. Pri genetskih sindromih so motnje spanja pogosto spregledane, zlasti v otroštvu, kar poveča tveganje za nadaljnje sobolečnosti, nevrokognitivne okvare in srčno-pljučne zaplete. Zgodnje odkrivanje in zdravljenje obstruktivne apneje v spanju pozitivno vpliva na kakovost življenja posameznikov z genetskimi motnjami in njihovih družin. S pričujočim pregledom bo na kratko predstavljena obstruktivna apneja v spanju pri izbranih genetskih sindromih, vključno z ahondroplazijo, osteogenesis imperfecto, Downovim sindromom, Prader-Willijevim sindromom, Ehlers-Danlosovim sindromom in Marfanovim sindromom, mukopolisaharidozami ter sindromi s kraniosinostozo in specifičnimi obraznimi potezami, vključno z orofacialnim razcepom in Pierre Robinovo sekvenco.

## INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep breathing disorder characterized by recurrent episodes of upper airway obstruction, which can be complete (apnea) or partial (hypopnea). The number of apneas/hypopneas per hour of sleep represents the apnea-hypopnoea index (AHI), which is commonly used to classify the severity of the disorder, separating mild (AHI is 5–15), moderate (AHI is 15–30) and severe (AHI is > 30) OSA (1). These apnea/hypopnea episodes are often associated with intermittent hypoxemia, hypercapnia, swings in intrathoracic pressure, and increased sympathetic activity leading to nocturnal hypertension, sleep fragmentation, and nocturnal arousals (2, 3). OSA symptoms can manifest during sleep as snoring, choking attacks, awakenings due to gasping or choking, or witnessed breathing disturbances. Daytime symptoms are connected to excessive daytime sleepiness. Eventually, OSA may represent a risk factor for numerous neurocognitive and cardiovascular diseases, metabolic disturbances, and sleepiness-related accidents. There are also distinct age and sex-specific clinical presentation differences. Females are less likely to report snoring or witnessed apneas but are more likely to have morning headaches, fatigue, insomnia symptoms, anxiety, and depression (4). Children mainly present with mouth or

noisy breathing, pauses in breathing, coughing or choking in sleep, restless sleep, sweating, and nocturnal enuresis and parasomnias are common (5–7). Excessive daytime sleepiness is not so obvious in children and may manifest as age-inappropriate daytime sleeping, often during short rides or in school. Untreated OSA in children is associated with substantial cardiovascular and neurobehavioral morbidities, including systemic hypertension, pulmonary hypertension, lat. *cor pulmonale*, and sudden death (8). Failure to thrive, behavioural problems resembling attention deficit-hyperactivity disorder, and learning and cognitive issues are commonly described.

## Obstructive Sleep Apnea: Epidemiology and Risk Factors

In general, the prevalence of OSA in the adult population is reported to be up to 4%. However, there is a wide variation between population sub-groups in relation to various risk factors (9). Epidemiological studies established that older age, male sex, obesity, craniofacial and upper airway abnormalities, comorbidities, use of sedatives and alcohol, and positive family history, among other factors, are risk factors predisposing OSA (10–12). The prevalence of OSA increases with age, independent of other risk factors. Recent global estimates of adults between the ages 30–69 suggest

that 936 million people worldwide have OSA, whereas 425 million people worldwide have moderate to severe OSA. OSA is more common in men than women due to gender differences in hormones, body fat distribution, and pharyngeal anatomy and function. Obesity is a major predisposing risk factor for OSA because of increased weight in the upper airway. Craniofacial abnormalities, such as retrognathia, micrognathia, a high arched or narrow palate, macroglossia, tonsillar hypertrophy and nasal septal deviation also contribute to the development of OSA. Positive family history is an important risk factor for OSA (13–15). Around 40% of the variance in AHI has been shown to be explained by genetic factors (13). OSA was reported in 21%–84% of first-degree relatives of individuals with OSA (14, 15).

### **Obstructive Sleep Apnea in the Pediatric Population**

The prevalence of OSA among the pediatric population was reported to be 1–10% (5, 17). In the pediatric population, OSA is defined as a »disorder of breathing during sleep characterized by prolonged partial upper airway obstruction and/or intermittent complete obstruction that disrupts normal ventilation during sleep and normal sleep patterns« (18). Symptoms like habitual snoring, difficulty breathing during sleep, observed apnea, arousals, restless sleep, enuresis, cyanosis, and frequent daytime sleepiness may be present. However, OSA in children may remain undetected, as learning, attention, and behavior issues may present instead (5). The pediatric OSA is mainly the result of disorders that cause upper airway narrowing or increased collapsibility. The upper airway narrowing is mostly associated with immaturity of the respiratory center in infants and adenotonsillar hypertrophy in children (19). Increased upper airway collapsibility is typically associated with the conditions that cause a decrease in muscle tone or inflammato-

ry conditions affecting the upper airways. The standard criterion for diagnosis of OSA in children is polysomnography (PSG), but in practice, only a small percentage of children with suspected OSA actually undergo PSG, and the diagnosis is primarily clinical (20). The long-term sequelae of untreated OSA include failure to thrive, cardiorespiratory compromise, and even death.

### **OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN GENETIC SYNDROMES**

OSA is a highly prevalent complication in numerous genetic syndromes, particularly those with predisposing features, such as craniofacial abnormalities, macroglossia, narrow nasopharynx and/or oropharynx, obesity and hypotonia. Genetic disorders predisposing to upper airway obstruction that make treatment of OSA a priority include individuals with Achondroplasia, Osteogenesis Imperfecta (OI), Down syndrome (DS), Prader-Willi syndrome (PWS), Ehlers-Danlos syndrome (EDS), Marfan's, Mucopolysaccharidosis (MPS), and other common syndromes with craniosynostosis and specific facial features including orofacial cleft and Pierre Robin sequence (PRS) among others.

### **Craniofacial Abnormalities**

Craniofacial abnormalities are a highly complex and heterogeneous group of disorders caused by the interruption of normal embryologic growth and differentiation of the face and skull (21). Children with craniofacial conditions, including orofacial clefts, micrognathia, midface hypoplasia, and craniosynostosis, are generally at increased risk for OSA (5). The reported prevalence of OSA in children with craniofacial syndromes ranges 7–67%, depending on the stringency of the diagnostic criteria and population under study (22).

### **Orofacial clefts**

Orofacial clefts are the most common congenital disorders of the face, with a prevalence

of 1/700 live births (23). Orofacial clefts are characterized by failure of normal fusion of the palate and lip at the midline during development. They may present as cleft lip, cleft palate, or both cleft lip and palate. While isolated orofacial clefts are not uncommon, approximately 30% of cleft lip and/or palate (CL/P) and cleft palate (CP) occur in the context of genetic syndromes, encompassing over 200 syndromes (24). Namely, these defects are often an associated feature in PRS, Stickler syndrome, Treacher Collins syndrome, Goldenhar syndrome, and Nager syndrome. Nearly a third of patients with syndromic CL/P or CP presented with OSA, most likely due to maxillary or mandibular hypoplasia, macroglossia, or poor motor tone (25, 26). Moreover, patients with orofacial clefts have an additional risk for OSA due to surgical correction procedures of the cleft. Thus, apart from the initial evaluation of respiratory issues after the birth of individuals with syndromic orofacial clefts, long-term evaluation of OSA is needed during the child's growth. If OSA persists, further interventions should be performed, such as adenotonsillectomy, turbinate reduction, and/or tongue reduction (27).

### **Pierre Robin sequence**

PRS occurs in 1/8,500–14,000 newborns per year (The Orphanet nomenclature of rare diseases, ORPHA: 718) (29). The condition is classically characterized as a triad of mandibular hypoplasia or micrognathia, downward displacement of the tongue (glossoptosis), and a wide spectrum of phenotypes with varying degrees of airway obstruction at a different level. PRS may be isolated or syndromic, and CP is described in 80–90% of the PRS cases (28–30). The reported prevalence of OSA in patients with PRS ranges between 12.5% and 100%, depending on the criteria used (31–35). Infants with PRS usually present with OSA and respiratory distress, which requires an

initial evaluation and immediate management of airway obstruction (36–38). Symptoms usually include abnormal breathing sounds, increased use of respiratory accessory muscle, desaturations, difficulty feeding/swallowing, reflux, and aspiration. Over time, untreated OSA may lead to failure to thrive, difficulty speaking, neurological deficits, and ultimately pulmonary hypertension and cor pulmonale. As previously mentioned, PSG is the gold standard for assessing airway obstruction and decisions regarding conservative interventions, surgical procedures, or a combination of both (18). By combining supplemental oxygen, positioning (feeding, sleep, and other positioning therapy) and nasopharyngeal airway placement (NPA), conservative management resolves up to 70% of cases with mild OSA. Nasopharyngeal stenting and continuous positive airway pressure are useful interventions that have shown great benefit. However, syndromic PRS is usually characterized with severe OSA and requires surgical management, such as tongue-lip adhesion (TLA), mandibular distraction osteogenesis (MDO), and tracheostomy (28, 39). A cross-sectional study of PRS showed that approximately 50% of the children could not be managed with prone positioning and required respiratory support at an early age (40). Those children needed surveillance until adulthood due to the high risk of developing OSA later. Children with PRS that had benefited from prone positioning as infants had a very low risk of obstruction at a later age.

Syndromic PRS has been recently reported to account for 60% of PRS, including Treacher Collins syndrome (TCS), 22q11.2 deletion syndromes (22q11.2DS), and Stickler syndrome (24, 29). The most common syndrome associated with PRS is Stickler syndrome, a connective tissue disorder caused by pathogenic variants of COL genes (*COL2A1*, *COL11A1*, *COL11A2*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3*), affecting col-

lagen formation. Typical craniofacial clinical features are PRS, cleft palate, myopia, cataract, and retinal detachment. Other typical signs include conductive and sensorineural hearing loss, joint hypermobility, mild spondyloepiphyseal dysplasia, and/or precocious arthritis (36). Tracheostomy may be needed to ensure a competent airway but can be removed over time if micrognathia becomes less prominent. If micrognathia persists, a mandibular advancement procedure is often required. Treacher Collins syndrome is characterized by downslanting palpebral fissures, malar hypoplasia, micrognathia, and external ear abnormalities (41). Less common abnormalities include cleft palate and unilateral or bilateral choanal stenosis or atresia. Conductive hearing loss and hypoplasia of the middle ear cavities may also be present. In newborns with Treacher Collins syndrome, airway obstruction results from extreme shortening of the mandible with severe micrognathia, glossoptosis, and choanal atresia or stenosis, which may lead to severe OSA and neonatal death. Airway management in neonates may require special positioning of the infant with oral intubation or tracheostomy during birth by cesarean section. Long-term periodic assessment of OSA, as well as growth and development, is recommended. 22q11.2 deletion syndrome describes different phenotypes, including DiGeorge syndrome, velocardiofacial syndrome, conotruncal anomaly face syndrome, autosomal dominant Opitz G/BBB syndrome, Sedlackova syndrome, and Cayler cardiofacial syndrome (42). In general, palatal abnormalities are present in 67% of 22q11.2 deletion syndrome patients and may include velopharyngeal incompetence, submucosal cleft palate, bifid uvula, and cleft palate. Other common craniofacial features include prominent nasal bridge, bulbous nose, micrognathia and craniosynostosis. Laryngotracheoesophageal abnormalities, like the vascular ring, laryngeal

web, laryngotracheomalacia, and subglottic stenosis are also frequent. Other major clinical manifestations of 22q11.2 deletion phenotype include congenital heart disease, immune deficiency, sensorineural and/or conductive hearing loss, gastrointestinal, ophthalmologic, central nervous system, skeletal, and genitourinary anomalies, characteristic facial features, and learning difficulties. More than 50% of all 22q11.2 DS patients had OSA detected by PSG, and OSA persisted or was even worse after adenotonsillectomy or after surgery for velopharyngeal insufficiency correction (42). Thus, close monitoring for OSA in 22q11.2 DS patients is needed. Clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of individuals with 22q11.2 deletion syndrome have been published (43).

### **Craniosynostosis**

Craniosynostosis (CS) results from the premature fusion of one or more cranial sutures, with the estimated prevalence of 1/2,000 to 1/2,500 live births (44, 45). Approximately 70–75% of all craniosynostosis are nonsyndromic, isolated findings (45, 46). Those are mainly sporadic, but underlying genetic causes have been established in a substantial fraction of nonsyndromic craniosynostosis cases (47). Syndromic CS represents approximately 25–30% of all cases, whereas pathogenic variants of several genes, including *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *TWIST1*, and *EFNB1* genes, have been frequently associated with various syndromic craniosynostosis cases (48). Among identified genetic causes, pathogenic variants in the fibroblast growth factor receptor (FGFR) genes are linked to some of the most common craniosynostosis, including Pfeiffer (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM: 101600), Apert (OMIM: 101200), Crouzon (OMIM: 123500), Muenke (OMIM: 602849), Antley-Bixler (OMIM: 207410, 201750), Beare-Stevenson (OMIM: 123790), and Jackson-Weiss (OMIM: 123150) syndromes.

The FGFR-related craniosynostosis syndromes usually follow an autosomal dominant inheritance pattern. Apert syndrome is characterized by coronal craniosynostosis, bilateral symmetrical complex syndactyly of the hands and feet, a fusion between the phalanges of the digits, radiohumeral fusion, and variably present mental retardation. There is wide variation in the craniofacial phenotype, which typically includes moderate to severe midface retrusion, cleft palate, proptosis, strabismus, refractive error, anisometropia, dental anomalies, and conductive hearing loss. Narrow pharynx and midface retrusion are the frequent causes of airway compromise. Crouzon syndrome is typically the mildest FGFR2-associated CS, characterized by a high and flat forehead, proptosis, and midface hypoplasia. In general, facial anomalies are milder than those of Apert syndrome. Cleft palate is rarely present, and individuals typically have normal intelligence, hands, and feet. Most patients with Apert and Crouzon syndrome have *de novo* mutations, which mainly originate from the paternal DNA copy.

The prevalence of OSA in children with syndromic CS was reported to be up to 74%, and it was more prevalent and severe in children with midface hypoplasia (Apert syndrome, Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome) than in those without hypoplasia (e.g., Muenke syndrome or Saethre–Chotzen syndrome) (49–51). The highest prevalence of OSA was reported in patients with Apert syndrome, followed by Pfeiffer, Crouzon with acanthosis nigricans, and Crouzon syndromes. Severe OSA was detected primarily in patients with Pfeiffer syndrome, while patients with Apert and Crouzon syndromes were more likely to have moderate OSA. Contributing factors for OSA include narrowed nasal passages due to bony atresia/stenosis, tongue-based airway obstruction, and tracheal anomalies, which may represent a significant risk of

sudden death during illness (52). However, a predominant contributing factor is midface hypoplasia, associated with more severe OSA and less likely improvements (53). Syndromic CS typically requires surgical intervention to improve the main functional issues resulting from the CS, including a correction of nasopharyngeal airway obstruction, which is present in most individuals. Roughly half of all children with syndromic craniosynostoses, such as Crouzon, Apert, and Pfeiffer syndrome, develop OSA within the first six years of life (53). However, OSA may also develop or worsen during childhood or adulthood. Clinical assessment of the craniofacial region, and airway obstruction symptoms, followed by imaging modalities, are valuable for identifying OSA (54). As previously mentioned, PSG is the gold standard, but endoscopic examination is often needed to detect the airway narrowing and decide on surgical intervention. Respiratory difficulties may require either supplemental oxygen via nasal cannula, continuous positive airway pressure support, nasal stenting, tonsillectomy/adenoidectomy, choanal dilatation, early midface advancement or tracheostomy, depending on the anatomical cause. If possible, continuous positive airway pressure support should be avoided since pressure on the midface aggravates midface retrusion. Clinical evaluation for OSA should be performed at least every three months during the first year and annually after that. PSG should be performed in the presence of clinical symptoms. In the case of central apnea brain, MRI should be considered in order to evaluate for Chiari I malformation.

### **Skeletal Dysplasia**

Skeletal dysplasia is a large group of over 400 clinically and genetically heterogeneous disorders, with an approximate incidence of 1/5,000. Apart from already discussed craniosynostosis, OSA is known to be a common complication in other skele-



tal dysplasia disorders, such as achondroplasia (AH) (OMIM: 100800). AH is a bone growth disorder most noticeable in very short long bones of extremities (rhizomelia). It is caused by a pathogenic variant in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gene and has an autosomal dominant inheritance. Patients present with macrocephaly, midface hypoplasia, dysplasia of the skull base, foramen magnum stenosis with cervical spinal cord compression, and some other bone deformities. The upper airways are narrow, the chin is retruded, and the mandibular angle is increased. In addition, enlarged tonsils and adenoids are common, contributing to upper airway obstruction. OSA has been reported in 50–80% of children with AH and in 60% of adults (55–58). Guidelines for the management of AH-related OSA recommend early intervention, in the form of early overnight PSG and sleep study, which should be performed as soon as possible after the diagnosis/birth (in the first year of life or at the first signs of sleep-disordered breathing, whichever comes earlier); in any case, no later than at 2 years of age, and after that regular check-up for the prevention of OSA (59). Significant improvement has been shown in children after adenotonsillectomy, with fewer sleep respiratory disturbances (60). Other treatments for achondroplasia-associated OSA include positive airway pressure, tracheostomy for extremely severe cases, and weight reduction.

### **Osteogenesis imperfecta**

OI combines a group of genetic disorders 1/15,000–20,000 births. They all share a common disease mechanism – pathogenic change in the genes encoding type I collagen (COL1A1 and COL1A2) that results in the disturbing production, synthesis, folding, assembly, secretion or structure of type I collagen. Typical signs and symptoms include bone fragility, short stature, progressive skeletal deformity of cranial, spinal and

long bones, hyperextensibility of ligaments, and other features. There are several subtypes, from prenatally lethal to mild, adult, non-deforming type. Until recently, OSA has not been recognized as frequent in these patients, but a cross-sectional study showed that up to 52% of OI patients suffer abnormal apnoea and hypopnea index according to overnight PSG (61). OSA prevalence seems to be higher in children with OI than in healthy children (62). The basis for OSA in OI has not been fully elucidated. The contributing factors include vertebral and other chest wall deformities, skull base abnormalities, and restricted lung function due to skeletal disease. In addition, patients are less active due to bone fragility and deformities, leading to overweight and further progressive deformities. The decreased mobility also leads to loss of muscle mass, increasing daily fatigue. There are no clear guidelines for OSA evaluation within the group of OI patients, but it is increasingly recognized as an important factor contributing to other disease-associated complications (63).

## **Connective Tissue Disorders**

### **Marfan syndrome**

Marfan syndrome is a complex, clinically heterogeneous disorder resulting from fibrillin-1 mutation. It is one of the most common genetic disorders, with a prevalence of 1/3,000–5,000 individuals. It predominantly affects skeletal, cardiovascular, and ocular systems. Interestingly, it has been shown that almost 60% of adults and 80% of children with the syndrome experience OSA. This has been speculated to be due to craniofacial characteristics and dysmorphic facial features, the most commonly present among them are dolichocephaly, retrognathia, temporomandibular joint disorders, crowded teeth, and specific palatal morphology including high arched palate and narrow posterior maxillary region (64, 65). The leading cause of mortality and morbidity in

Marfan syndrome is aortic disease and its complications. At the same time, individuals with OSA generally have a higher risk for cardiovascular diseases. The underlying biological factor has been attributed to intermittent hypoxia during OSA that further causes oxidative stress and systemic inflammation, and to the changes in intrathoracic pressure resulting in additional mechanical stress on the heart and large artery walls. The correlation between OSA severity and arterial disease complications has not been established in individuals with the syndrome, therefore, other factors predominantly contribute to aortic disease in patients with Marfan syndrome.

#### **Ehlers-Danlos syndrome**

EDS is another group of rare connective tissue disorders relatively common from the perspective of the rare disease, with a prevalence of 1/5,000 individuals. There are several subtypes, including classical, hypermobile, vascular, kyphoscoliotic, and some less frequent, with manifestations ranging from practically asymptomatic or mild skin and joint hyperextensibility to severe clinical presentation and early death. Genetic defects in several collagen subtypes or their synthesis and structural characteristics lead to multisystem involvement with the skin, ligaments, joints, blood vessels, and internal organs. Breathing during sleep might result from specific defects, predominantly high arched palate, mandibular retrognathia, cartilaginous defects of the nasal and maxillary cartilages, vocal cord abnormalities, scoliosis, and kyphosis. A meta-analysis showed that OSA prevalence in EDS patients is almost 40%, meaning that EDS patients are at 6 times higher risk of developing OSA than the general population. These patients typically complain of fatigue, daytime sleepiness, and increased pain, leading to impaired quality of life (66). Clinical guidelines recommend the exclusion of sleep-disordered

breathing in all patients with EDS complaining of fatigue (67).

#### **Mucopolysaccharidosis**

These rare inherited lysosomal storage diseases are each caused by the deficiency of a specific lysosomal enzyme and are associated with the progressive accumulation of glycosaminoglycans in several organs. Diseases progress with age and result in severe morbidity and premature death. With the focus on the ear-nose-throat phenotype, upper and lower airway obstruction and restrictive pulmonary disease are typically present and lead to further complications – chronic rhinosinusitis, recurrent ear, upper and lower respiratory tract infections, obstructive sleep apnoea, and ultimately also respiratory failure. There are several prominent disease characteristics – flattened nasal bridge, short neck, high epiglottis, mandibular abnormalities, glycosaminoglycans deposition in the mouth, nose, and throat, and adenotonsillar hypertrophy. Sleep disordered breathing occurs in more than 80% of patients and no significant difference exists between different MPS subtypes. Multiple studies confirmed that children benefit from adenotonsillectomy, after which OSA significantly improves. In some cases, the hypertrophy of lingual tonsils causes persistent OSA after adenotonsillectomy. It is recommended that children with MPS are monitored with PSG and surgically treated when OSA is confirmed (68, 69).

#### **Prader-Willi Syndrome**

PWS (OMIM 176270) is a rare genetic disorder with numerous metabolic, endocrine, neurological, behavioral, and intellectual issues. It results from the loss of the paternal gene expression within the PWS critical region on the 15q11.2-q13. Typical clinical features include global developmental delay, short stature, muscular hypotonia, poor feeding during early infancy,



severe obesity, and endocrine dysfunction in later childhood and adulthood. As individuals with PWS present with failure to thrive during infancy and then progress to morbid obesity during later childhood, sleep-related breathing disorders also change from central sleep apnea in infancy to OSA in older children and adults. The prevalence of OSA in children with PWS has been reported to be as high as 80% and the prevalence of moderate to severe OSA to be 22% in adults with PWS (70, 71). PWS-related OSA is most likely the consequence of several factors like obesity, muscular hypotonia, mid-facial hypoplasia, and adenotonsillar hypertrophy (72, 73). Treatment of PWS-related OSA is important in order to preserve cardiovascular health, limit the risk of severe respiratory events during sleep, and prevent sudden death. The treatment options are similar to those for the general population. However, behavioral issues may be challenging for some interventions. Some specific recommendations include consideration of adenotonsillectomy prior to initiating growth hormone treatment since GH may contribute to an overgrowth of lymphoid tissue resulting in OSA (74). As hypothyroidism may contribute to OSA, yearly thyroid function testing is recommended. Weight loss through diet is important, but more recently, laparoscopic sleeve gastrectomy was also considered.

### **Down Syndrome**

DS is the most common chromosomal abnormality in humans, resulting from the presence of a full or a part of the third copy of chromosome 21. It is characterized by mild to moderate intellectual disability, growth retardation, and typical craniofacial features. A recent meta-analysis established a high prevalence of DS-related OSA, ranging 60–95%, depending on the criteria used for diagnosis and the age of the patients (75). Individuals with DS are at high risk of OSA, mainly due to hypotonia,

midface hypoplasia, micrognathia, relative macroglossia, narrow nasopharynx, laryngomalacia, tracheomalacia, and hypertrophy of the adenoid and tonsillar tissue. Other risk factors include hypothyroidism and overweight/obesity (75, 76). Regular screening for sleep-related breathing problems is recommended in routine clinical care for children with DS. The American Academy of Pediatrics recommends PSG in all children with DS around 4 years of age and in older children suspected of having OSA (76). They also suggest regular PSG screening in the adult population with DS. Individuals with DS have an increased risk for cardiovascular and neurocognitive sequelae. Thus, diagnosing and treating OSA as soon as possible is important. First-line treatment options generally include adenotonsillectomy and continuous positive airway pressure, but these have shown only partial improvements in DS patients (77). Conservative treatment options for DS include weight control and medical treatments with intranasal steroids or oral cysteinyl-leukotriene receptor antagonists. Other surgical interventions such as lingual tonsillectomy, tongue-based procedures, and hypoglossal nerve stimulation may be considered for cases with persistent OSA (78). Adults with DS-related OSA may have an atypical presentation with psychological symptoms such as irritability, depression, paranoia, and other behavior changes. Therefore, periodic assessment of adult individuals with DS should include sleep studies.

### **CONCLUSION**

OSA is one of the predominant complications in genetic syndromes affecting connective and skeletal tissue, craniofacial structures, genetic storage diseases, and morbid obesity. Nevertheless, it is frequently overt, resulting in significant neurocognitive, cardiovascular and metabolic homeostasis comorbidities, as well as behavioral issues with a potential long-term

impact. The widespread screening in these patients is reasonable, facilitating early diagnosis and management of OSA. Adenotonsillectomy is suggested in most cases; however, it often does not resolve the issue,

requiring further interventions. PSG is recommended to be included in clinical practice before and after treatment interventions.

---

## LITERATURE

1. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999; 22 (5): 667–89.
2. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
3. Riha RL. Defining obstructive sleep apnoea syndrome: A failure of semantic rules. *Breathe*. 2021; 17 (3): 210082.
4. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: Clinical features. *Sleep*. 2002; 25 (4): 412–9.
5. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012; 130 (3): 576–84.
6. Amaddeo A, Frapin A, Fauroux B. Long-term non-invasive ventilation in children. *Lancet Respir Med*. 2016; 4 (12): 999–1008.
7. Chan J, Edman JC, Koltai PJ. Obstructive sleep apnea in children. *Am Fam Phys*. 2004; 69 (5): 1147–54.
8. Gozal D, O'Brien LM. Snoring and obstructive sleep apnoea in children: Why should we treat? *Paediatr Respir Rev*. 2004; (5 Suppl A): S371–6.
9. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1230–35.
10. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: A literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019; 7 (8): 687–98.
11. Sutherland K, Lee RW, Cistulli PA. Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea: Impact of ethnicity. *Respirology* 2012; 17 (2): 213–22.
12. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population-based perspective. *Expert Rev Respir Med*. 2008; 2 (3): 349–64.
13. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000; 4 (6): 583–602.
14. Redline S, Tosteson T, Tishler PV, et al. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea. Familial aggregation of symptoms associated with sleep-related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145 (2): 440–4.
15. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151 (3): 682–7.
16. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, et al. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1995; 107 (6): 1545–51.
17. Paduano S, Paduano FP, Aiello D, et al. OSAS in developing age: Screening of a Southern Italy population. *Eur J Paediatr Dent*. 2019; 20 (4): 302–5.
18. Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome, American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109 (4): 704–12.
19. Schwengel DA, Dalesio NM, Stierer TL. Pediatric obstructive sleep apnea. *Anesthesiol Clin*. 2014; 32 (1): 237–61.

20. Mitchell RB, Pereira KD, Friedman NR. Sleep-disordered breathing in children: Survey of current practice. *Laryngoscope*. 2006; 116 (6): 956–8.
22. Roth DM, Bayona F, Baddam P, et al. Craniofacial development: Neural crest in molecular embryology. *Head Neck Pathol*. 2021; 15 (1): 1–15.
22. Caron CJ, Pluijmers BI, Joosten KF, et al. Obstructive sleep apnoea in craniofacial microsomia: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 44 (5): 592–8.
23. Gundlach KK, Maus C. Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and worldwide. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006; 34 (Suppl 2): 1–2.
24. E. Calzolari, A. Pierini, G. Astolfi, et al. Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: An epidemiologic study of nearly 6 million births in 23 EUROCAT registries. *Am J Med Genet A*. 2007; 143 (6): 528–37.
25. Silvestre J, Tahiri Y, Paliga JT, et al. Screening for obstructive sleep apnea in children with syndromic cleft lip and/or palate. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014; 67 (11): 1475–80.
26. MacLean JE, Hayward P, Fitzgerald DA, et al. Cleft lip and/or palate and breathing during sleep. *Sleep Med Rev*. 2009; 13 (5): 345–54.
27. Parameters for evaluation and treatment of patients with cleft lip/palate or other craniofacial anomalies. American Cleft Palate-Craniofacial Association. March, 1993. *Cleft Palate Craniofac J*. 1993; 30: (Suppl: S1–16).
28. Gangopadhyay N, Mendonca DA, Woo AS. Pierre Robin Sequence. *Semin Plast Surg*. 2012; 26 (2): 76–82.
29. Karempelis P, Hagen M, Morrell N, et al. Associated syndromes in patients with Pierre Robin Sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020; 131: 109842.
30. Izumi K, Konczal LL, Mitchell AL, et al. Underlying genetic diagnosis of Pierre Robin sequence: retrospective chart review at two children's hospitals and a systematic literature review. *J Pediatr*. 2012; 160 (4): 645–650.
31. Anderson IC, Sedaghat AR, McGinley BM, et al. Prevalence and severity of obstructive sleep apnea and snoring in infants with Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011; 48 (5): 614–8.
32. Bravo G, Ysunza A, Arrieta J, et al. Videonasopharyngoscopy is useful for identifying children with Pierre Robin sequence and severe obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005; 69 (1): 27–33.
33. Gilhooly JT, Smith JD, Howell LL, et al. Bedside polysomnography as an adjunct in the management of infants with Robin Sequence. *Plast Reconstr Surg*. 1993; 92 (1): 23–7.
34. Wilson AC, Moore DJ, Moore MH, et al. Late presentation of upper airway obstruction in Pierre Robin sequence. *Arch Dis Child*. 2000; 83 (5): 435–8.
35. Daniel M, Bailey S, Walker K, et al. Airway, feeding and growth in infants with Robin sequence and sleep apnoea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013; 77 (4): 499–503.
36. Giudice A, Barone S, Belhous K, et al. Pierre Robin sequence: A comprehensive narrative review of the literature over time. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2018; 119 (5): 419–28.
37. Hicks KE, Billings KR, Purnell CA, et al. Algorithm for airway management in patients with Pierre Robin sequence. *J Craniofac Surg*. 2018; 29 (5): 1187–92.
38. Baxter D, Shanks AL. Pierre Robin syndrome [internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 2022 Jul 10]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562213/>
39. Kam K, McKay M, MacLean J, et al. Surgical versus nonsurgical interventions to relieve upper airway obstruction in children with Pierre Robin sequence. *Can Respir J*. 2015; 22 (3): 171–5.
40. van Lieshout MJS, Joosten KFM, Koudstaal MJ, et al. Management and outcomes of obstructive sleep apnea in children with Robin sequence, a cross-sectional study. *Clin Oral Investig*. 2017; 21 (6): 1971–8.
41. Katsanis SH, Jabs EW. Treacher Collins Syndrome [internet]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022 [citirano 2022 Jul 10]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1532/>
42. Kennedy WP, Mudd PA, Maguire MA, et al. 22q11.2 Deletion syndrome and obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78 (8): 1360–4.
43. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011; 159: 332–9.
44. Johnson D, Wilkie AO. Craniosynostosis. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19 (4): 369–76.
45. Kajdic N, Spazzapan P, Velnar T. Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosn J Basic Med Sci*. 2018; 18 (2): 110–6.
46. Lattanzi W, Barba M, Di Pietro L, et al. Genetic advances in craniosynostosis. *Am J Med Genet A*. 2017; 173 (5): 1406–29.

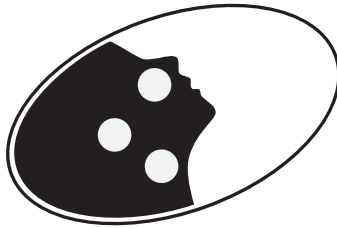
47. Thomas GP, Wilkie AO, Richards PG, et al. FGFR3 P250R mutation increases the risk of reoperation in apparent 'nonsyndromic' coronal craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* 2005; 16 (3): 347–52; discussion 353–4.
48. Wilkie AOM, Byren JC, Hurst JA et al: Prevalence and complications of single gene and chromosomal disorders in craniosynostosis. *Pediatrics* 2010; 126: e391–e400.
49. Inverso G, Brustowicz KA, Katz E, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in symptomatic patients with syndromic craniosynostosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 45 (2): 167–9.
50. Al-Saleh S, Riekstins A, Forrest CR, et al. Sleep-related disordered breathing in children with syndromic craniosynostosis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011; 39 (3): 153–7.
51. Driessen C, Joosten KF, Bannink N, et al. How does obstructive sleep apnoea evolve in syndromic craniosynostosis? A prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2013; 98 (7): 538–43.
52. Pickrell BB, Meaike JD, Canadas KT, et al. Tracheal cartilaginous sleeve in syndromic craniosynostosis: An under-recognized source of significant morbidity and mortality. *J Craniofac Surg.* 2017; 28: 696–9.
53. Mixer RC, David DJ, Perloff WH, et al. Obstructive sleep apnea in Apert's and Pfeiffer's syndromes: More than a craniofacial abnormality. *Plast Reconstr Surg.* 1990; 86 (3): 457–63.
54. Wenger T, Miller D, Evans K. FGFR Craniosynostosis syndromes overview [internet]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022 [citirano 2022 Jul 10]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1455/>
55. Tenconi R, Khirani S, Amaddeo A, et al. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A.* 2017; 173 (4): 868–78.
56. Afsharpaiman S., Saburi A, Waters KA. Respiratory difficulties and breathing disorders in achondroplasia. *Paediatr Respir Rev.* 2013; 14: 250–5.
57. Zaffanello M, Cantalupo G, Piacentini G, et al. Sleep disordered breathing in children with achondroplasia. *World J Pediatr.* 2017; 13 (1): 8–14.
58. Fredwall SO, Øverland B, Berdal H, et al. Obstructive sleep apnea in Norwegian adults with achondroplasia: A population-based study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 7; 16 (1): 156.
59. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022; 18 (3): 173–89.
60. Zaffanello M, Piacentini G, Sacchetto L, et al Sleep-disordered breathing in children with rare skeletal disorders: A survey of clinical records. *Med Princ Pract.* 2018; 27 (5): 451–8.
61. Arponen H, Bachour A, Bäck L, et al. Is sleep apnea underdiagnosed in adult patients with osteogenesis imperfecta? – A single-center cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 29; 13 (1): 231.
62. Léotard A, Taytard J, Aouate M, et al. Diagnosis, follow-up and management of sleep-disordered breathing in children with osteogenesis imperfecta. *Ann Phys Rehabil Med.* 2018; 61 (3): 135–9.
63. LoMauro A, Landoni CV, Fraschini P, et al. Eat, breathe, sleep with Osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 18; 16 (1): 435.
64. Laganà G, Venza N, Malara A, et al. Obstructive sleep apnea, palatal morphology, and aortic dilatation in marfan syndrome growing subjects: A retrospective study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18 (6): 3045.
65. Paoloni V, Cretella, Lombardo E, et al. Obstructive sleep apnea in children with Marfan syndrome: Relationships between three-dimensional palatal morphology and apnea-hypopnea index. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018; 112: 6–9.
66. Sedky K, Gaisl T, Bennet SD. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in joint hypermobility syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2019; 15 (2): 293–9.
67. Hakim A, De Wandele I, O'Callaghan C, et al. Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017; 175 (1): 175–80.
68. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2013; 36: 201–10.
69. Gönüldaş B, Yılmaz T, Sivri HS, et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78: 944–9.
70. Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. Prader Willi syndrome and obstructive sleep apnea: Co-occurrence in the pediatric population. *J Clin Sleep Med.* 2014; 10 (4): 403–9.
71. Ghergan A, Coupaye M, Leu-Semenescu S, et al. Prevalence and phenotype of sleep disorders in 60 adults with Prader-Willi syndrome. *Sleep.* 2017; 40 (12): 162.
72. Miller J, Wagner M. Prader-Willi syndrome and sleep-disordered breathing. *Pediatr Ann.* 2013; 42 (10): 200–4.

73. Gillett ES, Perez IA. Disorders of sleep and ventilatory control in Prader-Willi syndrome. *Diseases*. 2016; 4 (3): 23.
74. Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. 2011 Growth hormone in Prader-Willi syndrome clinical care guidelines workshop participants. Growth hormone research society workshop summary: Consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (6): E1072–87.
75. Santos RA, Costa LH, Linhares RC, et al. Sleep disorders in Down syndrome: A systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022; 80 (4): 424–43.
76. Bull MJ; Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011; 128 (2): 393–406.
77. Maris M, Verhulst S, Wojciechowski M, et al. Outcome of adenotonsillectomy in children with Down syndrome and obstructive sleep apnoea. *Arch Dis Child*. 2017; 102 (4): 331–6.
78. Gastelum E, Cummins M, Singh A, et al. Treatment considerations for obstructive sleep apnea in pediatric Down syndrome. *Children (Basel)*. 2021; 8 (11): 1074.



# **OTOLOGIJA IN AVDIOLOGIJA**

**OTOLOGY AND AUDIOLOGY**







Kaja Troha<sup>1</sup>, Saba Battelino<sup>2</sup>

# Primary Cholesteatoma of the External Auditory Canal with Adjacent Structure Invasion: a Report of Three Cases and Literature Review

*Primarni holesteatom zunanjega sluhovoda s širjenjem v sosednje strukture: trije klinični primeri in pregled literature*

## ABSTRACT

KEY WORDS: cholesteatoma, external auditory canal, tissue invasion, imaging, otoscopy, mastoidectomy, comorbidities

External auditory canal cholesteatoma is a rare condition. In persons with no significant history of trauma, surgery or pre-existing ear canal stenosis of the affected ear, it is termed primary/idiopathic/spontaneous. While the majority of outer ear canal cholesteatomas are limited to the external ear canal itself, the masses have the potential to spread and destroy adjacent tissues. The aim of our study is to present clinical findings in three patients with primary external auditory canal cholesteatoma spreading to the surrounding structures. This clinical entity is often misdiagnosed, which leads to a delay in adequate treatment and possible complications. External auditory canal cholesteatoma should be considered as a differential diagnosis by otorhinolaryngologists in any case of otitis externa maligna, otomycosis non-responsive to medication, keratosis obturans, neoplasm of the outer ear canal etc. In patients with prolonged non-specific symptoms (such as otorrhea and otalgia), thorough otoscopic examination and appropriate imaging are crucial for a timely diagnosis. Tissue biopsy is necessary, especially in advanced stages of the disease, to exclude malignancies and to plan surgical treatment accordingly. The discrepancy between symptom severity and local extent of the disease in our patients stresses the importance of early recognition and regular follow-up, especially in persons with associated risk factors (advanced age and comorbidities).

<sup>1</sup> Kaja Troha, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; kaja.troha@gmail.com

<sup>2</sup> Izr.prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: holesteatom, zunanji sluhovod, destrukcija tkiv, slikovna diagnostika, otoskopija, mastoidektomija, komorbidnosti

Holesteatom zunanjega sluhovoda je redka klinična najdba. Pri bolnikih brez poškodbe, operacije, obsevanja ali iz drugih vzrokov znane prisotne zožitve sluhovoda na prizadetem ušesu gre za primarni/idiopatski/spontani holesteatom zunanjega sluhovoda. Kljub temu da je večina holesteatomov te vrste omejena na sam zunanji sluhovod, imajo lezije potencial k širjenju in uničenju priležnih tkiv. V prispevku smo želeli predstaviti klinične značilnosti in obravnavo treh bolnikov s primarnim holesteatomom zunanjega sluhovoda, ki se širi v sosednje strukture. Ta klinična entiteta je pogosto napačno diagnosticirana, kar vodi v zamudo z ustreznim zdravljenjem in poveča možnosti za področne ali sistemske zaplete. Otorinolaringologi naj na primarni holesteatom zunanjega sluhovoda posumijo pri vsakem primeru malignega vnetja zunanjega sluhovoda, Otomikoze, neodzivne na zdravljenje, primerih keratosis obturans-a in neoplazmah zunanjega sluhovoda. Pri bolnikih z vztrajajočimi nespecifičnimi simptomi (bolečina in izcedek iz ušesa) sta natančen otoskopski pregled in slikovna diagnostika ključna za optimalno obravnavo. Pred načrtovanjem operativnega posega je predvsem pri razširjenih oblikah bolezni za izključitev malignih tvorbo pomembna biopsija tkiva. Nesorazmerje med stopnjo težav in razširjenostjo holesteatomov pri preučevanih bolnikih poudarja pomen zgodnjega prepoznavanja in rednih kontrolnih pregledov, še posebej pri osebah z večjim tveganjem (starost, pridružene bolezni).

## INTRODUCTION

External auditory canal (EAC) cholesteatoma is a non-neoplastic formation in the outer ear canal. It is histologically considered an epidermoid cyst. It causes osteonecrosis and sequester formation in the bony EAC with its invasion of the keratinizing squamous epithelium. The first researcher to describe this entity was Toynbee in 1850, using the term »specimens of molluscum contagiosum« in the EAC. In 1893, Scholefield described it more accurately as »epithelial debris in the ear canal«. It was defined and distinguished from keratosis obturans, which is the most similar differential, by Piepergerdes in 1980. Researchers Naiberg et al. were the first to describe the disease histopathologically in 1984 (1-4). External auditory canal cholesteatoma (EACC) is a rare condition with an incidence rate of around 0.30/100.000 per year, making it 60 times

less common than middle ear cholesteatoma (5, 6). It is classified as primary or idiopathic or spontaneous when no significant history of trauma, surgery, radiation or other causes of priorly present ear canal stenosis of the affected ear are found. The pathogenesis of the disease is poorly understood. Potential risk factors for its development have been proposed, including microangiopathy (nicotine abuse, diabetes), microtrauma, remnants of the first branchial cleft, and age-related changes in epithelial migration (9, 10). The symptoms are non-specific, otorrhea and otalgia being the most common ones (7). The majority of EACCs are limited to the outer ear canal. Still, the disease has the ability to spread and destroy adjacent structures – the temporomandibular joint (TMJ), hypotympanum, mastoid cavity, facial nerve, skull base etc. (8). Several staging systems of EACCs are available (11). The diagnosis lar-

gely relies on recognition upon clinical examination by the otorhinolaryngologist and on appropriate imaging. Tissue biopsy is essential in advanced lesions before definitive surgical treatment to exclude malignancies. Apart from keratosis obturans, the most common diseases mimicking EACC are otitis externa maligna and squamous cell carcinoma (8, 9). Treatment is not standardised, as it depends on the extent of the disease and most commonly includes ear canal curettage (11).

Our study aims to describe the symptoms, clinical findings, and disease management in three patients with primary EACC spreading to adjacent structures.

## METHODS

Medical documentation of three patients (Patient A, B and C) was reviewed.

### Medical Cases

All our patients were males over 65 years of age. Patient A presented with progressive otorrhea and ear canal pruritus, persisting for two months. Patient B and C experienced hearing loss and otalgia for three and four weeks, respectively. Patient B also reported aural fullness. All complaints were unilateral, two on the right side and one on the left. All three patients had a positive medical history for comorbidities – arterial hypertension (all patients), diabetes and transitory ischemic attack with neck artery stent placement (patient B), and smoking habit (patient A). Otoscopy and CT scans performed in all patients revealed characteristic lesions in EAC, raising suspicion of cholesteatoma. In patient A, the masses were occupying the inferior anterior portion of the EAC, spreading to the TMJ area and posterior canal wall. In Patient B, the mass invaded the mastoid cavity and the hypo- and mesotympanum. Cholesteatoma in patient C was expanding from the posterior canal wall into the mastoid cavity. All patients underwent sur-

gical treatment under general anaesthesia. Modified canal wall down (CWD) mastoidectomy was performed in patient A. In patients B and C, ear canal curettage was performed to remove cholesteatoma tissue and serve as tissue biopsy, as it was impossible to differentiate between cholesteatoma and possible malignancies with the CT scan alone. With malignancies excluded, patient C, due to mastoid invasion, underwent a CWD mastoidectomy in a separate procedure. All cholesteatomas were removed in total. Histopathological examination confirmed the diagnosis of cholesteatoma in all patients. Pre- and postoperative audiometric testing revealed only minor additional conductive hearing loss in patients with mastoidectomy after surgery, with Patient C already having a known combined hearing loss before surgery. In patient B, a residuum of the disease was found six months after initial treatment, requiring recurettage of the EAC, which was successfully performed. The patients are monitored during regular follow-ups, which periodically include imaging (high resolution computer tomography (HRCT) or MRI), and haven't shown any signs of disease so far (all more than 4 years after surgery).

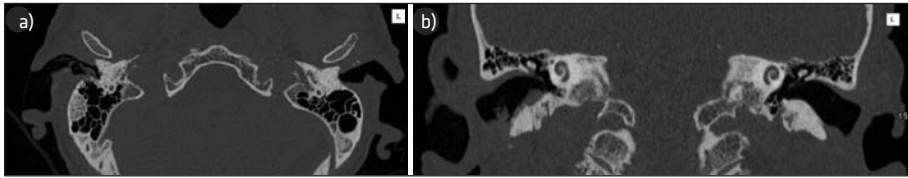
Detailed clinical presentation and management are described below.

### PATIENT A

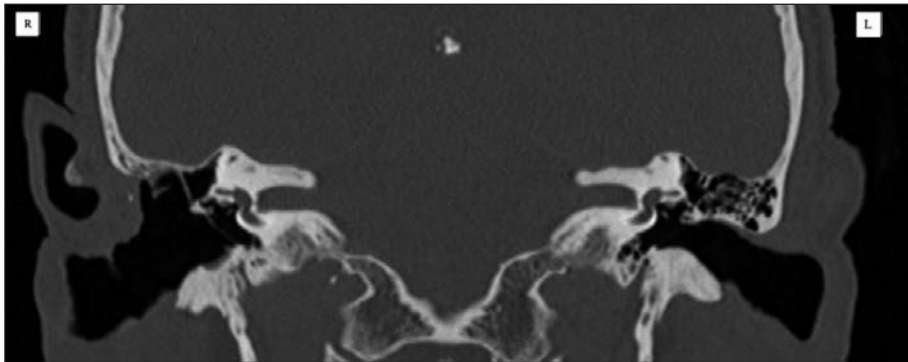
A 71-year-old male patient presented to the tertiary ENT centre with progressive worsening of otorrhea and external ear canal pruritus on the right ear persisting for two months. The symptoms were not responding to treatment with oral antibiotics, and thorough local cleansing had been performed every second day in the secondary outpatient clinic. The patient's past medical history was significant for tobacco use and allergic rhinitis. There was no history of trauma, stenosis or previous surgery performed on the affected ear. Otoscopic examination revealed a chole-

steatoma-like mass occupying the inferior anterior portion of the right external auditory canal spreading to the temporomandibular joint area and into the posterior canal wall. A fibrose pocket was present laterally to the cholesteatoma. Medially, an intact tympanic membrane was seen. The CT scan demonstrated a cholesteatoma of the outer ear canal with possible growth into the middle ear cavity (figure 1). Microbiological swab testing of the ear discharge was negative for pathogens. Preoperative pure tone audiometry revealed bilateral sensorineural hearing loss in high frequencies without conductive hearing loss. A modified CWD mastoidectomy was performed in general anaesthesia. The posterior upper ear canal was drilled, and the ear canal dilated. The tympanum was left intact, without entry through the atticus, to affect the patient's hearing as little as possible. The TMJ area was affected just up to the capsule, with no

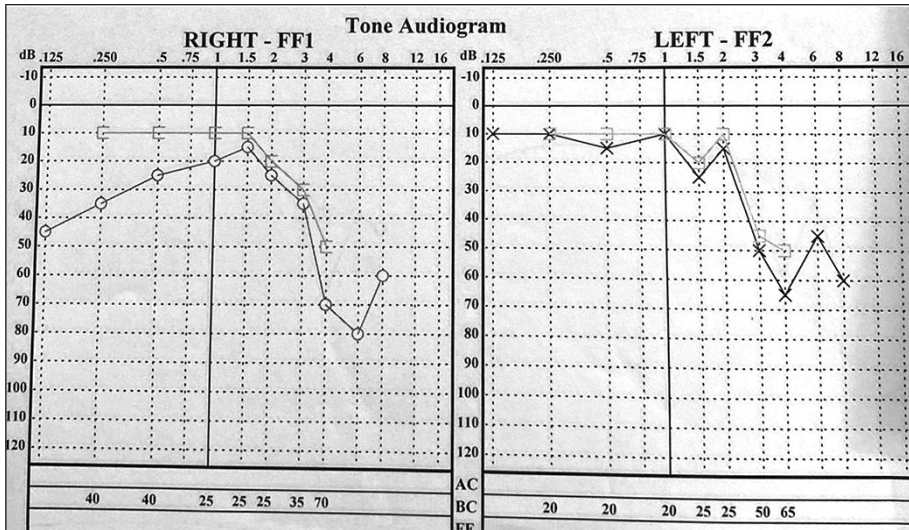
direct invasion to the joint. The cholesteatoma mass was removed in total (figure 2). The ear canal was packed with gel foam soaked with antibiotics. A temporalis fascia graft was used to cover the exposed bone before repositioning the meatal skin in the area and below the lifted tympano-meatal flap. Pure tone audiometry postoperatively revealed only minor additional conductive hearing loss (figure 3). An intravenous antibiotic was administered postoperatively on the ward. During regular follow-ups, the denuded bone in front of the TMJ and in the inferior part of the EAC was carefully monitored for appropriate healing. After 15 months, a platelet-rich plasma treatment was administered to aid re-epithelisation, which was visibly improving on every examination. No signs of disease recurrence were evident during follow-ups, four years after initial treatment for the time of this article.



**Figure 1.** Preoperative CT scan in patient A, both sections showing soft tissue mass in the right EAC with middle ear invasion. A) axial view, B) coronal view.



**Figure 2.** Postoperative CT scan in patient A, coronal view, post-canal wall down mastoidectomy showing no cholesteatoma on the right ear.



**Figure 3.** Postoperative pure tone audiometry testing in patient A, two months after surgery (image of preoperative testing is not available, based on written documentation, the test revealed sensorineural hearing loss up to 55 dB at 4000 Hz on the right ear, and sensorineural hearing loss up to 60 dB at 4000 Hz, 30 dB at 6000 Hz and 65 dB at 8000 Hz on the left ear, with no conductive hearing loss bilaterally).

**PATIENT B**

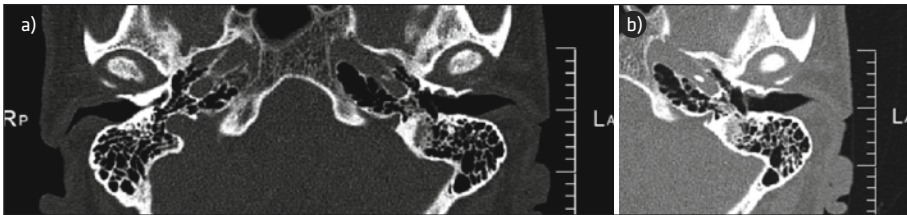
A 67-year-old man presented to the tertiary centre due to persistent otalgia and hearing loss on the left ear starting three weeks before referral. His comorbidities were diabetes mellitus on metformin and hypertension. His past medical history was significant for a transitory ischemic attack 20 years prior, along with the placement of a stent in the right neck artery. No evidence of trauma or previous surgery on the affected ear was reported. An expanded left external ear canal was evident upon otoscopic examination. In the inferior canal, wall granulations and sequesters of dead bone were seen. The diagnosis of EACC was suggested. Audiometric testing revealed a symmetrical sensory-neural loss bilaterally. Microbiological swab samples were obtained prior to intravenous antibiotic administration (Ciprofloxacin) on the ward. They were positive for *Turicella otidis*, sensitive to the selected antibiotic. The CT scan demonstrated demineralization and a defect of the bony area of left ear canal, filled with

accumulated bone spurs and dense tissue (figure 4). The mass undermined the lower part of the tympanic membrane, and locally invaded the tympanic cavity into the hypo- and mesotympanic area, cranially up to the epitympanum and minimally invaded the latter as well. The auditory ossicles were not destroyed, only mildly demineralized due to associated inflammation. The mastoid cells contained a thick collection without significant changes of the mastoid cell walls. External ear canal curettage and biopsy were performed in general anaesthesia. Histopathological examination confirmed the diagnosis of cholesteatoma – fragments of necrotic bone tissue and keratin scales. Postoperatively, an MRI was performed, showing no remnants of the cholesteatoma. After six weeks of parenteral antibiotics and meticulous cleansing of the EAC, the patient was discharged. The inflammation was in regression, and an intact tympanic membrane was seen with no signs of epithelium growth. Appropriate healing of the ear canal was

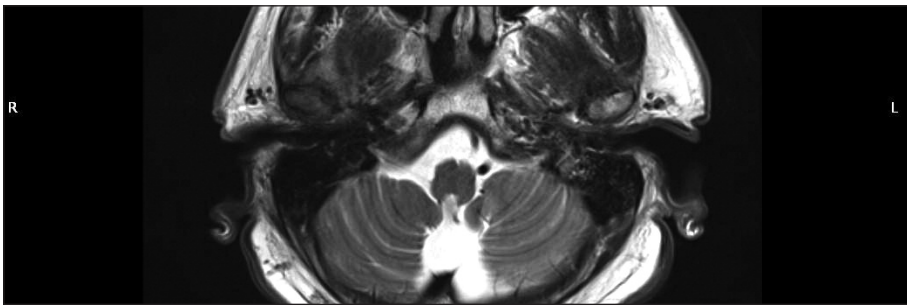


evident. Antibiotic treatment for another four weeks after discharge was prescribed. The patient had regular check-ups postoperatively. A control MRI after two months revealed no cholesteatoma masses. Contrast build-up superficially in the medial EAC and the inferior part of tympanic membrane was observed, possibly due to inflammation or postoperatively. Careful observation was indicated. Another MRI was later obtained in four months, which showed new unsp-

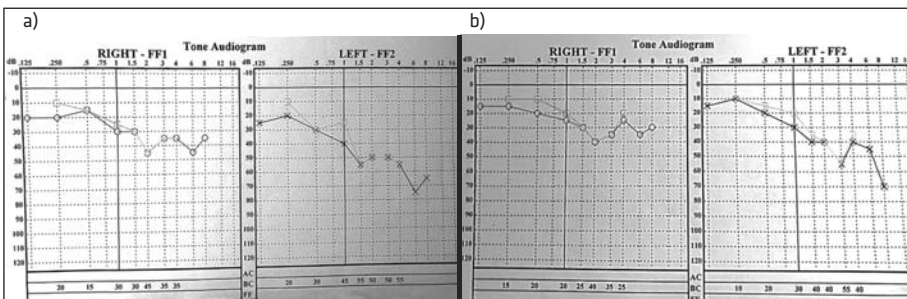
cific thickening in the lower and anterior portion of the ear canal. Accumulation of epithelium debris towards the anterior canal wall was seen otoscopically. The patient was admitted for re-curettage in general anaesthesia. The cholesteatoma recurrence was removed in total along with the cholesteatoma sac. The tympanic membrane was unchanged, as well as the middle ear. No remnants of cholesteatoma or epithelium debris were seen postoperatively.



**Figure 4.** Preoperative CT scans in patient B, axial view, showing: A) bone erosion of the left external auditory canal; B) a soft tissue mass in the left external auditory canal.



**Figure 5.** Postoperative MRI in patient B, T2-weighted sequence, axial view, upon follow-up (five years after treatment) without a cholesteatoma mass in the left external auditory canal.



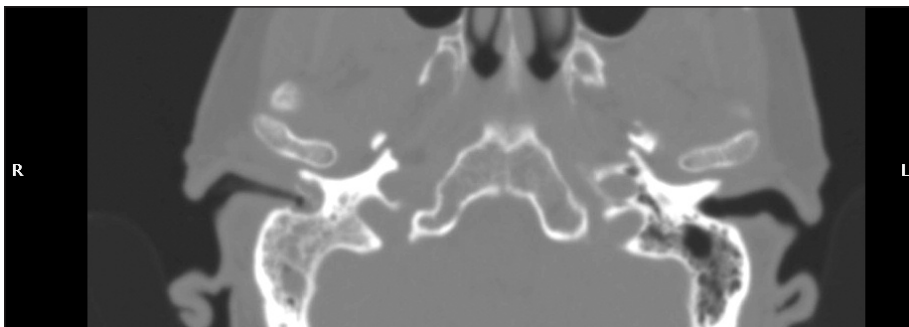
**Figure 6.** A) preoperative pure tone audiometry testing; B) postoperative pure tone audiometry testing in patient B.

A postoperative MRI showed diminished contrast build-up in the area where it was previously described. During follow-ups, appropriate reepithelization of the exposed bone was seen. The patient reported unchanged hearing postoperatively. No changes in hearing were observed during audiometric testing (figure 6). Regular cleansing was necessary postoperatively with regular follow-up MRI, which showed no cholesteatoma recurrence up to this point, over five years after surgical treatment.

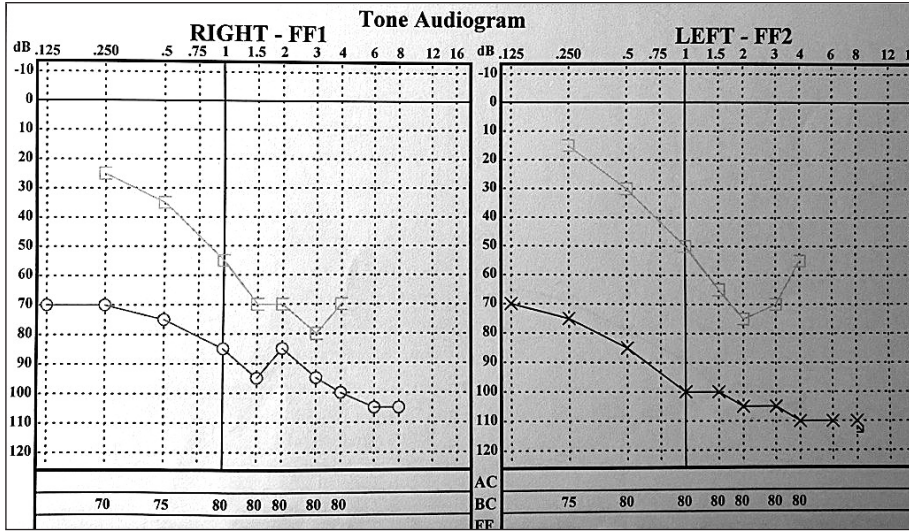
### PATIENT C

81-year-old male presented with otalgia and hearing loss of the right ear gradually worsening in the past month. He had a known bilateral symmetric combined hearing loss for 15 years and was wearing a hearing aid on the left ear. His comorbidities were arterial hypertension, clinical depression and prostate enlargement. No history of trauma, surgery or prolonged infection of the affected ear was reported. Otoscopy revealed an obstructed right outer ear canal in two-thirds with white epithelial masses, which were removed by aspiration. Dry and hardened cerumen was seen behind the masses with only partially removable granulated epithelium. Suspicion of possible bone sequestra and outer ear canal cholesteatoma was raised. In the microbiological

swab, *Escherichia coli* was isolated and treated accordingly. A CT scan demonstrated osteomyelitis of the temporal bone. Bone fragments and cholesteatoma masses were seen in the right EAC with the destruction of the posterior ear canal wall and a defective bone barrier between the EAC and the mastoid (figure 7). The tympanic membrane was intact. An ear canal curettage and biopsy were performed under general anaesthesia. Using the endaural approach, the EAC was dilated, and bone fragments with the cholesteatoma sac were removed. The sac was present inferiorly to the tympanic membrane. No invasion of the middle ear was evident, however, the invasion in the mastoid could not be assessed. The posterior canal wall and the area below the tympanic membrane were drilled. The removed tissue was sent for pathological examination, confirming the cholesteatoma diagnosis. Osteomyelitic bone fragments were microbiologically inspected, demonstrating several pathogens. Targeted antibiotic treatment was administered in the ward. Due to the poor visibility of the mastoid and the suspected invasion of the cells, a CWD mastoidectomy was performed in another surgery under general anaesthesia with lat. *n. facialis* monitoring. Retroauricularly. The mastoid was trepanned, demonstrating dense liquid in the mastoid cells. The cholesteatoma sac along with thick mucosa were removed



**Figure 7.** Preoperative CT scans in patient C, axial view, showing a soft tissue mass in the right EAC with destruction of the posterior ear canal wall.



**Figure 8.** Postoperative pure tone audiometry testing in patient C, four months after surgery – priorly known bilateral combined sensory loss (preoperative testing picture is not available, based on written documentation).

entirely. Less than expected post-CWD conductive hearing loss in high frequencies was documented with audiometric testing postoperatively (figure 8). After six weeks of intravenous antibiotic application, the patient was discharged and regularly examined during follow-ups at the outpatient clinic. Successful epithelisation of the radical cavity was observed. No cholesteatoma recurrence was seen upon regular examinations four years after cholesteatoma removal.

## DISCUSSION

### Incidence and Demographics

EACC is a term describing a cystic lesion lined by keratinizing stratified squamous epithelium in the external auditory canal. It is a rare finding, accounting for 1/1000 otological patients (12). The annual incidence rate of EACC in the general population is between 0.19 and 0.3 per 100,000 inhabitants in Switzerland, and Denmark and Greenland (5, 15). In comparison, the annual incidence of middle ear cholesteatoma is around 9.2/100,000 individuals (8). In a study in 2018, Herz et al. described

a significantly higher incidence in Europe than previously reported: 0.97 per year per 100,000 inhabitants. The researchers assumed that previous studies only included patients treated in tertiary centres, without mild cases treated by general practitioners and without possible asymptomatic cases (14). In another recent Chinese study by He et al. in 2021, an even higher incidence was reported, 23.2 per one million residents. Underestimating the incidence in previous studies was similarly attributed to only taking into account intermediate, advanced, or surgically treated lesions. The study could not exclude regional or ethnic specificity of the incidence (11). EACC has been described in all age groups, but more commonly occurs in older patients with comorbidities. No unanimous gender predilection of the disease has been concluded, however, in our study the patients were all males (5, 6, 13, 14).

### Pathogenetics and Predisposing Factors

Embryologically, the EAC is formed from the pharyngeal groove between the first and



second branchial arches, i. e. ectoderm, lined by the squamous epithelium. Epithelial skin from the tympanic membrane (TM) migrates towards the ear canal and carries keratin debris for removal. The basic mechanical characteristic of the EACC is found to be the narrowing or obstruction in the outer ear canal that blocks this epithelium migration. The obstruction contributes to cholesteatoma formation by creating an entrapment or isolation pockets of keratin debris (8, 9). Bunting et al. proposed that the close contact between the skin and the bone of the canal leads to epithelial abnormality with increased keratotic activity, which can result in cholesteatoma (20). According to the study by Brookes and Graham, the obstruction of the EAC causes cholesteatoma through its involvement in epithelial desquamation, which leads to a collection of squamous epithelial debris (21).

This close contact or obstruction may occur in the ear canal caused by surgery, trauma, radiation, stenosis following osteoma, exostosis, congenitally, inflammation or years of bisphosphonate treatment. In those cases, it is termed secondary EACC (14). In 1992, Holt divided EACCs in five categories based on different aetiologies – congenital, posttraumatic, iatrogenic, spontaneous, post-obstructive or post-inflammatory (10). The simple division into primary/idiopathic/spontaneous EACC and secondary EACC has later been well established and most commonly used. Primary EACC therefore develops in the absence of known prior processes occurring in the affected ear. According to recent studies, it may be more common than secondary EACC (5, 22). None of our patients had any known identifiable aetiological factors and were therefore considered primary EACCs.

The etiopathogenetic events of primary EACC are unclear, as well as the predisposing factors for its development. It has been priorly suggested that underlying local periosteitis causes the stenosis in primary

EACC through the mechanisms of a reactive process (12). More recently, the hypothesis of abnormal epithelium migration and proliferation in individuals developing primary EACC has been proposed by Makino and Amatsu. Their study has shown that the migratory rate of the epithelium in the inferior wall of the external ear canal is slower in patients with primary EACC than in those without EACC (18). This theory is debatable, since it has recently been challenged by a study, which showed no difference in the rate of epithelial migration between normal ears and those affected by EACC (32). This reduction or loss of normal epithelial migration, however, does occur in the aging process, which is probably the reason for higher EACC occurrence rates in the elderly (19). Other predisposing factors have been suggested, such as the disruption of local microcirculation due to repeated microtrauma from the use of cotton swabs, smoking, diabetes mellitus, hearing aids etc. The dehiscence of the petrotympanic fissure, the persistence of first branchial cleft epithelium and other branchial arch anomalies also result in the retention of epithelial masses and are possible risk factors for EACC (13–17, 23).

Recent immunohistochemical studies have given researchers additional insight into EACC development. Increased levels of various growth factors in patients with EACC have been reported, such as an elevated vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor. These indicate tissue hypoxia and increased apoptosis of epithelial cells and debris formation, respectively, and are a step further in understanding this clinical entity (24, 25).

In our study, the patients were all over 65 years old and had a positive medical history for comorbidities, one of the patients was wearing a hearing aid. These anamnestic facts are consistent with the literature describing the EACC risk factors and could contribute to disease development in our patients.

## Location in the ear canal and extension to the surrounding tissues

The most common location of idiopathic EACC is known to be the posterior inferior canal wall. Relatively poor blood supply to the skin along the inferior aspect of the canal, the effect of gravity and chewing movements have all been found to promote the invasion of cholesteatoma in this part of the EAC (11, 13).

While most EACCs remain limited to the external canal, the disease can spread to surrounding structures. Cholesteatoma extension is often larger than suggested by clinical examination (26). It can invade the structures anteriorly to the TMJ, inferiorly to the hypotympanum, posteriorly to the mastoid, where it can cause damage to the facial canal, semicircular canals, or sigmoid sinus. The mass can spread superiorly to the facial nerve or to the base of the skull. The tympanum and the TM are usually not affected, except in advanced lesions of middle ear invasion, when it is difficult to differentiate it from middle ear cholesteatoma. However, the TM may be inflamed and sometimes perforated. In less extended lesions of the middle ear, the distinction between middle and external ear cholesteatoma can be made based on the location of the main body of the lesion and the direction of TM destruction (inside out). (8, 22, 27). According to He et al., EACCs have five direction of expansion pathways: lesions can spread downward or forward within the temporal bone adjacent to the inferior or anterior wall of the EAC and are found to be less destructive. The other two invasion pathways are backward or upward. These invade into the mastoid air cells or through the lateral attic wall upward into the epitympanum. They can invade the temporal bone air cells and can spread rapidly. The last pathway is the inward invasion, which means lesions extend medially to the TM, resulting in invagination,

ischemia, or perforation. These can invade through the TM into the tympanic cavity (11).

Owen et. al reported that the most common adjacent structure involvement of the EACC is the fibrous capsule of the TMJ, followed by the mastoid and the middle ear (5). In a study by Heilbrun et al., disease extension was found in all their 13 subjects; in five cases, into the middle ear, in four cases, as erosion of mastoid air cells, and in two cases, erosion of the facial nerve canal. Consistently with similar studies, they reported it was rare for lesions themselves to break inward through the TM into the tympanic cavity. Shadows on CT scans around the ossicular chain were common according to their study, which they attributed to infections rather than EACC involvement. They concluded that the TM appeared to be a resilient natural barrier to cholesteatoma invasion. As the disease seems to easily destroy bone structures, TM tissues are more difficultly impacted by cholesteatoma destructive mechanisms (14, 17, 22).

The invasion of the EAC can result in complications, such as facial palsy, ossicular erosion, or labyrinthine fistula. A case of EACC presenting as a cerebellar abscess has been reported, despite the extremely rare occurrence of intracranial complications (8, 28).

Consistent with the recent literature, in all our cases the inferior portion of the EAC was involved, which is the most commonly described location. In the first patient, the mass was occupying the anterior inferior portion of the right EAC spreading to the TMJ area and into the posterior canal wall. The cholesteatoma and dead bone tissue in the second patient undermined the lower part of the TM and locally invaded the tympanic cavity into the hypo- and mesotympanic areas, cranially up to the epitympanum and minimally invaded the latter. In the last patient, cholesteatoma with osteomyelitis and destruction of the posterior ear canal

wall was described. The mass was spreading from the posterior canal wall into the mastoid cavity. The mild and unspecific clinical signs and symptoms may explain the reason our patients presented in the tertiary centre relatively late after the disease onset (three weeks minimum), when the cholesteatoma had already invaded the neighbouring structures.

### **Clinical Presentation**

EACC usually presents with non-specific symptoms. The most common symptoms reported in the literature are otalgia and otorrhea. Otalgia has not been consistently described, ranging from cases of vague, mild discomfort to chronic dull pain and severe pain (9, 10, 12). Owen et al. propose that otalgia is a symptom already related to advanced cases of cholesteatoma with the invasion of surrounding structures, as it was significantly present only in patients with EACC invading the TMJ and the mastoid. Otorrhea is another symptom they found inconsistently described and were unable to relate it to the extension of the EACC or coexisting symptoms. Subjective symptoms such as »fullness« or »occlusion feeling«, which diminishes after ear cleaning, were found to be more consistently reported by patients. Researchers in the study also found a relatively large share of patients presenting as asymptomatic: 24% of all patients. This is consistent with the previously reported rate in literature, between 25 and 31% (5). Hearing loss is traditionally not a common symptom in EACC, unless described as a blockage of the ear canal or in cases of middle ear invasion (5, 6). In a study by Vrabec and Chaljub, they reported cases of 12 patients with spontaneous EACC and no hearing loss until late in the course of the disease (29). Conversely, in a study by He et al., the most common symptom they found was hearing loss, or sense of blockage, in 78.7%, followed by acute or chronic otalgia in 73.4% and otorr-

hea in 28.2%, others being tinnitus, pruritus; in one case, they also found facial paralysis. They proposed the patients mostly seek treatment with acute symptoms, such as otalgia or otorrhea, whereas hearing loss described as blockage is also present in this disease before, tracing retrospectively (11). It can be proposed that these additional unspecific symptoms are often not reported as the main complaints as they develop more gradually and are, therefore, noted to a lesser extent.

In this paper, we only report advanced cases of EACC. Our findings are consistent with the existing literature, which describe additional symptoms in advanced lesions, apart from the most common ones. Two of our cases reported hearing loss and otalgia, while the other presented with otorrhea and ear canal pruritus. All the symptoms persisted for minimally 3 weeks and were unspecific for this disease. The patients' complaints were subjectively not as severe as one would have expected in an advanced stage of the disease. These facts stress the importance of early suspicion of EACC in patients with prolonged unspecific symptoms.

### **Importance of Imaging**

To obtain more information about a mass presenting in the EAC following thorough clinical examination and suspicion of EACC raised in otoscopy, appropriate imaging is essential. Often the extent of the disease is clinically underestimated. To delineate any soft tissue in the temporal bone, HRCT is the imaging modality of choice when suspecting cholesteatoma. A CT scan aids to confirm the diagnosis to assess the extension of the disease and to plan the treatment. In 50% of cases, it usually shows eroded contact surface between the cholesteatoma and the ear canal and osteolysis. A soft tissue mass in the absence of osteolysis, however, is unspecific on HRCT to exclude other differentials. An MRI with

diffusion weighted imaging (DWI) should be conducted in that case. An MRI without DWI is non-specific as granulation tissue (otitis maligna externa) and shows similar patterns of signal through this imaging modality (13, 17, 22, 27).

### Differential Diagnosis

Especially in the early stages of the disease, EACCs are often misdiagnosed. This is due to their unspecific clinical appearance with erosions, inflammation and keratin accumulation, while yielding non-specific complaints from patients. Physicians need to differentiate EACC from conditions such as malignant otitis externa, keratosis obturans, post-inflammatory medial canal fibrosis, Langerhans' acromegalic disorder, malignant tumours and otomycosis non-responsive to medication (9). A soft tissue plug in the EAC is seen in keratosis obturans and in post-inflammatory medial canal fibrosis. The latter is usually differentiated by patient history of recent EAC inflammation (8).

Keratosis obturans (KO) is a disease, where the accumulation of desquamated keratin in the external canal without bone erosion occurs. KO is more commonly observed in younger individuals and presents bilaterally with acute severe pain with conductive hearing loss. Otorrhea is rarely reported. On imaging, smooth enlargement of the ear canal is observed without bone destruction or sequestrum formation. The TM is usually affected by the pathological process, contrary to EACC, where it is mostly normal. The differentiation between the two entities is clinically important because the management of KO is usually conservative (4, 5, 8, 27).

Malignancies must also be ruled out in cases of EACC. On imaging, malignant otitis externa and squamous cell carcinoma (SCC) of the EAC both show osteolysis and can appear as EACC. Clinical features usually distinguish these entities from one

another. Malignant otitis externa is an infection of the EAC that typically affects older diabetic patients. It is a rapidly progressing disease with observable granulation tissue with diffuse osteolysis in the EAC presenting with severe otalgia, otorrhea and hearing loss. On the contrary, EACC progresses in a slower manner. In SCC, the lesions usually involve the ear canal as part of tumour dissemination, rather than being the originating location. Despite this fact, biopsy is usually the only definite distinction tool to differentiate the two conditions (12–14, 17). Another differential is an EAC osteoma, which is a rare benign tumour. It usually starts at the tympanomastoid or tympanosquamous suture near the osteo-cartilaginous junction as a small bony mass. Patients remain asymptomatic unless there is obstruction of the EAC (30). Langerhans acromegalic disorder is also a disease with similar manifestations in the ear canal, especially due to the most common symptom of otorrhea. It is a condition that occurs in children; retroauricular edema in the mastoid is additionally seen with a typical laboratory finding of an increased erythrocyte sedimentation rate, which is usually normal in younger patients with EACC (17, 30).

In our patients, CT scans demonstrated an extended disease pattern guiding the clinician to the diagnosis of EACC, but biopsy was necessary to undoubtedly differentiate lesions from malignant conditions.

### Staging and Treatment

Several staging systems are available for EACC. On the basis of histopathology and clinical symptoms, Naim (2005) classified EACC into four stages: Stage I meaning canal epithelium hyperplasia, stage II meaning periosteitis, Stage III meaning canal erosion, and Stage IV meaning erosion of the adjacent structure (31). The Shin (2010) staging system, based on both clinical and imaging findings, is more convenient for

clinical application. It differentiates between four stages. Stage I indicates that the EACC lesion is limited to the external auditory canal, stage II means that the EACC lesion invades the tympanic membrane and middle ear, in stage III the cholesteatoma creates a defect of the EAC and involves the mastoid air cells, and stage IV indicates that the EACC lesion is in the TMJ and beyond the temporal bone. This staging system describes treatment used in their study for each stage. In stage I, they recommend local care or canaloplasty, stage II recommends canaloplasty and tympanoplasty, stage III canaloplasty with mastoidectomy with or without tympanoplasty, and removal of mass by various approaches is recommended for stage 4 (32). A newer staging system has been proposed in 2021 by He et al. as the Shin system for them fails to illustrate the severity of the disease in more advanced lesions. Stage I contains invasion without bony lesions, stage II invasion within the EAC and possible bone erosion seen as a rough edge or localized defect of the bone, Stage III invasion beyond the EAC involving the mastoid air cells or tympanic cavity but within the temporal bone, with subtypes A: backward invasion into the mastoid air cells, B: inward or upward invasion into the tympanic cavity, C: invasion into the tympanic cavity and mastoid air cells. Stage IV means invasion beyond the temporal bone or complications caused by the involvement of structures adjacent to the temporal bone. They suggest treatment plans for separate stages as follows: conservative treatment with ear canal curettage of the EAC for stage I. For Stage II lesions, which are limited to the EAC and do not invade the tympanic cavity or mastoid cells, curettage with additional canaloplasty, or EAC wall reconstruction in larger defects. In lesions that involve the mastoid (IIIA), a mastoidectomy or partial mastoidectomy may be the treatment of choice. If the lesion invades

the tympanic cavity (IIIB), tympanoplasty may be necessary in large TM perforations. For Stage IV lesions, the surgical approach and technique depend on the extent of the invasion (11).

All of our patients underwent surgical treatment under general anaesthesia. In patient A, a canal wall down (CWD) modified mastoidectomy was performed due to disease extension. Ear canal curettage was performed in patients B and C to confirm the diagnosis prior to extensive surgical treatment in patient C and as a removal tool in patient B. In a separate further procedure, Patient C had a modified CWD mastoidectomy performed due to mastoid invasion. The posterior canal was removed, but the tympanic cavity was not punctured or altered. All cholesteatomas were removed in total, and histopathology confirmed the diagnosis of cholesteatoma in all patients. Pre- and postoperative audiometric testing was conducted, showing only minor additional conductive hearing loss in patients with a CWD mastoidectomy. This can be attributed to the mentioned surgical modification, which left the patients without significant conductive hearing loss. It needs to be noted that Patient C had severe bilateral combined hearing loss prior to surgery.

The treatment of EACC is, therefore, not standardized and depends on the extent of the condition. This needs to be assessed clinically, by biopsy and imaging modalities. To prevent further disease progression and restore normal epithelial migration in the EAC, the lesions as well as necrosed bone tissue must be fully removed, leaving the canal wall as smooth as possible. Regular follow up with debris cleansing is important to prevent the re-accumulation of keratin.

There is little known information on the recurrence rates in patients with EACS. In one of our patients, a residuum of the disease was found 6 months after initial treatment, requiring re-curettage of the EAC,

which was successfully performed. After surgery, a DWI is the most appropriate imaging option to exclude disease recurrence even in asymptomatic patients with fully removed lesions (13). Our patients are monitored during regular follow-ups and have not shown any signs of disease for at least 4 years.

## CONCLUSION

Despite recent reports of a higher incidence of EACC cases, EACC remains a rare disease. Most lesions are limited to the ear canal, but can invade the surrounding tissues. Clinical examination usually underestimates the disease progression. Apart from thorough otoscopic examination, appropriate imaging is crucial for a timely and correct diagnosis. Tissue biopsy is necessary in surgical planning to exclude malignancies.

In our patients, the discrepancy between symptom severity and local extent of the disease was evident. This stresses the importance of early disease recognition, especially in persons with associated risk factors, such as advanced age and other comorbidities. Recognizing it as a distinct entity is important as its management is different from that of its differential diagnoses. Ear, nose, throat physicians should consider this a differential in any case of otitis externa maligna, otomycosis non-responsive to medication, keratosis obturans, neoplasm of the EAC and in patients with prolonged non-specific symptoms, such as otalgia and otorrhea. The case of EACC reoccurrence in one of our patients demonstrates the significance of regular follow-ups with imaging even in fully removed lesions.

---

## LITERATURE

1. Toynbee J. Clinical observations on injuries to the external auditory meatus. *BMJ*. 1861; 1 (11): 271-2.
2. Piepergerdes JC, Kramer BM, Behnke EE. Keratosis obturans and external auditory canal cholesteatoma. *Laryngoscope*. 1980; 90 (3): 383-91.
3. Scholefield RE. Cholesteatoma of auditory canal caused by a bug. *Lancet*. 1892; 2: 929.
4. Naiberg J, Berger G, Hawke M. The pathologic features of keratosis obturans and cholesteatoma of the external auditory canal. *Arch Otolaryngol*. 1984; 110 (10): 690-93.
5. Owen H. H., Rosborg J., Gaihede M. Cholesteatoma of the external ear canal: Etiological factors, symptoms and clinical findings in a series of 48 cases. *BMC Ear, Nose and Throat Disord*. 2006: 6-16
6. Romdhane N, Chiboub D, Zoghalmi I, et al. External auditory canal cholesteatoma (EACC). *J Tun ORL*. 2018.
7. Verma H Dass A, Singhal SK, Gupta N. Outer auditory canal cholesteatoma. *Int J Health Allied Sci*. 2017; 6: 230-32.
8. Dhingra P, Pusalkar AG. Spontaneous external auditory canal cholesteatoma: Case series and review of literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 72 (1): 86-91.
9. Holt JJ. Ear Canal Cholesteatoma. *Laryngoscope*. 1992; 102 (6): 608-13.
10. He G, Wei R, Chen L, et al. Primary external auditory canal cholesteatoma of 301 ears: A single-center study. *Eur Arch Oto-Rhino-L*. 2021; 279 (4): 1787-94.
11. Anthony PF, Anthony WP. Surgical treatment of external auditory canal cholesteatoma. *Laryngoscope*. 1982; 92 (1).

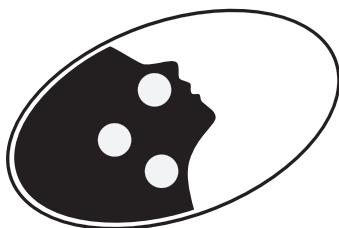
12. Aswani Y, Varma R, Achuthan G. Spontaneous external auditory canal cholesteatoma in a young male: Imaging findings and differential diagnoses. *Indian J Radiol Imaging*. 2016; 26 (02): 237–40.
13. Hertz J, Siim C. External auditory canal cholesteatoma and benign necrotizing otitis externa: Clinical study of 95 cases in the Capital Region of Denmark. *J Laryngol Otol*. 2018; 132 (6): 514–8.
14. Tos M. *Manual of Middle Ear Surgery, Volume 3*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1997. p. 228–33.
15. Sayles M, Kamel HA, Fahmy FF. Operative management of external auditory canal cholesteatoma: Case series and literature review. *J Laryngol Otol*. 2013; 127 (9): 859–66.
16. Omezzine J, Dakkem, M Ben Hmida et al . Spontaneous cholesteatoma of the external auditory canal: The utility of CT. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94 (4): 438–42.
17. Makino K, Amatsu M. Epithelial migration on the tympanic membrane and external canal. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986; 243 (1): 39–42.
18. Bonding P, Ravn T. Primary cholesteatoma of the external auditory canal. *Otol Neurotol*. 2008; 29 (3): 334–8.
19. Bunting W. (1968) Ear canal cholesteatoma and bone reabsorption. *Trans. Am. Acad. Ophthmol. Otolaryngol*. 72, 161–172.
20. Brookes GB, Graham MD. Post traumatic cholesteatoma of the external auditory canal. *Laryngoscope*, 1984; 94 (5): 667–70.
21. Heilbrun ME, Salzman KL, Glastonbury CM, et al. External auditory canal cholesteatoma: Clinical and imaging spectrum. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24 (4): 751–56.
22. Toh ST, Eng SP, Chan YM. External auditory canal cholesteatoma: Clinical management in Asia. *Mediterr J Otol*. 2005; 1: 122–27.
23. Adamczyk M, Sudhoff H, Jahnke K. Immunohistochemical investigations on external auditory canal cholesteatomas. *Otol Neurotol*. 2003; 24 (5): 705–8.
24. Naim R, Shen T, Riedel F, et al. Regulation of apoptosis in external auditory canal cholesteatoma by hepatocyte growth factor/scatter factor. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2005; 67 (1): 45–50.
25. Garin P, Degols JC, Delos M. External auditory canal cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 123 (1): 62–5.
26. Chawla A, Ezhil Bosco JI, Lim TC, et al. Computed tomography features of external auditory canal cholesteatoma: A pictorial review. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2015; 44 (6): 511–6.
27. Bhagat S, Varshney S, Bist SS, et al. Primary external auditory canal cholesteatoma presenting as cerebellar abscess. *Indian J Otol*. 2013; 19 (2): 88–91.
28. Vrabec J, Chaljub G. External canal cholesteatoma. *Am J Otol*. 2000; 21 (5): 608–14.
29. Fernandes HB, Granjeiro RC, Junior JN. Langerhand cell histiocytosis in otorhinolaryngology. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 13 (4): 444–49.
30. Naim R, Linthicum F, Shen T, et al. Classification of the external auditory canal cholesteatoma. *Laryngoscope*. 2005; 115 (3): 455–60.
31. Shin SH, Shim JH, Lee HK. Classification of external auditory canal cholesteatoma by computed tomography. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2010; 3 (1): 24.
32. Bonding P, Ravn T. Primary cholesteatoma of the external auditory canal. Is the epithelial migration defective? *Otol Neurotol*. 2008; 29 (3): 334Y8.





# **GLAVA IN VRAT**

## **HEAD AND NECK**





Julie Mortier<sup>1</sup>, Daša Gluvajič<sup>2</sup>

## Stridor in an Infant with Multiple Pterygium Syndrome: a Case Report

*Stridor pri novorojenčku s sindromom večkratnih pterigijev: prikaz primera*

### ABSTRACT

KEY WORDS: multiple pterygium syndrome, Escobar syndrome, webbing, arthrogyposis, bilateral vocal fold immobility

Multiple pterygium syndrome is a very rare congenital inherited condition. The clinical presentation involves joint contractures and excessive webbing (pterygia). The disease exists in two forms differentiated by severity: lethal multiple pterygium syndrome and the non-lethal milder Escobar syndrome. In patients with Escobar syndrome, webbing usually occurs on the skin of the neck, fingers, forearms, inner thighs, and back of the knees. This case report intends to describe the laryngological features of the Escobar syndrome, the work-up and approach in the case of an affected neonate presenting with congenital stridor, multiple webbing, joint contractures, and feeding difficulties.

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sindrom, Escobarjev sindrom, pterigij, artrogripoza, obojestranska okvara gibljivosti glasilk

Sindrom večkratnih pterigijev je zelo redka dedna bolezen. V klinični sliki se kaže s številnimi skrčenji sklepov in nastankom pterigijev. Bolezen obstaja v dveh oblikah, ki se razlikujeta glede na klinični potek: letalna oblika sindroma in Escobarjev sindrom, ki ima lažji klinični potek. Pri bolnikih z Escobarjevim sindromom pterigiji nastanejo na koži vratu, med prsti, na notranjosti rok in nog ter za kolena. V prikazu primera predstavljamo laringološke posebnosti, ki se lahko pojavijo pri Escobarjevem sindromu, in opisujemo klinični pristop k diagnostični obravnavi novorojenčka s kongenitalnim stridorjem, številnimi pterigiji, sklepnimi skrčenji in motnjo hranjenja.

<sup>1</sup> Julie Mortier, dr. med., Oddelek za otorinolaringologijo, Univerzitetna bolnišnica Antwerp, Drie Eikenstraat 655, 2650 Edegem, Belgija

<sup>2</sup> Asist. Daša Gluvajič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; dasa.gluvajic@kclj.si

## INTRODUCTION

In the last few decades, over 150 different conditions have been identified as the cause for congenital contractures. All of them are quite rare (1). On the basis of observed malformations, multiple pterygium syndrome (MPS) was first described in 1902, but was not identified as a distinct syndrome until 1978 (2). The phenotypic features are extensive webbing across major joints and contractures, small stature, minor facial anomalies, ptosis of eyelids, inner canthal folia, micrognathia with downturned corners of the mouth, limb anomalies, finger contractures, camptodactyly, syndactyly, equinovarus and/or rocker bottom feet, scoliosis, vertebrae and/or rib anomalies, and genital anomalies like cryptorchidism and absence of labia majora (3).

## CASE PRESENTATION

We present a firstborn child of a non-conjunctive couple, in whom fetal ultrasound identified an aortic valve stenosis and increased nuchal translucency. An amniocentesis and karyotyping were performed in the 16<sup>th</sup> week of pregnancy and the results showed a normal male karyotype. Shorter leg bones were additionally identified on the morphologic ultrasound. Further genetic testing was performed, but initially suspected autosomal dominant achondroplasia was not identified. The pregnancy was terminated in the 40<sup>th</sup> week by Caesarean section because of a breech neonatal position. Birth was uncomplicated (appearance, pulse, grimace, activity and respiration (APGAR) 8/8, weight 2,990 g, body length 43 cm, head circumference 37 cm), and the child's mother's tests for hepatitis B virus infection and toxoplasmosis were negative.

## Otorhinolaryngological Examination

The child had inspiratory and biphasic stridor at birth, as well as tachypnea. Breath sounds were more pronounced when agi-

tated. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) was initially applied, however, he had desaturation spells up to 70% SpO<sub>2</sub> (saturation of oxygen) in cases of distress with agitation and crying. After five days on CPAP, the Airvo™ nasal high-flow system (8 l O<sub>2</sub>/min and 21% O<sub>2</sub>) was initiated successfully.

A nasolaryngoscopy and bronchoscopy under general anesthesia and spontaneous breathing were performed 14 days after birth. These examinations showed that the nasal cavity and choanae were patent, there was no adenoid hypertrophy and the epiglottis had a normal shape. Vocal folds were white and smooth but in an adducted paramedian position and there was no visible abduction on inspiration. Mild inspiratory collapse of the arytenoid mucosa was observed, the subglottis was normally shaped and there was no tracheomalacia. An X-ray of the thorax did not show pulmonary abnormalities.

An awake nasolaryngoscopy 27 days after birth showed a paramedian position of the vocal folds, with adduction of folds during crying, but no abduction movement on inspiration. There were no signs of laryngomalacia. Nocturnal polygraphy was performed with the Airvo™ high-flow system (8 l O<sub>2</sub>/min and 21% O<sub>2</sub>). It showed a normal breathing and heart rate for the age, mean SpO<sub>2</sub> 98% (range: 95–98%), no central apneas and an apnea–hypopnea index (AHI) of 1/hour. The child was discharged with the Airvo™ high flow system (8 l O<sub>2</sub>/min and 21% O<sub>2</sub>) that he used during the day and at night time. Regular nocturnal polygraphies were performed. Based on the results without the Airvo™ system at the age of seven months (breathing frequency 26–32/min, mean SpO<sub>2</sub> 98% and range: 95–100%, heart rate 115–125/min, AHI 1/hour), a period of only nocturnal use of Airvo™ was suggested. Re-evaluation of nocturnal polygraphy without the Airvo™ system after six months showed no sleep-

related breathing disorder (breathing frequency 28–30/min, SpO<sub>2</sub> mean 97% and range: 96–99%, heart rate 90–105/min, AHI 0/hour), therefore, Airvo™ support was stopped. Yearly follow-up polygraphies remained good.

Feeding difficulties were initially observed with easy fatigue. Placement of a nasogastric feeding tube was indicated because of failure to thrive. A fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) at two months of age showed no pathological swallowing function or aspiration and oral feeding rehabilitation was successfully initiated. A combination of oral and nasogastric tube feeding was necessary until the age of four months.

### Disease Presentation

Multidisciplinary assessment was carried out, concerning (4):

- cardiology:
  - Bicuspid aortic valve stenosis (gradient 30 mmHg) was successfully dilated (balloon dilation) at two months of age. Ibuprofen conservative therapy for Botal duct closure was successful.
- neurology:
  - General hypotonia was described with minimal spontaneous movement of the limbs. Facial expressions were minimal, but there was no facial muscular paresis. Limb reflexes were absent.
  - Head ultrasound and electroencephalogram (EEG) were normal.
  - Bilateral vocal fold immobility (BVFI) can be a sign of an underlying systemic neurologic condition. MRI scan would be useful in detecting such a cause. Based on the nasolaryngoscopic findings, which showed normal adduction of vocal folds, a neurological cause was improbable.
- gastro-enterology:
  - Ultrasound showed abdominal meteorism with normal peristalsis and anatomic structures.

- urology:
  - The patient underwent surgery for a left-sided inguinal hernia and bilateral cryptorchidism.
- genetic assessment:
  - Facial features: high nasal root, mild hypertelorism, downward slant eyes, ptosis of the right upper eyelid, normal iris, blepharophimosis, epicanthus inversus, high arched palate without palatal schisis, small jaw, low set ears. Short neck with webbing and fibromatosis was documented on ultrasound. Webbing of skin was present in the axillae, elbow and inguinally.
  - Metabolic disorders were absent.
  - At the first genetic assessment based on clinical features, MPS or Freeman-Sheldon syndrome was suspected. Genome sequencing showed two genetic variants of the Cholinergic Receptor Nicotinic  $\gamma$ -Subunit gene (the CHRN $\gamma$  gene). One variant (c. 753–754del) is a known pathologic gene variant, the other (c. 250G>A) is a gene variant of unknown function. The child has inherited one variant from each parent. Based on the genetic testing and the clinical signs the most probable diagnosis is MPS Escobar type.

### DISCUSSION

The diagnosis of arthrogryposis or multiple joint contractures (as seen in MPS) can usually be made on a prenatal ultrasound. The most common detailed findings are fixed flexion joint deformities, micrognathia, altered amniotic fluid volume, limb deformities, cerebral ventriculomegaly, dysmorphic features, and growth retardation (5). The classic facies of MPS shows micrognathia, short and webbed neck, low set ears, long philtrum and downturned mouth (6).

In children with arthrogryposis, airway anomalies such as vocal fold immobility, glossoptosis, supraglottic narrowing and laryngomalacia have been described with

a high risk of airway compromise. Dysphagia is common with possible aspiration pneumonia and poor nutrition (7).

Stridor is an abnormal audible high-pitched breath sound, resulting from a partially obstructed or stenotic upper airway. It is a warning sign of potentially dangerous underlying airway disease and must be investigated. Generally, the main causes of congenital stridor are laryngomalacia, vocal fold immobility, congenital subglottic stenosis, laryngeal webs, tracheomalacia and subglottic hemangioma. Laryngomalacia accounts for 60–70% of cases, and BVFI is the second most common cause. Unilateral vocal fold immobility is usually due to recurrent laryngeal nerve injury during birth, surgical trauma or compression from mediastinal masses, while BVFI results from neurological disorders (8).

The manifestation of interest in the presented clinical case is BVFI, not initiated by a neurologic cause but probably due to an underlying fixation of the cricoarytenoid joints in a patient with arthrogyriposis. BVFI is a recognized source of stridor and respiratory distress, and a vocal fold in a paramedian adducted position can present as a medical urgency at birth that leads to stridor and breathing difficulty (9).

A careful diagnostic evaluation needs to be done when facing a child with MPS and BVFI (10).

Many practitioners examine the upper airways of a child with an awake flexible nasolaryngoscopy, however, an examination under general anesthesia provides the opportunity for better visualization of the entire airway system. A flexible nasolaryngoscopy or bronchoscopy and a direct rigid laryngoscopy can be performed. These enable the visualization of the airway during sedation and spontaneous breathing. A dynamic obstruction in the upper airway and movement of the vocal folds during breathing can be visualized on a flexible nasolaryngoscopy. Direct rigid laryngos-

copy is the method of choice to diagnose the presence of laryngotracheal clefts, and in cases of BVFI, allows palpation of the arytenoids to assess the mobility of the cricoarytenoid joints. After the diagnostic endoscopy, it is possible to proceed with surgical intervention if needed during the same procedure. Therefore, a combination of flexible and rigid endoscopy is often performed (11).

Laryngeal electromyography is a well-established instrument for evaluating adult patients with cricoarytenoid joint dysfunction. It is an adjunct to the clinical investigations and palpation of arytenoids under direct laryngoscopy, mostly useful in recurrent laryngeal nerve damage, centrally correctable lesions, and idiopathic BVFI (7, 12).

In general, when confronted with a patient with BVFI, an MRI is used to evaluate the brain and spinal cord, in case an underlying neurological or cerebral condition is suspected (3).

Mutations in the *CHRNA3* gene can result in both the non-lethal Escobar variant MPS, and the lethal MPS (fatal in 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> trimester). Lethal MPS follows an autosomal and an X-linked recessive inheritance pattern (13). The *CHRNA3* gene provides instructions to make the  $\gamma$ -protein component (subunit) of the acetylcholine receptor (AChR). The AChR is found in the membrane of skeletal muscle cells and is critical for signaling between nerve and muscle cells, which is necessary for movement. A lack of signaling results in the inactivation of the muscular neural motor plate, leads to akinesia, and joint contractures (with pterygia) before birth, and may also result in cricoarytenoid fixation. In contrast to other forms of BVFI, this is a direct result of restricted joint motion (14, 15).

Only a few articles describe patients with Escobar syndrome requiring a tracheotomy for upper airway obstruction (6, 10, 16, 17). According to Shen et al., a trac-

heotomy for patients with BVFI due to cricoarytenoid fixation as seen in MPS should be considered when endotracheal intubation is necessary to keep airway patency, extubation is unsuccessful, or when severe complications related to BVFI and chronic respiratory insufficiency such as failure to thrive or recurrent aspiration pneumonia are present (18).

In idiopathic cases unrelated to MPS, more than 50% of children with BVFI will have a spontaneous resolution in the first 12 months of life (19). It is unclear whether this is the case in arthrogryposis. Recovery rates are unavailable in literature, but based on the etiology of cricoarytenoid articulation immobility, a full spontaneous recovery is usually not expected.

Watchful waiting can be considered in certain cases of BVFI. Non-invasive ventilation support techniques, such as CPAP and nasal high flow therapy systems have been successfully used in cases of dynamic mild airway obstruction, like in the presented clinical case (19).

Endoscopic suture lateralization of one or both vocal folds with arytenoid abduction has been described in children and adults. Endoscopic arytenoid abduction lateropexy with alaryngeal suture is a quick, reversible, minimally-invasive vocal fold lateralizing technique, used for enlarging the posterior glottis. The arytenoid cartilage is lateralized to a normal abducted position. It might be a favorable option for neonates, since airway patency can be achieved in one step without irreversible damage to the glottic structures, and it can even be a long-term solution (20).

However, different strategies and surgical techniques to increase the glottis area have emerged. Although they would possibly prevent tracheostomy, they involve a greater risk of laryngeal sequelae and postoperative aspiration or dysphonia. Cordotomy with or without arytenoidectomy has been often used in adults with

BVFI and has been described in children as well. The procedure consists of an incision in the posterior third of the true vocal fold with a further partial or total arytenoidectomy. The procedure is irreversible, and an adverse effect on the voice is expected (19, 21).

Recently, new endoscopic procedures have additionally emerged, like the endoscopic anterior and posterior cricoid split (22). First, the posterior cricoid is incised using a laryngeal knife or CO<sub>2</sub> laser. Next, the anterior cricoid is incised through a mucosal incision made with a sharp sickle knife while exercising caution to avoid injury to the anterior commissure. After completing the anterior and posterior split, a non-compliant balloon is placed through the glottis and is expanded to put pressure and dilate the cricoid plate. The patient is then intubated with a half-size larger than the age-appropriate endotracheal tube for a period up to two weeks. After extubation, additional balloon dilation is performed if needed (23). Furthermore, isolated endoscopic balloon dilation has been described as a successful treatment approach in cases of laryngeal stenosis. During the procedure, a telescope and the balloon catheter are introduced into the laryngeal lumen and dilated. A series of balloon dilations is usually needed, and in some cases the balloon itself could cause a partial cricoid split (24). Endoscopic and open approach posterior cricoidotomy and cartilage grafting for laryngeal lumen augmentation have been described in isolated posterior glottic stenosis and in BVFI (25, 26).

## CONCLUSIONS

We have presented a rare case of congenital stridor caused by BVFI with cricoarytenoid joint fixation in a neonate with arthrogryposis in MPS. Congenital stridor is an abnormal audible high-pitched breath sound and results from a partially obstructed or stenotic upper airway. It is always

a warning sign of a dangerous underlying disease and must be investigated immediately. Stridor can be the presenting complaint in children with arthrogryposis, and early recognition of airway obstruction and feeding problems will avoid life-threatening complications and further developmental delay. Any procedure to establish a patent airway should ideally have a minimal impact

on the ability to phonate and swallow. A conservative, but successful treatment approach should be used. Different surgical techniques to increase the glottis area in BVFI can be used to avoid tracheostomy, which has been the standard of care for a long time and is mandatory in cases of threatened airway and respiratory distress.



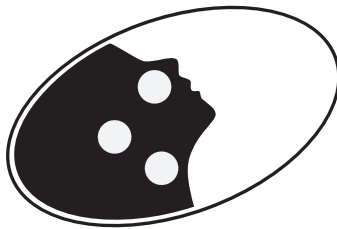
## REFERENCES

1. Darin N, Kimber E, Kroksmark AK, et al. Multiple congenital contractures: Birth prevalence, etiology, and outcome. *J Pediatr*. 2002; 140 (1): 61–7.
2. Escobar V, Bixler D, Gleiser S, et al. Multiple pterygium syndrome. *Am J Dis Child*. 1978; 132 (6): 609–11.
3. Thompson EM, Donnai D, Baraitser M, et al. Multiple pterygium syndrome: Evolution of the phenotype. *J Med Genet*. 1987; 24 (12): 733–49.
4. Yeo WX, Chan CY, Tan KKH. Importance of imaging in congenital unilateral vocal fold paralysis: A case of neck neuroblastoma presenting with unilateral vocal fold paralysis. *Case Rep Otolaryngol*. 2021; 2021: 7368567.
5. Navti OB, Kinning E, Vasudevan P, et al. Review of perinatal management of arthrogyposis at a large UK teaching hospital serving a multiethnic population. *Prenat Diagn*. 2010; 30 (1): 49–56.
6. MacArthur CJ, Pereira S. Otolaryngologic manifestations of multiple pterygium syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996; 34 (1–2): 135–40.
7. Scott AR, Kudak BA, Skinner S, et al. Use of intraoperative laryngeal electromyography to evaluate stridor in children with arthrogyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011; 120 (3): 150–4.
8. Clark CM, Kugler K, Carr MM. Common causes of congenital stridor in infants. *JAAPA*. 2018; 31 (11): 36–40.
9. Berkowitz RG. Congenital bilateral adductor vocal cord paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003; 112 (9 Pt 1): 764–7.
10. Cohen SR, Isaacs H Jr. Otolaryngological manifestations of arthrogyposis multiplex congenita. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976; 85 (4 Pt 1): 484–90.
11. Wood RE. Evaluation of the upper airway in children. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20 (3): 266–71.
12. Maturro SC, Braun N, Brown DJ, et al. Intraoperative laryngeal electromyography in children with vocal fold immobility: Results of a multicenter longitudinal study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 137 (12): 1251–7.
13. Nazari T, Rashidi-Nezhad A, Ganji M, et al. Utilization of whole exome sequencing in lethal form of multiple pterygium syndrome: Identification of mutations in embryonal subunit of acetylcholine receptor. *Int J Mol Cell Med*. 2019; 8 (4): 258–69.
14. Carrera-García L, Natera-de Benito D, Dieterich K, et al. CHRNG-related nonlethal multiple pterygium syndrome: Muscle imaging pattern and clinical, histopathological, and molecular genetic findings. *Am J Med Genet A*. 2019; 179 (6): 915–26.
15. Morgan NV, Brueton LA, Cox P, et al. Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNG) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome. *Am J Hum Genet*. 2006; 79 (2): 390–5.
16. Ramer JC, Ladda RL, Demuth WW. Multiple pterygium syndrome. An overview. *Am J Dis Child*. 1988; 142 (7): 794–8.
17. Paugh DR, Koopmann CF Jr., Babyak JW. Arthrogyposis multiplex congenita: Otolaryngologic diagnosis and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1988; 16 (1): 45–53.
18. Shen SP, Chang HY, Chang JH, et al. Bilateral vocal fold immobility in a single tertiary hospital in northern Taiwan: A 23-year retrospective review. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (9): e14691.
19. Lesnik M, Thierry B, Blanchard M, et al. Idiopathic bilateral vocal cord paralysis in infants: Case series and literature review. *Laryngoscope*. 2015; 125 (7): 1724–8.
20. Sztano B, Bach A, Matievics V, et al. Endoscopic arytenoid abduction lateropexy for the treatment of neonatal bilateral vocal cord paralysis – Long-term results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019; 119: 147–50.
21. Eskew JR, Bailey BJ. Laser arytenoidectomy for bilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1983; 91 (3): 294–8.
22. Sedaghat S, Tapia M, Fredes F, et al. Endoscopic management of bilateral vocal fold paralysis in newborns and infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017; 97: 13–7.
23. Rutter MJ, Hart CK, Alarcon A, et al. Endoscopic anterior-posterior cricoid split for pediatric bilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope*. 2018; 128 (1): 257–63.
24. Hautefort C, Teissier N, Viala P, et al. Balloon dilation laryngoplasty for subglottic stenosis in children: Eight years' experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 138 (3): 235–40.
25. Gray SD, Kelly SM, Dove H. Arytenoid separation for impaired pediatric vocal fold mobility. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994; 103 (7): 510–5.
26. Chen EY, Inglis AF Jr. Bilateral vocal cord paralysis in children. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008; 41 (5): 889–901.



# TEMATSKO KAZALO

## SUBJECT INDEX



**OTOLOGIJA IN AVDILOGIJA / OTOLOGY AND AUDIOLOGY**

- 23** Izkušnje ob uporabi kostno vsidranega slušnega aparata Sophono™ pri odraslih osebah z enostransko izgubo sluha na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana / *Experience with Using the Sophono™ Bone-anchored Hearing Aid in Unilateral Hearing Loss Adults at the Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery of University Medical Centre Ljubljana* – Saba Battelino, Nina Božanič Urbančič, Edvin Carli
- 27** Sočasna uporaba sistemskega in intratimpanalnega kortikosteroida za primarno zdravljenje akutne naglušnosti / *Concomitant Systemic and Intratympanic Corticosteroids for Primary Treatment of Sudden Deafness* – Špela Kordiš, Domen Vozel, Manja Hribar, Nina Božanič Urbančič, Saba Battelino
- 35** Tinitus in psihosomatska motnja / *Tinnitus and Psychosomatic Disorder* – Branka Geczy Buljovčič
- 41** Ocena kakovosti življenja bolnikov s tinitusom / *Quality of Life Assessment in Tinnitus Patients* – Nina Božanič Urbančič, Domen Vozel, Jure Urbančič, Saba Battelino
- 49** Slovenska prilagoditev in potrditev vprašalnikov za oceno vpliva vrtočlavitve na kakovost življenja bolnikov / *Slovenian Adaptation and Validation of Health-related Quality of Life Measures for Vertigo* – Nejc Steiner, Domen Vozel, Saba Battelino
- 61** Medkulturna prilagoditev in potrditev slovenske različice Vprašalnika o kroničnem vnetju srednjega ušesa (COMQ-12) / *Cross-cultural Adaptation and Validation of a Slovenian Chronic Otitis Media Questionnaire 12 (COMQ-12)* – Domen Vozel, Nejc Steiner, Saba Battelino
- 69** Pristop k obravnavi otrok in mladostnikov z motnjami ravnotežja / *Assessment of Children and Adolescents with Balance Disorders* – Nina Božanič Urbančič, Domen Vozel, Špela Kordiš, Manja Hribar, Saba Battelino
- 75** Zdravljenje terapevtsko odpornega kroničnega pooperativnega vnetja temporalne kosti s plazmo, bogato s trombociti in zunajceličnimi vezikli / *Treatment of Recalcitrant Chronic Postoperative Inflammation of Temporal Bone with Platelet- and Extracellular Vesicle-rich Plasma* – Domen Vozel, Darja Božič, Marko Jeran, Zala Jan, Manca Pajnič, Ljubiša Pađen, Matej Hočvar, Nejc Steiner, Veronika Kralj - Igljič, Saba Battelino
- 93** Rak lateralne lobanjske baze: retrospektivna analiza devetih let izkušen kirurškega zdravljenja / *Lateral Skull Base Cancer: a Retrospective Analysis of Nine Years of Surgical Treatment Experience* – Domen Vozel, Peter Pukl, Aleš Grošelj, Aleksandar Aničin, Primož Strojani, Saba Battelino
- 107** Vpliv CyberKnife radiokirurgije na sluh bolnikov z vestibularnim švanomom / *The Effect of CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma on Inner Ear Function* – Nejc Steiner, Roman Bošnjak, Saba Battelino
- 115** Izolirana bolezen sfenoidalnega sinusa / *Isolated Sphenoid Sinus Disease* – Anže Jerman, Grega Kragelj
- 221** Izzivi presejalnega testiranja sluha pri otrocih v okviru sistematskih pregledov v Sloveniji / *The Challenge of Hearing Screening in Children During Preventive Examinations in Slovenia* – Nina Božanič Urbančič, Lea Zupan, Saba Battelino
- 229** Tuberkulozno vnetje srednjega ušesa – prikaz treh primerov in pregled literature / *Tuberculous Otitis Media – a Report of Three Cases and a Review of Literature* – Sara Bitenc Zore, Saba Battelino
- 239** Testiranje ravnotežja pri avditorni nevropatiji / *Balance testing in auditory neuropathy* – Alenka Kravos
- 427** Primarni holesteatom zunanega sluhovoda s širjenjem v sosednje strukture: trije klinični primeri in pregled literature / *Primary Cholesteatoma of the External Auditory Canal with Adjacent Structure Invasion: a Report of Three Cases and Literature Review* – Kaja Troha, Saba Battelino

**RINOLOGIJA / RHINOLOGY**

- 121** Ocena zapletov pri endonazalnih endoskopskih posegih v terciarni ustanovi / *Risks in Endonasal Endoscopic Surgery at a Tertiary Institution* – Jure Urbančič, Nati Lucia Martin, Constance Gléron
- 333** Enostranska kronična nosna obstrukcija in kongestija v sklopu enostranskega prirojenega Hornerjevega sindroma: prikaz primera / *Case Report of a Patient with Congenital Unilateral Horner Syndrome and Ipsilateral Chronic Nasal Obstruction and Congestion* – Maja Nahtigal Skušek
- 341** Ohranjanje harmonije in funkcionalnosti v področju očesa in nosu z rekonstrukcijsko kirurgijo / *Preserving Harmony and Functionality in the Eye and Nose Region with Reconstructive Surgery* – Maja Nahtigal Skušek
- 349** Invazivna aspergiloza obnosnih votlin – klinični prikaz primera / *Invasive Aspergillosis of the Paranasal Sinuses - A Clinical Case* – Luka Pušnik, Anže Jerman, Grega Kragelj, Jure Urbančič
- 355** Uporabnost plazme, bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli, pri rekonstrukciji lobanjske baze: prikaz primera s pregledom literature / *Applicability of Platelet- and Extracellular Vesicle-rich Plasma in Skull-base Reconstruction: a Case Report with Literature Review* – Domen Vozel, Jure Urbančič, Nejc Steiner, Saba Battelino
- 377** Značilnosti bolnikov z nosnimi težavami, ki ne dosejajo meril za primarni kronični rinosinuzitis / *Characteristics of Patients With Nasal Complaints who do not Fulfil the Criteria for Primary Chronic Rhinosinusitis* – Imane Ammouze, Jure Urbančič
- 383** Dejanska poraba časa pri navigacijski kirurgiji nosu in obnosnih votlin / *Real-life Time Consumption in Image-guided Endonasal Endoscopic Procedures* – Jure Urbančič, Constance Gléron, Gregorio Benites, Martin Škrlec, Domen Vozel
- 399** Samoocena kašlja pri kroničnem rinosinuzitisu / *Self-reported Cough in Chronic Rhinosinusitis* – Constance Gléron, Domen Vozel, Jure Urbančič

**FONIATRIJA / PHONIASTRY**

- 129** Pomembne značilnosti glasu in govora transspolnih žensk / *Important Voice and Speech Characteristics of Transgender Women* – Valentina Umek, Irena Hočevnar Boltežar
- 137** Vloga laringofaringealnega refluksa pri nenadni zapori grla pri telesnem naporu / *The Role of Laryngopharyngeal Reflux in Exercise-induced Laryngeal Obstruction* – Irena Hočevnar Boltežar, Uroš Krivec, Maja Šereg Bahar, Aleš Jerin, Rado Janša

**GLAVA IN VRAT / HEAD AND NECK**

- 147** Endoskopska staplerska divertikulotomija Zenkerjevega žepa / *Endoscopic Staple-Assisted Diverticulotomy of Zenker's Pouch* – Aleksandar Aničin, Jan Bogataj, Jure Urbančič
- 155** Faringokutane fistule po laringektomiji v obdobju od leta 2016 do 2019 / *Pharyngocutaneous Fistulae after Laryngectomy in the Period from 2016 to 2019* – Sara Bitenc Zore, Robert Šifrer
- 161** Pointubacijska stenoza grla pri bolnikih s COVID-19 / *Post-intubation Laryngeal Stenosis in COVID-19 Patients* – Maja Dolenc, Peter Pukl, Matej Cankar, Imre Boršoš, Daša Gluvajić
- 173** Otorinolaringološka obravnava otrok s traheostomo / *Otolaryngologic Management of Children With a Tracheostomy* – Matej Cankar, Maja Šereg Bahar, Miha Zabret, Daša Gluvajić
- 189** Rakava preobrazba v laringealni papilomatozi / *Malignant Transformation in Laryngeal Papillomatosis* – Daša Gluvajić, Lea Hošnjak, Vida Stegel, Srdjan Novaković, Nina Gale, Mario Poljak, Irena Hočevnar Boltežar
- 207** Določanje kirurških robov pri raku glave in vratu z endoskopijo z ozkospetralno osvetlitvijo / *Definition of Surgical Margins in Head and Neck Cancer with Narrow-band Imaging* – Robert Šifrer

- 213** Podhranjen bolnik z rakom glave in vratu v času COVID-19 / *A Malnourished Patient with Head and Neck Cancer During COVID-19* – Vid Maunaga, Peter Pukl, Aljoša Kuzmanovski, Aleš Grošelj
- 247** Juvenilni relapsni parotitis / *Juvenile Recurrent Parotitis* – Anže Jerman, Jure Urbančič, Marko Pokorn, Aleksandar Aničin
- 251** Diagnostika sprememb na glasilkah z endoskopijo z ozkospektralno osvetlitvijo / *Diagnostics of Vocal Cord Lesions with Narrow-band Imaging Endoscopy* – Nejc Krištofelc, Robert Šifrer
- 259** Klinična uporabnost endoskopije z ozkopasovno osvetlitvijo pri raku glave in vratu / *Clinical Applicability of Narrow-Band Imaging Endoscopic Method in Patients with Head and Neck Cancer* – Sara Bitenc Zore, Robert Šifrer
- 267** Dekanilacija pri otrocih: predlog protokola / *Decannulation in Children: a Protocol Proposal* – Daša Gluvajič, Miha Zabret
- 277** Balonska dilatacija subglotisne stenoze po delni krikotrahealni resekciji / *Balloon Dilatation of Laryngotracheal Stenosis after Partial Cricotracheal Resection* – Aleksandar Aničin, Janez Benedik, Jure Urbančič
- 283** Urgentna traheotomija pri bolniku s COVID-19 / *Emergent Tracheostomy in a COVID-19 Patient* – Robert Šifrer
- 291** Elektivna odprta ščitasta traheotomija pri bolniku s COVID-19 / *Elective Open »Shield Tracheostomy« in Patients with COVID-19* – Nejc Krištofelc, Robert Šifrer
- 299** Mišično-sluznični reženj obrazne arterije za rekonstrukcijo vrzeli ustne votline / *Facial Artery Musculomucosal Flap for Reconstruction of Oral Cavity Defects* – Polona Potočnik, Robert Šifrer, Ajda Mavrič
- 307** Otočni reženj supraklavikularne arterije – rekonstrukcijska možnost za vrzeli na glavi in vratu / *Supraclavicular Artery Island Flap – the Reconstructive Option for Head and Neck Defects* – Robert Šifrer, Ajda Mavrič
- 315** Paragangliomi glave in vratu ter obravnava paragangliomov senčnične kosti na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana / *Head and Neck Paragangliomas and the Management of Temporal Bone Paragangliomas at the Ljubljana Clinic for Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery* – Manja Hribar, Aleš Matos, Klemen Jenko, Saba Battelino, Iztok Fošnarič
- 373** Patofiziologija obstruktivne apneje v spanju – hipoteza / *Obstructive Sleep Apnea Pathophysiology – Hypothesis* – Igor Fajdiga
- 411** Obstruktivna apneja v spanju pri izbranih genetskih sindromih / *Obstructive Sleep Apnea in Selected Genetic Syndromes* – Ivana Babič Božovič, Luca Lovrečič
- 445** Stridor pri novorojenčku s sindromom večkratnih pterigijev: prikaz primera / *Stridor in an Infant with Multiple Pterygium Syndrome: a Case Report* – Julie Mortier, Daša Gluvajič

#### OSTALO / THE REST

- 13** Uporaba osebne varovalne opreme in obveščanje o njej v otorinolaringologiji. Primer delovanja Klinike za otorinolaringologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v prvem valu COVID-2019 / *The Use of Personal Protective Equipment and Communication about Its Use in Otorhinolaryngology at the Department of Otorhinolaryngology at the University Medical Centre Ljubljana in the First COVID-2019 Wave* – Jure Urbančič



## **8. KONGRES OTORINOLARINGOLOGOV SLOVENIJE z mednarodno udeležbo**

- 9** Editorial
- 11** RESEARCH ARTICLES
- 219** REVIEW ARTICLES
- 331** CASE REPORTS
- 371** ABSTRACT
- 375** ENGLISH ARTICLES
- 453** SUBJECT INDEX