LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik



UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik online izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ
Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ
Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić
Tajnica redakcije
Draženka Kontek
Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić
Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić
Deskriptori
Anamarija Laboš
Naslovnica
KONTRAST
Tehnički urednik
Josip Vlahović
Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska
Tisak
PRINTERA grupa – Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska
Web stranica
Alen Babacanli
Naklada
1000 primjeraka

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) – **Hedvig Hricak** (New York) – **Miroslav Hromadko** (Zagreb) – **Mirko Jung** (Zürich) – **Ivica Kostović** (Zagreb) – **Ante Padjen** (Montreal) – **Marko Pećina** (Zagreb) – **Dinko Podrug** (New York) – **Miljenko Pukanić** (Sydney) – **Smiljan Puljić** (Upper Saddle River, New Jersey) – **Berislav Tomac** (Hagen) – **Marko Turina** (Zürich)

UREDNIČKI ODBOR
Branimir Anić (Zagreb) – **Anko Antabak** (Zagreb) – **Branka Aukst Margetić** (Zagreb) – **Alen Babacanli** (Zagreb) – **Ivan Bojanić** (Zagreb) – **Boris Brkljačić** (Zagreb) – **Venija Cerovečki** (Zagreb) – **Mislav Čavka** (Zagreb) – **Željko Ferenčić** (Zagreb) – **Božo Krušlin** (Zagreb) – **Martin Kuhar** (Zagreb) – **Julije Meštrović** (Split) – **Mislav Planinc** (Zagreb) – **Dražen Pulanić** (Zagreb) – **Duje Rako** (Zagreb) – **Željko Reiner** (Zagreb) – **Zdenko Sonicki** (Zagreb) – **Davor Štimac** (Rijeka) – **Adriana Vince** (Zagreb) – **Miroslav Župčić** (Rijeka)

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR
Jurgen Deckert (Würzburg, Njemačka) – **Patrick Erik Eppenberger** (Zürich, Švicarska) – **Michael Fuchsjäger** (Graz, Austrija) – **Primož Gradišek** (Ljubljana, Slovenija) – **Andrej Grajn** (Manchester, UK) – **Emir Q. Haxhija** (Graz, Austrija) – **Tomas Jovaisa** (Kaunas, Litva) – **Jamin Kashwa** (London, Engleska) – **Živko Steven Pavletić** (Bethesda, SAD) – **Semir Vranic** (Doha, Katar)

Zagreb 2021.

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U *Liječničkom vjesniku* objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način promijeniti ili komercijalno koristiti. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik



UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front Page
KONTRAST

Technical Board
Josip Vlahović

Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia

Web page
Alen Babacanli

Edition
1000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Secretary
Miroslav Hromadko

Members
Nada Čikeš (Zagreb) – Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich)

EDITORIAL BOARD
Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD
Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) – Michael Fuchsjäger (Graz, Austria) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) – Jamin Kashwa (London, UK) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) – Semir Vranic (Doha, Qatar)

Zagreb 2021

Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički Vjesnik* in 1877. *Liječnički Vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički Vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički Vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.

All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of Liječnički Vjesnik, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 315,00 HRK (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 187,50 HRK + VAT.

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.

All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

SADRŽAJ / CONTENT

UVODNA RIJEČ | *INTRODUCTORY WORD*

Drago Prgomet 229

UVODNIK | *LEADING ARTICLE*

Drago Prgomet
Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata
Medicinskog fakulteta u Zagrebu: prvih sto godina (1921. – 2021.)
The Department of Ear, Nose, Throat and Head and Neck Surgery,
School of Medicine Zagreb: The First 100 Years (1921–2021) 231

IZVORNI RAD | *ORIGINAL ARTICLE*

Dinko Leović, Borna Miličić, Ika Gugić Radojković, Snežana Vorona, Mario Bilić, Igor Blivajs, Josip Markešić, Iva Botica, Irena Ivković, Juraj Lukinović, Krešimir Gršić, Ratko Prstačić, Drago Prgomet
Utjecaj pandemije COVID-19 na rad Klinike za bolesti uha, nosa i grla
i kirurgiju glave i vrata Kliničkoga bolničkog centra Zagreb
The influence of the COVID-19 pandemic on the work of the Department of Ear, Nose, Throat
and Head and Neck Surgery in University Hospital Centre Zagreb 241

Krešimir Gršić, Borna Miličić, Ozren Vugrinec, Jerko Biloš, Maja Ferenčaković, Dinko Leović
Utjecaj perioperativnih čimbenika na funkcionalni i estetski status podlaktice
nakon odizanja slobodnoga radijalnog režnja
The influence of perioperative factors on functional and aesthetic outcome
of the forearm following free flap harvest 248

Ivana Šimić, Ana Bonetti, Juraj Slipac
Akustička i perceptivna analiza glasa
u bolesnika s puberfonijom prije i nakon glasovne terapije
Acoustic and perceptual analysis of voice quality
in patients with puberphonia before and after vocal therapy 257

Ika Gugić Radojković, Borna Miličić, Boris Bumber, Ratko Prstačić, Drago Prgomet
Metastaziranje papilarnog karcinoma štitnjače u lateralne regije vrata
Lateral neck metastases in papillary thyroid carcinoma 262

PREGLED | *REVIEW*

Mislav Gjurić, Mislav Malić
Dugoročni rezultati transtemporalne kirurgije intrakanalikularnoga vestibularnog švanoma
Long term results after extended middle fossa surgery for intracanalicular vestibular schwannoma 267

Srećko Branica, Krsto Dawidowsky, Lana Kovač Bilić, Gorazd Poje, Ika Gugić
Učinkovitost prednizona u liječenju ratnih blast ozljeda unutarnjeg uha
Efficacy of prednisone in therapy of war-related blast injury of inner ear 273

Marcel Marjanović Kavanagh, Katarina Đurić Vuković, Gorazd Poje, Vjerislav Peterković, Dinko Leović
Rekonstrukcije baze lubanje nakon endoskopske endonazalne kirurgije – analiza 164 slučaja
Skull base reconstruction after EEA (endoscopic endonasal approach) – review of 164 cases 277

Drago Prgomet
Karcinom glave i vrata – trenutne mogućnosti i perspektive u liječenju
Head and neck carcinoma – current possibilities and perspectives in treatment 284

Ana Đanić Hadžibegović, Ratko Prstačić, Juraj Slipac, Ika Gugić Radojković, Davorin Đanić
Suvremeni pristup etiologiji, dijagnostici i terapiji laringofaringealnog refluksa – pregled literature
Contemporary approach to the etiology, diagnosis and therapy of laryngopharyngeal reflux – literature review 294

Dalibor Matković, Andro Tarle, Vladimir Bedeković, Robert Trotić
Telemetrija umjetne pužnice
Cochlear implant telemetry 305

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI | *FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY*

Stella Fatović-Ferenčić, Silvija Brkić Midžić
Vizualna memorija struke – pogled na fotoalbume otorinolaringološke klinike sačuvane u Hrvatskom muzeju medicine i farmacije Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti
Visual memory of the profession – a gaze at the photo albums of the otorhinolaryngology clinic preserved in the Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts 310

VIJEST / *NEWS* 247, 304, 319

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. Časopis izlazi šest (6) puta godišnje.

Sadržaj iz časopisa *Liječnički vjesnik* smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Svi prilozi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (telefon +385 1 46 93 310)

LV se pridržava i upućuje autore na preporuke za pripremu rukopisa objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; http://www.wame.org). Etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).

Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

1. podsjetnik autorima;
2. izjave o sukobu interesa;
3. izjave o autorstvu i prijenosu autorskih prava.

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.

Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Sukladno preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) uz rukopis autori trebaju priložiti pisanu izjavu da su znatno sudjelovali u koncepciji ili nacrtu rada ili u prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka i napisali prvu verziju rada ili su ga kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja i odobrili završnu verziju rada te su se složili da su odgovorni za sve značajke rada i jamče da će se pitanja koja se odnose na točnost i integritet bilo kojeg dijela rada prikladno istražiti i riješiti. (engl. *Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND Final approval of the version to be published; AND Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved*). Osobe koje nisu zadovoljile kriterije za autorstvo poput osoba koje su pružile intelektualnu pomoć (engl. *intellectual assistance*), tehničku pomoć (engl. *technical help*) ili osigurale specijalnu opremu i materijale (engl. *provided special equipment or materials*) treba navesti u dijelu Zahvale.

Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, na primjer, programa Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (COPE – *Retraction Guidelines;* https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).

Uredništvo preporučuje autorima da se registriraju kod ORCID-a (https://orcid.org) i prilikom prijave rada dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID), koji će radi bolje vidljivosti autorstva i publiciranja biti naveden prije Literature.

Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u Zahvali.

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

Liječnički vjesnik objavljuje ove vrste radova kod kojih je potrebna recenzija (engl. *peer-reviewed articles*): uvodnike, originalne znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, preliminarna izvješća, pregledne radove i dobro dokumentirane prikaze bolesnika.

Uvodnik *(Editorial):* maksimalno 1200 riječi; do 1 slike ili tablice; do 20 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi (ako je primjenjivo).

Originalni rad *(Original Research Article):* maksimalno 6000 riječi; do 6 slika i 6 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Stručni rad *(Professional Article):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika i 5 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Kratko priopćenje *(Short Communication, Brief Report):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.

Prethodno priopćenje *(Preliminary Communication):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.

Prikaz bolesnika (s pregledom literature) *(Case Report (with Review of the Literature)):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.

Pismo uredniku *(Letter to the Editor):* maksimalno 1000 riječi; do 7 referencija.

Ispravak *(Erratum):* omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka.

Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

1. ***Naslovnu stranicu*** s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima i prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i nazive ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi. Potrebno je posebno navesti adresu autora s kojime se Uredrički odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.
2. ***Sažetak i ključne riječi***

Druga stranica treba sadržavati strukturirani sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije/istraživanja, materijal (ispitanici) i metode, rezultati i zaključci.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada.

4. ***Postupci (metode)***

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez.

Postupci poznati iz literature opisuju se okvirno uz navođenje literaturnog podatka. Uređaje je potrebno imenovati, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Statističke postupke potrebno je objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj iz izvornih rezultata mogao sam izračunati navedene vjerojatnosti. Ako je korištena računalna obrada podataka mora se navesti statistički program koji je korišten. Za istraživanje na ljudima potrebno je navesti sukladnost s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Isto tako treba navesti je li i koje etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje istraživanja. Ne smiju se navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika.

ABOUT THE JOURNAL

Liječnički vjesnik (LV), the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association, publishes editorials, professional and research articles, review articles, case reports, drugs and methods reviews, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided they have not been published in the same format in another journal or book. The journal is published six times a year.

The contents of *Liječnički vjesnik* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited without express permission by the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

All contributions should be mailed to: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia. (telephone +385 1 46 93 310)

LV follows the instructions for the manuscript preparation published by the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) and the *World Association of Medical Editors* – WAME (http://www.wame.org), and recommends the same to authors. Ethical standards comply with those of the *Committee on Publication Ethics* – COPE (https://publicationethics.org/resources) and the *Council of Science Editors* – CSE (https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).

The complete manuscript, including all the supplements, should be sent in one printed copy, and submitted electronically to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. The text should be double-spaced, typed in 11-point font, printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to include with the manuscript the following documents (to be found at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):

1. Checklist for Authors;
2. Conflict of Interest Statement;
3. Statement of Authorship and Copyright Transfer.

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.

Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the criteria for authorship. Following the recommendations of the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that they have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Individuals who do not meet the criteria for authorship, e.g. persons who have provided intellectual assistance, technical help, or special equipment or materials, should be listed under Acknowledgements.

It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, that all the authors have read it and approved, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. Also, it is required to include with the manuscript a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, the duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following COPE's Retraction Guidelines (https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).

The editorial board recommends authors to register with ORCID (https://orcid.org) and, when submitting a paper, to provide their ORCID ID number that will be shown at the end of the paper and before the References to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.

All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

Liječnički vjesnik publishes the following peer-reviewed articles: editorials, original research articles, professional articles, short communications/brief reports, preliminary communications, review articles and well-documented case reports.

Editorial: 1200 words maximum; up to 1 figure or table; up to 20 references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words (if applicable).

Original Research Article: 6,000 words maximum; up to 6 figures and 6 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Professional Article: 5,000 words maximum; up to 5 figures and 5 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Short Communication, Brief Report: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.

Preliminary Communication: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.

Case Report (with Review of the Literature): 5,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.

Letter to the Editor: 1,000 words maximum; up to 7 references.

Erratum: enables correction of errors made in writing, printing or in the process of publication of an article. To be sent to: *Liječnički vjesnik,* Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia, or via email: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

1. ***Title page*** with the title in Croatian and in English, and the names and surnames of the author(s). Below should follow the name of the author's/authors' affiliation(s), and the name of the institution(s) where the work was performed. The name and surname of each author should be repeated, with his/her academic degree, and the name of the institution where he/she works. It is required to include the address of the corresponding author whom the editorial board can contact. A short title of the article, that will be printed as current title, should be suggested at the bottom of the page.
2. ***Abstract and Keywords***

The second page should include a structured summary in Croatian and in English (up to 300 words), with the aim of the study/research, the material (participants) and methods, results and conclusions.

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of Index Medicus should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided. The abstract should not include references.

3. ***Introduction***

The introduction provides the purpose and rationale for conducting the study or the research. It is recommended to cite only relevant references, without any data or conclusions.

4. ***Procedures (methods)***

The selection and all the important characteristics of the participants or laboratory animals studied or observed should be listed. Generic names should be used for drugs and chemicals. All measurements should be given in SI units. In Croatian language texts, a decimal comma should be used.

Procedures familiar from the literature should be described in general outline, providing full reference details. Devices should be identified, including the manufacturer's name and address in parentheses. Statistical procedures should be described in detail to enable the reader to calculate the stated probabilities from the original results. In the case of computer data processing, the statistical software used should be specified. Papers dealing with research involving human subjects should state that the research was conducted following the ethical standards as given in the Declaration of Helsinki of 2000, as amended in 2002 and 2004. The name of any ethical committee that has approved the conduct of the research should also be stated. Participants' names, initials or ID numbers should not be included.

5. ***Results***

Relevance of data should be statistically corroborated. SI units should be used. Statistical methods should be described in detail, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty.

5. ***Rezultati***

Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Treba se služiti SI jedinicama. Treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogrješke ili odstupanja od mjerenja.

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podatci iz tablica ili ilustracija, već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

6. ***Rasprava***

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proistječu iz nje. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podatcima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

7. ***Zaključci***

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno nakon rasprave.

8. ***Statistička obrada***

U poglavlju „Metode" treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogrješke ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti korišteni računalni program.

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima.

U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

U slučaju sumnje na plagijat Uredнički odbor će nakon vlasite procjene problema materijal uputiti nadležnom etičkom povjerenstvu ili povjerenstvu za akademski integritet.

10. ***Kratice***

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

11. ***Simboli***

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

12. ***Tablice***

Naslovi tablica, tekstualni dio tablica moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Tablice se pišu na posebnoj stranici. Ne smiju se slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Legende tablica trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr., u slici). Tablice preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihovih izdavača/autora.

- Poželjno je da se tablice ne dostavljaju kao slike, nego se integriraju u tekst. Preporučuje se oblikovati tablice što je jednostavnije moguće.

13. ***Slike***

Opisi slika i tekstualni dio slike moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka slika mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji (ili skrbnika) ili osoba mora biti neprepoznatljiva (prekrivanje očiju, lica i sl.). Slike preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihova izdavača/autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Slike/ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene samo uz prethodni dogovor s uredništvom. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike/ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

- Slike (fotografije, grafove, figure . . .) autori moraju dostavljati zasebno u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif, .png). Svaka slika u tekstu mora imati svoj generički naziv (slika 1.) uz svoj vlastiti naziv. Generički naziv treba sadržavati redni broj zapisan arapskim znamenkama po redu pojavljivanja u tekstu. Naziv slike i opis se smatraju sastavnim dijelom teksta, a ne slike, stoga se navode u tekstu, a ne na slici. (preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML)

14. ***Popis literature***

LV u potpunosti prihvaća upute za citiranje literature prema *Vancouverskom načinu (International committee of medical journal editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical jornals: Sample references* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu (prva referencija nosi broj 1). Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prvih šest i dodati: i sur. Časopise treba prikazivati kraticom koju rabi *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov)

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn. 1985;107:11-4.

Suplement časopisa:

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol. 1983;85(Suppl 2):53-60.

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12-8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457-72.

Članak na internetu

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [pristupljeno 2002 Aug 12];102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Popratno pismo***, mora sadržavati ime, adresu i telefonski broj (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati sa Uredničkim odborom LV-a te preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene. U pismu je potrebno navesti mišljenje o kojoj se vrsti članka radi. Uz pismo potrebno je priložiti ispunjeni podsjetnik, izjavu o autorstvu te izjavu o sukobu interesa (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Bez ovih priloga rukopisi se neće niti razmatrati.

16. ***Zahvala***

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena.

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procjenjuje uredнички odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o prijmu rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

Nakon što uredнички odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskoga liječničkog zbora. Sadržaj *Liječničkog vjesnika* može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika".

Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI *(Digital Object Identifier)* koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničkog vjesnika*.

Results should be presented in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. All the data in the tables or illustrations should not be repeated in the text, but rather only the most important observations should be emphasized or summarized.

6. ***Discussion***

New and important aspects of the study, and its results, should be emphasized.. It is not recommended to repeat in detail data or any other material given in the Introduction or in the Results section. It is important to explain the significance of the results obtained, their limitations, and implications for future research, avoiding, however, making statements and drawing conclusions not completely confirmed by the obtained data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be given, but clearly labelled as such.

7. ***Conclusions***

The main conclusions are drawn based on the author's or authors' own results, separately after the discussion.

8. ***Statistics***

Statistical methods should be described in detail in the Methods section, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty. The statistical software used should be specified.

9. ***Ethics and ethical standards***

Papers dealing with experiments involving human subjects should clearly state that the procedures were conducted following the ethical standards of an institutional or national committee responsible for experiments involving human subjects, and in accordance with the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 1983. Participants' names and/or surnames should not be published, particularly in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that an institutional or national standard for the care and use of laboratory animals was followed.

If in doubt about plagiarism, and having assessed the problem, the editorial board will refer the material to a responsible ethics committee or to an academic integrity committee.

10. ***Abbreviations***

Only standard abbreviations should be used. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parentheses should be used at the first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement. Abbreviations should be avoided in the manuscript title.

11. ***Symbols***

Symbols used in the text should be explained. A detailed list of symbols may be given in an appendix.

12. ***Tables***

Table titles and text in tables should be bilingual, in Croatian and in English.

Tables should be presented on a separate page. They should not be submitted as photographs. Each table should have a title and be numbered consecutively in the order it appears in the text. Tables should be self-explanatory and simple. Table legends should be given below the table, and may include a reference to data in the table indicated by a superscript figure or letter. Results presented elsewhere in the article (e.g. in an illustration), should not be repeated in the table. If a table originating from other sources is used, permission for such publication should be obtained from the respective publisher/author.

- It is desirable that tables are not submitted as images, but integrated in the text. It is recommended to design tables as simply as possible.

13. ***Figures***

Figure descriptions and text in figures should be bilingual, in Croatian and in English.

All figures should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Each figure should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, have the author's name and a clear mark showing which is the upper side of the figure. Each illustration should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, and a clear mark showing which is the upper side of the illustration. Illustrations should be made in a quality appropriate for print publication. Photocopied images or photographs are not suitable for reproduction. Photographs of individuals will be published only with the written consent of the person photographed (or his/her guardian), or the individual should be rendered unrecognizable (concealing the eyes, face, etc.). If a figure is taken from other sources, permission for such reproduction obtained from the respective editor/author should be submitted.

If submitted in electronic format, figures/illustrations should be in a high resolution TIFF or JPEG file format, a minimum of 1,500 pixels wide. Figures/illustrations submitted in other formats may be accepted only with the prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish any figures/illustrations that fail to meet the above requirements.

- Figures (photographs, graphs, images. . .) should be submitted separately, in as high a quality and resolution as possible (.tif, .png). Each figure in the text, in addition to its own title, should have a generic title (Figure 1). The generic title should include an ordinal number expressed as an Arabic numeral, numbered consecutively according to the order in which it appears in the text. Figure titles and descriptions are considered to be a part of the text, and not part of the figure/illustration. Therefore they should be included in the text, and not in the figure.
  (recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text)

14. ***References***

LV strictly follows the Vancouver citation style *(International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals: Sample references at*: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). References are cited in ordinal numbers, according to the order in which it appears in the text (the first reference cited is number 1). In manuscripts with six or less authors, all the authors should be listed; if there are seven authors, or more, the first six should be listed, followed by "i sur.". Journals should be cited with abbreviations as used by *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

Journal article

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi [Some clinical, diagnostic and therapeutic observations on human trichinellosis]. Liječ Vjesn. 1985;107:11–4. Croatian.

Journal supplement

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol. 1983;85(Suppl 2):53–60.

Books and monographs

Individual author(s)

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974, p. 406.

Editor

Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, pp. 12–8.

Chapter in a book

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jr, Sodeman WA, editor. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, pp. 457–72.

Article on the Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about p. 3]. Available from: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Letter of submission***

The letter of submission should include the name, address and telephone number (landline and mobile) of the corresponding author who will communicate with the LV editorial board, and will be responsible for arranging the necessary amendments with other authors. The type of article should be stated in the letter. The filled-in Checklist for Authors, the Statement of Authorship, and the Conflict of Interest Statement must be enclosed with the letter (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Manuscripts submitted without these enclosures will not be considered.

16. ***Acknowledgements***

All contributors who do not meet the criteria for authorship, such as persons who have provided technical help, or support in general, should be listed under Acknowledgements. Financial and material support should also be listed.

REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously. The submitted manuscripts are firstly assessed by the editorial board, and then sent to a minimum of two reviewers for a double-blind peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author.

Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".

Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier for every article published in *Liječnički vjesnik*. The editorial board provides one copy of *Liječnički vjesnik* for each author (or for a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

Uvodna riječ | Introductory word

CC BY NC ND

Poštovane kolegice i kolege,

Ovaj broj *Liječničkog vjesnika* posvećen je stotoj godišnjici osnivanja Klinike za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. S ponosom ističem kako smo ovim brojem *Liječničkog vjesnika* nastavili s jednom vrijednom tradicijom. Naime, *Liječnički vjesnik* je kao glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora davne 1926. godine svoj redoviti broj posvetio petoj obljetnici osnivanja Klinike. Stoga zahvaljujem vodstvu Hrvatskoga liječničkog zbora i glavnom uredniku *Liječničkog vjesnika* profesoru Branimiru Aniću.

Dva rada u ovom broju svjedoče o bogatoj povijesti Klinike. Prvi rad faktografski navodi navode i datume važne za Kliniku, dok je drugi rad vrijedan prikaz fotografija iz bogatog fundusa muzeja Klinike i Hrvatskog muzeja medicine i farmacije Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Iz obaju je radova vidljiv izniman napor njenih djelatnika, od osnivača do danas, da Kliniku učine i očuvaju centrom izvrsnosti. U tome ih nisu spriječila niti dva preseljenja Klinike, kao niti teški povijesni trenutci kroz koje je Klinika prolazila, obilježeni velikim društvenim promjenama i nažalost ratovima. Zadnje dvije godine bit će zapamćene po pandemiji COVID-19, kada je Klinika svojim radom u izvanrednim uvjetima potvrdila vrijednosti stvarane tijekom cijeloga stoljeća. Također, u ovom broju imate priliku pročitati radove o suvremenim stručnim i znanstvenim spoznajama iz otorinolaringologije i kirurgije glave i vrata. Na koncu, uvjeren sam kako će ovaj broj *Liječničkog vjesnika* ispuniti vaša i naša očekivanja – prikazati u punom svjetlu iznimnu instituciju koja je kao jedna od najstarijih klinika Medicinskog fakulteta u Zagrebu svojim radom obilježila i zadužila našu struku i hrvatsku medicinu.

Prof. dr. sc. Drago Prgomet

More than 75 Years

OLYMPUS

MSD
INVENTING FOR LIFE

Roche

Liječ Vjesn 2021;143:231–240
https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-1

Uvodnik | Leading article

Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta u Zagrebu: prvih sto godina (1921. – 2021.)

The Department of Ear, Nose, Throat and Head and Neck Surgery, School of Medicine Zagreb: The First 100 Years (1921–2021)

Drago Prgomet[1,2]✉

[1] Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
OTORINOLARINGOLOGIJA – povijest;
MEDICINSKI FAKULTETI – povijest;
POVIJEST 20. STOLJEĆA; HRVATSKA

SAŽETAK. Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata počela je s radom 1921. godine kao jedna od prvih klinika novoosnovanoga Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Tijekom svoga rada Klinika je u dva navrata mijenjala svoju lokaciju, a najdulje je bila na Šalati. Klinika je od utemeljenja bila nastavna baza za studente Medicinskog fakulteta te iznimna stručna i znanstvena institucija. Brojni liječnici su obilježili svojim radom povijest ove ustanove. Klinika se od 2007. godine nalazi na lokaciji Rebro u okviru Kliničkoga bolničkog centra Zagreb.

Descriptors
OTOLARYNGOLOGY – history;
SCHOOLS, MEDICAL – history;
HISTORY, 20TH CENTURY; CROATIA

SUMMARY. The Department of Ear, Nose, Throat and Head and Neck Surgery at the School of Medicine, University of Zagreb, was founded in 1921 as one of the first departments of the newly established study. During its work, the Department changed its location twice. For the longest period of its existence, it was located at Šalata. Since its establishment, the Department has been a studying base for the School of Medicine students, and was regarded as a highly professional and science-oriented institution. Numerous exceptional physicians have marked their work in the history of the Department. The Department is currently located at the University Hospital Centre Zagreb – Rebro.

Sto godina Klinike za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta u Zagrebu vrijedan je jubilej koji obilježavamo ove godine. U spoznaji kako se radi o jednoj od tri najstarije klinike Medicinskog fakulteta, njezino je osnivanje nemoguće odvojiti, ne samo kronološki, od osnivanja matične ustanove. Hrvatski sabor je prihvatio Zakon o ustrojstvu Sveučilišta u Zagrebu 5. siječnja 1874. godine, prema kojem bi uz postojeće trebao biti osnovan i liječnički fakultet, no proći će još pola stoljeća prije no što se to i ostvari. Dana 13. studenog 1917. Hrvatski sabor donosi odluku o osnivanju Medicinskog fakulteta te predlaže Dvorskoj kancelariji u Beču tri profesora – osnivača sa zadaćom da urede Fakultet, postave dekana i brinu za popunjavanje katedara. To su bili: dr. Theodor Wickerhauser, dr. Miroslav Čačković i dr. Dragutin Mašek.[1] Prva sjednica nastavnika održana je 20. prosinca 1917., na kojoj je sastavljen red predavanja i obavljene su sve pripreme za upis u prvi semestar. Profesor Drago Perović održao je 12. siječnja 1918. u auli Sveučilišta prvo predavanje pod naslovom: *O smjeru nastavnog i znanstvenog rada u anatomiji*. Time je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu započeo s radom (zimski semestar školske godine 1917./18.). Prva sjednica profesorskog zbora Medicinskog fakulteta održana je 11. svibnja 1918., na kojoj je dekanom izabran profesor M. Čačković, a prodekanom D. Mašek.[1]

Prve potrebe Medicinskog fakulteta Čačković je definirao na šest instituta i osam klinika. Za teoretske institute predlaže adaptaciju jedne od postojećih školskih zgrada na tada zvanom Širokom brijegu, današnjoj Šalati. Postojeće zgrade na Šalati, izgrađene na zemljištu koje je u tu svrhu darovao zagrebački nadbiskup dr. Antun Bauer, doista su stavljene na raspolaganje za potrebe teoretskih instituta. Ubrzano se tražilo rješenje za formiranje prvih klinika s obzirom na to da se približavalo vrijeme kada je trebalo započeti s kliničkom nastavom. Iako je 26. lipnja 1918. donesen *Zakon o gradnji zgrada za liječnički fakultet i zemaljsku bolnicu sa klinikama u Zagrebu*, poslijeratna besparica je dovela do prekida radova na lokaciji Šalata. Tako se prve klinike smještaju u zgradama koje je trebalo prethodno adaptirati. Zgradu Više djevojačke škole u Draškovićevoj ulici 19 vlada je ustupila za potrebe kirurške i interne klinike, dok je Grad Zagreb dao da se u zgradi pučke škole u Draškovićevoj ulici 17 (današnja Osnovna škola Dr. Ivan Merz) uredi otorinolaringološka klinika (slika 1).[2,3]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Drago Prgomet, dr. med., FACS, https://orcid.org/0000-0002-7393-5224
Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: predstojnik.orl@kbc-zagreb.hr

Primljeno 1. ožujka 2021., prihvaćeno 8. lipnja 2021.



Slika 1. Zgrada Klinike u Draškovićevoj ulici, 1921.
Figure 1. The Department building in Draškovićeva street, 1921



Slika 2. / Figure 2. Dragutin Mašek



Slika 3. Bolesnička soba ORL Klinike, 1924.
Figure 3. Hospital room, 1924

Osnivanje Klinike

Zagrebačka Otorinolaringološka klinika počela je s radom 26. rujna 1921. godine, a za njenog predstojnika imenovan je profesor Dragutin Mašek (slika 2). Iste godine, 22. listopada, priređeno je svečano otvaranje Klinike, kojom je prilikom prof. Mašek održao predavanje pod naslovom *Opseg i važnost otorinolaringologije*. Bilo je to prvo predavanje iz kliničke medicine za studente na tek otvorenom Fakultetu.[4] Nakon svečanog otvaranja Klinike, novine *Obzor* objavile su u broju od 26. listopada 1921. sljedeći tekst: „*...Iza predavanja pregledane su pod vodstvom dotičnih predstojnika nove klinike, koje su opskrbljene svime što je nužno za obuku i naučno istraživanje i gdje se vidi da su svi faktori sudjelovali s jednakom ljubavi, spremom i energijom da se provizorne klinike urede tako da mogu do definitivnog uređenja ispuniti svu svoju zadaću. Labaratoriji, pregledavaone, ambulatoriji, operacione dvorane potpuno su uređene i prostorno zadovoljavaju potrebama, predavaone zgodne su ali malene, bolesničke sobe i nuzgredne prostorije (kupaone, zahodi) vrlo su lijepe i dobro uređene*“.[3]

Po osnivanju klinika je imala 40 kreveta (22 muška i 18 ženskih) koji su bile razmješteni u prizemlju, na prvom i drugom katu (slika 3).[5] Najveća soba imala je 10 kreveta, dok su ostale imale po 8, 6 i 4 kreveta. Dječje sobe nisu postojale. Tu su bile i ambulanta, fonijatrijski laboratorij, dvije operacijske dvorane, predavaonica koja je ujedno bila i vježbaonica za studente te priručni laboratorij. Na klinici se odvijala i nastava. Svakog semestra redovito su se održavala predavanja iz bolesti uha, grla i nosa (6 sati tjedno) i iz otorinolaringološke propedeutike (2 sata tjedno). Vježbe studenata se obavljaju tri puta tjedno po jedan sat. Značajan trud uložen je u osnivanje kliničke knjižnice i muzeja. Već prve godine nakon osnivanja Klinika je primala 22 inozemna časopisa, a najstarija je knjiga u iznimno vrijednoj knjižnici iz 1684. godine.

Dragutin Mašek (1866. – 1956.) završio je medicinu u Beču 1890. te je 1892. postao sekundarnim liječnikom kod prim. dr. Wickerhausera, šefa kirurškog odjela u staroj Bolnici milosrdnih sestara u Zagrebu u Ilici. U novoj bolnici na Vinogradskoj cesti otvoren je 1894. zajednički odjel za očne bolesti, dermatovenerologiju, bolesti uha, nosa i grla i urologiju. Mašek je radio sve te djelatnosti, ali je poslije prihvatio otorinolaringologiju kao svoju struku. Prvi je u našoj zemlji izveo traheobronhoskopiju (1910.) i pomoću bronhoskopa izvadio aspirirano zrno graha iz desnog bronha.



Slika 4. Liječnici Klinike, 1924. Sjede: Nikolaj Petrov, Dragutin Mašek, Ante Šercer, Branimir Gušić. Stoje: Nikola Viola, Vasa Krstić, Bogdan Popović

Figure 4. Doctors, 1924. Lower row: Nikolaj Petrov, Dragutin Mašek, Ante Šercer, Branimir Gušić. Upper row: Nikola Viola, Vasa Krstić, Bogdan Popović



Slika 5. Naslovnica Liječničkog vjesnika, 1926.

Figure 5. Cover of Liječnički vjesnik, 1926.

Prvi je izveo totalnu laringektomiju 1912. godine, a svakako je najpoznatija ona učinjena hrvatskom pjesniku A. G. Matošu koji je imao rak grla. Mašek je u vremenu od 1913. do 1919. godine bio predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora. Kako je već navedeno, bio je je jedan od prva tri imenovana profesora novoosnovanoga Medicinskog fakulteta, prodekan 1917./18. i 1918./19. te dekan 1923./24. školske godine.[6] Uz Mašeka u tom trenutku na Klinici radi i dr. Ante Šercer, a uskoro im se pridružuju doktori Nikolaj Perov, Bogdan Banjanin i Vasa Krstić koji vodi od 1924. novoosnovanu ambulantu za logopediju i fonijatriju (slika 4). Sestrinsku službu i njegu bolesnika od osnivanja Klinike obavljaju časne sestre Reda Svetog Križa sa sjedištem Provincije u Đakovu. Glavna sestra Klinike u to je vrijeme bila Eva Marković – časna sestra Virgilija.

Pet godina nakon osnivanja Klinike, 1926., izlazi obiman broj *Liječničkog vjesnika* posvećen njezinom radu (slika 5). U tom svesku na gotovo 300 stranica Mašek je sa svojim suradnicima predstavio dotadašnji rad klinike, prikazao osnovne smjernice njezinih medicinskih i pedagoških nastojanja i označio smjer daljnjeg razvoja. Tako nalazimo podatak da se 1925. godine na klinici hospitaliziralo 960 bolesnika, a broj operacija bio je 692. Prevladavala je patologija uha.[6]

Dragutin Mašek je 1929. godine otišao u mirovinu, a predstojnik Klinike postaje Ante Šercer.

Preseljenje Klinike na Šalatu

Privremeni smještaj Otorinolaringološke klinike u Draškovićevoj ulici protegnuo se na više od jednoga desetljeća. Planirano smještanje Klinike na Šalati bilo je odgađano usporenom gradnjom zgrade dječje i dermatološke klinike koja je konačno dovršena 1928. godine i to nakon opetovanih urgencija profesorskog zbora i javnih protesta Zbora liječnika. Klinika seli na Šalatu 1933. godine, kada slijede godine adaptacije i opremanja, tako da Klinika konačno dobiva svoj profil tek uoči Drugoga svjetskog rata (slika 6 i 7).[7] U svezi s preseljenjem, profesor Gušić u prigodi pedesete godišnjice Klinike piše: „*U nastojanju da i naša Klinika dobije svoje mjesto u krugu Medicinskog fakulteta na Šalati, gdje su već bili smješteni zavodi pretkliničkog studija, novi šef Klinike prof. dr. Ante Šercer uspijeva izboriti prostor u zgradi, gdje se Klinika i danas nalazi. Klinika je zaslugom svog mladog šefa, uvođenjem najnovijih operativnih metoda čvrsto stala u krug ostalih europskih institucija sveučilišnog ranga i kao žarište dalje izgradnje svoje discipline i kao poznat centar za odgoj novih specijalista*“.[5] S pravom se može reći kako je ovo razdoblje obilježeno imenom Ante Šercera kojega je profesor Krajina ocijenio najsnažnijom ličnosti naše otorinolaringologije.[8]

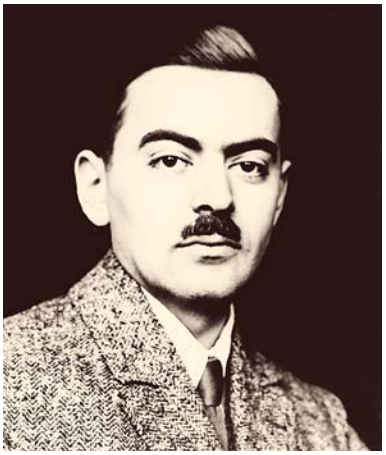
Ante Šercer (1896. – 1968.) studirao je medicinu u Grazu i Pragu, gdje je promoviran 1919. godine. Prvu godinu po završetku studija proveo je u klinikama u Pragu i Beču (slika 8). Na zagrebačku ORL kliniku dolazi odmah po njenom osnutku kao asistent profesoru Mašeku. Osim intenzivnog rada na Klinici idućih par godina trajno se usavršavao u inozemstvu, u Bordeauxu, Parizu, Rimu, Napulju i Švedskoj. Šercer postaje sveučilišnim docentom 1927. godine. Već je 1929. godine postao izvanrednim, a tri godine kasnije redovnim profesorom. Dana 30. travnja 1929. preuzeo je vođenje klinike. Kao prvi hrvatski otorinolaringolog i



Slika 6. – Figure 6. Zgrada Klinike na Šalati, 1933. / The building at Šalata, 1933.



Slika 7. Previjalište Klinike, 1941.
Figure 7. Infirmary for the examination of patients, 1941



Slika 8. / Figure 8. Ante Šercer

prvi s područja tadašnje Jugoslavije postao je 1929. članom elitnog društva *Collegium Othorinolaryngologicum Amicitiae Sacrum – ORLAS*. Godinu dana kasnije postao je članom Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti, danas HAZU. Bio je dekan Medicinskog fakulteta 1936./37., 1943./44. i 1944./45. godine. Osnovao je Medicinski fakultet u Sarajevu 1944. godine. U publicistici je ostavio neizbrisiv trag. Kapitalno djelo *ORL propedeutika* zbir je ne samo njegovih zapažanja, nego i svjetski poznatih otorinolaringologa o različitim problemima struke. Šercer je bio svestran kada je riječ o kirurškoj vještini. U rinologiji je našao pristup hipofizi transseptalnim putem koji se upotrebljava i danas. Zapažena su njegova istraživanja o odnosu između uspravnog stava čovjeka i savijanja lubanjske baze. Učinio je fenestraciju kod otoskleroze, čime je Zagrebačka ORL klinika postala četvrta u Europi u kojoj je izvršena ova operacija.[9–11] Izveo je prvu dekortikacijsku plastiku nosa u rinologiji.

Na Klinici je nedugo nakon početka rada otvoren stomatološki laboratorij, potom 1934. godine Stanica za kirurgiju lica i čeljusti, koja će biti zametak Klinike za kirurgiju čeljusti i usta, a kasnije i Stomatološke klinike. S osnivanjem Klinike za bolesti usta, zubi i čeljusti koja seli u novu, još nedovršenu zgradu na Šalati 1939. godine, na dužnost prvoga njenog predstojnika s ORL klinike odlazi profesor Ivo Čupar. U krilu Klinike za kirurgiju lica i čeljusti i usta izrasta Odontološki odjel Medicinskog fakulteta, a 1962. godine osnovan je Stomatološki fakultet.[12] Na klinici u to vrijeme rade liječnici koji će karijeru nastaviti u drugim ustanovama. Uz ranije navedenog Ivu Čupara, tu su i profesor Srećko Podvinec koji seli 1953. godine u Beograd i postaje predstojnikom tamošnje ORL klinike. Tvrtko Dujmušić je postao voditeljem klinike u Rijeci. Milovan Ćurković je prešao u Bolnicu Sv. Duh u Zagrebu gdje je vodio ORL odjel do kraja svoga radnog staža.[13,14] Sestrinsku njegu i dalje nastavljaju časne sestre Reda

Sv. Križa koje doseljavaju u potkrovlje klinike na Šalati. Glava sestra Klinike je Esta Blumenschein – časna sestra Esta, koju 1938. godine nasljeđuje Anđela Košir – časna sestra Bernardka, koja je bila prva sestra na Klinici sa završenom medicinskom školom.

Šercer je bio predstojnikom Klinike do 1945. godine. Po završetku rata, Šercer je žrtva nove komunističke vlasti, prošavši dva mjeseca suđenja, gubitak građanskih prava i akademskih kvalifikacija i presudu koja je poslije povučena.[11] Rehabilitiran je i 26. rujna 1946. imenovan voditeljem ORL odjela bolnice u Vinogradskoj, koja će pod njegovim vodstvom postati 1964. godine drugom zagrebačkom ORL klinikom. Po odlasku Šercera u mirovinu 1966. godine, novim predstojnikom Klinike u Vinogradskoj postaje njegov učenik, profesor Ivo Padovan, veliko ime hrvatske otorinolaringologije, član, a potom i predsjednik Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti (HAZU).[15]

Osvrt na zbivanja od 1945. do 1990. godine

Ovaj period je bio obilježen kako organizacijskim promjenama tako i daljnjim razvojem klinike i nastojanjima da ostane u vrhu europske i svjetske otorinolaringologije. Dva su predstojnika obilježila ovo razdoblje: profesori Branimir Gušić i Zvonimir Krajina. Branimir Gušić (1901. – 1975.) završio je Medicinski fakultet u Zagrebu 1926. godine (slika 9). Uz medicinu, bavio se botanikom i entomologijom te je radio nekoliko godina kao volonter u zagrebačkom Zoološkom muzeju. Kao student medicine postavljen je za

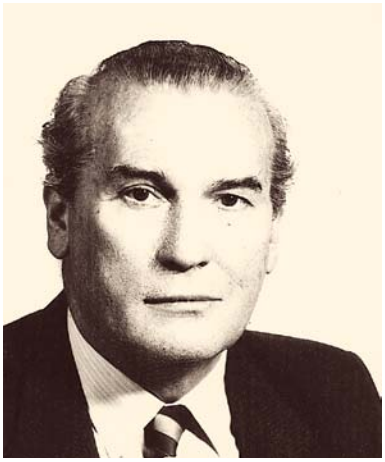


Slika 9. / Figure 9. Branimir Gušić

demonstratora na tek osnovanoj ORL klinici, da bi 1927. bio imenovan za asistenta.[16] Na Filozofskom fakultetu u Zagrebu doktorirao je 1928. obranom teme *Geneza i elementi mljetske seljačke kuće*. Deset godina kasnije objavljen je njegov habilitacijski rad *Morfogeneza otogenih apscesa velikog mozga*. Na mjesto predstojnika Klinike biva izabran 1945. godine. Gušić je bio dekan Medicinskog fakulteta 1946. i 1956. godine. Bio je i redoviti član Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti, danas HAZU. Nesebično potiče odlazak kolega na usavršavanje u inozemstvu.[16] Tako profesor Branko Femenić odlazi u Ameriku radi stjecanja novih spoznaja o otokirurgiji. Femenić je u nas započeo s endauralnom kirurgijom te je dugi niz godina unaprjeđivao to područje, a ujedno je bio voditelj dječjeg odjela koji je osnovan 1949. godine. Godinu dana ranije donio je prvi audiometar na prostore bivše Jugoslavije. Mihajlo Pražić je bio u Engleskoj, gdje je stekao najnovija znanja iz audiologije. Po njegovom povratku otvara se 1954. godine u Draškovićevoj ulici br. 19 prvi audiološki centar u Hrvatskoj. Potom su voditelji centra bili Boris Salaj i Damir Gortan. Audiološki centar je 1976. godine preseljen u novoizgrađenu zgradu za tu namjenu na Šalati, smještenu uz zgradu matične klinike. Utemeljuje se nova fonijatrija 1950. godine, na čelu koje je Melita Mitrović. I ovaj odjel četiri godine kasnije seli u prostore poliklinike u Draškovićevoj ulici. Nakon odlaska Melite Mitrović, fonijatrijski centar preuzima Vladimir Bauk. Fonijatrijski centar se ponovno vraća na Šalatu iz Draškovićeve ulice, ovaj put u potkrovlje Klinike prepuštajući prostore u Draškovićevoj novoosnovanoj Traumatološkoj klinici. Konačno, Fonijatrijski centar useljava u južni dio novoizgrađenog audiološkog centra na Šalati 1976. godine.[17,18]

U međuvremenu se uvodi poslijediplomski studij, a Klinika je bila domaćin niza međunarodnih susreta.[19] Treba istaknuti sastanak najvišega znanstvenog otorinolaringološkog tijela *Collegium Otorhinolaryngologicum Amicitiae Sacrum* 1955. godine. U rujnu 1968. Klinika je domaćin trećeg kongresa međunarodnoga rinološkog društva. Po odlasku Branimira Gušića u mirovinu 1971. godine, njezinim četvrtim predstojnikom postaje profesor Zvonimir Krajina.

Zvonimir Krajina (1923. – 2010.) bio je predstojnik Klinike od 1971. do 1986. godine (slika 10). Bio je dekan Medicinskog fakulteta (1974. – 1977.), rektor Zagrebačkog sveučilišta (1982. – 1986.) i dopredsjednik Hrvatske medicinske akademije. Objavio je više od 300 stručnih i znanstvenih radova, od čega velik broj u uglednim inozemnim časopisima. Dobio je Republičku nagradu „Ruđer Bošković" za znanstveni rad (1978.) i nagradu za životno djelo (1980.) Nakon svojih boravaka u Švedskoj, Francuskoj i SAD-u, uvodi u Kliniku niz promjena i korisnih novina. Krajina je razvijao rinologiju i onkologiju glave i vrata. Sa suradnicima je razvio posebnu kirurško tehniku funkcionalne kirurgije kod karcinoma grkljana pod nazivom *Zagrebačka metoda parcijalne laringektomije*, o kojoj je tiskana i monografija 1994. godine.[20] Završava se 1976. godine nova zgrada na Šalati, u koju useljavaju Audiološki i Fonijatrijski centar. U to vrijeme Klinika može



Slika 10. / Figure 10. Zvonimir Krajina

primiti 88 bolesnika, od kojih su 52 kreveta za odrasle, 30 dječjih, tri u postoperativnoj njezi i tri kreveta u izoliranim sobama. Odjeli se organiziraju prema supspecijalističkim granama. Klinika ima vlastiti citološki, histološki, rendgenski i fotografski laboratorij. Histološki i citološki laboratorij vodile su dr. Vera Konić Carnelluti i dipl. ing. Ana Zirdum – časna sestra Veljka, koja je završila i poslijediplomski studij biokemije na PMF-u u Zagrebu. Njihov rad nastavlja Anica Tabaček – časna sestra Melita. Rendgenski i fotografski laboratorij vodi inženjerka radiologije Cecilija Dalić – časna sestra Imelda.[13]

U ovom su razdoblju na Klinici postigli stupanj sveučilišnih nastavnika profesori Franjo Kosoković i Radovan Subotić, koji su kasnije bili i predstojnici Klinike (slika 11). Profesor Željko Poljak vodio je alergološki laboratorij i dijagnostičko-laboratorijski odjel, a Boris Salaj je nakon Mihajla Pražića vodio Audiološki centar. Prim. dr. Boris Pegan st. vodio je niz godina dječji odjel. Članovima Katedre s Klinike postaju profesor Nikola Šprem, koji se bavi otologijom i otokirurgijom, profesorica Santa Večerina fonijatrijom, profesor Stjepan Simović odabire uže polje djelovanja: kirurgiju žlijezda slinovnica i štitnjače, a profesori Željko Bumber i Vladimir Katić tumore glave i vrata. Djelatnici klinike bili su i primarijus Jovan Lakić i primarijus Ivanka Čepelja, oboje otorinolaringolozi koji su poslije vodili anesteziološku službu na Klinici. Dr. Boris Tambić radio je na audiologiji, kao i docent Josip Jurković. Šef poliklinčke službe bio je dr. Vladislav Kosovski. Prim. Ivo Barada, prof. Ranko Mladina, prof. Ivica Klapan i prim. Ranko Rišavi opredijelili su se za rinologiju. Surađivali su na tečajevima iz rinologije ne samo kod kuće, već i u inozemstvu, a poslije ih je Mladina uspješno organizirao i učinio međunarodno prepoznatljivim pod nazivom CIRAS (*Croatian International Rhinosurgical School*). Na kliniku dolaze dr. Vera Karović Krželj, dr. Mladen Ivković, dr. Miljenko Bura, dr. Anica Resler Šeks, dr. Jadranka Handžić, dr. Đurđica Kovač i dr. Duška Markov Glavaš. Kao prvi specijalist anesteziolog 1981. godine na Kliniku



Slika 11. Liječnici Klinike, Šalata 1967. godine. Sjede: Ivanka Lenarić Čepelja, Vera Conić Carnelluti, Radovan Subotić, Mihajlo Pražić, Branimir Gušić, Branko Femenić, Zvonimir Krajina, Đurđa Zambeli. Stoje: Vladimir Bauk, Dragica Popek, Ivo Barada, Boris Pegan st., gl. sestra Josipa Starčević, Vladislav Kosovski, Boris Salaj, Željko Poljak, Franjo Kosoković

Figue 11. Medical staff, Šalata 1967. Lower row: Ivanka Lenarić Čepelja, Vera Conić Carnelluti, Radovan Subotić, Mihajlo Pražić, Branimir Gušić, Branko Femenić, Zvonimir Krajina, Đurđa Zambeli. Upper row: Vladimir Bauk, Dragica Popek, Ivo Barada, Boris Pegan st., Josipa Starčević (head nurse), Vladislav Kosovski,Boris Salaj, Željko Poljak, Franjo Kosoković



Slika 12. Anesteziolozi Klinike, Šalata 2006. Sjede: Biserka Rob Bedeković, Božena Trupković Fotivec, Nevenka Ljubičić. Stoje: Mladen Zemba, Carmen Ezgeta, Ines Lojna Funtak, Marija Okić

Figure 12. Anesthesiologists of the Department, Šalata 2006. Lower row: Biserka Rob Bedeković, Božena Trupković Fotivec, Nevenka Ljubičić. Upper row: Mladen Zemba, Carmen Ezgeta, Ines Lojna Funtak, Marija Okić



Slika 13. Glavne sestre Klinike, 2006. Sjede: Mirjana Trdak, Ankica Brozović, Zlatica Prodanović, Zemira Gluhak. Stoje: Biserka Bermanec, Mirna Vrček, Sonja Vodanović, Ljerka Zurovec, Blaženka Ferenčak

Figure 13. Head nurses of The Department, 2006. Lower row: Mirjana Trdak, Ankica Brozović, Zlatica Prodanović, Zemira Gluhak. Upper row: Biserka Bermanec, Mirna Vrček, Sonja Vodanović, Ljerka Zurovec, Blaženka Ferenčak

dolazi dr. Božena Trupković Fotivec, a potom i dr. Biserka Rob Bedeković (slika 12). U ovom razdoblju Klinika je objavila niz publikacija za potrebe nastave, seminara i stručnih tečajeva.[2,13,14,20] Glavnom sestrom nakon Drugoga svjetskog rata postaje Katica Balenović, koju nasljeđuje Lucija Krpan. Nakon njih su glavne sestre bile Mandica Markić, Josipa Štambuk, Mirjana Rončević, Ana Brozović, a od 2008. godine glavna sestra Klinike je Mirna Vrček (slika 13).

Nakon odlaska prof. Krajine u mirovinu, na čelo Klinike dolazi profesor Franjo Kosoković (1924. – 2008.). Krasila ga je izuzetna kirurška vještina te je veliku pažnju posvećivao daljnjem razvoju kirurgije glave i vrata u svim njenim segmentima. Otorinolaringološki tim u suradnji s neurokirurzima prvi put na ovim prostorima 1986. godine pristupa bolesnoj hipofizi transnazalno-sublabijalno. U vrijeme Kosokovićeva mandata Klinika organizira 1988. godine simpozij *Laser u ORL*. Profesora Kosokovića nasljeđuje 1989. godine profesor Radovan Subotić (1927. – 2014.), koji će kliniku voditi do početka 1992. godine.

Razvoj Klinike od 1990. do 2007. godine

Djelatnici Klinike vide demokratske promjene i osamostaljenje Republike Hrvatske kao priliku za daljnje podizanje stečenog ugleda i značaja Klinike jačanjem znanstvenog i stručnog potencijala. Nametnuti rat Hrvatskoj nažalost je prekinuo normalni mirnodopski razvoj Klinike. Djelatnici Klinike su tijekom Domovinskog rata svoja znanja, iskustva i kirurške vještine iskoristili zbrinjavajući ranjenike u vlastitoj ustanovi i na bojištima i u ratnim bolnicama diljem Hrvatske i Bosne i Hercegovine. Početkom 1992. godine za predstojnika Klinike izabran je profesor Stjepan Simović (1939. – 2013.) (slika 14).[21] Mijenja se dotadašnji ustroj odjela u kazuistički pogodniju podjelu: dječji, oto-neurološki, onkološki, te kako nije bilo prostora i za pet odjela, formiran je zajednički Odjel za rinologiju i plastičnu kirurgiju lica i vrata. Razvija se minimalno invazivna endoskopska sinusna kirurgija. Pod vođenjem profesora Bumbera i Simovića u suradnji s abdominalnim i vaskularnim kirurzima prvi put na ovim prostorima učinjena je 1993. mikrovaskularna transplantacija dijela jejunuma u defekt probavnog puta nasta-



Slika 14. / Figure 14. Stjepan Simović



Slika 15. Ambulanta, Šalata, 2003.
Figure 15. The outpatient department, Šalata, 2003



Slika 16. Operacijska dvorana, Šalata, 2005.
Figure 16. Operating room, Šalata 2005

log nakon laringektomije i cervikalne ezofagektomije. Prva umjetna pužnica na klinici je implantirana 26. studenog 1996. pod vođenjem profesora Nikole Šprema i docenta Marina Šubarića. Uvedeni su novi postupci u dijagnostici i terapiji: 3D-telekirurgija u ORL, CD govorna audiometrija i endoskopska dakriocistorinostomija u djece. Profesora Simovića je 2003. godine na mjestu predstojnika zamijenio profesor Mislav Gjurić (1958.) nakon iznimne međunarodne karijere i povratka u domovinu, a od 2004. do 2006. godine predstojnik Klinike je bio profesor Damir Gortan (1943.). Sedamdeset godina nakon preseljenja na Šalatu, 2003. godine, kolegij Klinike počeo je razgovore o potrebi obnavljanja opreme i opsežne rekonstrukcije zgrade na Šalati koja svojim stanjem više nije odgovarala organizaciji moderne Klinike, kadrovskim potrebama, adekvatnom smještaju bolesnika i mogućnostima primjene naprednih tehnologija (slike 15 i 16).

Ravnateljstvo Kliničkoga bolničkog centra Zagreb ponudilo je novi smještaj Klinike, u okviru izgradnje „istočnog češlja“ na Rebru. Odluka o preseljenju nije bila jednostavna jer je na jednoj strani bila iznimna tradicija, desetljećima stvarana reputacija, ali i stečene navike, a na drugoj pak strani svjesnost ograničenja stručnog i znanstvenog razvoja u postojećim uvjetima. Stručni kolegij je odbio preseljenje na Rebro te je prihvaćen stav



Slika 17. Stručni Kolegij Klinike, Šalata 2006. Donji red: Nikola Šprem, Duška Markov Glavaš, Božena Trupković Fotifec, Damir Gortan. Gornji red: Željko Bumber, Santa Večerina Volić, Drago Prgomet, Miljenko Bura, Ranko Mladina, Vladimir Katić
Figure 17. Doctors, Šalata 2006. Lower row: Nikola Šprem, Duška Markov Glavaš, Božena Trupković Fotifec, Damir Gortan. Upper row: Željko Bumber, Santa Večerina Volić, Drago Prgomet, Miljenko Bura, Ranko Mladina, Vladimir Katić

kako bi i manja ulaganja na tadašnjoj lokaciji osigurala dio nužnih uvjeta za daljnji kontinuirani razvoj.[22]

Početkom 2006. godine za predstojnika Klinike izabran je profesor Drago Prgomet (1965.). Ponovno se intenziviraju nastojanja oko trajnog rješenja izgleda i statusa Klinike, svjesni kako bi adaptacija prostora na Šalati bila skupa, ali u konačnici neadekvatna za daljnji razvoj Klinike. Ujedno je rasla svijest o potrebi tijesnog povezivanja s drugim strukama koje bi omogućilo multidisciplinarnost, uporabu suvremenih medicinskih postupaka i tehnologija, tj. korištenje najboljeg što je medicina imala i ima u Hrvatskoj, odnosno u okviru KBC-a Zagreb. Stručni kolegij Klinike je koncem 2006. godine donio odluku o preseljenju (slika 17). Odluke kolegija su bile prihvaćene i poduprte od strane dekanskog kolegija na čelu s profesoricom Nadom Čikeš, dekanicom Medicinskog fakulteta, matične kuće Klinike. Treba naglasiti svesrdnu pomoć i razumijevanje akademika Željka Reinera, tadašnjeg ravnatelja KBC-a Zagreb za zahtjeve kolegija Klinike i njegov izuzetan napor da Klinika dobije adekvatan prostor i opremu kako bi i dalje bila perjanica hrvatske otorinolaringologije i kirurgije glave i vrata.

Preseljenje Klinike na Rebro (2007.)

Poliklinika, stacionar i operacijski trakt Klinike dana 15. listopada 2007. počinju rad u novim prostori-

ma na Rebru. Centar za audiologiju i Centar za fonijatriju preseljavaju sa Šalate 2011. godine u također nove komforne prostore u tzv. zelenoj zgradi na Rebru. Uz navedene prostore, Klinika raspolaže sa stacionarom u tzv. „istočnom češlju" koji ima 60 bolesničkih postelja smještenih u jednokrevetnim i dvokrevetnim sobama visokog standarda, 4 operacijske dvorane u centralnom operacijskom bloku, jednu operacijsku dvoranu u okviru Jednodnevne kirurgije (Dnevne bolnice) te prostrani prostor Poliklinike sa 6 ambulanti, ambulantom za UZV i operacijskom dvoranom za male kirurške zahvate (slika 18 i 19). Koliko se odluka o preseljenju pokazala ispravnom, potvrdio je nažalost katastrofalni potres u Zagrebu od 22. ožujka 2020. godine, čije su posljedice takva oštećenja na bivšoj zgradi Klinike na Šalati zbog kojih je predviđena za rušenje.



Slika 18. Ambulanta na Klinici Rebro, 2021.
Figure 18. The outpatient department, Rebro, 2021



Slika 19. Operacijska dvorana Klinike, Rebro, 2021.
Figure 19. Operating room, Rebro, 2021

Uz sve pogodnosti novog prostora, Klinika kadrovski jača i radi organizacijske promjene. Osnovan je, bolje rečeno, u okvir Klinike vraćen Odjel za maksilofacijalnu kirurgiju, čime Klinika stručno i znanstveno pokriva kompletnu kirurgiju glave i vrata. Formiran je Centar za tumore glave i vrata KBC-a Zagreb, koji čini multidisciplinarni tim kolega iz 10 klinika i kliničkih zavoda KBC-a Zagreb.

Klinika je centar za primjenu 3D-navigacijskog sustava za kirurgiju baze lubanje, ultrazvučnog noža, intraoperativnog monitoringa živaca, JET-anestezije, lasera, minimalno invazivnih endoskopskih postupaka na bazi lubanje, grkljanu, sinusima, štitnoj žlijezdi i niza drugih suvremenih procedura. Značajan je broj domaćih i međunarodnih projekata u kojima sudjeluju djelatnici Klinike; mnogi se izvrsni skupovi i tečajevi organiziraju u prostorima Klinike (slika 20). Sve je ovo rezultat rada više od stotine djelatnika Klinike, liječnika i sestara, logopeda, psihologa i fizioterapeuta, službenika i pomoćnog osoblja. Anesteziološku skrb pružaju djelatnici Odjela za anesteziologiju i intenzivno liječenje neuro-



Slika 20. Tečaj iz endoskopske kirurgije uha, Rebro, 2018.
Figure 20. Course of endoscopic ear surgery, Rebro, 2018

kirurških, otorinolaringoloških i okulističkih bolesnika, na kojem radi 18 anesteziologa. Na Klinici je trenutno 25 liječnika specijalista, od kojih osam nastavnika i tri asistenta postdoktoranda na Medicinskom fakultetu u Zagrebu (slika 21). Na Edukacijsko-rehabilitacijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu dva su liječnika u zvanju docenta, a dvije magistrice logopedije u zvanju asistenta. Zadnje dvije godine, uključujući i godinu ove velike obljetnice, bit će zapamćene po pandemiji COVID-19, kada je Klinika uz svoj redoviti posao prihvatila djelatnike i bolesnike s Klinike za kirurgiju čeljusti, lica i usta KB Dubrava i u novim izazovnim uvjetima svojim stručnim i znanstvenim radom potvrdila vrijednosti stvarane cijelo jedno stoljeće.

Na koncu, s pravom se može reći kako je povijest Klinike impresivna, ali ne bi ni budućnost smjela biti upitna, bude li rad na njoj i dalje inspiriran riječima Ante Šercera: „*Prema tome ne preostaje nam drugo nego raditi u uvjerenju, da će naš budući rad na osnovi, koja je dosad stvorena, biti još uspješniji i korisniji, jer uspjeh poštenog rada naša je vjera, rad je naša strast, a klinika je naša ljubav*".[7]



Slika 21. Liječnici Klinike na Rebru 2021. Sjede: Marcel Marjanović Kavanagh, Ratko Prstačić, Krsto Dawidowsky, Dinko Leović, Drago Prgomet, Mislav Gjurić, Srećko Branica, Mario Bilić. Stoje: Lana Kovač Bilić, Josip Markešić, Juraj Slipac, Iva Botica, Katarina Đurić Vuković, Igor Blivajs, Gorazd Poje, Juraj Lukinović, Mislav Malić, Ozren Vugrinec, Krešimir Gršić, Ivan Vladika, Ana Đanić Hadžibegović, Boris Bumber

Figure 21. Doctors at The Depatment, 2021, Rebro. Lower row: Marcel Marjanović Kavanagh, Ratko Prstačić, Krsto Dawidowsky, Dinko Leović, Drago Prgomet, Mislav Gjurić, Srećko Branica, Mario Bilić. Upper row: Lana Kovač Bilić, Josip Markešić, Juraj Slipac, Iva Botica, Katrina Đurić Vuković, Igor Blivajs, Gorazd Poje, Juraj Lukinović, Mislav Malić, Ozren Vugrinec, Krešimir Gršić, Ivan Vladika, Ana Đanić Hadžibegović, Boris Bumber

LITERATURA

1. *Pećina M, Klarica M.* Medicnski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 1917–2017. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017.
2. *Krajina Z.* 70 godina Otorinolaringološke klinike Medicinskog fakulteta na Šalati u Zagrebu. Liječ Vjesn. 1991;113 (9–10):353–5.
3. *Gušić B.* U povodu pedesete godišnjice zagrebačke otorinolaringološke škole. U: Krajina Z, Poljak Ž, ur. Otorinolaringologija u Hrvatskoj. Zagreb: Klinika za bolesti uha, nosa i grla i cervikofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb; 2001, str. 37–46.
4. *Mašek D.* Opseg i važnost oto-rino-laringologije. Liječ Vjesn. 1922;44:1–6.
5. *Šercer A.* Uređaj i organizacija oto-rino-laringološke klinike u Zagrebu, Liječ Vjesn. 1926;48:639–51.
6. *Gušić B.* U povodu pedesete godišnjice zagrebačke otorinolaringološke škole. Saopćenja (Pliva, Zagreb). 1972;15:211–22.
7. *Šercer A.* De re publica otorhinolaryngologica. Liječ Vjesn. 1941:63;179–93.
8. *Krajina Z.* A history of development of otorhinolaryngology in Croatia. Acta Med Croat. 1994;48(2):53–8.
9. *Portmann M.* Professeur Ante Sercer. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 1968;89(11):714–5.
10. *Mündnich K.* Professor Dr. Ante Sercer zum Gedächtnis. Z Laryngol Rhinol Otol. 1969;48(5):325–6.
11. *Krajina Z.* Predstojnici otorinolaringološke klinike na Šalati. U: Krajina Z, Poljak Ž, ur. Otorinolaringologija u Hrvatskoj. Zagreb: Klinika za bolesti uha, nosa i grla i cervikofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb; 2001, str. 10–8.
12. *Keros J.* Osnutak i razvoj Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Acta Stomatol Croat. 2012;46(3):166–71.
13. *Krajina Z.* ORL klinike u Zagrebu i Medicinski fakultet. U: Krajina Z, Poljak Ž, ur. Otorinolaringologija u Hrvatskoj. Zagreb: Klinika za bolesti uha, nosa i grla i cervikofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb; 2001, str. 37–46.
14. *Subotić R.* Razvoj otorinolaringologije u Republici Hrvatskoj. U: Poljak Ž, ur. Građa za povijest otorinolaringologije u Hrvatskoj. Zagreb: Klinika za bolesti uha, nosa i grla i cervikofacijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu; 1981, str. 15–9.
15. *Bedeković V.* Otorinolarigologija u Vinogradskoj bolnici. U: Bedeković V, Kalogjera L, Trotić R, ur. 125 godina otorinolaringologije u Vinogradskoj bolnici, 1894–2019. Zagreb: Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice; 2020, str. 9–23.
16. *Krajina Z.* Obituary. Prof. dr. Branimir Gusic. 1901–1975. Rhinology. 1975 Nov;13(3):159–60.
17. *Večerina S, Subotić R.* Razvoj naše fonijatrije. U: Krajina Z, Poljak Ž, ur. Otorinolaringologija u Hrvatskoj. Zagreb: Klinika za bolesti uha, nosa i grla i cervikofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb; 2001, str. 80–4.
18. *Pražić M.* Rad audiološkog centra otorinolaringološke klinike Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Liječ Vjesn. 1977;99(4): 245–9.
19. *Poljak Ž.* Poslijediplomski studij iz otorinolaringologije. U: Poljak Ž, ur. Građa za povijest otorinolaringologije u Hrvatskoj. Zagreb: Klinika za bolesti uha, nosa i grla i cervikofacijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu; 1981, str. 114–6.
20. *Krajina Z.* Half a century of the professional and scientific work in otorhinolaryngology. Acta Med Croatica. 2001;55 (4–5):241–4.
21. *Prgomet D.* Osamdeset pet godina Klinike za bolesti uha, nosa i grla Šalata. U: Prgomet D, ur. 85 godina Klinike za bolesti uha, nosa i grla Šalata. Zagreb: Medicinski fakultet Zagreb; 2006, str. 8–34.
22. *Katić V, Volić SV, Bumber Z, Belicza B.* „De re publica otorhinolaryngologica". Liječ Vjesn. 2004;126(3–4):90–5.

Liječ Vjesn 2021;143:241–247
https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-2

Izvorni rad | Original article

Utjecaj pandemije COVID-19 na rad Klinike za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata Kliničkoga bolničkog centra Zagreb

The influence of the COVID-19 pandemic on the work of the Department of Ear, Nose, Throat and Head and Neck Surgery in University Hospital Centre Zagreb

Dinko Leović[1,2,3], Borna Miličić[1]✉, Ika Gugić Radojković[1], Snežana Vorona[4], Mario Bilić[1,5], Igor Blivajs[1], Josip Markešić[1], Iva Botica[1], Irena Ivković[1], Juraj Lukinović[1], Krešimir Gršić[1,5], Ratko Prstačić[1,5], Drago Prgomet[1,5]

[1] Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet
[3] Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo
[4] Odjel za otorinolaringologiju, Opća bolnica Bjelovar
[5] Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Deskriptori
COVID-19; OTORINOLARINGOLOGIJA – statistički podatci; KLINIČKE BOLNICE – statistički podatci; OTORINOLARINGOLOŠKE BOLESTI – epidemiologija; OTORINOLARINGOLOŠKI KIRURŠKI ZAHVATI – statistički podatci; PANDEMIJA; PRIJAM PACIJENATA – statistički podatci; TUMORI GLAVE I VRATA – epidemiologija; TUMORI LARINKSA – epidemiologija; RETROSPEKTIVNE STUDIJE

SAŽETAK. *Ciljevi:* Cilj ovog istraživanja bio je prikazati utjecaj pandemije COVID-19 na rad Klinike za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb. *Metode:* Iz računalne baze podataka KBC-a Zagreb te baze onkoloških bolesnika Klinike retrospektivno su izvučeni te uspoređeni podatci o izvršenim postupcima i dijagnozama u razdoblju prva četiri mjeseca 2019., 2020. te 2021. godine. *Rezultati:* Ukupan je broj slučajeva 2020. bio veći za 32,4%, a 2021. za 13,19% (p<0,001), u usporedbi s 2019. godinom. Odjel za kirurgiju glave i vrata zabilježio je pad od 31,9%, Odjel za dječju otorinolaringologiju 41,89%, Odjel za otologiju 66,67% te Odjel za rinosinusologiju 82,47%. Odjel za maksilofacijalnu kirurgiju te Zavod za tumore glave i vrata zabilježili su porast slučajeva, 71,08% odnosno 31,1%. Pregledom dijagnoza zabilježen je manji broj poremećaja štitnjače (–57,14%), devijacija nazalnog septuma (–85,14%), bolesti srednjeg uha i mastoida (–75,35%), tonzila i adenoida (–52,64%). Porastao je broj tumora glave i vrata (165,4%), prijeloma kostiju lica (95%) te rascjepa usne i nepca, kojih je u 2021. bilo 19, a nijedan u prethodne dvije godine. Novodijagnosticiranih karcinoma grkljana bilo je 2021. za 35% više nego 2019. godine. Broj karcinoma grkljana T1 bio je 2021. manji za 22,2%, dok je broj T2 bio veći za 133%. *Zaključak:* Ovim radom prikazali smo smanjenje ukupnog broja postupaka u prvoj trećini 2020. i 2021. godine u odnosu na 2019., ali i značajan porast kompleksnosti operacija i broja postupaka bolesnika s tumorima glave i vrata. Iz naših rezultata pokazano je kako je zbrinjavanje znatno većeg broja bolesnika kirurgije glave i vrata moguće i u izvanrednim uvjetima u ustanovi koja je kadrovski i tehnološki kvalitetno opremljena. To ukazuje na važnost razvijanja centara izvrsnosti koji i u slučaju povećanog pritiska na zdravstveni sustav mogu osigurati najviše standarde liječenja kompleksnih bolesnika.

Descriptors
COVID-19; OTOLARYNGOLOGY – statistic and numerical data; HOSPITALS, UNIVERSITY – statistic and numerical data; OTORHINOLARYNGOLOGIC DISEASES – epidemiology; OTORHINOLARYNGOLOGIC SURGICAL PROCEDURES – statistic and numerical data; HEAD AND NECK NEOPLASMS – epidemiology; LARYNGEAL NEOPLASMS – epidemiology; PANDEMICS; PATIENT ADMISSION – statistic and numerical data; RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. *Aim:* The aim of this study was to show changes in the work of the Ear, Nose, Throat and Head and Neck Surgery Department, UHC Zagreb, during the COVID-19 pandemic. *Methods:* We retrospectively extracted and compared the data on the procedures and diagnoses of the Department during the period from January 1st to April 30th in 2019, 2020 and 2021. *Results:* The total number of cases was lower by 34.2% in 2020, and by 13.19% in 2021, compared to 2019 (p<0.001). The Head and Neck Surgery Division recorded a decrease of 31.9%, Division of Children's Otolaryngology 41.9%, Otology Division 66.7%, and Rhinosinusology Division 82.5%. Maxillofacial Surgery Division and Head and Neck Tumours Divisions recorded an increase of 71.1% and 31.1%, respectively. The review of diagnoses revealed a decrease in the number of thyroid disorders (–57.1%), nasal septum deviations (–85.1%), middle ear and mastoid process diseases (–75.35%), and diseases of the tonsils (–52.6%). There was an increase in the number of head and neck tumours (165.4%), facial bones fractures (95%), and cleft lip and palate (19 in 2021, none in 2019 and 2020). There were 35% more newly diagnosed laryngeal cancers in 2021 than in 2019. The number of T1 laryngeal cancers was lower by 22.2%, while the number of T2 increased by 133%. *Conclusions:* This study showed the decrease in the overall number of procedures since the start of the pandemic, but also an incremental increase in the complexity and the number of oncological surgical procedures. Our results demonstrated that managing the increased number of complex head and neck surgery patients is possible even in the extraordinary conditions in the well organised and equipped institution. This points to the importance of developing centres of excellence, which can provide the high standards of treatment even when the health care system is under increased pressure.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Borna Miličić, dr. med.,
Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: borna.milicic0@gmail.com

Primljeno 17. lipnja 2021.,
prihvaćeno 5. srpnja 2021.

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, engl. *World Health Organisation*) proglasila je 11. ožujka 2020. godine pandemiju bolesti COVID-19 (engl. *coronavirus disease 19*), teškoga akutnog respiratornog sindroma izazvanog koronavirusom 2, a nazvanog SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrom*). Zdravstvena djelatnost u svijetu i Hrvatskoj usmjerila se prema adekvatnom zbrinjavanju oboljelih od bolesti COVID-19 te nas istovremeno suočila s izazovima u liječenju otorinolaringoloških (ORL) bolesnika. Promjene su osobito bile izražene u razdoblju potpunog zatvaranja koje je u RH proglašeno od 16. ožujka do 4. svibnja 2020. Mnoge europske zemlje pribojavale su se mogućih kašnjenja u probiru i dijagnosticiranju zloćudnih bolesti. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi utjecaj pandemije COVID-19 na rad Klinike za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb u razdoblju normalnog rada prije pandemije, za vrijeme potpunog zatvaranja i prilagodbe te za vrijeme trajanja pandemije nakon što su promjene u radu nastupile.

Metode

Podatci su prikupljani iz baze podataka Bolničkoga informacijskog sustava (BIS) KBC-a Zagreb te baze onkoloških bolesnika Klinike za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, retrospektivno za razdoblje od 1. siječnja do 30. travnja 2019., 2020. te 2021. godine. Uspoređeni su podatci iz vremena prije pandemije, tj. uobičajenog funkcioniranja Klinike, za vrijeme početka tj. prelaska u novi način funkcioniranja i uvođenja promjena u radu, te iz vremena trajanja pandemije COVID-19, tj. kada su izmjene već bile usvojene, a novi način rada uhodan. Izdvojeni su podatci o broju bolesnika svakoga pojedinog odjela u navedenom razdoblju te o broju slučajeva u stacionaru, poliklinici, dnevnoj bolnici, jednodnevnoj kirurgiji te operacijskom traktu. Analizirali smo broj određenih postupaka prema dijagnostičko-terapijskim skupinama (DTS). Osim toga, prikazali smo brojku određenih dijagnoza bolesnika hospitaliziranih u Klinici. Naposljetku, kako bismo objektivno prikazali porast u broju onkoloških bolesnika, izdvojili smo sve bolesnike s dijagnozom karcinoma grkljana u navedenim razdobljima, s posebnim osvrtom na novodijagnosticirane slučajeve, te smo usporedili TNM-stadij tih tumora.

Retrospektivni podatci su uneseni u *Microsoft Excel* tablicu te su prikazani metodama deskriptivne statistike. Vrijednosti iz različitih razdoblja unesene su u kontingencijske tablice. Statistička obrada učinjena je pomoću računalnog programa *MedCalc* 19.5.3 (*MedCalc Software*, Ostende, Belgija). Statistička značajnost testirana je χ^2, *One-way ANOVA* te Fisherovim testom, a razina statističke značajnosti uzeta je kao 0,05.

Rezultati

U tablici 1. prikazani su naturalni pokazatelji poslovanja Klinike u razdoblju od 1. siječnja do 30. travnja 2019. – 2021. godine. Broj slučajeva 2021. u odnosu na 2019. bio je 28,78% manji, kao i ukupan broj izvršenih operacija (–27,05%). Prosječan DTS koeficijent porastao je za 33,34%, a prosječan broj dana ležanja bio je u prosjeku za 1 dan dulji. Ukupan broj slučajeva na svim radilištima Klinike bio je manji za 29,08% 2020. u odnosu na 2019. godinu, dok je 2021. ta razlika iznosila 28,78%.

Broj slučajeva po djelatnostima Klinike (tablica 2) statistički se značajno razlikovao u 2020. i 2021. godini u odnosu na 2019., gdje je ukupan broj obrađenih bolesnika bio 32,4% manji 2020., dok je 2021. taj pad bio nešto manji i iznosio 13,19%.

Tablica 1. Naturalni pokazatelji u razdoblju 1. siječnja – 30. travnja 2019. – 2021.
Table 1. Natural indicators in the period January 1st – April 30th 2019 – 2021

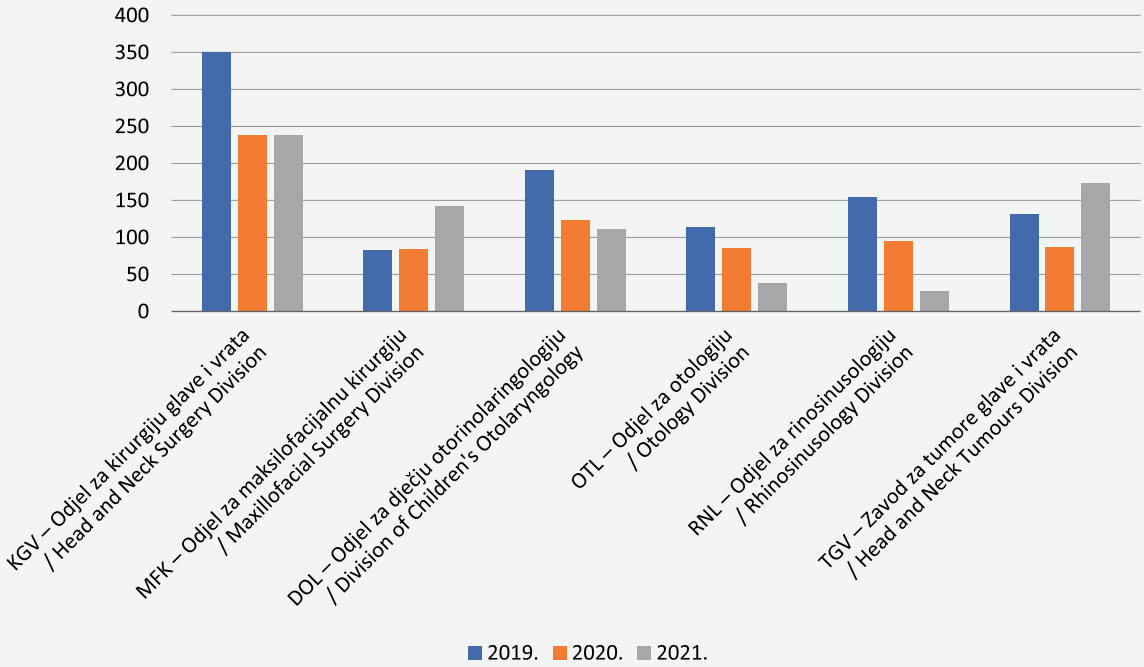
Stacionar (siječanj – travanj) /Stationary (January –April)	2019.	2020.	2021.	2019./2021.
Broj slučajeva /Number of cases	1025	727	730	–28,78%
Prosječan DTS koeficijent /Average DRG coefficient	0,78	0,74	1,04	33,34%
Prosječan broj dana ležanja /Average number of days of hospitalisation	3,48	3,90	4,50	29,46%
Broj operacija /Number of surgical procedures	998	726	728	–27,05%

Tablica 2. Broj slučajeva po djelatnostima u razdoblju 1. siječnja – 30. travnja 2019. – 2021.
Table 2. Number of cases stratified by workplace in the period January 1st – April 30th 2019 – 2021

	2019.	2020.	2021.	p
Dijagnostika /Diagnostics	8020	5272	5899	p<0,0001
Dnevna bolnica + jednodnevna kirurgija /Day hospital + one-day surgery	324	211	414	
Poliklinika /Polyclinic	6772	4704	6970	
Stacionar/Stationary	1025	727	730	
Ukupan broj slučajeva /Total number of cases	16141	10914	14013	

Tablica 3. Broj slučajeva – stacionar 1. siječnja – 30. travnja 2019. – 2021.
Table 3. Number of cases – stationary in the period January 1st – April 30th 2019 – 2021

	2019.	2020.	2021.	p vrijednost p value
KGV – Odjel za kirurgiju glave i vrata/Head and Neck Surgery Division	351	238	239	
MFK – Odjel za maksilofacijalnu kirurgiju/Maxillofacial Surgery Division	83	84	142	
DOL – Odjel za dječju otorinolaringologiju/Division of Children's Otolaryngology	191	124	111	
OTL – Odjel za otologiju/Otology Division	114	86	38	**p<0,0001**
RNL – Odjel za rinosinusologiju/Rhinosinusology Division	154	95	27	
TGV – Zavod za tumore glave i vrata/Head and Neck Tumours Division	132	87	173	
Ukupno/Overall	1025	727	730	



Slika 1. Broj slučajeva – stacionar u razdoblju 1. siječnja – 30. travnja 2019. – 2021.
Figure 1. Number of cases – stationary in the period January 1st – April 30th 2019 – 2021

U tablici 3 prikazan je broj bolesnika koji su boravili u stacionaru, gdje je ukupan broj hospitalizacija bio statistički značajno različit kroz navedena razdoblja. Odjel za kirurgiju glave i vrata zabilježio je pad od 31,9%, Odjel za dječju otorinolaringologiju 41,89%, Odjel za otologiju 66,67% te odjel za rinosinusologiju 82,47%. Suprotno tomu, Odjel za maksilofacijalnu kirugiju te Zavod za tumore glave i vrata zabilježili su značajan porast slučajeva, 71,08% odnosno 31,1% (slika 1).

Pregledom po skupinama dijagnoza bolesnika koji su liječeni i obrađivani u Klinici vidljiv je pad u broju poremećaja štitnjače (–57,14%), devijacija nazalnog septuma (–85,14%), bolesti srednjeg uha i mastoida (–75,35%) te dijagnoza koje su najčešće u djece (bolesti tonzila i adenoida, –52,64%). Povećan je bio broj tumora glave i vrata (165,4%), prijeloma kostiju lica (95%) te rascjepa usne i nepca, kojih je u 2021. bilo 19, a nijedan u prethodne dvije godine (tablica 4).

U 2020. godini pad broja postupaka na štitnjači bio je 52,6%, a u 2021. 37,63%, postupaka na paranazalnim sinusima i mastoidnom nastavku 16,9% odnosno 61%, tonzilektomije i/ili adenoidektomije 24,5% odnosno 81,5% te postupaka na nosu za 32,9% odnosno 88,6% u odnosu na 2019. godinu. S druge strane, pora-

Tablica 4. Izdvojene dijagnoze u razdoblju 1. siječnja – 30. travnja 2019. – 2021.
Table 4. Specific diagnoses in the period January 1st – April 30th 2019 – 2021

Dijagnoza – broj slučajeva/Diagnosis – number of cases	2019.	2020.	2021.
J30-J39 Druge bolesti gornjega dišnog sustava/Other upper respiratory tract diseases	290	209	79
D37 Novotvorine nesigurne i nepoznate prirode/Neoplasms of unknown and uncertain origin	36	41	55
S00-S09 Ozljede glave/Head injuries	24	18	47
E00-E07, D34, E04.2, D44.0, C73-C75 Poremećaji i novotvorine štitnjače /Disorders and neoplasms of the thyroid gland	253	156	148
K00-K14 Bolesti usne šupljine žlijezda slinovnica i čeljusti/Oral cavity and salivary glands diseases	19	15	33
C76-C80 Zloćudne novotvorine nedovoljno definiranih sekundarih sijela /Malignancies of unindentified and secondary origins	16	16	29
C45-C49 Zloćudne novotvorine mezotelijalnog i mekog tkiva/Mesothelial and soft tissue malignancies	0	4	27
Q35-Q37 Rascijepljena usna i rascijepljeno nepce/Cleft lip and palate	0	0	24
H65-H75 Bolesti srednjeg uha i mastoida/Diseases of the middle ear and mastoid process	73	54	18
C49.0 Zloćudna novotvorina vezivnog i mekog tkiva glave, lica i vrata /Malignant neoplasm of soft and connective tissue of head, face and neck	0	4	27
D35.1 Dobroćudna novotvorina paratiroidne žlijezde/Benign parathyroid gland neoplasms	11	5	13
S02.6 Prijelom mandibule /Fractures of the mandible	1	2	14
J34.2 Devijacija nazalnog septuma/Nasal septum deviation	74	53	11
J35.0 Kronični tonzilitis/Chronic tonsillitis	38	41	18
K04.7 Periapikalni apsces bez sinusa/Periapical abscess without sinus	2	1	11

Tablica 5. Izdvojeni DTS postupci u razdoblju siječanj – travanj 2019. – 2021.
Table 5. Specific DRG procedures in the period January – April 2019 – 2021

DTS skupina/DRG group	2019.	2020.	2021.	p
Postupci na štitnoj žlijezdi/Thyroid gland procedures	194	92	121	p=0,55
Maligna bolest uha, nosa, usne šupljine i grla/Ear, nose, throat and oral cavity malignancies	30	31	54	
Postupci na paranazalnim sinusima i mastoidnom nastavku /Procedures involving paranasal sinuses and mastoid process	77	64	30	
Tonzilektomija i/ili adenoidektomija/Tonsillectomy and/or adenoidectomy	135	102	25	
Postupci na usnoj šupljini i žlijezdama slinovnicama/Procedures on oral cavity and salivary glands	17	11	26	
Operacija maksilarnog područja/Procedures of the maxillary area	3	5	21	
Kirurški popravak rascjepa usne ili nepca/Surgical reparation of the cleft lip or palate	0	0	19	
Mikrovaskularni prijenos tkiva ili presatka kože/Microvascular tissue or skin transfer	3	7	20	
Postupci na nosu/Procedures on the nose	79	53	9	

stao je broj dijagnoza malignih bolesti uha, nosa, usne šupljine i grla (3% odnosno 80%), operacija maksilarnog područja kojih je 2019. bilo 3, 2020. 5, a 2021. godine 21 DTS postupak te kirurški popravak rascjepa usne ili nepca kojih je 2021. bilo 19, dok ih 2019. i 2020. nije bilo uopće (tablica 5).

Usporedbom broja bolesnika s novodijagnosticiranim karcinomom grkljana, u 2021. godini on je bio veći za 35% u odnosu na 2019. (tablica 6). Veći je i ukupan broj bolesnika s dijagnozom karcinoma grkljana koji su bili hospitalizirani u Klinici (8,7%). Godine 2021. broj tumora T1 bio je manji za 22,2%, dok je broj T2 bio veći za 133% (slika 2).

Rasprava

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati promjene nastale u radu Klinike kroz tri usporedna razdoblja: prvom, onome prije pandemije i za vrijeme uobičajenog rada, drugom, za vrijeme uvođenja promjena i potpunog zatvaranja i trećem, u vrijeme kada je novi

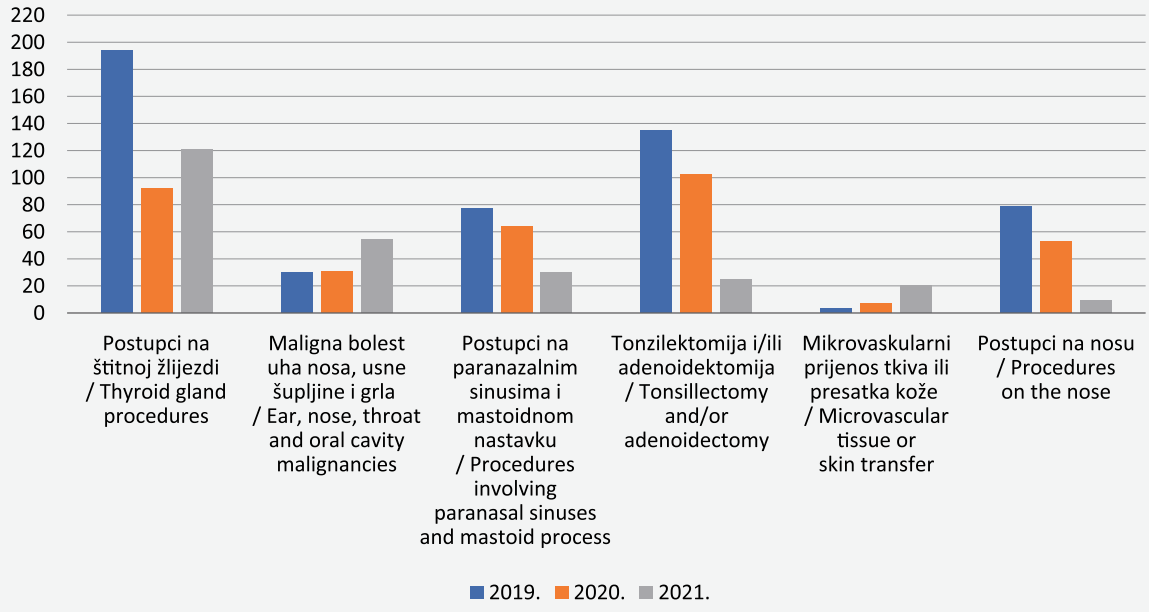
način rada bio ustaljen i Klinika preuzela bolesnike iz Kliničke bolnice Dubrava i drugih bolnica. Treba naglasiti da promjene nisu bile izazvane samo pandemijom, već i drugim čimbenicima, poglavito potresom u Zagrebu i okolici koji se dogodio ubrzo nakon uvođenja epidemioloških mjera te kasnije i potresom u Petrinji. Dana 16. ožujka 2020. RH je donijela odluku o potpunom zatvaranju te su tada obustavljeni svi elektivni operativni zahvati, a ambulante su prestale s radom, osim za hitne slučajeve. To se ogleda u podatcima za 2020. godinu, gdje se vidi kako je broj bolesnika pao za 27%, usprkos tomu što se u siječnju, veljači i prvih nekoliko dana u ožujku radilo uobičajeno. Ti su podatci u skladu i s drugim istraživanjima, gdje je vidljiv drastičan pad hospitalizacija i obavljenih postupaka u 2020. godini u ORL klinikama.[1] S obzirom na to da je KB Dubrava preuzela status COVID-19 bolnice, naša je Klinika preuzela većinu otorinolaringoloških i bolesnika maksilofacijalne kirurgije (MFK) iz područja koje je ta bolnica pokrivala. Osim toga, neke su opće i županijske bolnice dio svojih kapaciteta i kadra preraspodijelile za liječenje COVID-19 bolesnika, te su mnogi ORL bolesnici usmjereni u našu Kliniku. Time je značajno porastao broj operativnih zahvata, ali i dijagnoza koje do tada nisu bile zastupljene u našoj Klinici, kao što su primjerice ozljede glave (navlastito prijelomi mandibule i maksile). Iz tog razloga velik je broj postupaka i dijagnoza iz područja MFK zamjetan i u promatranom razdoblju 2021., a najbolji je primjer kirurški popravak rascjepa nepca i usne.

Jedan od velikih problema zdravstvenog sustava koji se pojavio u pandemiji jest dijagnosticiranje i zbrinjavanje onkoloških bolesnika. Većina bolesnika s tumorima glave i vrata koji su se liječili i obrađivali u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta (KKLČU) KB Dubrava preusmjereno je u našu Kliniku. Situaciju je dodatno

Tablica 6. Prikaz ukupnog broja i stadija proširenosti novodijagnosticiranih karcinoma grkljana u razdoblju siječanj – travanj 2019. – 2021.

Table 6. Overall number and extent of the disease of the newly diagnosed laryngeal cancer patients in the period January – April 2019 – 2021

	2019.	2020.	2021.	p
Ukupno/ Overall	46	26	50	p = 0,03
Novodijagnosticiranih /Newly diagnosed	20	12	27	
T1	9	7	7	
T2	3	3	7	
T3	1	0	6	
T4	5	2	7	
N0	11	9	16	
N1	0	1	13	
N2	3	1	6	
N3	1	1	3	
M1	1	0	3	



Slika 2. Izdvojeni DTS postupci u razdoblju siječanj – travanj 2019. – 2021.

Figure 2. Specific DRG procedures in the period January – April, 2019 – 2021

zakomplicirao i potres koji je pogodio Zagreb i okolicu u ožujku 2020. godine. Zbog strukturne štete na zgradama Klinike za ortopediju, Klinike za dermatologiju te Klinike za plućne bolesti Jordanovac te su klinike bile primorane preseliti se u dio kapaciteta KBC-a Zagreb na Rebru. Zbog toga je i naša Klinika privremeno imala na raspolaganju manji broj kreveta te nemogućnost korištenja operacijskih sala za jednodnevnu kirurgiju. Navedene činjenice rezultirale su povećanim priljevom bolesnika s tumorima glave i vrata te je posljedično tomu vidljiv značajan porast broja slučajeva na Zavodu za tumore glave i vrata kao i na Odjelu maksilofacijalne kirugije. Velikom broju onkoloških bolesnika u svijetu liječenje je započeto u uznapredovalim stadijima bolesti zbog kašnjenja i produljenog procesa dijagnosticiranja. Na primjer, u jednom centru za bolesti usne šupljine u sjevernoj Italiji u ožujku 2020. obrađeno je tek 12% od uobičajenog broja bolesnika s tumorima usne šupljine.[2] U našem slučaju to se vidi i u prosječno duljem trajanju hospitalizacije te broju zahtjevnih i kompleksnih operativnih zahvata, kao što su oni koji uključuju rekonstrukciju defekta mikrovaskularnim režnjevima. U promatranom razdoblju 2019. izvedena su tri takva zahvata, 2020. izvedeno ih je sedam, a 2021. čak dvadeset. Takvo komplicirano i produljeno liječenje rezultiralo je i za 33,3% većim koeficijentom dijagnostičko-terapijskih skupina (DTS) te 29,5% duljim vremenom hospitalizacije u 2021. godini u usporedbi s 2019., iako je ukupan broj slučajeva bio 28,8% manji.

Kako bismo objektivno prikazali povećan broj onkoloških bolesnika te razlike u stadiju bolesti, usporedili smo podatke o bolesnicima s karcinomom grkljana koji su u promatranom razdoblju liječeni u Klinici. S obzirom na to da su takvi bolesnici i prije pandemije liječeni u našoj Klinici, nije se očekivala promjena zbog zatvaranja KKLČU KB Dubrava. Novodijagnosticiranih karcinoma grkljana bilo je u 2021. 35% više nego u 2019. godini. Osim toga, primjetan je i veći broj bolesnika s tumorima T2 i manji broj onih u početnom stadiju, T1, u usporedbi s 2019. godinom. Sličan primjer možemo vidjeti u istraživanju Kionga i sur. koji su opisali veće prosječne dimenzije tumora te za 25% smanjen broj dijagnosticiranih tumora u svibnju 2020. u odnosu na prethodnu godinu.[3] U našem slučaju u promatranom razdoblju 2020. godine broj bolesnika s karcinomom larinksa manji je nego prethodne godine, što se može objasniti novonastalom situacijom te razdobljem prilagodbe na nju.

Slična je situacija vidljiva i u drugim zemljama Europske unije kod tumora glave i vrata, ali i malignih tumora drugih sijela.[1,4] Neki su autori opisali i lošije ishode kao rezultat promjena nastalih u pandemiji. Tako je u Velikoj Britaniji zabilježen veći mortalitet bolesnika 5 godina nakon postavljene dijagnoze karcinoma dojke za 7,9 – 9,6%, kolorektalnog karcinoma za 15,3 – 16,6%, karcinoma pluća za 4,8 – 5,3% i jednjaka za 5,8 – 6% za vrijeme pandemije.[5]

Povećan priljev onkoloških bolesnika uz ograničen kapacitet rezultirao je značajnim smanjenjem broja neonkoloških slučajeva. Odjel za rinusinusologiju i Odjel za otologiju zabilježili su dramatičan pad slučajeva (82,5% odnosno 66,67%), dok su Odjel za kirurgiju glave i vrata te Odjel za dječju otorinolaringologiju imali nešto manju razliku u odnosu na ranije (31,9%, odnosno 41,9%). Velikom broju bolesnika s poremećajima štitnjače također je otkazan termin kirurškog liječenja, a ne treba izostaviti niti značajan pad u izvršenim tonzilektomijama i/ili adenoidektomijama 2021. u usporedbi s 2019. (81,5%). Riječ je o značajnom kompromisu jer je velik broj bolesnika kojima bolest znatno narušava kvalitetu života ostao bez mogućnosti zbrinjavanja u centru tercijarne skrbi na dulje vremensko razdoblje.

Važno je reći kako su otorinolaringološki bolesnici, a pogotovo oni s tumorima glave i vrata, pod povećanim rizikom od komplikacija infekcije COVID-19, s obzirom na to da su glavna mjesta replikacije virusa nosna šupljina, nazofarinks i orofarinks. Onkološki bolesnici su često lošijega općeg zdravstvenog statusa te je dokazano kako u slučaju nozokomijalne infekcije COVID-19 imaju povećan rizik od perioperativne smrtnosti 22,5%.[6,7] Kirurško liječenje tih bolesnika predstavlja i specifičan rizik za zdravstvene radnike zbog velikog broja postupaka koji generiraju aerosol. Tu ubrajamo traheotomiju, ponavljane ekstubacije i intubacije kod traheotomije, postavljanje nazogastrične sonde, kao i rutinsku uporabu kauterizacije u području gornjega aerodigestivnog trakta.[8,9]

Zbog svega navedenog, ORL bolesnici u ovoj krizi izazvanoj pandemijom COVID-19 predstavljaju ozbiljan klinički problem te izazov u donošenju odluka o liječenju.[10]

Zaključak

Pandemija COVID-19 uzrokovala je velike promjene u radu cjelokupnoga zdravstvenog sustava, pa tako i otorinolaringologije i kirurgije glave i vrata. Ovim radom prikazali smo smanjenje ukupnog broja postupaka u prvoj trećini 2020. i 2021. godine, ali i značajan porast broja postupaka kirurškog liječenja tumora glave i vrata. Povećan priljev onkoloških bolesnika s uznapredovalim stadijima bolesti rezultirao je kompleksnijim i dugotrajnijim liječenjem. Naposljetku, naši rezultati pokazuju kako je zbrinjavanje takvih bolesnika moguće i u izvanrednim uvjetima u ustanovi koja je kadrovski i tehnološki kvalitetno opremljena. Sve ovo ukazuje na važnost razvijanja centara izvrsnosti koji i u slučaju povećanog pritiska na zdravstveni sustav mogu osigurati najviše standarde liječenja kompleksnih bolesnika.

LITERATURA

1. *De Luca P, Bisogno A, Colacurcio V, Marra P, Cassandro C, Camaioni A i sur.* Diagnosis and treatment delay of head and neck cancers during COVID-19 era in a tertiary care academic hospital: what should we expect? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021;30:1–5.
2. *Arduino PG, Conrotto D, Broccoletti R.* The outbreak of Novel Coronavirus disease (COVID-19) caused a worrying delay in the diagnosis of oral cancer in north-west Italy: The Turin Metropolitan Area experience. Oral Dis. 2021;27 Suppl 3: 742–3.
3. *Kiong KL, Diaz EM, Gross ND, Diaz EM, Hanna EY.* The impact of COVID-19 on head and neck cancer diagnosis and disease extent. Head Neck. 2021;43(6):1890–7.
4. *Mackinnon ED, Sornalingam S, Cooper M.* Urgent call to prevent late stage presentation of head and neck cancer. BMJ. 2021;373:n1194.
5. *Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, i sur.* The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. Lancet Oncol. 2020;21(8):1023–34.
6. *Livingston E, Bucher K.* Coronavirus Disease 2019 (COVID--19) in Italy. JAMA. 2020;323(14):1335.
7. *Day AT, Sher DJ, Lee RC, Truelson JM, Myers LL, Sumer BD i sur.* Head and neck oncology during the COVID-19 pandemic: Reconsidering traditional treatment paradigms in light of new surgical and other multilevel risks. Oral Oncol. 2020;105:104684.
8. *Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J.* Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. PLoS One. 2012;7(4):e35797.
9. *Judson SD, Munster VJ.* Nosocomial Transmission of Emerging Viruses via Aerosol-Generating Medical Procedures. Viruses. 2019;11(10):940.
10. *Prgomet D, Tićac R.* Rani stadiji tumora grkljana. U: Prgomet D, ur. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019, str. 201–19.

Vijest | News

Hrvatsko društvo za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi HLZ-a

organizira

6. hrvatski kongres o nuspojavama psihofarmaka

s međunarodnim sudjelovanjem

Mjesto održavanja: Sv. Martin na Muri, Hrvatska

Vrijeme održavanja: 6. – 9. listopada 2021.

Informacije o znanstvenom programu: Prof. dr. sc. Ninoslav Mimica, dr. med.
Klinika za psihijatriju Vrapče
Bolnička cesta 32, HR-10090 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ninoslav.mimica@bolnica-vrapce.hr

Informacije o tehničkoj organizaciji: Goran Grbić
Vivid Original d.o.o.
Maksimirska cesta 6/2, HR-10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: goran.grbic@vivid-original.com

www.nuspojavepsihofarmaka2021.com

Iznos kotizacije: 1.300,00 kn

Liječ Vjesn 2021;143:248–256
https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-3

Izvorni rad | Original article

Utjecaj perioperativnih čimbenika na funkcionalni i estetski status podlaktice nakon odizanja slobodnoga radijalnog režnja

The influence of perioperative factors on functional and aesthetic outcome of the forearm following free flap harvest

Krešimir Gršić[1]✉, Borna Miličić[1], Ozren Vugrinec[1], Jerko Biloš[1], Maja Ferenčaković[2], Dinko Leović[1,3,4]

[1] Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Odsjek za animalne znanosti, Zavod za opće stočarstvo, Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet
[3] Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet u Osijeku
[4] Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo

Deskriptori
PODLAKTICA – kirurgija; TRANSPLANTACIJA KOŽE – komplikacije, metode, statistički podatci; SLOBODNI KOŽNI REŽANJ; PREŽIVLJENJE PRESADKA; DONORSKO MJESTO TRANSPLANTATA – kirurgija; TEHNIKE ZATVARANJA RANE; REKONSTRUKCIJSKI KIRURŠKI ZAHVATI – metode; TUMORI GLAVE I VRATA – kirurgija; CIJELJENJE RANE; OŽILJAK; PUŠENJE; INDEKS TJELESNE MASE; ESTETIKA; OPORAVAK FUNKCIJE; UPITNICI

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Podatno tkivo i duga peteljka čine slobodni podlaktični režanj idealnim rekonstruktivnim tkivom u kirurgiji glave i vrata. U radu je analiziran utjecaj perioperativnih čimbenika na produljeno cijeljenje donorske regije, s posljedičnim negativnim estetskim izgledom i funkcionalnim ispadom podlaktice. *Materijal i metode:* Na Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, KBC Zagreb, u razdoblju od 2018. do 2021. ukupno je od istoga kirurškog tima odignut 31 slobodni podlaktični režanj. Od ukupnog broja bolesnika 18 ih je bilo dostupno za dodatnu estetsku i funkcionalnu evaluaciju operirane podlaktice. Vizualno-analognom skalom (VAS) svaki je bolesnik ocijenio funkcionalno i estetsko stanje svoje operirane podlaktice. S POSAS upitnikom bolesnik je procijenio ožiljak u području odizanja podlaktičnog režnja te ožiljak lokacije s koje je odignut slobodni transplantat kože za rekonstrukciju donorske regije. Dodatno ispitivanje istih lokacija, ali od strane kirurga učinjeno je istim upitnikom (OSAS). Standardiziranim obrascem DASH učinjena je procjena invaliditeta ramena, ruke i šake. Brojčane vrijednosti iz upitnika normirane su u kategorije i statistički obrađene te uspoređene s demografskim i anamnestičkim podatcima za svakog bolesnika. *Rezultati:* Količina popušenih cigareta i tjelesna težina u korelaciji su s propadanjem kožnog transplantata prilikom rekonstrukcije donorske regije. Iako je u svega 33,3% bolesnika kožni graft zacijelio uredno, 72,2% bolesnika doživljavaju ožiljak donorskog mjesta kao dobar ili čak izvrstan. Ožiljak na proksimalnoj volarnoj strani nadlaktice, kao mjesto uzimanja slobodnog grafta djelomične debljine kože, bolesnici doživljavaju kao izrazito loš u svega 5,6% slučajeva. Nakon 15 mjeseci postoperativno niti jedan bolesnik ne doživljava svoju podlakticu kao estetski lošu. *Zaključak:* Propast kožnog grafta u donorskoj regiji povezan je s intenzitetom pušenja i višim indeksom tjelesne težine. Održana funkcionalnost ruke direktno ovisi o održanom osjetu podlaktice te indirektno o njezinom estetskom izgledu. Odgođeno cijeljenje i bolesniku negativan izgled podlaktice negativno utječu na njegovo svakodnevno korištenje operiranog ekstremiteta. Ta se korelacija gubi nakon šestoga postoperativnog mjeseca, kada većina podlaktica u estetskom smislu dobiva svoj konačan izgled.

Descriptors
FOREARM – surgery; SKIN TRANSPLANTATION – complications, methods, statistical and numerical data; FREE TISSUE FLAPS; GRAFT SURVIVAL; TRANSPLANT DONOR SITE – surgery; WOUND CLOSURE TECHNIQUES; RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES – methods; HEAD AND NECK NEOPLASMS – surgery; WOUND HEALING; CICATRIX; SMOKING; BODY MASS INDEX; ESTHETICS; RECOVERY OF FUNCTION; SURVEYS AND QUESTIONNAIRES

SUMMARY. *Introduction:* The radial forearm free flap (FAFF) is ideal for head and neck reconstructive surgery due to its pliable tissue and long pedicle. In this study we analysed the role of perioperative factors on prolonged forearm healing and patient-reported aesthetic and functional outcomes. *Materials and methods:* The study was conducted at the Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Department, Clinical Hospital Centre Zagreb, from 2018 to 2021. During this time, 31 FAFF were harvested, and 18 patients were available for analysis of aesthetic and functional outcome. Using the Visual Analogue Scale (VAS), each patient evaluated the aesthetic and functional state of their forearm. The Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) was used by patients and surgeons to evaluate scar quality from the harvested forearm flap, as well as from the harvested partial thickness skin graft used for reconstruction of the donor area. The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) questionnaire was used to evaluate functional disability of the forearm. Numerical variables obtained from the questionnaires were translated into categories and compared to patient demographic and anamnestic data. *Results:* Smoking and increased body weight were negatively associated with radial forearm donor site reconstruction. Although 33.3% of the skin grafts healed properly, 72.2% of the patients experienced their donor site scar as good or even excellent. The scar on the proximal volar forearm area, were the partial thickness skin graft had been harvested, was evaluated as very bad in only 5.6% of the patients. None of the patients experienced their forearm as aesthetically bad 15 months after surgery. *Conclusion:* Skin graft failure in the donor area is associated with smoking intensity, and a higher body mass index. The preserved functionality of the hand directly depends on the preserved forearm sensation, and indirectly on the aesthetic outcome. Postponed healing and negative forearm aesthetics negatively affect everyday use of the operated extremity. This correlation diminishes six weeks after surgery, when the majority of forearms obtain their final appearance.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Krešimir Gršić, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-2907-8640,
Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: kresimir.grsic@gmail.com

Primljeno 29. travnja 2021.,
prihvaćeno 17. svibnja 2021.

U onkološkoj kirurgiji glave i vrata, s obzirom na anatomsku i funkcionalnu složenost regije, primorani smo koristiti različite plastično-rekonstruktivne zahvate. Razvojem mikrokirurških tehnika i transfera slobodnog tkiva koje ima svoju vaskularizaciju i inervaciju postižu se izvrsni funkcionalno-estetski rezultati.

Jedan od najčešće upotrebljavanih mikrovaskularnih režnjeva jest podlaktični režanj (engl. *radial forearm free flap* – FAFF) (slika 1. A i B). Rekonstrukcija podlaktičnim mikrovaskularnim režnjem po prvi put je učinjena 1978. godine u Kini, a 1981. je predstavljena i opisana u svijetu u radu Yanga i sur., a potom 1982. u radu Songa i sur.[1,2] U Europi 1981. Mühlbauer i sur. prvi opisuju tehniku rekonstrukcije "kineskim režnjem".[3] Izrazito podatno tkivo i duga peteljka čine ga idealnim rekonstruktivnim sredstvom prilikom restauracije složenih defekata usne šupljine i farinksa.[4–7]

Njegove prednosti pred ostalim slobodnim režnjevima donekle su umanjene značajnim komorbiditetom donorske regije (slika 1. C). Uobičajene rane komplikacije podrazumijevaju djelomični (slika 1. D) ili potpuni gubitak kožnog grafta (slika 1. E); djelomične ili pune debljine kože, koja za posljedicu ima prolongirano cijeljenje s ekspozicijom fleksornih tetiva podlaktice (slika 1. F).[8,9] Brojni autori opisuju smanjenu pokretljivost zgloba šake, mišićnu slabost podlaktice kao i osjetni deficit predominantno u prva dva prsta ruke: palcu i kažiprstu.[8,10,11] Trajna bol i smanjena spretnost ruku uz kozmetički neprihvatljiv ožiljak na volarnoj strani podlaktice česti su razlog objektivnih i subjektivnih poteškoća bolesnika.[12,13] Opisane su razne tehnike zatvaranja donorske regije, međutim niti jedan postupak nije se pokazao superiornijim te nije prihvaćen kao standardna pro-



Slika 1. A Suprafascijalnom tehnikom odignuti kompozitni podlaktični režanj s lijeve podlaktice (u režanj inkorporiran mišić i tetiva *m. palmarisa longusa*, uz radijalnu arteriju i konkomitantne arterije vidljiva i cefalična vena)

Figure 1. A Composite forearm free flap harvested from the left forearm by suprafascial technique (muscle and tendon of the palmaris longus incorporated into the flap, the radial artery, concomitant arteries and the cephalic vein are visible)



Slika 1. C Uredan postoperativni izgled distalnog dijela podlaktice – mjesto uzimanja slobodnoga radijalnog režnja; uredan postoperativni izgled donorske lokacije kožnoga grafta djelomične debljine kože, djelomično vidljiv hipertrofični ožiljak (20 mjeseci postoperativno)

Figure 1.C Normal postoperative appearance of the distal forearm area – free radial flap harvesting location; normal postoperative appearance of the skin graft donor area, partially visible hypertrophic scar (20 months after surgery)



Slika 1. B Nakon postavljanja obodnog šava, donorsko mjesto prekriveno transplantatom djelomične debljine kože koji je odignut s volarne strane podlaktice

Figure 1. B After the purse string suture was placed, the donor site was covered with a partial thickness skin graft lifted from the volar side of the forearm



Slika 1. D Parcijalni gubitak grafta djelomične debljine kože na lokaciji odizanja slobodnoga radijalnog režnja (četiri tjedna postoperativno)

Figure 1.D Partial loss of the partial thickness skin graft at the radial free flap harvest area (four weeks after surgery)



Slika 1. E Potpuni gubitak grafta djelomične debljine kože na lokaciji odizanja slobodnoga radijalnog režnja, vidljiva eksponirana fleksorna tetiva; hiperemična donorska lokacija s koje je odignut kožni graft djelomične debljine kože (pet tjedana postoperativno)
Figure 1.E Complete loss of the partial thickness skin graft at the harvesting site, exposed flexor tendon; hyperemic donor location site where the partial thickness graft was harvested (five weeks after surgery)



Slika 1. F Hipertrofični ožiljak na lokaciji odizanja slobodnoga radijalnog režnja, djelomično hipertrofični ožiljak na lokaciji s koje je odignut kožni graft djelomične debljine kože (13 mjeseci postoperativno)
Figure 1.F Hypertrophic scar at the radial free flap harvesting site, partially hypertrophic scar at the partial thickness skin graft harvest site (13 months after surgery)

cedura koja bi u konačnici jamčila manje komplikacija.[14]

U ovom smo radu analizirali na koji način razni perioperativni čimbenici djeluju na estetske i funkcionalne postoperativne rezultate operirane podlaktice. Analizirana je sveza između estetskog izgleda i funkcionalnog ograničenja u svakodnevnoj upotrebi operirane ruke. Pokušali smo definirati rizične čimbenike koji utječu na uredno postoperativno cijenjenje ruke te ključne elemente koji neposredno utječu na održani estetski izgled kao i radnu funkcionalnost operirane podlaktice.

Ispitanici i metode

Između travnja 2018. i ožujka 2021. isti kirurški tim koji se sastojao od tri otorinolaringologa, od kojih je jedan istovremeno i maksilofacijalini kirurg, odigli su ukupno trideset i jedan slobodni podlaktični režanj kojim su rekonstruirani složeni defekti zaostali nakon onkološke resekcije predominatno lezija usne šupljine i orofarinksa.

Svi režnjevi su odignuti suprafascijalnom tehnikom zbog čuvanja fascije podlaktičnih tetiva. Režanj je pozicioniran iznad perforatora radijalne arterije, 3 cm distalno od zapešća šake, jedna trećina režnja lokalizirana je radijalno, a dvije trećine ulnarno. Površine odizanih režnjeva bile su između 22,5 i 40 cm^2. Nakon provedenoga Allenovog testa odabirana je nedominantna ruka odnosno eventualno ona smještena kontralateralno od tumora u području glave i vrata. Vaskularnu peteljku režnja činila je radijalna arterija te dvije konkomitane vene. Ako je bilo anatomski dostupno, režanj je odizan s dodatnom venskom cirkulacijom, cefaličnom venom. Kada god je bilo moguće nastojalo se sačuvati superficijalni ogranak kutanoga radijalnog živca kako bi osjet kože palca, kažiprsta i tenara bio održan.

Nastali defekt podlaktice nakon odizanja režnja smanjio bi se obodnim kožnim šavom (Novosyn 3.0; B. Braun, B. Braun Melsungen AG. Germany). Eventualne eksponirane tetive mišića pokrile bi okolnim mišićem se resorptivnim šavom 2.0 ili 3.0 (Novosyn®; B. Braun, B. Braun Melsungen AG. Germany). Preostali kožni defekt podlaktice prekriven je transplantatom djelomične debljine kože (0,3 mm) uzetim s volarnoga proksimalnog dijela podlaktice. Kožni graft učvršćen je za rubove kože resorptivnim šavom 3.0. (Monosyn®; B. Braun, B. Braun Melsungen AG. Germany) te je napravljena dodatna kompresija smotuljkom gaze koji je fiksiran za podlogu dodatnim kompresivnim neresorptivnim šavima debljine 1 ili 2 (Silkam®; B. Braun, B. Braun Melsungen AG. Germany). Radi smanjene manipulacije rukom kroz sljedećih pet dana na ruku se postavila lagana sadrena udlaga. Mjesto odizanja kožnoga grafta prekriveno je AQUACEL-om® Ag (Convatec, ConvaTec Group PLC, United Kingdom), koji je stajao na poziciji sve do završetka epitelizacije kroz sljedeća 2–3 tjedna. Niti jedan bolesnik nije ponovno operiran zbog djelomičnog ili potpunog gubitka kožnog grafta. U istraživanju smo svaki gubitak grafta do 50% njegove ukupne površine smatrali djelomičnim gubitkom. Opsežnije nekroze grafta smatrali smo potpunim gubitkom.

Metode

Istraživanje je provedeno sukladno s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Od ukupnog broja operiranih bolesnika osamnaest ih je bilo dostupno za dodatnu funkcionalnu i estetsku analizu operirane podlaktice. Demografski, kao i kirurški podatci o ope-

raciji i postoperativnom tijeku sakupljeni su retrogradno uvidom u elektronički zapis bolesnika.

Ispitivanje svih bolesnika proveo je isti specijalizant otorinolaringologije putem standardiziranih upitnika i obrazaca. Svaki bolesnik je na temelju vizualno-analogne skale (VAS-skale) ocijenio funkcionalno (VAS-funkcija) i estetsko stanje svoje operirane podlaktice (VAS-estetika). Potom su dobivene vrijednosti normirane u tri kategorije: izrazito loše (ocjene 1–3), dobro (4–7) te odlično (8–10). Svaki bolesnik je ispunio upitnik POSAS (verzija 2.0) kojim je ocijenio estetski izgled svog ožiljka, posebno u području odizanja podlaktičnog režnja (POSAS FAFF), te posebno mjesto odizanja slobodnog transplantata djelomične debljine kože (POSAS PTSG). Pomoću istog upitnika procjena obiju lokacija, mjesta odizanja podlaktičnog režnja (OSAS FAFF) te mjesta odizanja transplantata kože (OSAS PTSG) učinjena je od strane kirurga. Sve su dobivene vrijednosti numerički zbrojene te su rezultati podijeljeni u tri kategorije: izvrstan izgled ožiljka (numeričke vrijednosti 7–14), ožiljak je dobar (15–36) te izrazito loš ožiljak (više od 36 bodova). Uz pomoć standardiziranog upitnika DASH učinjena je procjena invaliditeta ramena, ruke i šake. Dobiveni numerički podatci normirani su u tri skupine: odlično stanje (vrijednosti 30 do 45), dobro (od 46 do 75) i loše (više od 76 bodova). U svakog je bolesnika provjeren deficit osjeta (OSJET) u prstima šake te je normiran kao uredan ili poremećen (osjet nedostaje). Ispunjavanjem EORTEC-ovog standardiziranog upitnika za kvalitetu života bolesnika s tumorima glave i vrata (H&N QoL 43) dobiveni su numerički podatci te su bolesnici podijeljeni u tri skupine: odlično stanje (od 43 do 72 bodova), dobro (od 73 do 139) i loše (više od 140 bodova).

Statistička analiza

Statistička analiza provedena je pomoću programa JMP® Pro 15.2.0. (SAS Institute Inc., Cary, NC, SAD). Odnosi između VAS-rezultata za estetske i funkcionalne rezultate, POSAS, OSAS, DASH, OSJET i QoF i ostalih varijabli, kao i status kožnoga grafta, ispitivani su pomoću Pearsonove i Spearmanove analize korelacije, ovisno o tome imaju li normalnu raspodjelu ili su na ordinalnoj skali. Primjenom jednostruke analize varijance s procedurom Tukey-Kramer HSD, linearne regresije i ordinalne logističke regresije provjerena je i značajnost čimbenika za koje se smatralo da utječu na estetske, funkcionalne i druge rezultate. Vrijednost $P<0,05$ smatrana je statistički značajnom. Interna konzistentnost ocjena POSAS i OSAS na kontinuiranoj skali provjerena je Cronbachovom alfa-statistikom.

Rezultati

U tablici 1. prikazane su vrijednosti deskriptivne statistike za obrađeni uzorak od 18 bolesnika. Prosječna dob iznosila je 59,2 (± 11,9) godina, a 11 (61,1%) bolesnika su muškarci. Indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*; BMI) u prosjeku je iznosio 26,0 (±3,3). Veći dio bolesnika (13; 72,2%) puši i to u prosjeku 35,9 (±18,5) godina jednu kutiju dnevno (standardizirano prema engl. *pack years* – PY). Alkohol redovito uživa 11 bolesnika. Prosječna veličina uzetoga podlaktičnog slobodnog režnja iznosila je 30,6 (± 5,2) cm^2. Nakon zahvata kod šest bolesnika (33,3%) kožni je graft bio uredan, kod 11 (61,1%) je djelomično propao, dok je kod jednog bolesnika graft u potpunosti propao. Bolesnici i procjenitelj su procjenu postoperativnih parametara (VAS i dr.) učinili u prosjeku 15,0 (± 11,6) mjeseci nakon zahvata.

U tablici 2 prikazana je deskriptivna statistika rezultata procjene parametara od strane bolesnika i ne-

Tablica 1. Deskriptivna statistika demografskih, predoperativnih, operativnih i postoperativnih čimbenika. Numeričke varijable opisane su putem prosjeka ($\bar{x}$) i standardne devijacije (SD), dok su kategoričke opisane brojem (n) i proporcijom u postotku (%).

Table 1. Descriptive statistics of demographic, preoperative, operative and postoperative factors. Numeric variables are described by average ($\bar{x}$) and standard deviation (SD), while categorical variables are described by number (n) and proportion in percentage (%).

Varijabla /Variable	Kategorija /Cathegory	Vrijednost /Value
Godine/Age, $\bar{x} \pm SD$		59,2 ± 11,9
Spol/Sex	Muški/Male, n (%)	11 (61,1)
	Ženski/Female, n (%)	7 (38,9)
BMI, $\bar{x} \pm SD$		26,0 ± 3,3
Pušenje/Smoking	Da/Yes, n (%)	13 (72,2)
	Ne/No, n (%)	5 (27,8)
Pušenje (jedne kutije kroz broj godina) /Smoking (pack/years), $\bar{x} \pm SD$		35,9 ± 18,5
Uživanje alkohola / Alcohol consumption	Da/Yes, n (%)	11 (61,1)
	Ne/No, n (%)	7 (38,9)
Veličina režnja/Flap dimensions (cm^2), $\bar{x} \pm SD$		30,6 ± 5,2
Kožni graft/Skin graft	0 – uredan/good, n (%)	6 (33,3)
	1 – djelomično propao /partially failed, n (%)	11 (61,1)
	2 – propao/failed, n (%)	1 (5,6)
Postoperativno vrijeme (mjeseci)/Time after sugery (months), $\bar{x} \pm SD$		15,0 ± 11,6

Tablica 2. Deskriptivna statistika VAS, POSAS, OSAS, DASH, osjet i QoF parametara procijenjenih od strane bolesnika (POSAS) i nezavisnog procjenitelja (OSAS). Rezultati su opisani prosjekom ($\bar{x}$) i standardnom devijacijom (SD), a potom i brojem (n) i proporcijom u postotku (%) ovisno o kategoriji. Parametar „osjet" opisan je samo brojem (n) i proporcijom u postotku (%).
Table 2. Descriptive statistics of VAS, POSAS, OSAS, DASH, sensation and QoF parameters estimated by patients (POSAS) and independent observer (OSAS). Results are described by average ($\bar{x}$) and standard deviation (SD), while the categorical variables are described by number (n) and proportion in percentage (%), depending on the cathegory. Parameter „sensation" is described only with number (n) and proportion in percentage (%).

Varijabla /Variable	Kategorija /Cathegory	Vrijednost /Value
VAS-estetski /aesthetics, $\bar{x} \pm SD$		7,6 ± 2,0
	3 – loše/bad (1 – 3)	0 (0.0)
	2 – dobro/good (4 – 7)	12 (66,7)
	1 – odlično/excellent (8 – 10)	6 (33,3)
VAS-funkcija /function, $\bar{x} \pm SD$		8,2 ± 2,2
	3 – loše/bad (1 – 3)	1 (5,6)
	2 – dobro/good (4 – 7)	5 (27,7)
	1 – odlično/excellent (8 – 10)	12 (66,7)
POSAS – lokacija /location FAFF, $\bar{x} \pm SD$		28,9 ± 11,2
	1 – izvrstan/excellent (7 – 14)	2 (11,1)
	2 – dobar/good (15 – 35)	11 (61,1)
	3 – loš/bad (36 –)	5 (27,7)
OSAS – lokacija /location FAFF, $\bar{x} \pm SD$		28,7 ± 10,6
	1 – izvrstan/excellent (7 – 14)	0 (0.0)
	2 – dobar/good (15 – 35)	13 (27,8)
	3 – loš/bad (36 –)	5 (72,2)
POSAS – lokacija /location PTSG, $\bar{x} \pm SD$		20,1 ± 9,03
	1 – izvrstan/excellent (7 – 14)	6 (33,3)
	2 – dobar/good (15 – 35)	11 (61,1)
	3 – loš/bad (36 –)	1 (5,6)
OSAS – lokacija /location PTSG, $\bar{x} \pm SD$		21,9 ± 11,4
	1 – izvrstan/excellent (7 – 14)	4 (22,2)
	2 – dobar/good (15 – 35)	13 (72,2)
	3 – loš/bad (36 –)	1 (5,6)
DASH, $\bar{x} \pm SD$		55,2 ± 18,4
	1 – odlično/excellent (30 – 45)	7 (38,9)
	2 – dobro/good (46 – 75)	9 (50,0)
	3 – loše/bad (76 –)	2 (11,1)
QoL, $\bar{x} \pm SD$		74,2 ± 11,8
	1 – odlično/excellent (43 – 72)	6 (33,3)
	2 – dobro/good (73 – 139)	12 (66,7)
	3 – loše/bad (140 – 172)	0 (0,0)
Osjet/Sensation, $\bar{x} \pm SD$	1 – poremećen/disrupted	11 (61,1)
	0 – uredan/normal	7 (38,9)

zavisnog promatrača (kada je primjenjivo). Podatci su prikazani prosjekom ($\bar{x}$) i standardnom devijacijom (SD) kod vrijednosti s originalne skale, te brojem (n) i proporcijom u postotku (%) kod vrijednosti pretvorenih na ordinalnu skalu. Za parametar VAS-estetski prosječna vrijednost koju su dali pacijenti iznosila je 7,6 ± 2,0. Na ordinalnoj skali najveći broj ispitanika, njih 12 (66,7%) dalo je ocjenu „dobro", njih šest ocjenu „odlično", a niti jedan bolesnik nije procijenio VAS-estetski ocjenom „loše". Kod VAS-funkcionalno prosječna originalna ocjena iznosila je 8,2 (± 2,2). Ocjenu „odlično" dalo je 12 ispitanika (66,7%), pet (27,7%) ocjenu „dobro", a samo jedan (5,6%) je ovaj parametar ocijenio ocjenom „loše". Koristeći skalu POSAS ispitane su lokacije FAFF i PTSG. Prosječna ocjena lokacije FAFF dobivena od strane bolesnika iznosila je 28,9 ± 11,2, dok je nepristrani procjenitelj dao ocjenu 28,7 ± 10,6. Kada su vrijednosti POSAS lokacije FAFF prevedeni na ordinalnu skalu, 11 bolesnika dalo je ocjenu dobar, troje je dalo ocjenu loš, a dvoje ocjenu izvrstan. Za isti parametar nepristrani je procjenitelj kod 13 bolesnika dao ocjenu dobar, a pet puta ocjenu loš. Prosječna ocjena lokacije PTSG koju su dali bolesnici iznosila je 20,1 (± 9,03), a nepristrani procjenitelj 21,9 (± 11,4). Interna konzistencija u Cronbachovoj alfa-statistici za ovaj parametar između bolesnika i nepristranog procjenitelja iznosila je 0,60, što se može smatrati pouzdanim. Na ordinalnoj skali 11 bolesnika ocijenilo je lokaciju PTSG ocjenom dobar, šest je dalo ocjenu izvrstan, a jedan ocjenu loš. Nepristrani procjenitelj kod istog je parametra dao ocjenu dobar kod 13 bolesnika, ocjenu izvrstan kod njih 4 i ocjenu loš kod jednog bolesnika. Cronbachova alfa-statistika za ovaj parametar (POSAS vs. OSAS) iznosila je 0,82, što je vrlo pouzdano. Parametar DASH u prosjeku je iznosio 55,2 (± 18,4). Devet bolesnika dalo je ocjenu dobro, sedam odlično, a dvoje ocjenu loše. Parametar QoL prosječno je iznosio 74,2 (± 11,8), pri čemu je 12 bolesnika dalo ocjenu dobro te šest ocjenu odlično. Kod 11 bolesnika (61,1%) utvrđen je poremećen osjet u distalnom dijelu podlaktice (prvi i drugi prst ruke te tenar).

Analiza povezanosti (korelacije) varijabli iz tablice 1 i tablice 2 izvršena je za sve parove (tablica 1 vs. tablica 2), te je dodatno provjerena povezanost ishoda kožnog grafta s ostalim čimbenicima iz tablice 1. Ispitane su i korelacije između procjena iz tablice 2. U tablici 3 prikazane su samo statistički značajne korelacije. Iz navedenog se primjećuje kako su pušenje, točnije broj popušenih kutija kroz godine i tjelesna težina u korelaciji s propadanjem ili opstojanjem kožnoga grafta. Količina cigareta je također negativno korelirala s osjetom. Vrijeme poslije zahvata pozitivno je koreliralo s VAS-estetski, a negativno s lokacijom PTSG POSAS. VAS-funkcionalno je u pozitivnoj korelaciji s VAS-estetski, a u negativnoj s DASH i osjetom. Očekivano, pozitivno su korelirali i lokacija PTSG PSAS i OSAS.

Putem jednostruke analize varijance s procedurom Tukey-Kramer HSD potvrđeno je kako na VAS-estetski značajno utječe vrijeme poslije zahvata. Rezultat VAS-upitnika ima značajno više vrijednosti nakon 6 mjeseci oporavka (8,33 vs 6,17, P = 0,03). Na kraju su putem multiple linearne regresije i putem ordinalne

Tablica 3. Vrijednosti koeficijenta Pearsonove i Spearmanove korelacije. Prikazane su samo statistički značajne povezanosti dviju varijabli. [1]PY (engl. *pack/years* – godine pušenja jedne kutije cigareta)
Table 3. Value of Pearson and Spearman correlation coefficient. Only statistically significant correlations are displayed. [1] Pack/Years

Varijabla / Variable 1	Varijabla / Variable 2	Koeficijent korelacije / Correlation coefficient	P vrijednost / P Value
OSJET / SENSATION	puši / smoking (PY[1])	–0,5507	**0,0179**
VAS estetski / aesthetics	mj. nakon operacije / month after surgery	0,5132	**0,0294**
Lokacija / Location PTSG – POSAS	mj. nakon operacije / month after surgery	–0,6646	**0,0026**
Lokacija / Location PTSG – OSAS	mj. nakon operacije / month after surgery	–0,4869	**0,0404**
VAS funkcija / functionality	VAS estetski / aesthetics	0,5437	**0,0197**
VAS funkcija / functionality	DASH	–0,7070	**0,0010**
VAS funkcija / functionality	OSJET / SENSATION	–0,6070	**0,0076**
Lokacija / Location PTSG – POSAS	lokacija / location PTSG – OSAS	0,6944	**0,0014**
Kožni graft / Skin graft	BMI	0,5322	**0,0230**
Kožni graft / Skin graft	puši / smoking (PY[1])	0,5677	**0,0140**

logističke regresije identificirane varijable koje su značajno utjecale na cjelokupno mišljenje bolesnika (VAS, POSAS, DASH, OSJET, QoL) i na propadanje kožnoga grafta. Tako je utvrđeno da je na VAS-estetski statistički značajno (P = 0,03) utjecao BMI u trenutku operacije, a na lokaciju FAFF OSAS značajno utječe propadanje kožnoga grafta (P=0,04). Na propadanje kožnoga grafta statistički značajno utječu BMI u trenutku operacije (P= 0,03) i pušenje (standardizirano prema pušenju jedne kutije kroz broj godina) (P= 0,01). Ostale veze nisu statistički značajne.

Rasprava

Zadnjih 15 godina perforatorski režnjevi, a posebice modifikacije lateralnoga natkoljeničnog režnja (engl. ALT – *anterolateral thigh flap*) postali su glavno rekonstruktivno sredstvo složenih defekata glave i vrata.[15,16] Rad u dva tima, mogućnost primarnog zatvaranja donorskog mjesta i minimalni lokalni morbiditet čine ALT idealnom rekonstruktivnom opcijom.[17–20] Međutim, u osoba višeg BMI, kada je za postizanje maksimalnoga funkcionalnog i estetskog ishoda potrebno iznimno tanko i podatno tkivo, on nije naš prvi izbor.[21,22] Duljine vaskularne peteljke i izrazita plastičnost čine podlaktični režanj poželjnim za rekonstrukciju primarno sluzničnih struktura usne šupljine i farinksa, dna usne šupljine, lateralnog ruba jezika te lateralnog zida ždrijela.[4–7]

LokoregionaIne komplikacije donorskog mjesta razlog su njegove smanjene popularnosti. Iako je opisan čitav niz rekonstruktivnih tehnika za zatvaranje donorske podlaktične regije, niti jedna metoda nije univerzalno prihvaćena kao najbolja te izbor rekonstruktivnog postupka ponajviše ovisi o preferenciji samog operatera.[14]

Brzina cijeljenja i konačni estetski izgled čine primjenu regionalnih kožnih režnjeva u rekonstrukciji donorske podlaktične regije poželjnim plastično-rekonstruktivnim postupkom.[23,24] Međutim, usprkos brojnim opisanim tehnikama ta vrsta rekonstrukcije rijetko se primjenjuje jer je podesna samo za defekte ograničene veličine.[14]

U većini je slučajeva zaostali defekt donorske regije prevelik za rekonstrukciju regionalnim kožnim režnjevima te ga je potrebno prekriti transplantatom kože, djelomične ili pune debljine. Za to je potrebna aktivacija dodatne sekundarne rekonstrukcijske donorske regije, što postoperativno može značajno narušavati kvalitetu života pojedinaca.

Većina komplikacija primarne donorske regije proizlazi iz parcijalnog ili potpunoga gubitka kožnoga grafta s posljedičnim produženim cijeljenjem i ekspozicijom ekstenzornih tetiva podlaktice.[8,9] Suprafascijalno odizanje podlaktičnog režnja s posljedičnim čuvanjem vaskularizirane fascije iznad tetiva i mišića dovodi do bržeg cijeljenja primarne donorske regije i manje postoperativnih komplikacija u usporedbi s klasičnom subfascijalnom resekcijom.[25,26] Dodatnom upotrebom obodnog šava moguće je primarni defekt smanjiti između 25% i 65%, što direktno utječe na veličinu potrebnog kožnoga grafta.[27] Transplantat kože pune debljine pokazao se izvrsnim u estetskom smislu, međutim brzina cijeljenja i postoperativne lokalne komplikacije, ekspozicija tetiva, bol i vrijeme cijeljenja usporedivi su s kožnim graftom djelomične debljine.[14,28,29]

U našem istraživanju kod svih je bolesnika donorski defekt na distalnom dijelu podlaktice rekonstruiran graftom djelomične debljine kože uzete s proksimalnog kraja volarnog dijela podlaktice. Kroz čitav niz

standardiziranih testova pokušali smo objektivno istražiti estetske i funkcionalne posljedice takve vrste rekonstrukcije.

U svega 33,3% bolesnika kožni graft je zacijelio uredno bez ikakvih komplikacija. U većine bolesnika (61,1%) došlo je bar do djelomičnog gubitka grafta s posljedičnim sekundarnim i produženim cijeljenjem. Takva učestalost komplikacija u našem radu značajno je češća nego što se navodi u literaturi, gdje se parcijalni gubitak grafta opisuje u 18,9–40% bolesnika.[8,30,31] Ovakav rezultat može biti posljedica našega malog uzorka, budući da je studijom obuhvaćeno svega osamnaest operiranih bolesnika. Analizom deskriptivnih podataka o uživanju alkohola, a posebice pušenju, proizlazi da analizirana skupina bolesnika svojim rizičnim ponašanjem nadmašuje ponašanje uobičajenog bolesnika s tumorima glave i vrata. Prema anamnestičkim podatcima niti jedan od bolesnika koji su redoviti pušači nije prekinuo s pušenjem minimalno jedan mjesec prije operativnog zahvata.

U istraživanju pronalazimo statistički pozitivnu svezu između intenziteta pušenja, odnosno količine popušenih cigareta (standardizirano prema godinama pušenja jedne kutije cigareta) i vjerojatnosti djelomičnog ili potpunog propadanja kožnoga grafta djelomične debljine. Pérez-Guisado i sur. u svom radu postavljaju isti zaključak, koji je suprotan istraživanju Hwanga i sur. provedenog na uzorku od 592 bolesnika.[31,32] U našem je radu preživljenje kožnoga grafta statistički negativno povezano s višim BMI. Povezanost višeg BMI s brojem komplikacija u odizanju slobodnih režnjeva, kao i veću stopu propasti kožnoga grafta djelomične debljine kože, pronalazimo također u radovima više autora.[33,34] Međutim, suprotno od općeprihvaćenih spoznaja, Wehrens i sur. u svom radu na uzorku od trideset bolesnika ne nalaze kako viši BMI kao i pušenje cigareta negativno utječu na usporenu epitelizaciju sekundarnoga donorskog mjesta transplatata djelomične debljine kože.[35] Kod naših ispitanika BMI ima važnu ulogu u percepciji ožiljka, tako da bolesnici s višim BMI češće svoj ožiljak doživljavaju kao loš (VAS-estetski).

S obzirom na natprosječan postotak djelomičnih i potpunih nekroza kožnoga grafta (66,7%) u istraživanju su očekivani lošiji estetski rezultati donorske regije slobodnog režnja (POSAS i OSAS FAFF). Statistički, izgled mjesta odizanja podlaktičnog režnja (FAFF OSAS) u direktnoj je svezi s propadanjem kožnoga grafta kojim je pokriven. Međutim, od ukupnog broja bolesnika njih 72,2% doživljava svoj ožiljak primarnoga donorskog mjesta kao dobar ili čak izvrstan (POSAS FAFF). Radi se o rezultatima koji u potpunosti koreliraju s opažanjem kirurga (OSAS FAFF), što je naposlijetku potvrđeno internom statističkom obradom.

Ožiljak na proksimalnoj volarnoj strani nadlaktice (POSAS PTSG) kao mjesto uzimanja slobodnog grafta djelomične debljine kože bolesnici doživljavaju kao izrazito loš u svega 5,6% slučajeva (samo jedan bolesnik). Identično opažanje (OSAS PTSG) nalazimo od strane kirurga ispitivača. Zaključujemo da donorska lokacija slobodnog transplantata kože na volarnoj strani podlaktice cijeli izrazito dobro bez obzira na površinu uzetoga grafta, estetski prihvatljivim ožiljkom koji dodatno ne narušava kvalitetu života bolesnika.

U našoj skupini bolesnika istraživanje je provedeno između prvog i tridesetpetog mjeseca postoperativno. Statistički je potvrđeno da ožiljak na proksimalnoj strani volarnog dijela nadlaktice (OSAS/POSAS PTSF) izgleda estetski sve bolje kako vrijeme od operacije odmiče. Ista povezanost s vremenskim obrascem nije zaključena promatranjem i analiziranjem ožiljka u distalnom dijelu podlaktice (POSAS/OSAS FAFF).

Vrijeme je također statistički značajno, kada bolesnik na temelju VAS-skale ukupno estetski procjenjuje čitavu svoju podlakticu. Odmakom vremena čitava ruka bolesniku izgleda estetski bolje i prihvatljivije. Od ukupnog broja bolesnika njih 66,6% svoju podlakticu, prema VAS-skali, estetski doživljavaju kao dobru, odnosno njih 33,3% kao odličnu. U prosjeku, nakon 15 mjeseci postoperativno, prema VAS-skali, niti jedan bolesnik ne doživljava svoju podlakticu kao estetski lošu. Isto je potvrđeno jednostrukom analizom varijance koja potvrđuje kako se estetski izgled ožiljka (VAS-estetski) poboljšava nakon prvih šest postoperativnih mjeseci te dostiže svoj konačni izgled.

U istraživanju je dokazana pozitivna povratna sveza između estetskog izgleda podlaktice (VAS-estetski) i njezine funkcionalne sposobnosti (VAS-funkcionalno). Samo jedan bolesnik (5,4%) svoju podlakticu doživljava kao funkcionalno lošu (VAS-funkcionalno). Objektivan i međunarodno prihvaćen test za procjenu funkcije, ruke i šake (DASH) statistički korelira sa subjektivnim doživljajem funkcionalnosti ruke (VAS-funkcionalno). Iz svega proizlazi da je za funkciju ruke izrazito važan njezin estetski izgled. Pretpostavlja se da odgođeno cijeljenje i bolesniku negativan izgled podlaktice negativno utječu na njegovo svakodnevno korištenje operiranog ekstremiteta. Smatra se da bolesnik štedi ruku, što negativno djeluje na brzinu fizikalnog oporavka i samorehabilitaciju operirane ruke.

Superficijalni ogranak kutanog radijalnoga senzornog živca koji prolazi iznad radijalnog ruba brahioradijalnog mišića često prilikom odizanja podlaktičnog režnja nije moguće sačuvati. Njegovo žrtvovanje ima za posljedicu ispad osjeta u prva dva prsta šake te hipoesteziju tenara. U analiziranoj skupini bolesnika ukupno 11 bolesnika (61,1%) imalo je poremećen osjet. U istraživanju se nalazi statistički pozitivna sveza između održanog osjeta prstiju i šake i VAS-skora

funkcije bolesnikove ruke (VAS-funkcija). Proizlazi da je za urednu funkciju ruke i šake (VAS-funkcija) i održani osjet izrazito važan održani kontinuitet superficijalnog kutanoga radijalnog živca. Funkciju ruke jako je teško kontrolirati ako nedostaje osjet u funkcionalno najvažnijem dijelu šake, prva dva prsta. Zaključno, funkcija ruke (VAS-funkcija) ovisi direktno o održanom osjetu podlaktice te indirektno o njezinom estetskom izgledu (VAS-estetski).

U istraživanju također dobivamo pozitivnu spregu između pušenja i poremećenog dijela osjeta distalnog dijela ruke. S obzirom na to da je gubitak osjeta vjerojatnije posljedica kirurške resekcije superficijalnog ogranka kutanog radijalnoga senzornog živca, dobivena korelacija je diskutabilna. Epidemiološki gledano, većina bolesnika s tumorima glave i vrata nisu samo pušači, već i ekcesivni ovisnici o alkoholnom piću. Alkohol bi direktno mogao utjecati na neuropatske degenerativne posljedice distalnog dijela podlaktice te eventualno na poremećen osjet distalnog dijela podlaktice. Međutim, za bilo kakav precizniji zaključak potrebno je proširiti istraživanje, odnosno provjeriti osjet kontralateralne neoperirane ruke.

Analiza podataka učinjena je na skupini bolesnika kod kojih su dvije trećine njih, na temelju QoL upitnika, svoje stanje ocijenili kao dobro. Jedna trećina bolesnika ocjenjuje ga kao odlično, dok niti jedan bolesnik ne smatra svoju kvalitetu života lošom. To dodatno daje vjerodostojnost svim dobivenim podatcima.

Zaključak

Lokoregionalne komplikacije koje nastaju po odizanju podlaktičnoga radijalnog režnja i dehiscijencije rana s posljedičnim prolongiranim cijeljenjem čine ga u usporedbi s perforatorskim režnjevima manje poželjnom rekonstruktivnom opcijom. Međutim, u osoba kod kojih je učinjena resekcija tumora dna usne šupljine, lateralnog ruba jezika te farinksa, a višeg su indeksa tjelesne težine, podatnost i duga vaskularna peteljka njegove su poželjne plastično-rekonstruktivne karakteristike.

Nakon odizanja slobodnoga podlaktičnog režnja razni čimbenici mogu utjecati na produljeno cijeljenje donorske regije, a s posljedičnim negativnim estetskim izgledom i funkcionalnim ispadom podlaktice. Propast kožnoga grafta djelomične debljine u donorskoj regiji povezana je s intenzitetom pušenja i višim indeksom tjelesne težine bolesnika. Odgođeno cijeljenje i bolesniku negativan izgled podlaktice negativno utječu na njegovo svakodnevno korištenje operiranog ekstremiteta. Bez obzira na komplikacije prilikom cijeljenja većina bolesnika unutar godine dana doživljava svoju podlakticu kao estetski prihvatljivu. Percepcija o lošem izgledu podlaktice predominantno je izražena u osoba višeg indeksa tjelesne težine. Donorska lokacija slobodnog transplantata kože na volarnoj strani podlaktice cijeli u pravilu izrazito dobro, bez obzira na površinu uzetoga grafta, bez stvaranja za bolesnika estetski neprihvatljivog ožiljka. Najvažnije, održana funkcionalnost ruke direktno ovisi o održanom osjetu podlaktice, odnosno održanom kontinuitetu superficijalnog ogranka radijalnoga senzornog živca.

LITERATURA

1. *Yang GF, Chen PJ, Gao YZ, Liu XY, Li J, Jiang SX i sur.* Forearm free skin flap transplantation: a report of 56 cases. Br J Plast Surg. 1997;50(3):162–5.
2. *Song R, Gao Y, Song Y, Yu Y, Song Y.* The forearm flap. Clin Plast Surg. 1982;9(1):21–6.
3. *Mühlbauer W, Herndl E, Stock W.* The forearm flap. Plast Reconstr Surg. 1982;70(3):336–44.
4. *Médard de Chardon V, Balaguer T, Chignon-Sicard B, Riah Y, Ihrai T, Dannan E i sur.* The radial forearm free flap: a review of microsurgical options. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009; 62(1):5–10.
5. *Avery CME.* Review of the radial free flap: is it still evolving, or is it facing extinction? Part one: soft-tissue radial flap. Br J Oral Maxillofac Surg. 2010;48(4):245–52.
6. *Avery CME.* Review of the radial free flap: still evolving or facing extinction? Part two: osteocutaneous radial free flap. Br J Oral Maxillofac Surg. 2010;48(4):253–60.
7. *Santamaria E, Granados M, Barrera-Franco JL.* Radial forearm free tissue transfer for head and neck reconstruction: versatility and reliability of a single donor site. Microsurgery. 2000;20(4):195–201.
8. *Richardson D, Fisher SE, Vaughan ED, Brown JS.* Radial forearm flap donor-site complications and morbidity: a prospective study. Plast Reconstr Surg. 1997;99(1):109–15.
9. *Swanson E, Boyd JB, Manktelow RT.* The radial forearm flap: reconstructive applications and donor-site defects in 35 consecutive patients. Plast Reconstr Surg. 1990;85(2):258–66.
10. *Timmons MJ, Missotten FE, Poole MD, Davies DM.* Complications of radial forearm flap donor sites. Br J Plast Surg. 1986; 39(2):176–8.
11. *Bootz F, Biesinger E.* Reduction of complication rate at radial forearm flap donor sites. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1991;53(3):160–4.
12. *Brown MT, Couch ME, Huchton DM.* Assessment of donor-site functional morbidity from radial forearm fasciocutaneous free flap harvest. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125(12):1371–4.
13. *Kerawala CJ, Martin IC.* Sensory deficit in the donor hand after harvest of radial forearm free flaps. Br J Oral Maxillofac Surg. 2006;44(2):100–2.
14. *Pabst AM, Werkmeister R, Steegmann J, Hölzle F, Bartella A.* Is there an ideal way to close the donor site of radial forearm free flaps? Br J Oral Maxillofac Surg. 2018;56(6):444–52.
15. *Ali RS, Bluebond-Langner R, Rodriguez ED, Cheng M-H.* The versatility of the anterolateral thigh flap. Plast Reconstr Surg. 2009;124:395–407.
16. *Lin DT, Coppit GL, Burkey BB.* Use of the anterolateral thigh flap for reconstruction of the head and neck. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;12(4):300–4.
17. *Shieh SJ, Chiu HY, Yu JC, Pan SC, Tsai ST, Shen CL.* Free anterolateral thigh flap for reconstruction of head and neck

defects following cancer ablation. Plast Reconstr Surg. 2000; 105(7):2349–57.

18. *Liu WW, Li H, Guo ZM, Zhang Q, Yang AK, Liu XK i sur.* Reconstruction of soft-tissue defects of the head and neck: radial forearm flap or anterolateral thigh flap? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011;268(12):1809–12.
19. *Chen H, Zhou N, Huang X, Song S.* Comparison of morbidity after reconstruction of tongue defects with an anterolateral thigh cutaneous flap compared with a radial forearm free-flap: a meta-analysis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2016;54(10): 1095–101.
20. *de Vicente JC, de Villalaín L, Torre A, Peña I.* Microvascular free tissue transfer for tongue reconstruction after hemiglossectomy: a functional assessment of radial forearm versus anterolateral thigh flap. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(11): 2270–5.
21. *Hakim SG, Jacobsen H-C, Trenkle T, Sieg P, Wieker H.* Impact of body mass index, gender, and smoking on thickness of free soft tissue flaps used for orofacial reconstruction. J Craniomaxillofac Surg. 2015;43(8):1325–9.
22. *Calli C, Teknos TN, Agrawal A, Schuller DE, Ozer E, Songu M.* Does body mass index matter while selecting the flap type for pharyngeal reconstructions? J Craniofac Surg. 2014;25(3): 780–2.
23. *Mashrah MA, Lingjian Y, Handley TP, Pan C, Weiliang C.* Novel technique for the direct closure of the radial forearm flap donor site defect with a local bilobed flap. Head Neck. 2019;41(9):3282–9.
24. *Lane JC, Swan MC, Cassell OCS.* Closure of the radial forearm donor site using a local hatchet flap: analysis of 45 consecutive cases. Ann Plast Surg. 2013;70(3):308–12.
25. *Lutz BS, Wei FC, Chang SC, Yang KH, Chen IH.* Donor site morbidity after suprafascial elevation of the radial forearm flap: a prospective study in 95 consecutive cases. Plast Reconstr Surg. 1999;103(1):132–7.
26. *Avery CM, Pereira J, Brown AE.* Suprafascial dissection of the radial forearm flap and donor site morbidity. Int J Oral Maxillofac Surg. 2001;30(1):37–41.
27. *Winslow CP, Hansen J, Mackenzie D, Cohen JI, Wax MK.* Pursestring closure of radial forearm fasciocutaneous donor sites. Laryngoscope. 2000;110(11):1815–8.
28. *Davis WJ, Wu C, Sieber D, Vandevender DK.* A comparison of full and split thickness skin grafts in radial forearm donor sites. J Hand Microsurg. 2011;3(1):18–24.
29. *Kim TB, Moe KS, Eisele DW, Orloff LA, Wang SJ.* Full-thickness skin graft from the groin for coverage of the radial forearm free flap donor site. Am J Otolaryngol. 2007;28(5):325–9.
30. *Krane NA, Mowery A, Azzi J, Petrisor D, Wax MK.* Reconstructing Forearm Free Flap Donor Sites Using Full-Thickness Skin Grafts Harvested from the Ipsilateral Arm. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;162(3):277–82.
31. *Hwang MS, Britt CJ, Vila PM, Dang RP, Fleming SI, Patel AM i sur.* Factors associated with skin graft take in fibula and radial forearm free flap donor sites. Am J Otolaryngol. 2020; 41(4):102536.
32. *Pérez-Guisado J, Fidalgo-Rodríguez FT, Gaston KL, Rioja LF, Thomas SJ.* Skin graft, smoking and diabetes mellitus type 2. Medicina. 2012;72(6):467–70.
33. *Iamaguchi RB, de Moraes MA, Silva GB, Cho AB, Iwase FDC, Wei TH i sur.* Is obesity a risk factor for free vascularized fibular flap complications? Acta Ortop Bras. 2019;27(4):192–6.
34. *Reddy S, El-Haddawi F, Fancourt M, Farrant G, Gilkison W, Henderson N i sur.* The incidence and risk factors for lower limb skin graft failure. Dermatol Res Pract. 2014;2014:582080.
35. *Wehrens KME, Arnoldussen CWKP, Booi DI, van der Hulst RRWJ.* Clinical Evaluation of Wound Healing in Split-Skin Graft Donor Sites Using Microscopic Quantification of Reepithelialization. Adv Skin Wound Care. 2016;29(6): 254–60.

Liječ Vjesn 2021;143:257–261
https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-4

Izvorni rad | Original article

Akustička i perceptivna analiza glasa u bolesnika s puberfonijom prije i nakon glasovne terapije

Acoustic and perceptual analysis of voice quality in patients with puberphonia before and after vocal therapy

Ivana Šimić[1], Ana Bonetti[2], Juraj Slipac[1]✉

[1] Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
GLASOVNI POREMEĆAJI – liječenje, patofiziologija; KVALITETA GLASA; GLASOVNA TERAPIJA; FONACIJA; GOVORNA AKUSTIKA; GOVORNA PERCEPCIJA; ISPITIVANJE PROIZVODNJE GOVORA – metode; ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. *Uvod:* Puberfonija je funkcionalni glasovni poremećaj karakteriziran nemogućnošću promjene glasa iz frekvencijski višeg, predadolescentnog, u frekvencijski niži glas adolescencije i odrasle dobi. Cilj ovog istraživanja bio je napraviti usporedbu parametara akustičke i perceptivne analize karakteristika glasa kod bolesnika s puberfonijom prije i nakon provedene glasovne terapije te evaluirati ishode terapije. *Metode:* U istraživanje je uključeno 19 bolesnika s dijagnosticiranom puberfonijom. Svim su ispitanicima karakteristike glasa procijenjene objektivnom i subjektivnom procjenom glasa u dva navrata – prije i nakon provođenja glasovne terapije. Objektivna procjena karakteristika glasa obuhvatila je parametre akustičke analize glasa zadržane fonacije samoglasnika /*a*/ i obrađena je pomoću programa PRAAT, kojim su izračunati F0, *jitter, shimmer* te omjer harmoničnog i šumnog dijela spektra (HNR). Perceptivna procjena karakteristika glasa napravljena je pomoću skale GRBAS. Za bolesnikovu samoprocjenu kvalitete glasa korištena je hrvatska verzija upitnika *Indeks vokalnih teškoća* (VHI). Uspoređivane su vrijednosti navedenih parametara prije i nakon završetka logopedskoga terapijskog postupka. *Rezultati:* Frekvencija fonacije statistički se značajno smanjila ($p < 0,0001$) po provođenju terapije sa 209,16 (± 8,80) Hz na 132,32(± 7,48) Hz. Usporedba ostalih parametara akustičke analize glasa (*jitter, shimmer* te omjer harmoničnog i šumnog dijela spektra) prije i nakon terapije također pokazuju statistički značajno smanjenje. Rezultati skale GRBAS i upitnika VHI po terapiji pokazuju statistički značajno smanjenje. *Zaključak:* Akustička i perceptivna analiza glasa adekvatne su metode za potpunu analizu karakteristika glasa bolesnika s puberfonijom te za procjenu učinka logopedske terapije na promjene karakteristika glasa. Glasovna terapija je iznimno učinkovita u liječenju puberfonije i smatra se metodom izbora liječenja.

Descriptors
VOICE DISORDERS – physiopathology, therapy; VOICE QUALITY; VOICE TRAINING; PHONATION; SPEECH ACOUSTICS; SPEECH PERCEPTION; SPEECH PRODUCTION MEASUREMENT – methods; TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. *Background:* Puberphonia is a functional voice disorder characterised by inability to change voice frequency from higher, pre-adolescent voice, to lower frequency of adolescent and adult voice. *Aim:* The aim of this study was to evaluate the outcomes of speech pathologist voice therapy in patients with puberphonia. *Methods:* This study included 19 patients suffering from puberphonia. Voice characteristics of all patients were assessed by objective and subjective methods before and after voice therapy. Objective assessment of voice included acoustic analysis of phonation of the vowel /*a*/ and was done using the PRAAT program, which calculated the following parameters: fundamental frequency (F0), jitter, shimmer, and harmonics to noise ratio. The perceptual assessment of voice quality was evaluated using GRBAS scale. Validated Croatian version of the Voice Handicap Index-10 (VHI) was used for subjective self-assessment of the severity of vocal symptoms. *Results:* Patients phonation frequency statistically significantly decreased after the therapy from 209.16 (± 8. 80) Hz to 132.32 (±7.48) Hz, ($p < 0.0001$). There were statistically significant differences between pre- and post-treatment values of other parameters of acoustic analysis (jitter, shimmer, harmonic to noise ratio). Results of GRBAS scale and VHI questionnaire also showed statistically significant reduction after the treatment. *Conclusion:* Acoustic analysis and perceptual assessment of voice are adequate methods for analysis of voice characteristics of patients suffering from puberphonia and for evaluation of the effects of voice therapy. Voice therapy is highly effective in the treatment of puberphonia and is considered a method of choice.

Pubertet, period u kojem dolazi do mutacije, razdoblje je rasta i razvoja pojedinca praćeno dramatičnim, hormonalno uvjetovanim fizičkim i emocionalnim promjenama cijelog organizma, uključujući i grkljan. Promjene grkljana tijekom ovoga životnog perioda obuhvaćaju promjenu položaja grkljana na vratu uslijed spuštanja (izraženije u dječaka), smanji-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Juraj Slipac, dr. med.,
Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, Zagreb, e-pošta: jslipac@gmail.com

Primljeno 1. ožujka 2021., prihvaćeno 8. lipnja 2021.

vanje kuta štitne hrskavice na 90° kod muškaraca i 120° kod žena, povećanje duljine glasnica, difuzno zadebljanje sluznice grkljana, uvećanje epiglotisa te sazrijevanje i raslojavanje lamine proprije sluznice glasnica s jednog sloja u djece na tri sloja u odraslih ljudi. Navedene promjene rezultiraju produbljivanjem glasa, tj. smanjenjem frekvencije fonacije sa 220–250 Hz u djece na 100–180 Hz u muškaraca i 180–220 Hz u žena te povećanjem vokalne snage.[1]

Puberfonija je definirana kao funkcijski poremećaj karakteriziran nemogućnošću promjene iz višeg glasa predadolescencije u niži glas adolescencije i odrasle dobi, tj. zadržavanje dječjih karakteristika visokoga glasa u postpubertetskoj dobi. Ovaj je poremećaj poznat i kao mutacijski falset, adolescentna muška prijelazna disfonija, prolongirana mutacija, nepotpuna mutacija i trajni falset.[1,2]

U puberfoniji mehanizam neprimjerene frekvencije fonacije korelira s početkom nekontroliranih promjena glasovnih izvedbi te kolebanjem između karakteristika djeteta i karakteristika mlade odrasle osobe. Puberfonija bez intervencije i provođenja terapije postaje kroničnim poremećajem s posljedičnim emocionalnim i psihičkim tegobama izazvanim poremećenom komunikacijom i reakcijom sredine.[2]

Puberfonija se u pravilu javlja kod dječaka, no izuzetno rijetko može se javiti i kod djevojčica. Tada se naziva maloljetničkim rezonancijskim poremećajem ili „glasom djevojčice". Iako u literaturi postoje radovi koji puberfoniju pripisuju organskim razlozima, nepodijeljeno je mišljenje da se radi o funkcionalnom poremećaju izazvanom psihološkim uzrocima, uključujući neprihvaćanje novog glasa, nezrelost i neugodnost zbog novopostignutog tona i drugih karakteristika glasa. Anatomski odnosi unutar grkljana kao i izgled glasnica kod bolesnika su uredni.[2]

Budući da se puberfonija javlja uglavnom kod dječaka, hormonalne promjene također se smatraju jednim od etioloških čimbenika. Tako je utvrđeno da su razine pojedinih enzima i hormona poput GPER-1, 17-HSD i cAMP više u bolesnika s puberfonijom nego u kontrolnoj skupini, što sugerira da bi mogle biti važne u dijagnozi i liječenju ovog poremećaja.[3]

Akustička analiza glasa je objektivna metoda procjene kvalitete glasa. Obuhvaća mjerenje vrijednosti akustičkih parametara u glasovnim zapisima (govor ili fonacija) pomoću akustičkih programa za analizu glasa (PRAAT, Multi-Dimensional Voice Program – MDVP). Najčešće mjereni akustički parametri jesu fundamentalna frekvencija (F0), *jitter*, *shimmer* te omjer harmoničnog i šumnog dijela spektra (HNR). Fundamentalna frekvencija (F0) odnosi se na broj vibracija koje glasnice učine u periodu od 1s tijekom opuštene fonacije i doživljava se kao visina glasa. *Jitter* se definira kao kolebanje frekvencije F0 i izražava se u postotcima (%), a odnosi se na mikronepravilnosti u brzini vibracija glasnica. *Shimmer* se odnosi na brzo kolebanje amplituda, tj. na intenzitetsku nepravilnost glasa. Najčešće se izražava u decibelima (dB) ili postotcima (%).[4] Perceptivne karakteristike glasa analiziraju se skalom GRBAS, standardizanom skalom za profesionalnu subjektivnu procjenu kvalitete glasa bolesnika. Sadrži pet kvalitativnih parametara glasa: *Grade of abnormality* (G), *Roughness* (R), *Breathiness* (B), *Astenia* (A) i *Strain* (S), a svaki se od parametara stupnjuje skalom od četiri stupnja (0 – *normal voice,* 1 – *mild deviation,* 2 – *moderate deviation* i 3 – *severe deviation*). Ispitivač procjenom navedenih parametara stvara glasovni profil ispitanika.[4] Samoprocjena kvalitete glasa vrši se ispunjavanjem upitnika *Voice Handicap Index* (VHI). Zbroj VHI 0–30 označava minimalni do blagi poremećaj, 31–60 umjereni poremećaj, dok vrijednost VHI 61–120 označava teško glasovno oštećenje.[4]

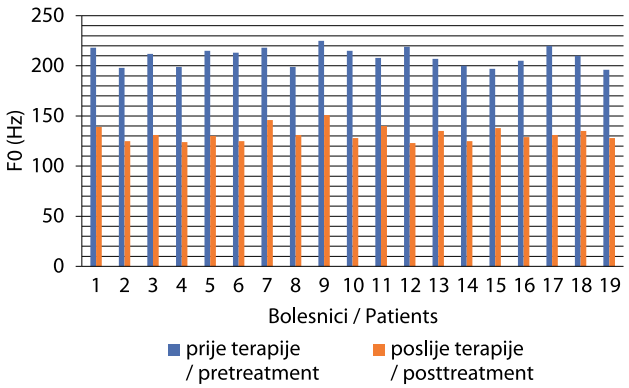
Istraživanja o puberfoniji su malobrojna, kako o akustičkim vrijednostima kvalitete glasa tako i o rezultatima provođenja brojnih metoda liječenja. S druge pak strane, akustična i perceptivna analiza su široko prihvaćene metode u procjeni kvalitete različitih poremećaja glasa.[5,6] Cilj ovog rada bio je ispitati učinak glasovne terapije na kvalitetu glasa bolesnika s puberfonijom.

Ispitanici

U petogodišnjem ispitivanom periodu, od siječnja 2014. do siječnja 2019. godine, u Fonijatrijskom centru Klinike za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb puberfonija je dijagnosticirana u 24 bolesnika. U ovo istraživanje uključeno je 19 muških bolesnika u dobi između 15 i 19 godina (prosječna dob 16,78 godina, SD 1,35). Isključujući kriteriji bili su organske promjene grkljana, endokrinološki poremećaji te druge sistemske bolesti.

Metode

Po prvom dolasku na pregled svim bolesnicima je učinjena laringoskopija i videostroboskopija od strane fonijatra i kompletna obrada glasa koju čine objektivna i perceptivna procjena kvalitete glasa od strane logopeda. Objektivna procjena obuhvatila je akustičku analizu zadržane fonacije samoglasnika /*a*/ i napravljena je pomoću programa PRAAT (Phonetic Sciences, University of Amsterdam, Spuistraat 134, Amsterdam), kojim su izračunati sljedeći parametri: fundamentalna frekvencija (F0), *jitter*, *shimmer* te HNR. Perceptivna procjena napravljena je pomoću skale GRBAS, koju je ispunio logoped na uzorku spontanog govora svakog sudionika.[7] Za samoprocjenu glasa korištena je hrvatska verzija upitnika *Indeks vokalnih teškoća* (*Voice Handicap Index*, VHI), a u svrhe ovog istraživanja uzimala se ukupna vrijednost VHI-a.[8]



Slika 1. Prikaz utjecaja glasovne terapije na promjenu frekvencije glasa bolesnika (Fo)
Figure 1. Impact of voice therapy on phonation frequency (Fo)

Tablica 1. Vrijednosti parametara akustičke analize glasa prije i nakon terapije
Table 1. Pre- and post- treatment results of voice analysis parameters

Rezultati analize glasa prije i nakon terapije / Pre- and post- treatment results of voice analysis				
Vrijeme analize / Time of analysis	Akustički parametri / Acustic parameters			
	F0 (Hz)	Jitter (%)	Shimmer (dB)	HNR
Prije terapije / Pretreatment	209,16 ± 8,80	1,91 ± 0,56	3,84 ± 0,39	21,42 ± 2,74
Nakon terapije / Posttreatment	132,32 ± 7,48	0,56 ± 0,24	2,12 ± 0,59	18,11 ± 2,79
Z	–3,82	–2,20	–1,98	–3,82
p	< 0,0001	< 0,03	< 0,005	< 0,0001

Ispitanici su bili uključeni u individualnu glasovnu terapiju u trajanju od 6–8 tjedana. Prva dva tjedna terapija se odvijala intenzivno (tri puta tjedno), dok se preostalih 4–6 tjedna terapija provodila jedanput tjedno u trajanju 45 minuta.

Vokalna terapija je uključivala nekoliko individualno prilagođenih terapijskih tehnika: metodu opuštanja i smanjenja napetosti mišića grkljana, metodu fonacija najniže moguće frekvencije koju bolesnici mogu proizvesti, metodu *audio feedbecka* koja se provodila pomoću aparata *Verboton G30L* (Verbosonic d.o.o., 1. Podfuscak 2, Zagreb) s ciljem postizanja optimalne kvalitete glasa, metodu korištenja vegetativnih zvukova – proizvodnje glasa kroz smijeh i kašalj, metodu sugestije, savjetovanje bolesnika da prihvate svoj novi glas kao svoj vlastiti te digitalnu (manualnu) manipulaciju štitne hrskavice tijekom produkcije samoglasnika, logatoma, riječi i rečenica. Po završetku terapije proveden je isti protokol pregleda (laringoskopija i videostroboskopija) i multidimenzionalne procjene kvalitete glasa koja je uključivala akustičku analizu glasa, perceptivnu procjenu skalom GRBAS i ispunjavanje VHI-a.

Statistička obrada podataka

Statistička obrada napravljena je pomoću *MedCalc Statistical Software*, verzija 19.4.0 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija). Prikupljeni podatci analizirani su i grafički prikazani. Za testiranje normalnosti distribucija kvantitativnih obilježja primijenjen je Kolmogorov-Smirnovljev test. Normalno distribuirane varijable prikazane su putem srednjih vrijednosti i standardnih devijacija, a varijable koje ne slijede normalnu distribuciju opisane su medijanom i rasponom. Usporedba vrijednosti analiziranih parametara prije i poslije provedene rehabilitacije učinjena je Wilcoxonovim testom sume rangova.

Rezultati

Srednja vrijednost F0 prije glasovne terapije bila je 209,16 ± 8,80 Hz u usporedbi sa 132,32 ± 7,48 Hz nakon terapije uz statistički značajnu razliku ($p < 0,0001$). Prije terapije srednja vrijednost *jittera* bila je 1,91 ± 0,56%, a nakon terapije 0,56 ± 0,24%. Smanjenje vrijednosti bilo je statistički značajno ($p < 0,03$). Srednja vrijednost *shimmera* prije terapije bila je 3,84 ± 0,39 dB. Po terapiji je zamijećeno statistički značajno smanjenje ($p < 0,05$) na 2,12 ± 0,59 dB. Predterapijska vrijednost HNR-a bila je 21,42 ± 2,74, dok je postterapijska vrijednost iznosila 18,1 ± 2,79, također uz stati-

Tablica 2. Prikaz vrijednosti skale GRBAS i upitnika VHI prije i nakon terapije
Table 2. Pre- and post-treatment GRBAS and VHI score

Rezultati procjene glasa prije i nakon terapije / Voice evaluation results pre- and post- treatment						
Vrijeme analize / Time of analysis	skala GRBAS / GRBAS scale					VHI
	G	R	B	A	S	
Prije terapije / Pretreatment	2,74±0,44	2,84± 0,36	2,89±0,31	2,74±0,44	2,68 ± 0,46	34,89±3,58
Nakon terapije / Posttreatment	0,32±0,46	0,42±0,49	0,68±0,46	0,37±0,48	0,42 ± 0,49	7,47± 1,98
Z	–3,82	–3,82	–3,82	–3,82	–3,82	–3,82
p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

stički značajnu promjenu (p < 0,0001). Rezultati akustičke analize prije i nakon rehabilitacije prikazani su na slici 1 i u tablici 1.

Ukupni rezultati VHI-a po provedenoj terapiji statistički su se značajno smanjili sa 34,89 ± 3,58 na 7,47 ± 1,98. Utjecaj terapije na sve kategorije skale GRBAS bio je statistički značajan u vidu smanjenja rezultata (tablica 2).

Rasprava

Puberfonija je funkcionalni glasovni poremećaj koji predstavlja nemogućnost promjene iz višeg glasa predadolescencije u niži glas adolescencije i odrasle dobi. Još uvijek nije s potpunom sigurnošću utvrđen temelj razvoja ove bolesti, no dosadašnja istraživanja ukazuju na čimbenike promijenjene osobnosti te psihološke i socijalne poremećaje koji utječu na razvoj bolesti.[2,9,10] Sustavna analiza kvalitete glasa koja bi obuhvaćala kompletnu akustičku i perceptivnu analizu ove bolesti kao i rezultati i utjecaj provedene glasovne terapije na karakteristike glasa rijetki su u dostupnoj literaturi. Uglavnom se radi o istraživanjima koja koriste samo neke od prethodno navedenih analiza ili pak samo tijekom dijagnostike ili za druge terapijske postupke koji ne uključuju glasovnu terapiju.

Li i suradnici su koristili akustičku analizu procjene kvalitete glasa kod puberfonije uspoređujući 4 skupine ispitanika (polip glasnice, rani stadij karcinoma glasnice, puberfonija i ispitanici s urednim funkcionalnim i morfološkim nalazom grkljana).[11] F0 je bio najviši upravo kod puberfonije, a statistički je F0 značajno bio viši kod puberfonije i ranog karcinoma grkljana nego u druge dvije skupine (p<0,05), no nije bilo značajne razlike u odnosu na ispitanike s polipima glasnica. *Jitter* i *shimmer* su statistički značajno bili viši kod ispitanika s polipima glasnica nego kod puberfonije. Međutim, između bolesnika s puberfonijom i ispitanika bez poremećaja na glasnicama nije bilo statistički značajne razlike *jittera* i *shimmera* (p>0.05). Autori zaključuju kako su F0, *jitter* i *shimmer* važni parametri za procjenu varijacije tona fonacije i mogu razlikovati puberfoniju od drugih poremećaja glasa.[11]

Većina autora zagovara glasovnu terapiju kao metodu izbora liječenja ovog poremećaja.[10,12–14] Glasovna terapija se koristi za uspostavljanje odgovarajuće slušne povratne informacije s namjerom ispravljanja patološke vokalne navike. Trajanje terapije u pravilu je 4–6 tjedana, što smo i mi proveli u ovom istraživanju, iako u pojedinim slučajevima terapija može trajati i do godinu dana.

Liang i suradnici su izvijestili o značajnim zvučnim i aerodinamičkim promjenama kod bolesnika s puberfonijom već 4 tjedna nakon početka glasovne terapije. Uočili su značajno povećanje maksimalnog vremena fonacije sa 14,70 sekundi na 21,16 sekundi (p <0,001), smanjenja rezultata VHI-a sa 22,03 na 4,31 (p <0,001) i smanjenja prosječne F0 sa 196,86 Hz na 143,49 Hz (p <0,001).[14] Naši rezultati također potvrđuju statistički značajno poboljšanje ispitivanih parametra glasa nakon provedene glasovne terapije.

U svom istraživanju na 15 bolesnika s puberfonijom Lim i suradnici su istraživali akustičke i elektroglotografske značajke prije i nakon glasovne terapije te utvrdili smanjenje frekvencije fonacije i poboljšanje kvalitete glasa po provedenoj logopedskoj terapiji.[15]

Istraživanje Daglija i suradnika pokazalo je značajne pozitivne učinke glasovne terapije u bolesnika s puberfonijom na promjene u percepcijskoj procjeni i poboljšanje parametara akustičke analize nakon glasovne terapije.[10] U navedenoj retrospektivnoj studiji sudjelovalo je 45 bolesnika s puberfonijom. Prosječna vrijednost F0 prije terapije iznosila je 241 (±41,4) Hz, *jittera* 1,19 (±0,64) % te *shimmera* 3,71 (±1,00) dB. Nakon 6 mjeseci provođenja terapije vrijednost F0 iznosila je 138 (±15,9) Hz, *jittera* 0,54 (±0,31)% te *shimmera* 2,97 (±1,04)% uz statistički značajno smanjenje vrijednosti parametara. Navedeno dokazuje uspješnost glasovne terapije u liječenju puberfonije, a rezultati su usporedivi s rezultatima našeg istraživanja.

Varma i suradnici su uspoređivali parametre akustičke analize glasa nakon glasovne terapije puberfonije na jedanaest muškaraca u dobi između 18 i 26 godina. Rezultati su pokazali statistički značajno poboljšanje vrijednosti parametara akustičke analize po provedenoj terapiji. Autori navode značajno poboljšanje posebice ističući pozitivan utjecaj terapije na mentalno stanje bolesnika.[13]

Pojedine studije su istraživale rezultate akustičke analize drugih terapijskih postupaka kod puberfonije. Denizoglu i suradnici su dokazali učinkovitost tehnike glasovne terapije metodom *DoctorVox* koja koristi visoki povratni tlak zraka tijekom logopedskih vježbi. Nakon 6 mjeseci redovite terapije dokazano je statistički značajno poboljšanje vrijednosti VHI-10, GRBAS, F0, F1, F2, F3, *jittera* i *shimmera*.[16] Autori zaključuju kako je tehnika glasovne terapije *DoctorVox* vrlo učinkovita u liječenju puberfonije, pri čemu bolesnike treba redovito pratiti najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja u svrhu optimizacije ishoda liječenja. Roy i suradnici ispitivali su neposredne učinke manualne repozicije grkljana kao primarne metode liječenja puberfonije na karakteristike glasa.[17] Usporedbom parametara kvalitete glasa u 12 bolesnika dokazali su pozitivan učinak repozicije grkljana na kvalitetu glasa uz napomenu kako je uz manualnu repoziciju grkljana adjuvantna bihevioralna terapija neophodna za postizanje optimalnog rezultata liječenja te se navedene metode mogu smatrati metodom izbora liječenja puberfonije.[17]

Opisani su i drugi postupci rehabilitacije glasa u liječenju puberfonije, od kojih su neki invazivni, poput primjene tzv. manevra donje čeljusti, metode manipulacije grkljana u općoj anesteziji ili primjene intubacij-

skog laringoskopa.[18–20] U literaturi se spominju i kirurški postupci poput mobilizacije jezične kosti i gornje polovice štitne hrskavice, injekcijska laringoplastika hijaluronskom kiselinom te kemodenervacija toksinom *Botulinum*.[21–24]

Učinak navedenih metoda na poboljšanje kvalitete glasa nije nedvojbeno dokazan te se ne smatraju metodama izbora liječenja puberfonije.

Alternativa konzervativnoj terapiji može biti i kiruški zahvat (tireoplastika tipa 3) kojom se promjenama mase, duljine i napetosti glasnice želi poboljšati kvaliteta glasa. Primjena metode rezultira tek ograničenim poboljšanjem glasa i preporučuje se samo u slučajevima neuspjeha glasovne terapije.[25,26]

Zaključci

Puberfonija je poremećaj glasa u kojem ne dolazi do pojave mutacije za vrijeme puberteta. Grkljan je pritom potpuno uredne građe i izgleda s obzirom na dob i spol. Prilikom dijagnosticiranja i liječenja puberfonije multidisciplinarna suradnja je od iznimne važnosti i njome se postižu optimalni rezultati. Naglašavamo važnost kompletne analize kvalitete glasa koja obuhvaća samoprocjenu biopsihosocijalnog utjecaja kvalitete glasa na kvalitetu života, akustičku i perceptivnu analizu, kako prije tako i nakon završetka terapije. Iako je opisan niz terapijskih postupaka i metoda liječenja, glasovna terapija je metoda izbora liječenja puberfonije jer je neinvazivna, a dokazano učinkovita, što dokazuju i rezultati našega istraživanja. Bolesnici u ovom istraživanju postigli su uredan postpubertetski glas već 4–6 tjedana nakon početka terapije. S obzirom na rijetku pojavnost puberfonije kao i nedostatak istraživanja, neophodno je nastaviti istraživati ovu bolest i razvijati dijagnostičko-terapijske postupke s obzirom na ozbiljne glasovne, emocionalne i psihosocijalne posljedice neliječenja.

LITERATURA

1. *Chandra ST, Rao SM, Kumar AY, Murthy P.* Puberphonia. Int J Phonosurg Laryngol. 2011;1(1):19–20.
2. *Kaplan SL.* Mutational falsetto. J Am Acad Child Psychiatry 1982;21(1):82–5.
3. *Sagiroglu S, Kılınc M, Doganer A, Bilal N, Orhan I, Kılıc MA.* G protein coupled oestrogen receptor 1, aromatase, 17β-HSD and cAMP level in mutational falsetto. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277(4):1121–7.
4. *Patel RR, Awan SN, Barkmeier-Kraemer J, Courey M, Deliyski D, Eadie T i sur.* Recommended Protocols for Instrumental Assessment of Voice: American Speech-Language-Hearing Association Expert Panel to Develop a Protocol for Instrumental Assessment of Vocal Function. Am J Speech-Language Pathol. 2018;27(3):887–99.
5. *Lee SH, Hong KH, Kim JS, Hong YT.* Perceptual and Acoustic Outcomes of Early-Stage Glottic Cancer After Laser Surgery or Radiotherapy: A Meta-Analysis. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2019;12(3):241–8.
6. *Lopes LW, Alves JDN, Evangelista DDS i sur.* Accuracy of traditional and formant acoustic measurements in the evaluation of vocal quality. Codas. 2018;22:30–3.
7. *De Bodt MS, Wuyts FL, Van de Heyning PH, Croux C.* Test-retest study of the GRBAS scale: influence of experience and professional background on perceptual rating of voice quality. J Voice. 1997;11(1):74–80.
8. *Bonetti A, Bonetti L.* Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Voice Handicap Index Into Croatian. J Voice. 2002;27:130–4.
9. *Hodges-Simeon CR, Gurven M, Puts DA, Gaulin SJ.* Vocal fundamental and formant frequencies are honest signals of threat potential in peripubertal males. Behav Ecol. 2014;25(4):984–8.
10. *Dagli M, Sati I, Acar A, Stone RE Jr, Dursun G, Eryilmaz A.* Mutational falsetto: intervention outcomes in 45 patients. J Laryngol Otol. 2008;122(3):277–81.
11. *Li G, Hou Q, Zhang C, Jiang Z, Gong S.* Acoustic parameters for the evaluation of voice quality in patients with voice disorders. Ann Palliat Med. 2021;10(1):130–6.
12. *Prathanee B.* Mutational falsetto voices: voice therapy. J Med Assoc Thai. 1996;79(6):388–94.
13. *Varma A, Agrahari AK, Kumar R, Kumar V.* Role of Voice Therapy in Patients with Mutational Falsetto. Int J Phonosurg Laryngol. 2015;5(1):25–7.
14. *Liang FY, Huang XM, Chen L, Huang YZ, Zhang XY, Su JH i sur.* Voice Therapy Effect on Mutational Falsetto Patients: A Vocal Aerodynamic Study. J Voice. 2017;31(1):114–5.
15. *Lim JY, Lim SE, Choi SH, Kim JH, Kim KM, Choi HS.* Clinical characteristics and voice analysis of patients with mutational dysphonia: clinical significance of diplophonia and closed quotients. J Voice. 2007;21(1):12–9.
16. *Denizoglu II, Sahin M, Bayrak S, Uygun MN.* Efficacy of Doctorvox Voice Therapy Technique for Mutational Falsetto. J Voice. 2019;33(6):950–8.
17. *Roy N, Peterson EA, Pierce JL, Smith ME, Houtz DR.* Manual laryngeal reposturing as a primary approach for mutational falsetto. Laryngoscope. 2017;127(3):645–50.
18. *Saltürk Z, Doğanay T, Üstün O, Tutar B, Akgün MF, Uyar Y.* Efficacy of Low Mandible Maneuver on Mutational Falsetto. Folia Phoniatr Logop. 2020;27:1–6.
19. *Vaidya S, Vyas G.* Puberphonia: A novel approach to treatment. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;58(1):20–1.
20. *Khan MA, Khan M, Ahmed A, Usman HB.* Effectiveness of surgical technique of larynx manipulation in cases of puberphonia. J Postgrad Med Inst. 2019;33(1):57–9.
21. *Hamdan AL, Khalifee E, Ghanem A, Jaffal H.* Injection Laryngoplasty in Patients With Puberphonia. J Voice. 2019;33(4):564–6.
22. *Pau H, Murty GE.* First case of surgically corrected puberphonia. J Laryngol Otol. 2001;115(1):60–1.
23. *van den Broek EM, Vokes DE, Dorman EB.* Bilateral In-Office Injection Laryngoplasty as an Adjunctive Treatment for Recalcitrant Puberphonia: A Case Report and Review of the Literature. J Voice. 2016;30(2):221–3.
24. *Woodson GE, Murry T.* Botulinum toxin in the treatment of recalcitrant mutational dysphonia. J Voice. 1994;8(4):347–51.
25. *Li GD, Mu L, Yang S.* Acoustic evaluation of Isshiki type III thyroplasty for treatment of mutational voice disorders. J Laryngol Otol. 1999;113(1):31–4.
26. *Nakamura K, Tsukahara K, Watanabe Y, Komazawa D, Suzuki M.* Type 3 thyroplasty for patients with mutational dysphonia. J Voice. 2013;27(5):650–4.

Liječ Vjesn 2021;143:262–266
https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-5

Izvorni rad | Original article

Metastaziranje papilarnog karcinoma štitnjače u lateralne regije vrata

Lateral neck metastases in papillary thyroid carcinoma

Ika Gugić Radojković[1], Borna Miličić[1]✉, Boris Bumber[1], Ratko Prstačić[1,2], Drago Prgomet[1,2]

[1] Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Medicinski Fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Deskriptori
PAPILARNI KARCINOM ŠTITNJAČE – kirurgija, patologija;
LIMFNI ČVOROVI – kirurgija, patologija;
LIMFNE METASTAZE – patologija;
DISEKCIJA VRATA – metode; TIREOIDEKTOMIJA;
LOKALNI RECIDIV TUMORA – patologija;
PROGNOZA; RIZIČNI ČIMBENICI

SAŽETAK. Metastaze lateralnih regija vrata papilarnog karcinoma štitnjače pojavljuju se u oko 30–80% bolesnika. Uvriježeno je stajalište kako se njihova prisutnost povezuje s većom mogućnosti pojave lokalnog recidiva, a ne utječe negativno na preživljenje, no njihov značaj još nije do kraja razjašnjen. Cilj je ovog istraživanja analizirati kliničko-patohistološke karakteristike metastaziranja papilarnog karcinoma štitnjače u lateralne regije vrata u bolesnika s papilarnim karcinomom i metastazama u lateralnim regijama vrata te učestalost pojave lokoregionalnih recidiva i udaljenih metastaza redovitim praćenjem bolesnika. *Metode:* Proveli smo prospektivno istraživanje u koje smo uključili 135 bolesnika s papilarnim karcinomom i metastazama u lateralnim regijama vrata, kojima je u razdoblju od 2011. do 2020. učinjena totalna tireoidektomija sa selektivnom disekcijom vrata (regije II–VI). Analizirali smo demografske i kliničke čimbenike u bolesnika te univarijantnim statističkim testovima odredili njihovu povezanost. Bolesnici su praćeni do travnja 2021. putem redovnih kontrolnih pregleda i bolničke dokumentacije. *Rezultati:* Prosječna dob bolesnika bila je 36 godina, a 28% ispitanika bili su muškarci. Najčešće mjesto metastaziranja bila je regija III, a zatim redom regije IV, II i V. Primarni tumori veći od 1 cm te oni s ekstrakapsularnim širenjem imali su veći broj pozitivnih limfnih čvorova u lateralnim regijama vrata. Prosječan period praćenja iznosio je 62 mjeseca. Tijekom perioda praćenja ukupno je 18 (13,3%) bolesnika razvilo lokoregionalni recidiv, a dvoje (1,5%) bolesnika je uz lokoregionalne recidive razvilo i udaljene metastaze. Nijedan bolesnik nije razvio lokalni recidiv bolesti. Prosječno vrijeme pojave recidiva iznosilo je 16,7 mjeseci. *Zaključak:* Učestalost metastaziranja u pojedine regije vrata pratila je standardne obrasce metastaziranja pa je tako najčešće zahvaćena regija III, a potom regija IV. U dvije trećine bolesnika nalazimo metastaze u više lateralnih regija vrata. Ovo istraživanje ukazalo je na povezanost veličine papilarnog karcinoma štitnjače s brojem pozitivnih limfnih čvorova u lateralnim regijama vrata te povezanost broja pozitivnih limfnih čvorova u lateralnim regijama vrata u bolesnika s prisutnim ekstrakapsularnim širenjem. S obzirom na nisku stopu recidiva možemo zaključiti da je selektivna disekcija regija II–VI optimalan način liječenja ovih bolesnika.

Descriptors
THYROID CANCER, PAPILLARY – pathology, surgery;
LYMPH NODES – pathology, surgery;
LYMPHATIC METASTASIS – pathology;
NECK DISSECTION –methods; THYROIDECTOMY;
NEOPLASM RECURRENCE, LOCAL – pathology;
PROGNOSIS; RISK FACTORS

SUMMARY. Lateral lymph node metastases occur in 30–80% of papillary thyroid carcinoma patients. It is generally accepted that they do not impact the overall survival but are identified as an independent risk factor for locoregional recurrence. However, their significance is still not clearly understood. The aim of this study is to analyse metastasizing to the lateral neck levels in a cohort of patients with papillary thyroid carcinoma and lateral neck metastases, and also to assess the recurrence rate through regular check-ups. *Methods:* We prospectively analysed the data of 135 patients who underwent total thyroidectomy with selective neck dissection (levels II–VI), from 2011 to 2020. We analysed demographics and clinical characteristics of patients and assessed their correlation. Patients were followed up until April 2021. The median follow-up period was 62 months. Patients were followed up through regular check-ups and hospital records. *Results:* The median age was 36.8 years, 28 percent were men. The most frequently affected neck levels were III, IV, II, and V, respectively. Primary tumours larger than one cm displayed a higher number of positive lymph nodes, while extracapsular spread was revealed to be an independent risk factor for a higher number of positive lymph nodes. During a median follow-up period of 62 months, 18 (13.3%) patients developed regional recurrence of the disease, while two patients (1.2%) developed distant metastases.The mean disease-free period was 16.7 months. *Conclusion:* Lateral neck metastases occur in predictable patterns. The most frequently affected neck level was III, followed by IV. In two-thirds of the patients, metastases were found in multiple lateral neck levels. Tumour size and extracapsular spread show association with a higher number of positive lymph nodes, and with the higher number of positive nodes in patients with extracapsular spreading. Considering the recurrence rate in the follow-up period, we can conclude that selective neck dissection of levels II–VI proved to be an optimal treatment modality for such patients.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Borna Miličić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-4221-7334
Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: borna.milicic0@gmail.com

Primljeno 1. ožujka 2021., prihvaćeno 28. lipnja 2021.

Papilarni karcinom najčešća je novotvorina štitnjače te čini 80% svih karcinoma štitnjače. Vratne metastaze česte su u ovih tumora te se javljaju u oko 30–80% bolesnika s papilarnim karcinomom.[1,2] Imaju specifičan tijek širenja: prvo mjesto diseminacije su limfni čvorovi središnje regije vrata (regija VI). Potom se tumorske stanice šire u ipsilateralne čvorove lateralnih regija (II–IV) te konačno u kontralateralne regije vrata.[2,3] Većina metastaza papilarnog karcinoma nalazi se u centralnoj regiji vrata (regija VI), a oko 15% nalazi se u lateralnim regijama.[4] U bolesnika starijih od 40 godina pokazale su osjetljivost na terapiju radioaktivnim jodom u oko 53% slučajeva, što ukazuje na važnost kirurškog liječenja u takvih pacijenata.[5] Utjecaj lateralnih metastaza na ishod liječenja nije do kraja razjašnjen. Iako se većina autora slaže da one ne utječu na samo preživljenje, već na veću vjerojatnost pojave lokoregionalnog recidiva,[6,7] neke novije studije pokazuju kako te metastaze smanjuju tzv. vrijeme bez bolesti te da ipak mogu povećati smrtnost.[8–10] Trenutno prevladava konsenzus da selektivnu disekciju vrata (regije II–VI) treba učiniti u bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače i prethodno potvrđenim metastazama na vratu. Ovaj rad ima za cilj prikazati karakteristike metastaziranja papilarnog karcinoma u bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače i metastazama u lateralnim regijama vrata te analizirati povezanost patohistoloških obilježja papilarnog karcinoma štitnjače s brojem metastaza u lateralnim regijama vrata. Osim toga, cilj je bio redovitim praćenjem bolesnika ustanoviti učestalost pojave lokoregionalnih recidiva i udaljenih metastaza.

Metode i ispitanici

Ovo je prospektivno istraživanje u koje smo uključili bolesnike s dijagnosticiranim papilarnim karcinomom štitnjače s lateralnim metastazama vrata u razdoblju od 2011. do 2020. godine. Svim bolesnicima bila je učinjena totalna tiroidektomija sa selektivnom disekcijom vrata (regije II–VI) te su uzorci poslani na patohistološku analizu. Svi su bili operativno liječeni u KBC-u Zagreb, Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata. Bolesnike smo pratili redovnim kontrolnim pregledima te putem medicinske dokumetacije do travnja 2021. godine. Kriterij za uključenje bio je dijagnoza papilarnog karcinoma štitnjače s metastazama u lateralnim regijama vrata. Kriteriji za isključivanje bili su papilarni karcinom štitnjače s udaljenim metastazama, prethodni operativni zahvati vrata, radioterapija vrata u anamnezi, pojava metastaza vrata nakon odstranjenja primarnog tumora te bolesnici koji prvobitno nisu imali metastaze u lateralnim regijama vrata.

Svim bolesnicima učinjen je ultrazvuk vrata za procjenu veličine primarnog tumora te postojanje veličinu i lokalizaciju lateralnih metastaza. Metastaze su potom potvrđene citološkom punkcijom.

Normalnost distribucije numeričkih varijabli provjerena je testom Shapiro–Wilk. Numeričke varijable prikazane su kao medijan s interkvartilnim rasponom ili kao srednja vrijednost sa standardnom devijacijom, ovisno o normalnosti distribucije, te su analizirane Mann-Whitneyevim U-testom i Studentovim t-testom. Kategoričke varijable prikazane su kao omjeri i postotci te je usporedba između skupina napravljena χ^2-testom ili Fisherovim testom. P-vrijednosti manje od 0,05 uzete su kao statistički značajne.

Statističke analize učinjene su pomoću programa *MedCalc*, verzija 19.4.0 (*MedCalc Software Ltd*, Ostend, Belgija).

Rezultati

U studiju je uključeno 135 pacijenata oboljelih od papilarnog karcinoma štitnjače s metastazama u lateralnim regijama vrata. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika prikazane su u tablici 1. Sve su varijable imale normalnu distribuciju vrijednosti (prika-

Tablica 1. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika

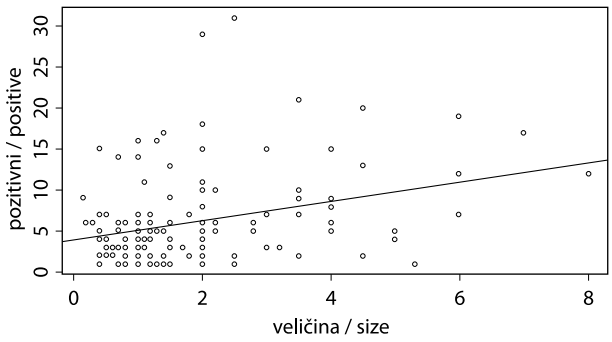
Table 1. Demographics and clinical characteristics of patients

Karakteristike/Characteristics	No. / %
Broj bolesnika/Number of patients	135
Muškarci/Men	38 / 28
Žene/Women	97 / 71,9
Dob/Age <45 godina/years >45 godina/years	36 (IQR s22.5–50) 82 / 60,7 53 / 39,3
Veličina tumora/Tumour size 1. <1 cm 2. 1–2 cm 3. 2–4cm 4. >4cm	 49 / 36,3 50 / 37 24 / 17,8 12 / 8,9
Multicentričnost/Multifocality	89 / 65,9
Ekstratiroidno širenje /Extrathyroidal extension	75 / 55,6
Ekstrakapsularno širenje /Extracapsular extension	61 / 45,2
Preskačuće metastaze/Skip metastases	22 / 16,3
Metastaze obostrano na vratu /Bilateral metastases	11 / 10,4
Regije vrata/Neck levels 1. Regija/Level II 2. Regija/Level III 3. Regija/Level IV 4. Regija/Level V 5. Više od jedne regije/Multiple level 6. Sve regije/All levels	 66 / 48,9 102 / 75,5 99 / 73,3 37 / 27,4 99 / 72,8 15 / 11.1

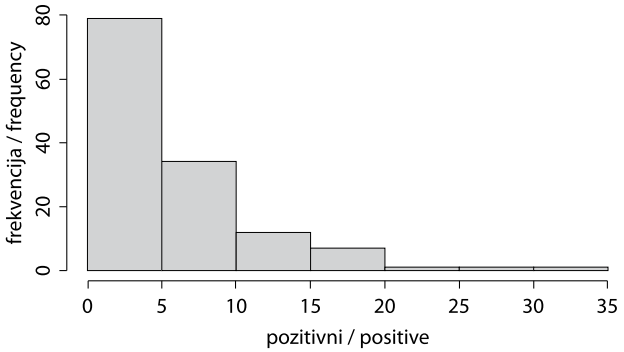
*IQR – interkvartilni raspon / interquartile range

Tablica 2. Analiza rizičnih čimbenika povezanih s brojem metastaza (t-test i Mann–Whitneyev U-test)
Table 2. Analysis of risk factors related to the number of metastases (t-test and Mann–Whitney U test)

Varijable/Variables	p-vrijednost /p value	Statistička značajnost /Statistical significance
Multicentričnost i broj metastaza /Multifocalityend Number of metastases	**0,097**	5%
Ekstratiroidno širenje i broj metastaza /Extrathyroidal extension and Number of metastases	**0,249**	5%
Veličina tumora i broj metastaza /Tumour size and Number of metastases	**0,0041**	5%
Ekstrakapsularno širenje i broj metastaza /Extracapsular extension and Number of metastases	**0,0037**	5%



Slika 1. Prikaz broja pozitivnih limfnih čvorova ovisno o veličini karcinoma (p=0,0041). Granične vrijednosti veličine tumora su od 0,15 cm do 8 cm.
Figure 1. Correlation between tumour size and number of metastases (p=0.0041). Border values of the tumour size are from 0.15 cm to 8 cm.



Slika 2. Raspodjela broja metastaza (histogram)
Figure 2. Metastases distribution (histogram)

zane standardnom devijacijom), osim dobi (prikazano medijanom i interkvartilnim rasponom). Prosječna veličina tumora bila je 1,92 cm (± 1,51 cm), prosječan broj metastaza u disektatu bio je 36,3 (± 17,6), a prosječan broj pozitivnih čvorova bio je 6,19 (± 5,14). Učestalost metastaziranja u pojedine regije vrata pokazuje da je najčešće zahvaćena regija III (u 102 bolesnika, 75%), a slijedi regija IV (u 99 bolesnika, 73,3%). U dvije trećine bolesnika (72,8%) nalazimo metastaze u više lateralnih regija vrata. Metastaze u svim lateralnim regijama vrata nalazimo u 15 bolesnika (11,1%) (tablica 1).

Analizom prikupljenih podataka na nivou značajnosti od 5% možemo zaključiti da u prosjeku bolesnici s papilarnim karcinomom većim od 1 cm imaju veći broj metastaza u lateralnim regijama vrata (slika 1). Isto tako, u prosjeku bolesnici u kojih nalazimo ekstrakapsularno širenje imaju veći broj metastaza u lateralnim regijama vrata (tablica 2).

U našem uzorku nekoliko bolesnika imalo je značajno veći broj metastaza u lateralnim regijama vrata u odnosu na preostali uzorak (slika 2). Radi vjerodostojnosti prikaza srednjih vrijednosti prikazali smo tzv. stršeće vrijednosti.

Bolesnike smo pratili do travnja 2021. godine. Prosječno razdoblje praćenja iznosilo je 62 mjeseca. Tijekom razdoblja praćenja, ukupno 18 (13,3%) bolesnika razvilo je lokoregionalni recidiv bolesti, od toga 14 (10,4%) u centralnim regijama vrata te 8 (5,9%) u lateralnim. Od posljednje skupine, njih 4 (3%) imalo je i centralne metastaze, a samo 1 (0,74%) bolesnik je metastazu razvio u području vrata prethodno obuhvaćenom disekcijom. Dvoje (1,5%) bolesnika je uz lokoregionalne recidive razvilo i udaljene metastaze. Prosječno vrijeme pojave recidiva bolesti iznosilo je 16,7 mjeseci.

Rasprava

Papilarni karcinom štitnjače ima vrlo visoku stopu desetogodišnjeg preživljenja, iznad 90%.[11] Ipak, velik broj autora slaže se kako metastaze u lateralne regije vrata nose povećan rizik od lokoregionalnog recidiva, premda značaj tih metastaza na preživljenje još uvijek nije do kraja razjašnjen.[6–8] Za bolesnike s visokim rizikom za recidiv, njegova stopa može iznositi i do 60% te može zahtijevati ponavljajuće operativne zahvate.[12,13] U oko 10% bolesnika s recidivirajućim papilarnim karcinomom štitnjače to će biti i uzrok smrti.[12] Prema

dosadašnjim radovima o ovoj problematici, regije najčešćeg metastaziranja papilarnog karcinoma štitnjače jesu II, III, IV i V, stoga se one uglavnom uključuju u disekciju.[14–16] Prema preporuci Američkog društva za štitnjaču (*American Thyroid Association,* ATA),[17] regije bi trebale biti disecirane *en bloc*, premda u smjernicama nije definirano točno koje bi regije trebale biti uklonjene. Prema recentnim radovima, od ranije navedenih regija, regije III i IV su najzahvaćenije metastazama.[18,19] Naši rezultati uklapaju se u tu statistiku, s postotkom pozitivnih čvorova 75,5% u regiji III i 73,3% u regiji IV. Regija II sadrži pozitivne limfne čvorove u visokom postotku slučajeva (48,9%), dok regija V znatno manje. Prema recentnoj studiji Gonga i sur. regija II imala je pozitivne čvorove u 45,9% pacijenata, a regija V u 11,8%.[18] U ovom istraživanju nismo dijelili regije II i V na IIa/b i Va/b. Regija IIb iznimno je rijetko zahvaćena metastazama papilarnog karcinoma,[20] a za regiju V nismo pronašli da je razdjeljivana ni u jednom od relevantnih istraživanja.

Prediktivni čimbenici koji su najčešće analizirani kod papilarnog karcinoma štitnjače s metastazama u lateralnim vratnim regijama jesu dob bolesnika, veličina primarnog tumora, multicentričnost, ekstratiroidno širenje, ekstrakapsularno širenje.[16,21] Primarni tumori manji od 1 cm, tj. mikrokarcinomi, u našoj su studiji imali značajno manji prosječni broj metastatskih čvorova ($p = 0,004$, tablica 2), što je i prema literaturi u skladu s općenito boljom prognozom takvih tumora. Ipak, kod njih treba imati na umu veću vjerojatnost pojave tzv. preskačućih (engl. *skip*) metastaza koje u svojem tijeku širenja preskaču centralni odjeljak (regija VI) limfnih čvorova vrata.[22] U našoj je studiji 16,3% bolesnika imalo *skip* metastaze, što prema dosadašnjim studijama spada u uobičajeni raspon (1,4–25%).[21,23,24] Ito i sur. iznose stajalište kako se papilarni karcinom širi i *per continuitatem* u lateralne regije, negirajući stajališta drugih autora o klasičnim putovima metastaziranja.[25] U tom istraživanju masivno ekstratiroidno širenje bilo je povezano s većom incidencijom lateralnih metastaza te je negativno utjecalo na preživljenje.[25,26] Multicentričnost primarnog tumora kod nas također nije pokazala značajnu povezanost s brojem pozitivnih limfnih čvorova u lateralnim regijama vrata. Lin i sur. zaključili su kako je bitno razlikovati tumore koji se pojavljuju kao više neovisnih primarnih tumora u štitnjači od onih koji „metastaziraju intratiroidno". Ovi potonji pokazali su veću sklonost za diseminaciju u lateralne regije vrata.[27]

Starija dob se prema mnogim istraživanjima pokazala kao negativan prediktivni čimbenik za pojavu lateralnih metastaza kod papilarnog karcinoma.[28] Prema istraživanju Nie i sur., bolesnici mlađi od 25 godina imali su incidenciju lateralnih metastaza čak 93,3%.[22] S druge strane, dob od 45 i više godina povezana je s lošijim preživljenjem kod papilarnog karcinoma.[17] Uzrok takvim kontradiktornim rezultatima nije još razjašnjen, a neke recentne metaanalize ponovo pokazuju suprotan trend, gdje starija dob povisuje rizik za pojavu lateralnih metastaza.[29] U našem istraživanju prosječna dob bila je 36,8 godina, a 39,3% bolesnika bilo je starije od 45 godina, što su nešto niže vrijednosti nego u drugim sličnim studijama, no uklapa se u činjenicu da su metastaze u lateralne regije vrata vjerojatnije u mlađe populacije. Osim toga, uzevši u obzir da se u našoj ustanovi operira i velik broj djece s papilarnim karcinomom štitnjače koji su uključeni u ovo istraživanje, tada je rezultat očekivan. Analizom razdoblja praćenja koje je trajalo u prosjeku 62 mjeseca, 13,3% bolesnika razvilo je lokoregionalni recidiv te 1,5% udaljene metastaze. Od onih koji su imali metastaze u lateralnim regijama vrata samo je jedan bolesnik imao metastazu u području regija koje su obuhvaćene disekcijom. S obzirom na te podatke, selektivna disekcija vrata regija II–VI nameće se kao optimalan način kirurškog liječenja ovih bolesnika.

Zaključak

Učestalost metastaziranja u pojedine regije vrata pratila je standardne obrasce metastaziranja pa je tako najčešće zahvaćena regija III, a potom regija IV. U dvije trećine bolesnika nalazimo metastaze u više lateralnih regija vrata. Ovo istraživanje ukazalo je na povezanost veličine papilarnog karcinoma štitnjače s brojem pozitivnih limfnih čvorova u lateralnim regijama vrata te povezanost broja pozitivnih limfnih čvorova u lateralnim regijama vrata u bolesnika s prisutnim ekstrakapsularnim širenjem. Osim toga, analizom pojavnosti lokoregionalnih recidiva za vrijeme razdoblja praćenja možemo zaključiti kako je selektivna disekcija vrata regija II–VI optimalan način liječenja ovih bolesnika.

LITERATURA

1. *Shaha AR, Shah JP, Loree TR.* Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. Am J Surg. 1996;172(6):692–4.
2. *Sivanandan R, Soo KC.* Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. Br J Surg. 2001;88(9):1241–4.
3. *Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H.* Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. World J Surg. 2002;26(1):22–8.
4. *Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID i sur.* Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. Arch Surg. 2006;141(5):489–94; discussion 494–496.
5. *Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD i sur.* Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid

carcinoma. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1996;37(4): 598–605.

6. *Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H.* Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. World J Surg. 1994;18(4):559–67; discussion 567–568.
7. *Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S i sur.* Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 2009;19(7):707–16.
8. *Beasley NJP, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL.* Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(7):825–8.
9. *Grogan RH, Kaplan SP, Cao H, Weiss RE, Degroot LJ, Simon CA, i sur.* A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. Surgery. 2013; 154(6):1436–46; discussion 1446–1447.
10. *Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J.* Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. Cancer. 2006;106(3):524–31.
11. *Davies L, Welch HG.* Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. JAMA. 2006 ;295(18):2164–7.
12. *Mazzaferri EL, Jhiang SM.* Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994;97(5):418–28.
13. *McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF.* Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo Clin Proc. 1986;61(12): 978–96.
14. *Keum HS, Ji YB, Kim JM, Jeong JH, Choi WH, Ahn YH, i sur.* Optimal surgical extent of lateral and central neck dissection for papillary thyroid carcinoma located in one lobe with clinical lateral lymph node metastasis. World J Surg Oncol. 2012; 10:221.
15. *Merdad M, Eskander A, Kroeker T, Freeman JL.* Metastatic papillary thyroid cancer with lateral neck disease: pattern of spread by level. Head Neck. 2013;35(10):1439–42.
16. *Nam IC, Park JO, Joo YH, Cho KJ, Kim MS.* Pattern and predictive factors of regional lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a prospective study. Head Neck. 2013; 35(1):40–5.
17. *American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT i sur.* Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 2009;19(11): 1167–214.
18. *Gong Y, Yang J, Yan S, Su A, Liu F, Gong R i sur.* Pattern of and clinicopathologic risk factors for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with lateral cervical lymphadenopathy. Medicine (Baltimore). 2018;97(36): e12263.
19. *Kusić Z, Prgomet D.* Tumori štitnjače i doštitne žlijezde. U: Prgomet D i sur. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019, str. 262–73.
20. *Prstačić R, Bumber B, Kavanagh MM, Jurlina M, Ivković I, Prgomet D.* Metastasis predictors for neck sublevel IIb in papillary thyroid carcinoma. Clin Otolaryngol. 2020;45(5): 710–7.
21. *Machens A, Holzhausen H-J, Dralle H.* Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. Arch Surg Chic Ill 1960. 2004;139(1):43–5.
22. *Nie X, Tan Z, Ge M, Jiang L, Wang J, Zheng C.* Risk factors analyses for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinomas: a retrospective study of 356 patients. Arch Endocrinol Metab. 2016;60(5):492–9.
23. *Miličić B, Prstačić R, Prgomet D.* Skip Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma – Prevalence, Predictive and Clinicopathological Factors. Acta Clin Croat. 2020;59.(Supplement 1): 122–7.
24. *Hou J, Zhang Y, Fan Y, Wu B.* Risk factors of skip lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021;278(2):493–8.
25. *Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Fukushima M, Tomoda C, Inoue H i sur.* Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. World J Surg. 2006; 30(5):780–6.
26. *Ito Y, Kudo T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A.* Prognostic significance of carcinoma extension from primary lesions and metastatic nodes in papillary thyroid carcinoma: appropriateness of three subdivisions of extension. Endocr J. 2011;58(11):961–7.
27. *Lin X, Finkelstein SD, Zhu B, Silverman JF.* Molecular analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma. J Mol Endocrinol. 2008;41(4):195–203.
28. *Hunt JP, Buchmann LO, Wang L, Abraham D.* An analysis of factors predicting lateral cervical nodal metastases in papillary carcinoma of the thyroid. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;137(11):1141–5.
29. *Attard A, Paladino NC, Lo Monte AI, Falco N, Melfa G, Rotolo G i sur.* Skip metastases to lateral cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer: a systematic review. BMC Surg. 2019;18(1):112.

Liječ Vjesn 2021;143:267–272
https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-6

Pregled | Review

Dugoročni rezultati transtemporalne kirurgije intrakanalikularnoga vestibularnog švanoma

Long term results after extended middle fossa surgery for intracanalicular vestibular schwannoma

Mislav Gjurić[1], Mislav Malić[1]✉

[1]Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
VESTIBULARNI ŠVANOM – kirurgija;
KRANIOTOMIJA – metode;
UNUTARNJE UHO – kirurgija;
OTOLOŠKI KIRURŠKI ZAHVATI – metode;
LIČNI ŽIVAC; SLUH; ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Odrediti naše rezultate kod bolesnika operiranih transtemporalnim pristupom zbog intrakanalikularnog vestibularnog švanoma (VŠ). *Materijali i metode:* Retrospektivna analiza 152 bolesnika s intrakanalikularnim VŠ-om operiranih transtemporalnim putem i minimalnim trajanjem praćenja od 12 mjeseci nakon operacije. *Rezultati:* Kod svih 152 bolesnika, osim jednog, tumor je odstranjen u potpunosti. Niti jedan bolesnik nije više patio od napada vrtoglavice. Uspoređujući sluh prije i poslije operacije, predoperativno je 146 bolesnika imalo funkcionalan sluh (klasa A+B), dok je postoperativno takvih bolesnika bilo 84. U 58% bolesnika sluh je ostao funkcionalno sačuvan nakon operacije. Ukupno je 96% bolesnika godinu dana nakon operacije imalo normalnu ili gotovo normalnu funkciju živca (HB-I-II). *Zaključci:* Savjetovanje bolesnika s intrakanalikularnim VŠ-om treba se obavljati u specijaliziranom otoneurološkom centru koji raspolaže iskustvom i mogućnošću interdisciplinarnog liječenja. Rezultati sadašnje serije od 152 pacijenta s očuvanjem funkcionalnog sluha u 58% i funkcije facijalisa u 96% slučajeva potvrđuju vrhunsku kvalitetu u usporedbi s vodećim centrima u svijetu.

Descriptors
NEUROMA, ACOUSTIC – surgery;
CRANIOTOMY – methods;
EAR, INNER – surgery;
OTOLOGIC SURGICAL PROCEDURES – methods;
FACIAL NERVE; HEARING; TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. *Aim of the study:* To show the clinical outcome in patients with sporadic intracanalicular vestibular schwannoma (VS) removed by the extended middle cranial fossa approach (EMCF). *Materials and methods:* One hundred and fifty-two patients with intracanalicular VS were identified in a database, with a minimal follow-up of 12 months. *Results:* Complete VS removal was achieved in 151 of 152 patients. None of the patients who had been suffering from vertigo preoperatively had experienced vertigo attacks following the surgery. We were able to save functional hearing in 58 % of the patients who had preoperative class A or B hearing (N=146) according to the AAO-HNS classification. Postoperative normal or near-normal facial nerve outcome was achieved in 96 % of the patients. *Conclusion:* Patients with an intracanalicular VS should be referred to the specialized otoneurologic center where all treatment options should be offered and explained to the patient. Our results of the 152 patients show that with surgery, functional hearing and normal or near-normal facial nerve function can be achieved in 58% and 96 % of cases, respectively, which is comparable to the leading international centres.

Vestibularni švanom (VŠ) najčešći je tumor u pontocerebelarnom kutu (80%) i čini 6% intrakranijalnih tumora, a njegova godišnja incidencija iznosi 10–20/1.000.000. U posljednjih dvadesetak godina došlo je do značajnog povećanja incidencije VŠ-a ponajviše zbog napretka u radiološkoj dijagnostici. Posljedica je sve veći broj dijagnosticiranih intrakanalikularnih tumora, odnosno malih tumora ograničenih isključivo na sluhovod i bez širenja u pontocerebelarni kut (PCK).[1] Takvi tumori ne ugrožavaju život bolesnika, ali pritišću ili razaraju kranijalne živce u sluhovodu, čime dovode do nagluhosti, gubitka sluha, šuma u uhu, smetnji ravnoteže, vrtoglavice i rijetko pareze ličnog živca.

Postoje tri standardna kirurška pristupa na sluhovod i PCK: translabirintarni (TL), retrosigmoidni (RS) i transtemporalni pristup. Transtemporalni pristup prvi je opisao House 1961. godine.[2] Dok je House u svom pristupu prikazivao živce unutrašnjega slušnog hodnika bruseći samo krov sluhovoda, Wigand i sur. su 1981. opisali prošireni transtemporalni pristup (EMCF, engl. *The extended middle cranial fossa approach*) koji je i danas standard u resekciji VŠ-a.[3] EMCF-pristup indiciran je kod intrakanalikularnih tumora s eventualnom manjom ekstenzijom u PCK (Koos 1 ili 2) u bolesnika s očuvanim sluhom.[4] Iako se ovim pristupom idealno prikazuju strukture unutarnjega slušnog hodnika, u početku je bio dosta osporavan među otolozima i neurootolozima. Strah od komplikacija zbog retrakcije temporalnog režnja mozga, strah od nemogućnosti kontrole krvarenja u slučaju jačeg krvarenja u

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Mislav Malić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-1761-6245
Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: mislav.malic@gmail.com

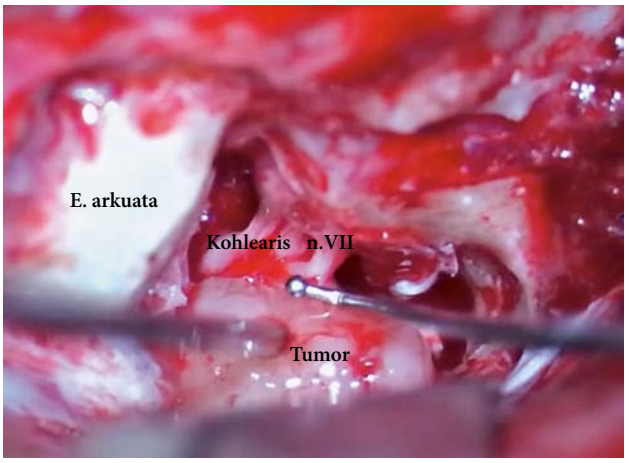
Primljeno 28. siječnja 2021., prihvaćeno 8. lipnja 2021.

PCK i zahtjevna orijentacija s obzirom na to da se pristupa na temporalnu kost s njene gornje strane, gdje postoji tek nekoliko kirurških orijentira, bili su razlozi težeg prihvaćanja EMCF-pristupa. Prva kirurška iskustva rezultirala su mišljenjem da je očuvanje facijalnog živca ovim pristupom lošije u usporedbi s TL-pristupom, što je bio produkt rijetkog odlučivanja na ovaj pristup i posljedično spore kirurške krivulje učenja (engl. *learning curve*). Međutim, kako se u vrhunskim tercijarnim centrima skupljalo više iskustva i operiralo sve više bolesnika, tako su rezultati većih serija bolesnika mijenjali do tada kontroverzna mišljenja. Rezultati tih istraživanja pokazali su da ovim pristupom možemo sačuvati funkciju facijalnog živca u više od 95% slučajeva i pritom sačuvati sluh u oko dvije trećine bolesnika.[5–11] Prvi autor ovog rada sa suradnicima iz Erlangena objavio je najveću seriju od 735 bolesnika operiranih zbog VŠ-a EMCF-pristupom.[5] Sadašnje istraživanje predstavlja nastavak te serije, fokusirano na iskustva i rezultate kod bolesnika s isključivo intrakanalikularnim VŠ-om.

Materijali i metode

Ova studija predstavlja retrospektivnu analizu baze podataka bolesnika s dijagnozom VŠ-a koje je operirao prvi autor članka u razdoblju od 1995. do 2020. godine. Od ukupnog broja od 434 operirana bolesnika, u studiju su uključena 152 bolesnika s intrakanalikularnim VŠ-om (Koos tip 1) i minimalnim trajanjem praćenja od 12 mjeseci nakon operacije (12–120 mj., prosječno 75 mjeseci). Dijagnoza i veličina tumora određeni su pomoću predoperativne magnetne rezonancije (MR), sekvenci T1 s kontrastom ili sekvenci CISS. Svih 152 bolesnika operirano je transtemporalnim pristupom (*the extended middle cranial fossa approach*).[5]

Kirurški zahvat počinje incizijom kože i potkožja u obliku obrnutog upitnika od razine tragusa do 4–5 cm iznad korijena heliksa. Nakon odizanja presatka temporalne fascije veličine 5 x 5 cm i incizije mišića učini se osteoplastična kraniotomija veličine 4 x 5 cm centrirana tik iznad korijena zigomatičnog luka. Ekstraduralna preparacija nastavlja se mobilizacijom dure temporalnog lobusa od straga prema naprijed, do razine foramena ovale. Rutinski reseciramo srednju meningealnu arteriju i ispuštamo likvor iz srednje lubanjske jame, čime se olakšava mobilizacija dure i smanjuje pritisak na temporalni režanj mozga. Fischov retraktor postavlja se na petrozni greben u projekciji očekivanog sluhovoda, a to je pravac koji presijeca popola kut koji tvore arkuatna eminencija i veliki superficijalni petrozni živac. Brušenjem kosti oko eminencije arkuate identificiramo tzv. *blue-lining* gornjega polukružnog kanalića koji nam je stražnji limit disekcije. Prednji limit disekcije čini pužnica i unutarnja karotidna arterija. Sluhovod se prikaže u opsegu od 270 stupnjeva brušenjem petrozne kosti dijamantnim svrdlom od medijalno prema lateralno, do razine *Bills bara*. Dura sluhovoda se incidira cijelom duljinom u medijalnoj liniji u odnosu na sluhovod te otvori poput knjige. Facijalni živac se identificira u fundusu sluhovoda, a za disekciju i odstranjenje tumora koristimo mikrokirurške instrumente, laser ili ultrazvučni aspirator (slika 1). Zahvat završava repozicijom dure sluhovoda, ojačanjem srednje lubanjske baze temporalnom fascijom, mišićem i hemostatskim materijalom. Nakon vraćanja osteoplastičnog operkuluma rana se šiva u slojevima.

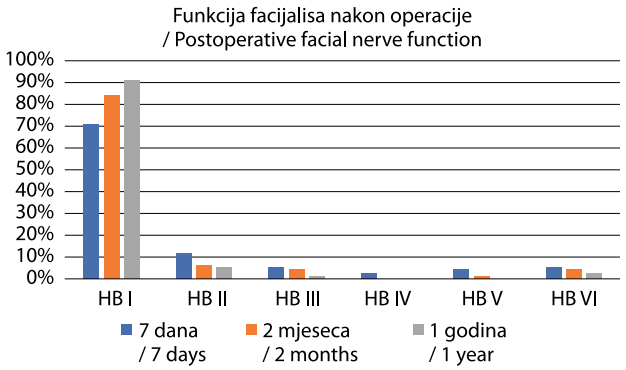


Slika 1. Pogled na unutrašnji slušni hodnik nakon identifikacije živaca i započetog odstranjenja tumora
Figure 1. View of the internal auditory canal components at the beginning of the tumor removal

88 bolesnika (57,8%) su muškarci i 64 žene (42,2%). Prosječna dob bolesnika u trenutku operacije bila je 49 godina (21–72 g.). Zastupljenost strana je jednaka, 76 bolesnika s lijevostranim tumorom i 76 bolesnika s desnostranim.

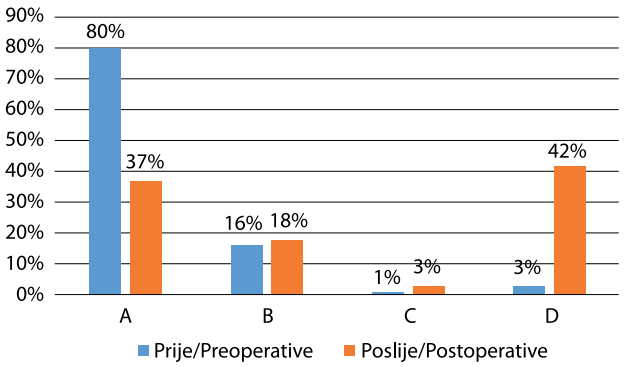
U trenutku postavljanja dijagnoze tumora postupni gubitak sluha primijetila su 64 bolesnika (42%), iznenadni gubitak sluha dogodio se u 44 bolesnika (29%), a ostalih 28% bolesnika imalo je subjektivno uredan sluh. Preoperativna evaluacija se sastoji od tonalne audiometrije koja je snimljena kod svih bolesnika i evociranih slušnih potencijala (BERA) snimljenih u 88% bolesnika. Razinu gubitka sluha klasificircali smo po klasifikaciji *American Acadamy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* (AAO-HNS).[12] Po toj klasifikaciji sluh se dijeli u 4 klase, pri čemu klasu A čine bolesnici s pragom sluha boljim od 30 dB, klasu B 30 do 50 dB, klasu C 50 do 70 dB i klasu D bolesnici s pragom sluha ispod 70 dB. Funkcionalnim sluhom smatra se sluh u klasi A i B.

40 bolesnika (26%) imalo je napade vrtoglavica prije operacije, 60 bolesnika nije nikada osjetilo smetnje ravnoteže (39%), a preostalih 52 bolesnika osjećalo je



Slika 2. Funkcija facijalnog živca 7 dana, 2 mjeseca i 1 godinu nakon operacije po House-Brackmannovoj klasifikaciji[13]

Figure 2. Postoperative facial nerve function-classified according to the House-Brackmann classification[13]



Slika 3. Rezultati funkcije sluha prije i poslije operacije kod 152 bolesnika s intrakanalikularnim vestibularnim švanomom – klasificirano po AAO-HNS klasifikaciji[12]

Figure 3. Pre- and postoperative hearing function in 152 patients with intracanalicular vestibular schwannomas, according to the AAO-HNS classification[12]

povremenu nesigurnost i nestabilnost u hodu. Svi su bolesnici imali urednu funkciju facijalnog živca prije operacije. Za procjenu funkcije facijalnog živca korištena je House-Brackmannova klasifikacija.[13]

Pacijenti se naručuju na kontrolu dva mjeseca nakon operacije i zatim jednom godišnje tijekom prvih pet godina. Kontrolni pregled se sastoji od kliničkog pregleda, audiološke i radiološke dijagnostike (MR).

Rezultati

Kod svih 152 bolesnika, osim jednoga, tumor je odstranjen u potpunosti. Kod jednog bolesnika namjerno je ostavljena kapsula tumora, izrazito adherentna za facijalni živac, jer bi inzistiranje na potpunoj resekciji ugrozilo funkciju živca. Od ostalih 151 bolesnika na postoperativnoj MR-kontroli uočena su tri rezidualna tumora (2%). Postoperativni oporavak bio je uredan kod svih bolesnika uz otpust kući nakon prosječno 7 dana. Niti kod jednog nije zabilježena postoperativna likvoreja ili problem u zarastanju rane. Dva bolesnika imala su po jedan epileptični napad u postoperativnim mjesecima, koji se nakon toga više nisu ponovili. Tranzitorna disfazija zabilježena je kod 4% pacijenata. 68 operiranih bolesnika (45%) nije imalo vestibularnih smetnji na kontrolnim pregledima, dok ostali navode nesigurnost i zanošenje pri naglim pokretima glave, tijela ili u mraku. Niti jedan bolesnik nije više patio od napada vrtoglavice. Šum u uhu nije bio prisutan ili je bio smanjen kod 40 bolesnika (26%), kod 18 (12%) je bio izraženiji nego prije operacije, a kod ostalih 62% intenzitet šuma je ostao nepromijenjen.

Funkcija facijalnog živca

Svi bolesnici su prije operacije imali urednu funkciju facijalnog živca. Živac je kod svih bolesnika prilikom resekcije tumora uspješno identificiran i anatomski sačuvan. Pri otpustu, 108 bolesnika (71%) imalo je urednu funkciju facijalnog živca (HB-I), 18 bolesnika (12%) gotovo urednu (HB-II), a 8 bolesnika (5%) paralizu živca (HB-VI) (slika 2). Na kontrolnom pregledu dva mjeseca nakon operacije u dijela bolesnika došlo je do daljnjeg oporavka funkcije te je tako 128 bolesnika (84%) imalo urednu funkciju živca (HB-I), a paraliza (HB-VI) je ostala kod 6 bolesnika. Godinu dana poslije operacije, 91% (138) bolesnika imalo je potpuno urednu funkciju živca, 5% (8) gotovo urednu, dok je kod četiriju bolesnika perzistirala paraliza. Sva četiri bolesnika podvrgnuta su operacijama dinamičke rekonstrukcije lica s dobrim uspjehom. Ukupno je 96% bolesnika godinu dana nakon operacije imalo normalnu ili gotovo normalnu funkciju živca (HB-I-II).

Sluh

Kohlearni živac uspješno je intraoperativno anatomski sačuvan kod 138 bolesnika (91%). Kod preostalih 14 bolesnika živac nije mogao biti sačuvan zbog tumorske infiltracije te je namjerno reseciran. Predoperativna tonska audiometrija učinjena je kod svih 152 bolesnika te je prosječni prag sluha na frekvencijama od 500, 1000, 2000 i 3000Hz iznosio 22,8 dB. Godinu dana nakon transtemporalne resekcije tumora prosječni prag sluha kod pacijenata s očuvanim sluhom iznosio je 40,11 dB na istim frekvencijama.

Analiza razine sluha prema klasifikaciji AAO-HNS (slika 3) pokazuje da je prije operacije 122 bolesnika (80%) imalo klasu A sluha, 24 bolesnika (16%) klasu B, 2 bolesnika (1%) klasu C, a 4 bolesnika (3%) klasu D sluha. Postoperativno je 56 bolesnika (37%) zadržalo klasu A sluha, a 28 bolesnika (18%) klasu B. Četiri bolesnika (3%) pripadaju klasi C, dok je gluhoća (klasa D) bila prisutna kod 64 bolesnika (42%). Uspoređujući sluh prije i poslije operacije, predoperativno je 146 bo-

Tablica 1. Rezultati transtemporalne kirurgije intrakanalikularnog VŠ-a u dosadašnjoj literaturi – studije s više od 100 slučajeva

Table 1. Middle fossa surgery for resection of intracanalicular vestibular schwannoma – results from the centers with more than 100 cases

	Ukupno pacijenata/ intrakanalikularni VŠ / Number of cases/ Intracanalicular tumors	Funkcionalan sluh (klasa A+B) / Functional hearing (class A+B)	Sačuvana funkcija n.7 HB (I-II) / Facial Nerve Grade I or II	Rezidualni tumor / Residual tumor
Ann Arbor (2017)(26)	161/?	70,0%	93,0%	3,9%
Erlangen (2001)(5)	735/162	62,3%	99,0%	0,3%
Los Angeles (1997)(28)	151/?	55,0%	95,0%	–
Los Angeles (2003)(27)	119/119	61,0%	94,0%	–
Iowa (2006)(29)	162/93	65,7%	94,0%	–
San Francisco (2002)(33)	153/64	62,2%	93,7%	–
Tokio (2008)(32)	760/37	46,7%	83,3%	–
Würzburg (2008)(30,31)	392/119	59,7%	91,1%	–
Würzburg (2016) (10)	208/ 78	69,0 %	–	–
Zagreb (2021)	152/152	58,0%	96,0%	2,0%

lesnika imalo funkcionalan sluh (klasa A+B), dok je postoperativno takvih bolesnika bilo 84. Prema tome, u 58% bolesnika sluh je ostao funkcionalno sačuvan nakon operacije.

Rasprava

Dok veliki tumori definitivno predstavljaju indikaciju za kiruršku resekciju, i dalje nema konsenzusa o najboljem modalitetu liječenja za male VŠ-e, osobito one intrakanalikularne. Pri postavljenoj dijagnozi ovih tumora potrebno je modalitet liječenja prilagoditi bolesniku, njegovim godinama, želji i simptomima. Kako se radi o tumorima koji nisu životno ugrožavajući za bolesnika, moramo prije svega razmišljati o funkcionalnim posljedicama odabranog modaliteta liječenja.

Dosadašnje studije pokazale su da su funkcionalni rezultati kirurgije VŠ-a to bolji što je manji tumor koji se operira.[4–6,14,15] Ipak, budući da je poznato da VŠ-i ne rastu linearno, već postoje vremenske faze minimalnog ili nikakvog rasta, mnogi se odlučuju takve male tumore samo pratiti.[1,16] Međutim, ukoliko se odlučimo za takvu strategiju liječenja, moguće je da ćemo propustiti priliku da sačuvamo sluh. Posljednjih se godina sve češće primjenjuje i stereotaktička radioterapija kojom se postiže odlična kontrola rasta tumora, ali također uz rizik slabljenja ili gubitka sluha te nemogućnost kontrole vertiginoznih smetnji.[17–20] Isto tako, opisani su rijetki slučajevi maligne transformacije nakon radioterapije VŠ-a.[21,22] Kirchman i suradnici su pratili 156 bolesnika s asimptomatskim intrakanalikularnim VŠ-om te su u periodu od 10 godina ustanovili da je samo manji dio VŠ-a pokazao znakove rasta (37% bilo kakav rast, 23% u PCK).[23] Međutim, iako je samo trećina tumora rasla, tek 5 od 30 bolesnika sačuvalo je normalan sluh (klasa A), a funkcionalan sluh (klasa A+B) samo 25 od 76 bolesnika (32%) koji su pri dijagnozi imali funkcionalan sluh. Navedeno istraživanje jedino je takvo u literaturi u kojem se rezultati opservacije prate kroz dugi vremenski period. Kao takvo može biti referenca po kojoj se rezultati kirurške resekcije VŠ-a trebaju uspoređivati. Pitanje koje se postavlja jest: možemo li kirurgijom bolesnicima omogućiti veću šansu za očuvanje sluha nego samim praćenjem i uz koji dodatni morbiditet?

Naše dvadesetpetogodišnje iskustvo u liječenju VŠ-a rezultiralo je jasnim indikacijama za kirurško odstranjenje malih – sporadičnih intrakanalikularnih VŠ-a. To su u prvom redu pacijenti bez značajnog komorbiditeta s očuvanim sluhom i motivirani za pokušaj očuvanja sluha. Drugu skupinu predstavljaju pacijenti s jakim vertiginoznim, menijeriformnim smetnjama kojih je u sadašnjoj studiji bilo 26% i koji ne reagiraju na konzervativnu terapiju, a za koje je poznato da zračenje neće smanjiti tegobe. Nakon resekcije tumora niti jedan od naših pacijenata više nije imao napade vrtoglavice, dok većina navodi nesigurnost i zanošenje samo pri naglim pokretima glave, tijela ili u mraku.

EMCF-pristup omogućava bolje rezultate očuvanja sluha u usporedbi s RS-pristupom.[4,8,11,24] Razlog je bolja ekspozicija sluhovoda i distalnog dijela tumora koja je kod RS-pristupa ograničena položajem polukružnih kanala. Izuzetak su relativno rijetki medijalni tumori koji predstavljaju u jednakoj mjeri indikaciju za RS i EMCF-pristup. Čimbenici koji predstavljaju pozitivne prediktore mogućnosti očuvanja sluha jesu prisutnost tekućine na MR-u u području fundusa i

podrijetlo VŠ-a od gornjega vestibularnog živca.[25] Prisutnost tekućine u fundusu ukazuje na bolju intraoperativnu identifikaciju distalnog dijela tumora i kohlearnog živca. Tumori koji potječu od gornjega vestibularnog živca lakše se prepariraju od kohlearnog živca, za razliku od tumora koji potječu od donjeg i nerijetko infiltriraju kohlearni živac.

U tablici 1. prikazana je usporedna analiza rezultata transtemporalne kirurgije VŠ-a vodećih centara u svijetu. U obzir su uzeti samo centri s najmanje 100 operiranih pacijenata, što predstavlja minimum za stjecanje dovoljnog iskustva s ovom vrlo zahtjevnom kirurgijom. Rezultati sadašnje studije na 152 pacijenta s intrakanalikularnim VŠ-om predstavljaju nastavak naše serije objavljene 2001. godine.[4] 96% naših bolesnika imalo je predoperativno funkcionalnu razinu sluha (AAO-HNS klasa A+B), a postoperativno funkcionalni sluh je sačuvan u 58% tih bolesnika. Slični rezultati su objavljeni i u ostalim studijama (tablica 1).[5,10,26–33] Kada se ti rezultati uspoređuju sa studijom koju su objavili Kirchman i sur., u kojoj je funkcionalni sluh sačuvan u 32% bolesnika, može se zaključiti da se bolji rezultati po pitanju očuvanja sluha postižu aktivnim kirurškim liječenjem nego praćenjem. Ti rezultati potvrđuju našu tezu da je kirurška resekcija intrakanalikularnih tumora metoda prvog izbora liječenja u mlađih, motiviranih bolesnika s očuvanim sluhom.

Pozitivna identifikacija ličnog živca prije otvaranja dure u području fundusa sluhovoda velika je prednost EMCF-pristupa. Nakon otvaranja dure živac se nalazi na tumoru, prema operateru, i podložan je traumatiziranju prilikom resekcije tumora. Iz tog razloga odstranjenje tumora i čuvanje funkcije facijalisa tehnički je vrlo zahtjevno, osobito za kirurge s manjim iskustvom (*occassional surgery*). Ipak, rezultati relevantnih studija, kao i sadašnje studije, potvrđuju da je očuvanje normalne i gotovo normalne postoperativne funkcije živca moguće u više od 90% slučajeva.[5,7,34,8,27–33] Naši rezultati pokazuju da je kod 148 od 152 bolesnika (96%) godinu dana nakon operacije prisutna normalna ili gotovo normalna funkcija živca (HB I/II).

Zaključak

Savjetovanje bolesnika s intrakanalikularnim VŠ-om treba se obavljati u specijaliziranom otoneurološkom centru koji raspolaže iskustvom i mogućnošću interdisciplinarnog liječenja. Odluka o modalitetu liječenja ovisi o različitim čimbenicima kao što su veličina tumora, dob pacijenta, prisutni simptomi, preferencija samog pacijenta i raspoloživost medicinske usluge. Kirurška resekcija intrakanalikularnog VŠ-a EMCF-pristupom indicirana je kod pacijenata bez značajnog komorbiditeta s očuvanim sluhom i motiviranih za pokušaj očuvanja sluha. Drugu skupinu predstavljaju pacijenti s jakim vertiginoznim, menijeriformnim smetnjama. Rezultati sadašnje serije od 152 pacijenta s očuvanjem funkcionalnog sluha u 58% i funkcije facijalisa u 96% slučajeva potvrđuju vrhunsku kvalitetu u usporedbi s vodećim centrima u svijetu.

LITERATURA

1. *Stangerup SE, Caye-Thomasen P.* Epidemiology and Natural History of Vestibular Schwannomas. Otolaryngol Clin North Am. 2012;45(2):257–68.
2. *House W.* Surgical exposure of the internal auditory canal and its contents through the middle cranial fossa. Laryngoscope. 1961;(71):1363–85.
3. *Wigand ME, Haid T, Berg M, Rettinger G.* Early diagnosis and transtemporal removal of small nerve VII and VIII tumors. Rev Laryngol Otol Rhinol. 1981;102(1–2):65–7.
4. *Gjuric M, Rudic M.* What is the best tumor size to achieve optimal functional results in vestibular schwannoma surgery? Skull Base. 2008;18(5):317–25.
5. *Gjurić M, Wigand ME, Wolf SR.* Enlarged middle fossa vestibular schwannoma surgery: Experience with 735 cases. Otol Neurotol. 2001;22(2):223–30.
6. *Arts HA, Telian SA, El-Kashlan H, Thompson BG.* Hearing preservation and facial nerve outcomes in vestibular schwannoma surgery: Results using the middle cranial fossa approach. Otol Neurotol. 2006;27(2):234–41.
7. *Ginzkey C, Scheich M, Harnisch W, Bonn V, Ehrmann-Müller D, Shehata-Dieler W i sur.* Outcome on hearing and facial nerve function in microsurgical treatment of small vestibular schwannoma via the middle cranial fossa approach. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol. 2013;270(4):1209–16.
8. *Noudel R, Gomis P, Duntze J, Marnet D, Bazin A, Roche PH.* Hearing preservation and facial nerve function after microsurgery for intracanalicular vestibular schwannomas: Comparison of middle fossa and restrosigmoid approaches. Acta Neurochir (Wien). 2009;151(8):935–45.
9. *Kosty JA, Stevens SM, Gozal YM, DiNapoli VA, Patel SK, Golub JS i sur.* Middle fossa approach for resection of vestibular schwannomas: A decade of experience. Oper Neurosurg. 2019;16(2):147–58.
10. *Scheich M, Ehrmann-Müller D, Shehata-Dieler W, Hagen R.* Hörergebnisse nach transtemporaler Resektion kleiner (T1/T2) Akustikusneurinome. HNO. 2017;65(9):751–7.
11. *Kutz JW Jr, Scoresby T, Isaacson B, Mickey BE, Madden CJ, Barnett SL i sur.* Hearing preservation using the middle fossa approach for the treatment of vestibular schwannoma. Neurosurgery. 2012;70(2):334–41.
12. *Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma).* Otolaryngol – Head Neck Surg. 1995;113(3):179–80.
13. *House JW, Brackmann DE.* Facial nerve grading system. Otolaryngol – Head Neck Surg. 1985;93(2):146–7.
14. *Magnan J, Barbieri M, Mora R, Murphy S, Meller R, Bruzzo M i sur.* Retrosigmoid approach for small and medium-sized acoustic neuromas. Otol Neurotol. 2002;23(2):141–5.
15. *Zanoletti E, Cazzador D, Faccioli C, Gallo S, Denaro L, D'Avella D i sur.* Multi-option therapy vs observation for small acoustic neuroma: Hearing-focused management. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2018;38(4):384–92.

16. *Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J.* The natural history of vestibular schwannoma. Otol Neurotol. 2006; 27(4):547–52.
17. *Hasegawa T, Kida Y, Kato T, Iizuka H, Yamamoto T.* Factors associated with hearing preservation after Gamma Knife surgery for vestibular schwannomas in patients who retain serviceable hearing: Clinical article. J Neurosurg. 2011;115 (6):1078–86.
18. *Vivas EX, Wegner R, Conley G, Torok J, Heron DE, Kabolizadeh P i sur.* Treatment outcomes in patients treated with CyberKnife radiosurgery for vestibular schwannoma. Otol Neurotol. 2014;35(1):162–70.
19. *Quesnel AM, McKenna MJ.* Current strategies in management of intracanalicular vestibular schwannoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;19(5):335–40.
20. *Bassim MK, Berliner KI, Fisher LM, Brackmann DE, Friedman RA.* Radiation therapy for the treatment of vestibular schwannoma: A critical evaluation of the state of the literature. Otol Neurotol. 2010;31(4):567–73.
21. *Yang T, Rockhill J, Born DE, Sekhar LN.* A case of high-grade undifferentiated sarcoma after surgical resection and stereotactic radiosurgery of a vestibular schwannoma. Skull Base. 2010;20(3):179–83.
22. *Tanbouzi Husseini S, Piccirillo E, Taibah A, Paties CT, Rizzoli R, Sanna M.* Malignancy in vestibular schwannoma after stereotactic radiotherapy: A case report and review of the literature. Laryngoscope. 2011;121(5):923–8.
23. *Kirchmann M, Karnov K, Hansen S, Dethloff T, Stangerup SE, Caye-Thomasen P.* Ten-Year follow-up on tumor growth and hearing in patients observed with an intracanalicular vestibular schwannoma. Neurosurgery. 2017;80(1):49–56.
24. *Khrais T, Sanna M.* Hearing preservation surgery in vestibular schwannoma. J Laryngol Otol. 2006;120(5):366–70.
25. *Goddard JC, Schwartz MS, Friedman RA.* Fundal fluid as a predictor of hearing preservation in the middle cranial fossa approach for vestibular schwannoma. Otol Neurotol. 2010;31 (7):1128–34.
26. *Ahmed S, Arts HA, El-Kashlan H, Basura GJ, Thompson BG, Telian SA.* Immediate and Long-term Hearing Outcomes with the Middle Cranial Fossa Approach for Vestibular Schwannoma Resection. Otol Neurotol. 2018;39(1):92–8.
27. *Friedman RA, Kesser B, Brackmann DE, Fisher LM, Slattery WH, Hitselberger WE.* Long-term hearing preservation after middle fossa removal of vestibular schwannoma. Otolaryngol – Head Neck Surg. 2003;129(6):660–5.
28. *Slattery WH, Brackmann DE, Hitselberger W.* Middle fossa approach for hearing preservation with acoustic neuromas. Am J Otol. 1997;18(5):596–601.
29. *Meyer TA, Canty PA, Wilkinson EP, Hansen MR, Rubinstein JT, Gantz BJ.* Small acoustic neuromas: Surgical outcomes versus observation or radiation. Otol Neurotol. 2006;27(3): 380–92.
30. *Baier G, Schwager K, Helms J, Hagen R.* Ergebnisse otochirurgisch operierter Patienten mit Akustikusneurinom. Laryngo-Rhino-Otologie. 2008;87(08):565–72.
31. *Schwager K, Baier G, Helms J, Hagen R.* Ergebnisse otochirurgisch operierter Patienten mit Akustikusneurinom. Laryngo-Rhino-Otologie. 2008;87(09):629–33.
32. *Shiobara R, Ohira T, Inoue Y, Kanzaki J, Kawase T.* Extended middle cranial fossa approach for vestibular schwannoma: Technical note and surgical results of 896 operations. Prog Neurol Surg. 2008;21:65–72.
33. *Satar B, Jackler RK, Oghalai J, Pitts LH, Yates PD.* Risk-benefit analysis of using the middle fossa approach for acoustic neuromas with >10 mm cerebellopontine angle component. Laryngoscope. 2002;112(8):1500–6.
34. *Kanzaki J, Inoue Y, Ogawa K.* The learning curve in post-operative hearing results in vestibular schwannoma surgery. Auris Nasus Larynx. 2001;28(3):209–13.

Liječ Vjesn 2021;143:273–276
https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-7

Pregled | Review

Učinkovitost prednizona u liječenju ratnih blast ozljeda unutarnjeg uha

Efficacy of Prednisone in Therapy of War-related Blast Injury of Inner Ear

Srećko Branica[1,2], Krsto Dawidowsky[1,2], Lana Kovač Bilić[1,2], Gorazd Poje[1,2], Ika Gugić Radojković[1]

[1] Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
UNUTARNJE UHO – ozljede;
BLAST OZLJEDE – komplikacije;
ZAMJEDBENA NAGLUHOST – etiologija, farmakoterapija; PREDNIZON – terapijska uporaba;
GLUKOKORTIKOIDI – terapijska uporaba;
ISHOD LIJEČENJA; HRVATSKA; RAT;
RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Ustanoviti postiže li se terapijom prednizonom bolji oporavak zamjedbene nagluhosti nakon ratnih blast ozljeda unutarnjeg uha u odnosu na spontani oporavak. *Ispitanici i metode:* Retrospektivna studija na 115 ispitanika, odnosno 183 ozljede unutarnjeg uha sa zamjedbenom nagluhošću nakon ratnih ozljeda. Skupina od 67 ispitanika (107 uha) primala je prednizon 7 dana u dozi 20 mg i nakon toga još 7 dana u dozi 10 mg. Preostalih 48 ispitanika (76 uha) u kontrolnoj skupini nije primalo nikakvu terapiju i kod njih je došlo do određenog stupnja spontanog oporavka. *Rezultati:* Iako je u obje skupine ispitanika nakon 4 mjeseca praćenja došlo do značajnog oporavka sluha u odnosu na početno oštećenje ($p<0,001$), ispitanici koji su primali kortikosteroide (prednizon) imali su značajno bolji oporavak zamjedbene nagluhosti u odnosu na bolesnike u kontrolnoj skupini koji nisu primali nikakvu terapiju ($p=0,002$). Između početnih i završnih vrijednosti zamjedbene nagluhosti nije postojala korelacija niti u ispitivanoj niti u kontrolnoj skupini. *Zaključci:* Terapija glukokortikoidima značajno poboljšava oporavak zamjedbene nagluhosti nakon ratnih blast ozljeda u odnosu na spontani oporavak. Na osnovi početnog nalaza sluha ne može se procijeniti očekivani oporavak sluha niti nakon liječenja glukokortikoidima niti nakon spontanog oporavka bez liječenja.

Descriptors
EAR, INNER – injuries;
BLAST INJURIES – complications;
HEARING LOSS, SENSORINEURAL – drug therapy, etiology; PREDNISONE – therapeutic use;
GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use;
TREATMENT OUTCOME; CROATIA; WAR;
RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. *Aim:* To establish whether a better recovery of sensorineural hearing loss can be achieved by a prednisone therapy immediately after a blast injury. *Patients and Methods:* Retrospective study included 115 patients with 183 inner ear damages with sensorineural hearing losses subsequent to a blast injury. A group of 67 patients (107 ears) received 20 mg prednisone during first seven days and 10 mg prednisone during next seven days. Forty-eight patients (76 ears) in the control group did not receive any therapy. *Results:* Although both groups achieved a significant improvement in hearing threshold when compared to the initial hearing loss ($p<0.001$), the patients who received prednisone demonstrated a significantly better hearing recovery when compared to those who did not receive any therapy ($p=0.002$). The initial and final sensorineural hearing loss value did not correlate neither to the steroid group nor to the control group. *Conclusions:* A steroid therapy significantly improves the recovery of sensorineural hearing loss caused by an inner ear blast injury. The initial value of sensorineural hearing loss cannot be used as a prediction for the final value of sensorineural hearing loss neither in a steroid treatment nor in a spontaneous recovery.

Blast ozljede javljaju se prilikom eksplozija tijekom ratnih zbivanja, terorističkih napada i nesretnih slučajeva.[1,2] Prilikom eksplozije stvara se udarni val koji uzrokuje blast. Ovisno o tome gdje se eksplozija dogodi, može nastati vodeni blast, zračni blast, ali i kruti blast. Prilikom ratnih zbivanja vrlo je čest zračni blast. Prilikom detonacije eksploziva dolazi do naglog prelaska eksplozivnog materijala u plin pod vrlo visokim tlakom, što oslobađa energiju nadzvučnom brzinom. Dolazi do gotovo trenutnog povišenja tlaka značajno iznad atmosferskog, nakon čega dolazi do brzog snižavanja tlaka do ispod atmosferskog tlaka. Na kraju dolazi do postupne normalizacije tlaka. Ako do eksplozije dođe u zatvorenom prostoru, zračni blast se odbija od okolnih struktura, što dovodi do pojačanja blasta, produžuje vrijeme povišenog tlaka i stvara značajno veće ozljede.[3]

Uho je organ koji je iznimno osjetljiv na ozljedu zračnim blastom. Pritom su bitni udaljenost, jačina i smjer zračnog blasta u odnosu na uho te je li se eksplozija dogodila u otvorenom ili zatvorenom prostoru.[4,5] Najčešće ozljede uha koje nastaju kao posljedice zračnog blasta jesu oštećenja bubnjića i slušnih koščica[6–8] te ozljede unutarnjeg uha.[9–11] Poznato je da blast ozljede s rupturom bubnjića nastaju pri naglom povišenju tlaka od najmanje oko 40 kilopaskala pri zvučnom udaru od najmanje 160 dB. Takve zvučne energije zna-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Srećko Branica, https://orcid.org/0000-0003-3067-5140,
Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, Zagreb, e-pošta: srecko.branica@mef.hr

Primljeno 4. ožujka 2021., prihvaćeno 2. srpnja 2021.

čajno oštećuju i mnoge strukture unutarnjeg uha. Blast ozljede pluća nastaju pri najmanje 2–3 puta većim promjenama tlaka od onih kod blast ozljeda uha, zbog čega su ozljede bubnjića, ali i unutarnjeg uha višestruko češće u odnosu na pluća.[3]

Kao posljedica oštećenja bubnjića, slušnih koščica i drugih struktura srednjeg uha nastaje provodna nagluhost. Prilikom blast ozljede unutarnjeg uha dolazi do stvaranja zamjedbene nagluhosti. Vrlo velika zvučna energija koja se prilikom zračnog blasta oslobodi može uzrokovati mehanička oštećenja bazilarne membrane i drugih nježnih struktura unutarnjeg uha, ali može dovesti i do poremećaja u krvnoj opskrbi unutarnjeg uha, edema struktura unutarnjeg uha i slušnog živca, što uzrokuje privremeno ili trajno oštećenje slušnog puta i uzrokuje zamjedbenu nagluhost. Takva se nagluhost, prema različitim autorima, uz terapiju ili spontano, djelomično ili potpuno oporavi kod oko 60–90% ozlijeđenih.[1,2,5] S ciljem postizanja što boljeg oporavka zamjedbene nagluhosti predlagane su različite terapije, poput glukokortikoida, vazodilatatora, vitamina i hiperbarične oksigenacije.[12–17] Tijekom ratnih zbivanja i kod velikog broja blast ozljeda korištenje hiperbarične oksigenacije najčešće nije moguće te se u takvim situacijama uglavnom koriste glukokortikoidi, vazodilatatori i vitamini. Sve češće se predlaže i korištenje epidermalnog faktora rasta za oporavak stanica unutarnjeg uha u liječenju zamjedbene nagluhosti različite etiologije.[18] Većina provedenih studija o ovoj temi u kojima su ozlijeđeni temeljito dijagnostički obrađeni dobivena je na vrlo malom broju bolesnika prilikom blast ozljeda drugog uzroka. S druge strane, prilikom ratnih zbivanja, kod kojih je broj ozlijeđenih značajno veći, ozlijeđeni se neposredno nakon ranjavanja najčešće obrađuju i liječe u mobilnim vojnim bolnicama gdje ne postoji mogućnost kvalitetne audiološke obrade, posebno ne u tihim komorama. Dodatno, zbog određenog stupnja spontanog oporavka zamjedbene nagluhosti nakon blast ozljeda teško je procijeniti uspješnost pojedine terapije, posebno kod većeg broja ozlijeđenih i u terenskim uvjetima. Kako je naša Klinika tijekom Domovinskog rata bila blizu ratnih zbivanja, ozlijeđeni su često već unutar nekoliko sati dolazili na obradu i liječenje i bilo je moguće vrlo brzo, prije procesa spontanog oporavka, provesti svu potrebnu dijagnostiku i započeti liječenje.

Tijekom Domovinskog rata zamjedbene nagluhosti u početku smo liječili infuzijama pentoksifilina i vitamina[19], a samo dio bolesnika kod kojih nismo mogli provesti hospitalizaciju liječili smo ambulantno kortikosteroidima (prednizon). Kako su rezultati pokazali da bolje rezultate postižemo terapijom glukokortikoidima, s vremenom smo sve zamjedbene blast ozljede počeli liječiti glukokortikoidima.

Cilj je ovoga istraživanja ustanoviti postiže li se terapijom prednizonom bolji oporavak zamjedbene nagluhosti nakon blast ozljeda u odnosu na spontano cijeljenje.

Ispitanici i metode

Tijekom rata u Hrvatskoj zbog ratnih blast ozljeda unutarnjeg uha liječili smo ukupno 619 bolesnika. Kod 301 bolesnika oštećenje je bilo jednostrano, a kod 318 obostrano, tako da smo ukupno liječili 937 oštećenja unutarnjeg uha sa zamjedbenom nagluhošću. Bilo je 612 muškaraca i 7 žena. Iako je većina bolesnika obrađena tijekom prva dva dana nakon blast ozljede, vrijeme od blasta do prvog pregleda i audiometrije variralo je od nekoliko sati do gotovo tri godine (medijan dva dana). Tristo šezdeset jedan bolesnik s 574 ozljede obrađen je tijekom prva tri dana nakon ozljede, a preostalih 258 bolesnika (363 ozljede) obrađeno je četvrtog dana nakon blasta ili kasnije.

U studiju su uključeni samo bolesnici koji nisu imali prethodnu bolest unutarnjeg uha, kojima su prvi pregled i tonska audiometrija učinjeni najmanje 16 sati i najkasnije 72 sata od blast ozljede te koji su redovito audiološki kontrolirani najmanje 4 mjeseca nakon ozljede. Tonska audiometrija je rađena na uređaju *Beomat*, tvrtke *Beoton*. Mjerene su frekvencije od 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 1500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz i 8000 Hz. Prilikom računanja srednje vrijednosti korištene su vrijednosti 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz i 4000 Hz. Zadnja kontrola tonske audiometrije rađena je najmanje 4, a najviše 5 mjeseci nakon ozljede. Ta vrijednost tonske audiometrije uzimana je kao definitivna. Od 574 ozljede unutarnjeg uha obrađene tijekom prva 3 dana, 217 ozljeda (137 bolesnika) dobilo je terapiju glukokortikoidima, 204 ozljede (129 bolesnika) druge oblike terapije, najčešće infuzije s pentoksifilinom i vitaminima, a 153 ozljede (95 bolesnika) nisu dobile nikakvu terapiju. Terapiju nisu dobili bolesnici koji su zbog drugih ozljeda ili ratnih zbivanja bili premješteni u druge bolnice ili odjele, bolesnici koji su imali neku kontraindikaciju za terapiju ili su odbili terapiju. Tijekom praćenja gotovo polovica bolesnika nije dolazila na redovite audiološke kontrole, tako da je studiju završilo 67 bolesnika sa 107 ozljeda u skupini koja je primala glukokortikoide (ispitivana skupina) i 48 bolesnika sa 76 ozljeda unutarnjeg uha bez terapije (kontrolna skupina).

Bolesnici koji su liječeni glukokortikoidima dobivali su prednizon tablete tijekom 14 dana i to prvih 7 dana u dozi od 20 mg jednom dnevno te drugih 7 dana u dozi od 10 mg jednom dnevno.

Dio bolesnika koji nije primio nikakvu terapiju prepušten je spontanom oporavku i oni su bili kontrolna skupina.

Kako bismo pratili oporavak oštećenja sluha kod različitih težina oštećenja sluha, bolesnike iz obiju skupina dodatno smo podijelili u tri približno podjednako velike podskupine prema razini oštećenja sluha:

blaža oštećenja sluha (do 23,0 dB), umjerena oštećenja sluha (23,1–30,0 dB) i teža oštećenja sluha (30,1 dB i više).

Istraživanje je provedeno sukladno s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb na svojoj 126. redovnoj sjednici održanoj 25. studenog 2019. dalo je suglasnost za provođenje istraživanja, s obzirom da se isto ne kosi s etičkim načelima.

Statistička obrada podataka

Svi podatci prikupljani su u računalnom programu *Microsoft Office Excel 2007* (*Microsoft Corporation*, Redmond, WA, SAD). Prosječne vrijednosti praga slušne osjetljivosti na početku praćenja i nakon 4 mjeseca praćenja te prosječne vrijednosti oporavka sluha nakon perioda praćenja testirane su na normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom i vidjeli smo da naši podatci nemaju normalnu distribuciju. Sva statistička analiza (deskriptivna statistika, Kolmogorov-Smirnovljev test, Mann-Whitneyev test, Wilcoxonov test, Kruskal-Wallisov test, Spearmanova korelacija) rađena je koristeći statistički program SPSS 18.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, SAD). Razina vjerojatnosti od $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Rezultati

Prosječna vrijednost zamjedbene nagluhosti prije terapije u skupini ispitanika koji su primali glukokortikoide iznosila je 27,4±9,0 dB (u rasponu 13–47 dB), a u kontrolnoj skupini 27,3±7,4 dB (u rasponu 12–42 dB). Početne vrijednosti zamjedbene nagluhosti u tim dvjema skupinama nisu se značajno razlikovale ($z = -0,354$, $p = 0,726$, Mann-Whitneyev test). Na kraju studije u objema skupinama vrijednost zamjedbene nagluhosti statistički se značajno smanjila te se u skupini ispitanika koji su primali glukokortikoide nakon terapije promijenila na 16,3±10,1 dB ($z = -8,89$, $p < 0,001$, Wilcoxonov test), a u kontrolnoj skupini na 19,2±8,2 dB ($z = -7,57$, $p < 0,001$, Wilcoxonov test).

Nakon terapije glukokortikoidima sluh se u ispitivanoj skupini oporavio za 11,1±5,9 dB (u rasponu 0–23 dB), a u kontrolnoj skupini nakon spontanog oporavka zamjedbena nagluhost bila je manja za 8,0±4,4 dB (u rasponu 2–16 dB). Razlika između skupina u vrijednostima oporavka sluha bila je statistički značajna ($z = 3,126$, $p = 0,002$, Mann-Whitneyev test) (tablica 1).

Uspoređujući povezanost između početne vrijednosti zamjedbene nagluhosti i vrijednosti oporavka sluha u decibelima nismo dobili značajnu korelaciju niti u skupini liječenoj glukokortikoidima (Spearmanov koeficijent korelacije $r_s = -0,059$, $p = 0,548$), niti u kontrolnoj skupini (Spearmanov koeficijent korelacije $r_s = 0,128$, $p = 0,270$).

Tablica 1. Prosječna vrijednost zamjedbene nagluhosti prije terapije i prosječna vrijednost oporavka sluha nakon terapije u skupini ispitanika koji su primali glukokortikoide i u kontrolnoj skupini

Table 1. Average values of sensorineural hearing loss before therapy and average values of hearing loss recovery in the group of patients with glucocorticoid therapy and control group

	Prije terapije (dB) / Before therapy (dB)[a]	Oporavak sluha (dB) / Hearing loss recovery (dB)[b]
Skupina koja je primala glukokortikoide / Glucocorticoid group	27,4±9,0	11,1±5,9
Kontrolna skupina / Control group	27,3±7,4	8,0±4,4

[a] Mann-Whitneyev test, $z = -0,354$, $p = 0,726$;
[b] Mann-Whitney test, $z = 3,126$, $p = 0,002$

Kada smo bolesnike koji su primali glukokortikoide podijeliti u podskupine, oporavak nagluhosti kod najblažih oštećenja bio je 10,3±4,6 dB, kod umjerenih oštećenja iznosio je 12,6±6,4 dB, kod težih oštećenja 10,3±6,3 dB i razlika među podskupinama nije bila značajna ($H=3,068$, $p=0,216$, Kruskal-Wallisov test). Kod bolesnika kod kojih je oporavak bio spontan (kontrolna skupina) oporavak nagluhosti u podskupini najblažih oštećenja bio je 8,2±4,1 dB, u podskupini umjerenih oštećenja iznosio je 7,2±3,8 dB, a kod težih oštećenja 8,7±5,0 dB. Niti među podskupinama kontrolne skupine razlika nije bila značajna ($H=1,933$, $p=0,380$, Kruskal-Wallisov test).

Predominantni oblik audiometrijskog zapisa među našim ispitanicima bilo je oštećenje sluha koje je najteže zahvatilo frekvencije 4000Hz, 6000 Hz i 8000 Hz s približno podjednakom težinom oštećenja u navedenim trima frekvencijama. Dublje frekvencije do 1000 Hz najmanje su bile zahvaćene oštećenjem.

Rasprava

Prosječna vrijednost zamjedbene nagluhosti kod naših bolesnika neposredno nakon ozljede iznosila je oko 27 dB i nije se značajno razlikovala između skupine koja je primala glukokortikoide i kontrolne skupine koja nije primala nikakvu terapiju. Tijekom četiri mjeseca, koliko je iznosio period praćenja nakon blast ozljede, zamjedbena nagluhost se značajno oporavila u ispitivanoj skupini koja je primala glukokortikoide, ali značajan spontani oporavak postignut je i u kontrolnoj skupini bolesnika koja nije primala nikakvu terapiju. Zbog toga je u procjeni uspjeha terapije teško odrediti koji je dio oporavka sluha posljedica spontanog oporavka, a koji dio je posljedica terapije. Uspješnost pojedine terapije pratili smo vrijednošću oporavka zamjedbene nagluhosti na kraju perioda praćenja od

četiri mjeseca. Veći oporavak sluha od 11,1 dB dobili smo u skupini bolesnika liječenih glukokortikoidima, dok je nešto manji (8,0 dB) bio u kontrolnoj skupini. Uspoređujući oporavak sluha nakon terapije dobili smo značajno bolji oporavak nakon terapije glukokortikoidima (prednizon) u odnosu na kontrolnu skupinu sa spontanim oporavkom (p = 0,002). U prethodnim istraživanjima[19] pokazali smo da pentoksifilin i vitamini ne povećavaju značajno oporavak sluha nakon blast ozljeda u odnosu na spontani oporavak. Zbog toga smatramo da su glukokortikoidi terapija izbora prilikom većeg broja blast ozljeda, jer ne samo da su bolji od spontanog oporavka, već se bolji oporavak postiže i u odnosu na terapiju pentoksifilinom i vitaminima.

U istraživanju smo željeli procijeniti možemo li veći oporavak sluha očekivati kod blažih oštećenja, tj. nižih vrijednosti zamjedbene nagluhosti neposredno nakon blasta ili kod težih oštećenja, tj. viših početnih vrijednosti zamjedbene nagluhosti. Korelacija između početnih vrijednosti sluha i oporavka sluha nije postojala ni u ispitivanoj niti u kontrolnoj skupini, što je pokazalo da se na osnovi početnog nalaza sluha ne može pretpostaviti koliko će se približno oporaviti sluh niti nakon terapije kortikosteroidima niti nakon spontanog oporavka. Također, između podskupina koje su imale različitu početnu težinu oštećenja sluha nije došlo do različitog oporavka sluha, kako među ispitanicima koji su primali terapiju (p=0,216) tako niti među bolesnicima kontrolne skupine (p=0,380), što pokazuje da približno sličnu vjerojatnost oporavka sluha možemo očekivati kod različitih težina oštećenja sluha.

Naša studija ima sva ograničenja retrospektivne studije. Značajniji rezultati postigli bi se prospektivnom randomiziranom i placebo-kontroliranom studijom. Međutim, to nije bilo moguće zbog ratnih zbivanja i hitnosti liječenja.

Prednosti studije su relativno velik broj bolesnika koji su audiološki obrađeni tijekom prva 72 sata nakon blast ozljede te praćeni kroz nekoliko mjeseci, što najčešće nije slučaj u studijama o ovoj tematici.

Zaključci

Terapija glukokortikoidima značajno poboljšava oporavak zamjedbene nagluhosti nakon ratnih blast ozljeda u odnosu na spontani oporavak. Na osnovi početnog nalaza sluha ne može se procijeniti očekivani oporavak sluha niti nakon liječenja glukokortikoidima niti nakon spontanog oporavka bez liječenja.

LITERATURA

1. *Van Haesendonck G, Van Rompaey V, Gilles A, Topsakal V, Van de Heyning P.* Otologic Outcomes After Blast Injury: The Brussels Bombing Experience. Otol Neurotol. 2018; 39(10): 1250–5.
2. *Remenschneider AK, Lookabaugh S, Aliphas A, Brodsky JR, Devaiah AK, Dagher W i sur.* Otologic outcomes after blast injury: the Boston Marathon experience. Otol Neurotol. 2014;35(10):1825–34.
3. *Elsayed NM, Atkins JL, ur.* Explosion and Blast-Related Injuries. Amsterdam: Elsevier; 2008, str. 4–40.
4. *Gan RZ, Leckness K, Nakmali D, Ji XD.* Biomechanical Measurement and Modeling of Human Eardrum Injury in Relation to Blast Wave Direction. Mil Med. 2018;183Suppl 1:245–51.
5. *Cohen JT, Ziv G, Bloom J, Zikk D, Rapoport Y, Himmelfarb MZ.* Blast injury of the ear in a confined space explosion: auditory and vestibular evaluation. Isr Med Assoc J. 2002;4 (7):559–62.
6. *Gan RZ.* Biomechanical Changes of Tympanic Membrane to Blast Waves. Adv Exp Med Biol. 2018;1097:321–34.
7. *Pusz MD, Robitschek J.* Traumatic Hearing Loss in the Context of Blast-Related Tympanic Membrane Perforation. Mil Med. 2017;182(1):1645–8.
8. *Šprem N, Branica S, Dawidowsky K.* Tympanoplasty after War Blast Lesions of the Eardrum: Retrospective Study. Croat Med J. 2001;42(6):642–5.
9. *Peacock J, Al Hussaini M, Greene NT, Tollin DJ.* Intracochlear pressure in response to high intensity, low frequency sounds in chinchilla. Hear Res. 2018;367:213–22.
10. *Greene NT, Alhussaini MA, Easter JR, Argo TF 4th, Walilko T, Tollin DJ.* Intracochlear pressure measurements during acoustic shock wave exposure. Hear Res. 2018;365:149–64.
11. *Leckness K, Nakmali D, Gan RZ.* Computational Modeling of Blast Wave Transmission Through Human Ear. Mil Med. 2018;183Suppl 1:262–8.
12. *Müller M, Tisch M, Maier H, Löwenheim H.* Reduction of permanent hearing loss by local glucocorticoid application: Guinea pigs with acute acoustic trauma. HNO 2017;65Suppl 1:59–67.
13. *Kellerhals B.* Treatment of acute inner ear deafness (sudden deafness) and acoustic trauma. Laryngol Rhinol Otol. 1977; 56:357–63.
14. *Mauser W, Dirlich E.* Stellate ganglion blocks and vasodilator drugs in the treatment of perceptive deafness. Laryngol Rhinol Otol. 1976;55:66–9.
15. *Polus K.* The problem of vascular deafness. Laryngoscope. 1972;82:24–7.
16. *Vavrina J, Muller W.* Therapeutic effect of hyperbaric oxygenation in acute acoustic trauma. Rev Laryngol Otol Rhinol. 1995;116:377–80.
17. *Lamm C, Walliser U, Schumann K, Lamm K.* Oxygen partial pressure measurements in the perilymph of scala tympani under normal and hyperbaric oxygen conditions. An animal experiment study. HNO 1988;36:363–6.
18. *Wang J, Jiang H, Liu S, Qiu J.* Effect of epidermal growth factor and dexamethasone on explosive deafness. Chin Med J. 1998;111(9):851–3.
19. *Šprem N, Branica S, Dawidowsky K.* Vasodilator and Vitamins in Therapy of Sensoneural Hearing Loss Following War-related Blast Inury: Retrospective Study. Croat Med J. 2001;42 (6):646–9.

Liječ Vjesn 2021;143:277–283
https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-8

Pregled | Review

Rekonstrukcije baze lubanje nakon endoskopske endonazalne kirurgije – analiza 164 slučaja

Skull base reconstruction after EEA (endoscopic endonasal approach) – review of 164 cases

Marcel Marjanović Kavanagh[1], Katarina Đurić Vuković[1]✉, Gorazd Poje[1,2], Vjerislav Peterković[3,4], Dinko Leović[1,5]

[1] Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata
[3] Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[4] Odjel za biotehnologiju, Sveučilište u Rijeci
[5] Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Katedra za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu kirurgiju

Deskriptori
BAZA LUBANJE – kirurgija;
PREDNJA LUBANJSKA JAMA – kirurgija, patologija;
SREDNJA LUBANJSKA JAMA – kirurgija, patologija;
LIKVOREJA – epidemiologija; TRANSFERIN – analiza;
POSLIJEOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE – epidemiologija;
REKONSTRUKCIJSKI KIRURŠKI ZAHVATI – metode;
ENDOSKOPIJA – metode; KIRURŠKI REŽNJEVI;
RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Odrediti naše rezultate rekonstrukcije defekta baze lubanje kod bolesnika operiranih endoskopskim endonazalnim pristupom za patologiju prednje i srednje lubanjske baze. *Materijali i metode:* Retrospektivna analiza 164 bolesnika s patologijom prednje i srednje lubanjske baze, operiranih endoskopskim endonazalnim pristupom u razdoblju od 2018. do 2021. godine i minimalnim trajanjem praćenja od tri mjeseca postoperativno. *Rezultati:* U navedenom razdoblju smanjili smo postoperativne stope likvoreje na 2,4% u odnosu na prethodno razdoblje 2014. – 2018. godine, kada je stopa likvoreja iznosila 12,4%. Prema stupnjevima intraoperativnog nalaza defekta dure stope likvoreje iznosile su kako slijedi: za 0. stupanj 0%, 1. stupanj 3,85%, 2. stupanj 8,3%, i 3. stupanj 6,9%. *Zaključci:* Pokazali smo da se pažljivim pristupom i planiranjem rekonstrukcija defekata baze lubanje stopa likvoreja smanjuje. Rezultati naše studije na 164 pacijenta sa stupnjem postoperativne likvoreje od 2,4% u komparaciji sa svjetskom literaturom pokazuju da po stopama postoperativnih likvoreja pratimo svjetske standarde.

Descriptors
SKULL BASE – surgery; CRANIAL FOSSA, ANTERIOR – pathology, surgery; CRANIAL FOSSA, MIDDLE – pathology, surgery; CEREBROSPINAL FLUID LEAK – epidemiology; TRANSFERRIN – analysis; POSTOPERATIVE COMPLICATIONS – epidemiology; RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES – methods; ENDOSCOPY – methods; SURGICAL FLAPS; RETROSPECTIVE STUDIES

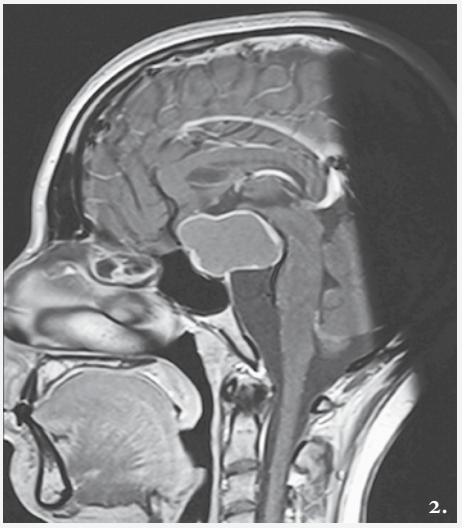
SUMMARY. *Aim of the study:* To show our postoperative cerebrospinal fluid (CSF) leak rate for patients who underwent endoscopic endonasal approach for anterior and middle fossa pathology. *Materials and methods:* Retrospective analysis of 164 patients with anterior and middle fossa pathology, operated via endoscopic endonasal approach between 2018 and 2021, with minimal postoperative follow-up of three months. *Results:* We managed to reduce the postoperative CSF leak rate from 12.4% (2014–2018) to 2.4%. The CSF leaks were as following: grade 0, 0%, grade 1, 3.85%, grade 2, 8.3%, grade 3 6.9%. *Conclusion:* A planned graded approach in managing skull base defects reduces the postoperative CSF leak rate. Our CSF leak rate of 2.4% is comparable with international standards for endoscopic endonasal approach.

Razvojem endoskopskih tehnika, posebno nakon prvoga endoskopskog pristupa na tumor hipofize 1992. godine[1], mijenjale su se indikacije za endoskopski pristup na patologiju prednje i srednje lubanjske baze. Jho i Alfieri te Cappabianca i de Divitiis razvijaju potpuni endoskopski pristup na selarnu patologiju.[2,3] Klasični pristupi poput kraniofacijalnih resekcija zloćudnih tumora paranazalnih šupljina mogu biti u određenim slučajevima zamijenjeni endoskopskim pristupom, koji nudi mnoge pogodnosti poput smanjenog morbiditeta, bolje vizualizacije, brže rehabilitacije, a uz istovremeno poštivanje postulata onkološke kirurgije.[4] Razvojem tehnika mijenjale su se indikacije za resekcije tumora endoskopskim putem, a porasla je stopa komplikacija, prvenstveno u smislu postoperativnih rinolikvoreja.[5] Defekti dure ispočetka su rekonstruirani autolognim transplantatima poput masti, mišića, fascije, hrskavice i sluznica u više slojeva, uz fiksaciju fibrinskim ljepilom. Prekretnicu kod uspješne rekonstrukcije defekata baze lubanje endoskopskim putem i smanjenja komplikacija obilježio je vaskularizirani nazoseptalni režanj baziran na sfenopalatinalnoj arteriji, ogranku maksilarne arterije, koji je opisao 2006. godine autor Hadad-Bassagasteguy.[6] U KBC-u Zagreb od ožujka 2004. godine operiraju se prvi slučajevi potpunih endoskopskih operacija hipofiznih tumora na Klinici za neurokirurgiju.[7] U periodu do 2014. godine kombinira se endoskopski i mikroskopski pristup na selarnu patologiju, a od 2014. godine na

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Katarina Đurić Vuković, dr. med.,
Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: katarinavukovic@yahoo.com

Primljeno 2. ožujka 2021., prihvaćeno 24. lipnja 2021.





Slika 1. Preoperativna koronarna slika MR-a u vremenu T1 koja pokazuje kraniofaringeom

Figure 1. Preoperative T1-weighted MRI image coronal section showing craniopharyngioma

Slika 2. Preoperativna sagitalna slika MR-a u vremenu T1 koja pokazuje kraniofaringeom

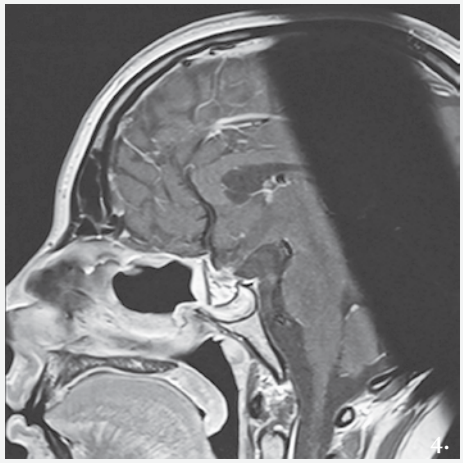
Figure 2. Preoperative T1-weighted MRI image sagittal section showing craniopharyngioma

selarne tumore, ukoliko ne postoji kontraindikacija za endonazalni pristup, pristupa se isključivo endoskopskim endonazalnim tehnikama. Godišnje se u KBC-u Zagreb izvede oko 60 zahvata selarne patologije endoskopskim endonazalnim pristupom. Uz adenome hipofize, koji su najčešći, patologija koju kirurški liječimo endoskopskim endonazalnim pristupom uključuje i druge tumore prednje i srednje lubanjske baze: kraniofaringeome, meningeome, olfaktorne neuroblastome, zloćudne tumore paranazalnih šupljina, kordome klivusa i slično. Postoperativna stopa likvoreja nakon endoskopskih zahvata na prednjoj i srednjoj lubanjskoj bazi u razdoblju od 2014. do 2018. godine iznosila je 12,4%. Ako prema patohistološkoj dijagnozi analiziramo slučajeve kod kojih je došlo do postoperativne likvoreje, najčešće se radilo o ekstenzivnijim ili agresivnijim tumorima, gdje su učinjene i veće resekcije dure: zloćudni tumori, meningeomi, kraniofaringeomi, makroadenomi. U navedenom razdoblju nismo stupnjevali intraoperativne defekte dijafragme/dure te nismo imali jasno definiran plan rekonstrukcije, koristeći prvenstveno umjetni rekonstruktivni materijal (oksidiranu resorptivnu celulozu, fibrinsko ljepilo), slobodne sluzničke režnjeve (sluznica srednje nosne školjke, septuma) i nevaskularizirane autologne transplantate (masno tkivo, *fascia lata*, fascija temporalnog mišića) u različitim kombinacijama i redoslijedima te uz obostranu tamponadu obaju nosnih kavuma. Nezadovoljni učestalošću likvoreja, dijelom uzrokovanih i sporom kirurškom krivuljom učenja (engl. *learning curve*), odlučili smo pomnije pratiti pacijente, klasificirati defekte dure i shodno tomu učiniti stupnjevanu rekonstrukciju defekata, kako bismo smanjili stope komplikacija. Kirurški pristup rekonstrukcijama velikih defekata dure nakon resekcija tumora razlikuje se od klasičnih endoskopskih endonazalnih pristupa rekonstrukcijama nakon traumatskih/spontanih rinolikvoreja te zahtijeva višeslojnu rekonstrukciju defekta, a završni sloj mora biti vaskularizirani režanj. Počevši od siječnja 2018. godine za svakog pacijenta pomno planiramo preoperativni rizik mogućih komplikacija i shodno tomu planiramo rekonstrukciju. U ovom radu prikazujemo svoje rezultate te ih uspoređujemo sa svjetskom literaturom.

Materijali i metode

U ovo retrospektivno istraživanje, koje je obuhvatilo razdoblje od 1. siječnja 2018. godine do 1. siječnja 2021. godine, uključeno je 164 bolesnika u dobi od 16 do 85 godina kojima je u navedenom razdoblju učinjen





Slika 3. Postoperativna koronarna slika MR-a u vremenu T1

Figure 3. Postoperative T1-weighted MRI image coronal section

Slika 4. Postoperativna sagitalna slika MR-a u vremenu T1. Za rekonstrukciju defekta korištena je kolagenska spužva, *fascia lata*, masno tkivo s bedra u klivalnom recesusu i potom nazoseptalni režanj.

Figure 4. Postoperative T1-weighted MRI image sagittal section. Defect was covered in multilayer fashion: collagen sponge, fascia lata, thigh fat tissue for clival recess and nasoseptal flap).

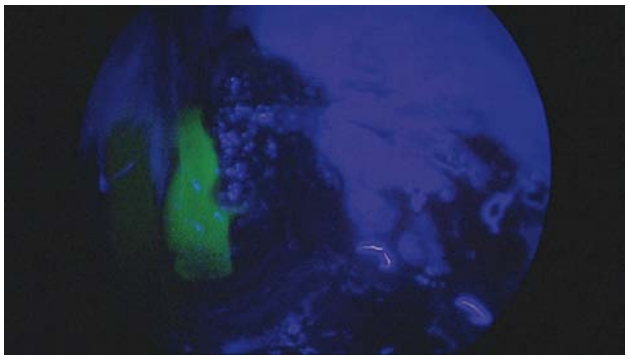
endoskopski kirurški zahvat u području prednje odnosno srednje lubanjske baze radi odstranjenja tumora (adenomi hipofize, kraniofaringeomi, Rathkeove ciste, kordomi, meningeomi, karcinomi) (slika 1, 2, 3, 4).

Dijagnoza i veličina tumora određeni su pomoću preoperativne magnetne rezonancije (MR), a u većini slučajeva dodatno je učinjen i MSCT radi procjene koštane anatomije, odnosno za potrebe neuronavigacije. Za prikupljanje podataka korištenih u analizi (spol, dob, patologija tumora, stupanj likvoreje, tehnika i materijali korišteni za rekonstrukciju i komplikacije) korištena su operacijska izvješća i poslijeoperativna medicinska dokumentacija. Svi pacijenti su operirani od strane neurokirurga (V. D.) i otorinolaringologa (K. Đ. V. ili M. M. K.). Kod svih pacijenata korišten je endoskopski endonazalni pristup četveroručnom tehnikom. Rutinski preoperativno ne uzimamo bris nosa, izuzev PCR-testa na SARS-CoV-19, uvedenog zbog trenutne COVID-19 pandemije. Profilaktički, preoperativno pacijenti dobivaju ceftriaxone u dozi od 2 g i.v. jednokratno. Pacijent se postavlja u obrnuti Trendelenburgov položaj, uz rotaciju glave za oko 20° prema kirurgu. Prije početka zahvata nosna šupljina se ispire otopinom povidon joda u trajanju od jedne minute[8], potom slijedi topikalna primjena adrenalina u razrjeđenju 1:2.000 u obliku kirurških vatica koje se ostavljaju oko 10 minuta u nosnom kavumu. U većini slučajeva koristimo navigaciju MSCT-om ili MR-om, obvezno kod unaprijed planirane veće resekcije/rekonstrukcije. U pravilu zahvat počinje otorinolaringolog, koji ovisno o lokalizaciji, tipu i veličini tumora razmiče strukture u nosnom kavumu za pristup na bazu lubanje. Ukoliko postoji značajan otklon nosne pregrade od medijane linije, tada se u istom aktu vrši i septoplastika. Ukoliko se radi o manjim adenomima hipofize, tada je mogući pristup i kroz jednu nosnicu, obično uz lateralizaciju srednje školjke te širenje prednjeg zida sfenoida. Kod većih tumora vrši se i obostrana totalna etmoidektomija, resekcija srednjih i gornjih školjki i resekcija stražnjih dviju trećina septuma. U tim slučajevima uglavnom se odiže nazoseptalni režanj s jedne strane septuma, a sluznica kontralateralne strane septuma (baza prema anteriornom dijelu septuma) zarotira se preko stražnjeg ruba septuma kako bi pokrila ogoljenu kvadrangularnu hrskavicu s koje je odignut nazoseptalni režanj. Na taj način se smanjuje postoperativno stvaranje krusti u nosu. Tako zarotirani režanj potom se fiksira kao i nakon septoplastike, šavovima u području kolumele.[9] Prilikom otvaranja sfenoidnog sinusa mora se pažljivo odvajati sluznica u području rostruma, kako ne bi došlo do ozljede sfenopalatinalne arterije na kojoj se bazira nazoseptalni režanj.[6] Nakon što se prikažu strukture unutar sfenoida (sela turcika, optikokarotidni recesus, klivalni recesus), ako se radi o procesima u području sele turcike, započinje timski rad u kojem otorinolaringolog stoji iznad glave pacijenta i prati neurokirurga endoskopom, dok neurokirurg stoji s lijeve strane pacijenta.

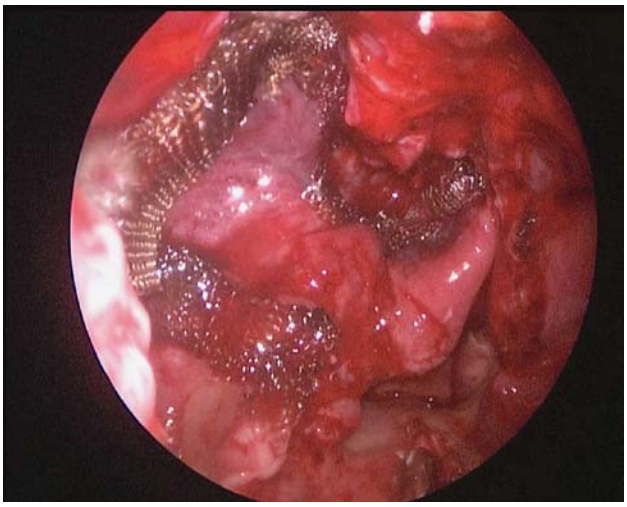
Tablica 1. Protokol rekonstrukcija defekata baze lubanje prema stupnjevima defekata baze
Table 1. CSF leak repair protocol by leak grade

	Opis defekta / Description of CSF leak	Rekonstrukcija / Repair method
Stupanj 0 / *Grade 0*	Bez jasnih znakova likvoreje, potvrđeno Valsalvinim manevrom / Without signs of CSF leak, confirmed by Valsalva maneuver	a) Nema potrebe za rekonstrukcijom / No need for reconstruction b) Postavljanje sluznice sfenoidnog sinusa ili nosne školjke preko dijafragme / Sphenoid sinus or middle turbinate mucosa over diaphragm c) Kolagenska spužva fiksirana tkivnim ljepilom / Collagen sponge fixed with tissue glue
Stupanj I / Grade I	Manja likvoreja, bez jasnih znakova defekta dijafragme odnosno s malim defektom dijafragme / Small CSF leak with / without obvious diaphragmatic defect	a) Sluznica septuma, nosne školjke, fiksirana oksidiranom resorptivnom celulozom i potom tkivno ljepilo / Septal, middle turbinate mucosa fixed with oxidized cellulose and tissue glue b) Kolagenska spužva fiksirana tkivnim ljepilom / Collagen sponge fixed with tissue glue c) Intraselarni presadak slobodne masti, fiksirane oksidiranom celulozom i tkivnim ljepilom / Intrasellar fat graft, fixed with oxidized cellulose and tissue glue
Stupanj II / Grade II	Umjerena likvoreja sa jasnim znakom defekta dijafragme/dure / Moderate CSF leak with obvious dural / diaphragmatic defect	a) Intraselarno mast ili kolagenska spužva prekrivena sluznicom nosne školjke, fiksirano oksidiranom celulozom i tkivnim ljepilom / Intrasellar fat graft or collagen sponge fixed with oxidized cellulose and tissue glue b) Intraselarno mast ili kolagenska spužva, fiksirana hrskavičnim presadkom sa septuma i potom sluznica nosne školjke, tkivno ljepilo / Intrasellar fat graft tor collagen sponge fixed with septal cartilage, covered with septal or middle turbinate mucosa, tissue glue
Stupanj III / Grade III	Veliki duralni defekt (obično u proširenim pristupima) / Large dural defect (extended approach)	a) Rekonstrukcija u više slojeva: 1. sloj kolagenska spužva, dodatno masno tkivo, 2. sloj fascija lata ili temporalis ili ispod kosti ili preko kosti, fiksacija uz koštani rub, 3. sloj nazoseptalni ili perikranijski režanj, fiksirano oksidiranom resorptivnom celulozom i tkivnim ljepilom / Multilayer reconstruction: 1st layer collagen sponge, fat graft, 2nd layer fascia lata or temporal fascia under/over layer, fixed under the bone 3rd layer nasoseptal or pericranial flap, fixed with oxidized cellulose and tissue glue b) Dodatno se može postaviti za velike defekte masno tkivo za ispunjenje praznih prostora ili za skraćenje puta nazoseptalnog režnja / Fat graft for clival recess or dead space cover to shorten the way of the nasoseptal flap c) Dodatna fiksacija između slojeva sa koštanim presadkom i/ili polietilenskim implantima / Additional cartilage / bone / polyethylen graft fixation d) Fiksacija svih slojeva Foleyevim kateterom i lumbalna drenaža kroz 3–5 dana / Foley catheter for fixation and lumbar drain for 3–5 days

Svaki kirurg gleda u svoj monitor. Sela se uglavnom otvara uz pomoć „*high speed drilla*“, kako bi se postigli što ravniji i glađi rubovi kosti. Ako se za rekonstrukciju planira koristiti nazoseptalni režanj, mora se odstraniti sluznica sfenoidnog sinusa kako bi se izbjeglo moguće stvaranje mucocela. Nužno je uz pomoć bušilice „*high speed*“ zagladiti sve septe i grebene unutar sinusa kako bi režanj bolje prilegao uz kost. O tipu i veličini tumora ovisi i resekcija odnosno rekonstrukcija. Procjena defekta baze lubanje odnosno likvoreje stupnjevana je u 4 stupnja. Stupanj 0 se odnosi na slučajeve u kojima nije bilo likvoreje; stupanj I se odnosi na minimalnu likvoreju koja je nakon primjene Valsalvinog manevra bez jasnih znakova defekata dijafragme/dure; stupanj II se odnosi na umjerenu likvoreju s jasnim defektom dure/dijafragme; stupanj III se odnosi na velike defekte dure (supraselarni, transplanum, transklivalni prošireni pristup). Ovisno o stupnju defekta, primjenjivali smo različite metode rekonstrukcije (tablica 1).[10] Po završetku rekonstrukcije na sluznicu/režanj postavljamo želatinske spužvice te oksidiranu celulozu i fibrinsko ljepilo. Izuzetno rijetko koristimo klasičnu nosnu tamponadu. U slučaju defekata 3. stupnja koristimo Foleyev kateter, postavljen u nosni kavum ispod režnja, koji se puni fiziološkom otopinom pod kontrolom endoskopa kako bi se izbjegla mogućnost pomicanja slojeva. Vanjsku lumbalnu drenažu postavljamo rijetko, najčešće u slučaju defekata 3. stupnja te u slučaju revizije radi likvoreje. Lumbalna drenaža ostaje u trajanju 3–5 dana, uz dnevno pražnjenje likvora do oko 150 ml. Pacijente vertikaliziramo po mogućnosti što ranije, u slučaju manjih defekata već 0. dana, a u slučaju većih 1. ili. 2. postoperativnoga dana. Prilikom ležanja u krevetu naša je preporuka da uzglavlje bude uzdignuto za oko 30°. U slučaju intraoperativne likvoreje produžujemo antibiotik, dok se u slučaju velikih defekata uvodi i drugi antibiotik (uz ceftriakson 2 x 2 g najčešće se dodaje i vankomicin 3 x 1 g i.v.) u trajanju od 5 dana. Kod sumnje na postoperativnu rinolikvoreju (otjecanje bistre, slatkaste tekućine kroz nos, osobito u prignutom položaju glave ili prilikom naprezanja u gornjem dijelu tijela), indiciramo hitan pregled otorinolaringologa. Bolesniku se savjetuje da prije dolaska na pregled sâm prikupi uzorak nosnog sekreta u čistu posudicu ili epruvetu s poklopcem, ili ga nastojimo prikupiti tijekom pregleda. Alternativno, mogu se postaviti sterilne spužvice/tamponi u nosne kavume tijekom 2–4 sata, koji se potom



Slika 5. Curenje likvora jasno se vizualizira zelenom bojom kroz plavi filter na endoskopu.
Figure 5. Fluorescein-stained cerebrospinal fluid fistula with a CSF leak, with a blue light filter.



Slika 6. Endoskopski prikaz nazoseptalnog režnja postavljenog u sfenoidni sinus i pterigopalatinalnu jamu, fiksiran oksidiranom resorptivnom celulozom
Figure 6. Nasoseptal flap covering the sphenoid sinus and pterygopalatine fossa, fixed with oxidized cellulose

izvade i pošalju na analizu. Uzorak je potrebno držati na hladnom i dopremiti što prije u likvorski laboratorij (ne postoji točno vremensko ograničenje, ali se preporučuje donošenje uzorka unutar nekoliko sati). Minimalna količina tekućine potrebna za dijagnostiku jest 1–2 ml. Uzorak se šalje u likvorski laboratorij na analizu glukoze, kalija i proteina (za razlikovanje radi li se o likvoru ili nosnom sekretu) te beta2-transferina, proteina visoke specifičnosti i osjetljivosti koji predstavlja zlatan standard u dijagnostici likvoreje.[11] Analiza glukoze, kalija i proteina poznata je unutar nekoliko sati, dok je za dokazivanje beta2-transferina potrebno 24–48 sati. Ukoliko u prikupljenoj tekućini nalaz beta2-transferina bude pozitivan, dokazana je likvoreja. Lažno pozitivan rezultat beta2-transferina moguć je u bolesnika s cirozom jetre (poglavito s alkoholnom cirozom) te je u interpretaciji rezultata važno uzeti u obzir i taj dio anamneze te ako je moguće priložiti i nalaz jetrenih proba iz krvi. Također, ponekad se lažno pozitivan nalaz beta2-transferina može dobiti i zbog neprikladno uzetog uzorka pomiješanog sa slinom, stoga se mora inzistirati na prikupljanju uzorka isključivo iz nosa. MSCT baze lubanje i mozga još je jedan neizostavan dijagnostički postupak kod sumnje na rinolikvoreju, koji može pokazati jasan defekt ili dehiscenciju kosti lubanjske osnovice te eventualni pneumocefalus. Treba naglasiti da je MSCT ipak manje osjetljiva pretraga od analize likvora i endoskopije nosa po aplikaciji fluoresceina. Otorinolaringološkim pregledom i fiberskopijom nosa inspicira se operativno polje, učini eventualna toaleta nosa te se bolesnika postavi u prignuti položaj glave uz istovremeni Valsalvin manevar. Ovakvim pregledom ponekad se može jasno utvrditi mjesto likvorske fistule, što indicira kirurško zatvaranje. U slučaju da se fiberskopijom ne nađe evidentna likvoreja ili je nejasna točna lokalizacija likvorske fistule, indicirana je lumbalna punkcija i aplikacija 0,1 ml 5-postotnog fluoresceina po 10 kg tjelesne mase pomiješanog s likvorom, ukupnog volumena od 10 ml, koji se potom aplicira intratekalno polagano kroz 10 minuta, nakon čega se bolesnik postavlja u potrbušni položaj s nešto podignutim donjim dijelom tijela. Otprilike sat vremena nakon aplikacije fluoresceina ponovi se fiberendoskopski pregled i eventualna likvoreja se jasno prikaže kao otjecanje zelenkasto obojene tekućine (slika 5).[12]

Na ovaj način najjasnije se prikazuje mjesto likvorske fistule koja se potom imedijatno kirurški zbrinjava u općoj anesteziji, najčešće vlastitim tkivom bolesnika (masno tkivo i *fascia lata* ili fascija temporalnog mišića, nazoseptalni režanj) u kombinaciji s umjetnim rekonstruktivnim materijalima (oksidirana resorptivna celuloza, fibrinsko ljepilo, želatina) (slika 6).

Rezultati

Medijan dobi ispitanika bio je 53 godine (raspon 16–85 godina). Žene (61) su činile 37,2%, a muškarci (103) 62,8% ispitanika. Distribucija prema patohistološkim dijagnozama bila je 122 (74,39%) adenoma hipofize, 9 (5,49%) kraniofaringeoma, 9 (5,49%) meningeoma, 4 (2,44%) kordoma i 20 (12,2%) ostalih dijagnoza (Rathkeove ciste, zloćudni tumori, epidermoidne ciste). Od ukupno 164 pacijenta, njih 97 (59,15%) nije imalo intraoperativnu likvoreju, a 67 (40,85%) pacijenata je imalo prepoznatu intraoperativnu likvoreju, 26 (15,85%) stupanj I, 12 (7,32%) stupanj II i 29 (17,68%) stupanj III.

Postoperativna likvoreja

Postoperativna likvoreja se javila u 4 (2,4% od sveukupnog broja pacijenata, njih 164), odnosno u 4 (5,9%) od 67 pacijenata s intraoperacijskim likvore-

jama, stupnjevi I–III. Ukoliko razmatramo podjelu prema dijagnozama i skupinama, distribucija je iznosila: 1 (3,85%) od 26 pacijenata sa stupnjem defekta dure I i dijagnozom adenoma hipofize, 1 (8,3%) od 12 pacijenata sa stupnjem defekta II i dijagnozom kraniofaringeoma, 2 (6,8%) od 29 pacijenata sa stupnjem III (1 pacijent s dijagnozom makroadenoma hipofize i jedan pacijent s dijagnozom karcinoma etmoida). Dvoje pacijenata iz skupine s defektom dure stupnja III imalo je postoperativni meningitis, koji je nakon provedene antimikrobne terapije završio bez komplikacija.

Rasprava

Prema dosadašnjoj literaturi, postotak postoperativnih likvoreja nakon endoskospkih endonazalnih zahvata na bazi lubanje varira od 3% do 15,9% za miješanu skupinu tumora, a u skupini kraniofaringeoma čak do 23,4%. Incidencija postoperativnog menigitisa direktno je povezana s postoperativnom likvorejom, a objavljeni podatci za stope meningitisa variraju od 0,7% do 10%. Prema Cogner i sur., kraniofaringeomi nose veći rizik za postoperativnu likvoreju.[10] Strukturirani podatci za pacijente operirane u našoj ustanovi prije 2018. godine nisu dostupni, odnosno ne uzimaju u obzir neke parametre koje smo sada primjenjivali (npr. stupanj likvoreje s obzirom na defekt dure/dijafragme). Sveukupna stopa postoperativne likvoreje u razdoblju od 2014. do 2018. godine iznosila je 12,4%, odnosno 26 pacijenata od sveukupno 214 operiranih. U navedenom razdoblju prosječan broj postoperativnih likvoreja kreće se između 6% i 8% slučajeva godišnje, ali moramo spomenuti činjenicu da smo u istom razdoblju imali veći udio slučajeva s većim stupnjevima defekata dijafragme/dure, što proizlazi iz većeg broja složenijih slučajeva makroadenoma hipofize, kraniofaringeoma i meningeoma. Najveći broj postoperativnih likvoreja odnosio se upravo na kraninofaringeome te na slučajeve kod kojih su bili prisutni veći defekti dijafragme/dure. Prve nazoseptalne režnjeve u Hrvatskoj koristili su Jurlina i Poje u KBC-u Zagreb, za potrebe pokrivanja defekta dure nakon zahvata na bazi lubanje početkom 2010-ih godina. Prvi nazoseptalni režanj izveden od prvih dvaju autora ovoga članka učinjen je početkom 2015. godine. Rutinsku primjenu nazoseptalnog režnja počinjemo koristiti od 2016. godine. Do tada su se u našoj ustanovi za endoskopske rekonstrukcije defekata baze lubanje koristili slobodni sluznički režnjevi (sluznica srednje nosne školjke, septum), masno tkivo, mišić, fascija, hrskavica nosnog septuma te umjetni materijali i/ili kombinacija tih materijala. Navedene tehnike su bile dovoljne za rekonstrukciju manjih defekata dure i dijafragme, međutim za veće defekte pokazale su se insuficijentnima. Za veće defekte dure stupnja II i III nužna je rekonstrukcija u više slojeva te vaskularizirani režanj kao završni sloj. Nazoseptalni režanj je baziran na ograncima sfenopalatinalne arterije i može pokriti većinu defekata srednje i prednje baze, a ukoliko postoji potreba režanj se može prošireno odignuti i sa dna nosnog kavuma ispod donje nosne školjke.[13] Opisane komplikacije nakon korištenja režnja jesu produženo stvaranje krusti u nosu, septalne perforacije, nekroze septalne hrskavice i sedlast nos.[14] Gornji rez prilikom odizanja režnja mora se izvesti oko 1 cm ispod baze lubanje kako bi se smanjio rizik za oštećenje olfaktorne regije. Iako nazoseptalni režanj nosi određene morbiditete na donorskom mjestu, njegova je primjena i važnost u pokrivanju defekata baze lubanje neizmjerna. Prema autorima Snyderman i sur. postoji duga krivulja učenja (*learning curve*) za stjecanje endokirurških vještina koje bi značajno smanjile moguće kirurške komplikacije.[15] Nažalost, ne postoji prečac za stjecanje iskustva, izuzev napornog rada i uloženog vremena, a nerijetko i materijalnih sredstava, kako bi se stekao potreban broj slučajeva. Isti autori navode i poseban program edukacije za endoskopsku kirurgiju baze lubanje, koji se dijeli na nekoliko razina, od I do V.[16] Prelazak s niže razine na višu moguć je tek nakon što se savlada u potpunosti jedna razina. Na našoj klinici je razvijen animalni model, koji početnicima može olakšati svladavanje osnovnih manualnih endokirurških vještina.[17] Ako nazoseptalni režanj nije dostupan (prethodne operacije septuma ili sfenoidnog sinusa, tumori), za rekonstrukciju defekata dolaze u obzir i drugi lokalni vaskularizirani režnjevi, primjerice režanj donje nosne školjke, baziran na ograncima stražnje lateralne nosne arterije koja je ogranak sfenopalatinalne arterije. Režanj se može koristiti za manje defekte klivusa i sele, a ukoliko je nedovoljan, može se s kontralateralne strane uzeti režanj srednje nosne školjke ili donje nosne školjke. Kontraindikacije za uzimanje ovog režnja su tumorska invazija, prethodni kirurški zahvati na donjoj nosnoj školjci i veličina defekta – ukoliko je veća od površine samog režnja.[18,19] Režanj srednje nosne školjke može biti slobodni sluznički režanj ili vaskularizirani režanj. Režanj je vaskularizirani od ogranaka stražnje lateralne nosne arterije koja je ogranak sfenopalatinalne arterije, a može pokriti manje defekte prednje baze lubanje, planuma sfenoidale i sele. Odizanje vaskularizirano režnja može biti tehnički zahtjevno, posebno kod slučajeva nestabilne srednje školjke, bulozne srednje nosne školjke ili prethodnih zahvata na srednjoj školjci, te se ne preporučuje korištenje ovog režnja u navedenim situacijama. Regionalni režnjevi se koriste kada lokalni režnjevi nisu dostupni. Perikranijski režanj je baziran na ograncima supratrohlearne i supraorbitalne arterije, a može se koristiti unilateralno ili bilateralno, ovisno o veličini defekta. Režanj se provlači kroz otvor u području glabele i potom se provlači u nosnu šupljinu te se polaže na defekt baze lubanje. Kontraindikacije za dizanje ovog režnja su prethodne

kraniotomije, zahvaćenost tumora ili nemogućnost provlačenja režnja kroz tunel u području glabele. Režanj temporoparijetalne fascije je robustan režanj, baziran na površinskoj sljepoočnoj arteriji (*a. temporalis superficialis*), a budući da je tehnički zahtjevan za odizanje, koristi se u slučajevima kada postoje kontraindikacije za odizanje perikranijskog režnja.[19] Ukoliko niti regionalni režnjevi nisu dostupni, koriste se slobodni mikrovaskularni režnjevi s udaljenih mjesta (podlaktični režanj, anterolateralni natkoljenični režanj). Kako regionalni režnjevi u odnosnu na lokalne režnjeve nose veći morbiditet, svakako se prvenstvo u rekonstrukciji daje lokalnim režnjevima ukoliko ne postoje kontraindikacije za njihovo odizanje, a isto načelo vrijedi i za režnjeve s udaljenijih mjesta u odnosu na regionalne. U literaturi ne postoji jedinstveni konsenzus primjene vanjske lumbalne drenaže za potrebe smanjenja rizika postoperativne likvoreje.[20] Prema našim iskustvima, korištenje vanjske lumbalne drenaže indicirano je u slučajevima 3. stupnja likvoreje.

Zaključak

Pokazali smo da se pažljivim pristupom i planiranjem rekonstrukcija defekata baze lubanje stopa likvoreja smanjuje. Rezultati naše studije na 164 pacijenta sa stupnjem postoperativne likvoreje od 2,4% u komparaciji sa svjetskom literaturom pokazuju da po stopama postoperativnih likvoreja pratimo svjetske standarde. U cilju smanjenja postoperativnih komplikacija, mišljenja smo da se endoskopska endonazalna kirurgija treba obavljati u centrima koji imaju adekvatnu opremu za tu svrhu: neuronavigaciju, intranazalnu Doppler-sondu, kavitacijski ultrazvučni aspirator za endoskopsku primjenu, svrdla za endonazalnu primjenu te endoskopski stup visoke rezolucije s prikazom na dva monitora. Minimalan godišnji broj zahvata kirurškog tima ne bi smio biti manji od 50 slučajeva, a kontinuirana edukacija članova tima te vođenje detaljne evidencije o tijeku i ishodima liječenja neizostavan su uvjet uspješnosti ovoga kirurškog pristupa.

LITERATURA

1. *Jankowski R, Auque J, Simon C, Marchai JC, Hepner H, Wayoff M.* Endoscopic Pituitary Tumor Surgery. Laryngoscope. 1992;102(2):198–202.
2. *Jho HD, Alfieri A.* Endoscopic Endonasal Pituitary Surgery: Evolution of Surgical Technique and Equipment in 150 Operations. Minim Inv Neurosurg. 2001;44(1):1–12.
3. *Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De Caro M, Esposito F, Cirillo S i sur.* Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. Minim Inv Neurosurg. 2002;45(4):193–200.
4. *Eloy JA, Vivero RJ, Hoang K, Civantos FJ, Weed DT, Morcos JJ i sur.* Comparison of transnasal endoscopic and open craniofacial resection for malignant tumors of the anterior skull base. Laryngoscope. 2009;119(5):834–40.
5. *Laws ER, Kanter AS, Jane JA Jr, Dumont AS.* Extended transsphenoidal approach. J Neurosurg. 2005;102(5):825–8.
6. *Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH i sur.* A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: Vascular pedicle nasoseptal flap. Laryngoscope. 2006;116(10):1882–6.
7. *Melada A, Mladina R, Škoro I.* Endoskopska transsfenoidalna hipofizna kirurgija. Liječ Vjesn. 2011;133(1–2):31–7.
8. *Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J.* In Vitro Bactericidal and Virucidal Efficacy of Povidone-Iodine Gargle/Mouthwash Against Respiratory and Oral Tract Pathogens. Infect Dis Ther. 2018;7(2):249–59.
9. *Caicedo-Granados E, Carrau R, Snyderman CH, Prevedello D, Fernandez-Miranda J, Gardner P i sur.* Reverse rotation flap for reconstruction of donor site after vascular pedicled nasoseptal flap in skull base surgery. Laryngoscope. 2010;120(8): 1550–2.
10. *Conger A, Zhao F, Wang X, Eisenberg A, Griffiths C, Esposito F i sur.* Evolution of the graded repair of CSF leaks and skull base defects in endonasal endoscopic tumor surgery: Trends in repair failure and meningitis rates in 509 patients. J Neurosurg. 2019;130(3):861–75.
11. *Warnecke A, Averbeck T, Wurster U, Harmening M, Lenarz T, Stöver T.* Diagnostic Relevance of β2-Transferrin for the Detection of Cerebrospinal Fluid Fistulas. Arch Otolaryngol Neck Surg. 2004;130(10):1178.
12. *Stammberger H, Greistorfer K, Wolf G, Luxenberger W.* [Surgical occlusion of cerebrospinal fistulas of the anterior skull base using intrathecal sodium fluorescein]. Laryngorhinootologie. 1997;76(10):595–607.
13. *Peris-Celda M, Pinheiro-Neto CD, Funaki T, Fernandez-Miranda JC, Gardner P, Snyderman C i sur.* The extended nasoseptal flap for skull base reconstruction of the clival region: An anatomical and radiological study. J Neurol Surg B Skull Base. 2013;74(6):369–85.
14. *Soudry E, Psaltis AJ, Lee KH, Vaezafshar R, Nayak JV, Hwang PH.* Complications associated with the pedicled nasoseptal flap for skull base reconstruction. Laryngoscope. 2015;125 (1):80–5.
15. *Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Zanation A, Prevedello D, Gardner P i sur.* Endoscopic skull base surgery: Principles of endonasal oncological surgery. J Surg Oncol. 2008; 97(8):658–64.
16. *Snyderman C, Kassam A, Carrau R, Mintz A, Gardner P, Prevedello DM.* Acquisition of surgical skills for endonasal skull base surgery: a training program. Laryngoscope. 2007;117 (4):699–705.
17. *Mladina R, Castelnuovo P, Locatelli D, Đurić Vuković K, Skitarelić N.* Training Cerebrospinal Fluid Leak Repair with Nasoseptal Flap on the Lamb's Head. ORL. 2013;75(1):32–6.
18. *Sigler AC, D'Anza B, Lobo BC, Woodard TD, Recinos PF, Sindwani R.* Endoscopic Skull Base Reconstruction: An Evolution of Materials and Methods. Otolaryngol Clin North Am. 2017;50(3):643–53.
19. *Chakravarthi S, Gonen L, Monroy-Sosa A, Khalili S, Kassam A.* Endoscopic Endonasal Reconstructive Methods to the Anterior Skull Base. Semin Plast Surg. 2017;31(4):203–13.
20. *D'Anza B, Tien D, Stokken JK, Recinos PF, Woodard TR, Sindwani R.* Role of lumbar drains in contemporary endonasal skull base surgery: Meta-analysis and systematic review. Am J Rhinol Allergy. 2016;30(6):430–5.

Liječ Vjesn 2021;143:284–293
https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-9

Pregled | Review

Karcinom glave i vrata – trenutne mogućnosti i perspektive u liječenju

Head and Neck Carcinoma – Current Possibilities and Perspectives in Treatment

Drago Prgomet[1,2]✉

[1] Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
KARCINOM PLOČASTIH STANICA GLAVE I VRATA – etiologija, liječenje, virologija; TUMORI OROFARINKSA – etiologija, liječenje, virologija; INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM – komplikacije; KONZUMACIJA ALKOHOLA – neželjeni učinci; PUŠENJE – neželjeni učinci; PROTUTUMORSKI LIJEKOVI – terapijska uporaba; KEMORADIOTERAPIJA; IMUNOTERAPIJA; RADIOKIRURGIJA; ROBOTSKI KIRURŠKI ZAHVATI

SAŽETAK. Maligni tumori glave i vrata su vrlo heterogena skupina u koje ubrajamo tumore gornjega aerodigestivnog trakta – usnice i usne šupljine, orofarinksa, nazofarinksa, hipofarinksa, grkljana, žlijezda slinovnica, nosne šupljine i sinusa. Najčešći maligni tumor ovih sijela jest karcinom pločastih stanica. Njegova pojava je povezana uz pušenje duhana i konzumiranje alkohola, no u zadnje vrijeme primjetan je porast karcinoma povezanih s HPV-infekcijom. Liječenje karcinoma glave i vrata temelji se na lokalizaciji tumora, stupnju invazije i proširenosti bolesti. Unatoč napretku u liječenju zadnjih desetljeća, karcinomi ove regije tijela i dalje su povezani s visokom smrtnošću i značajnim padom kvalitete života. Liječenje karcinoma glave i vrata sastoji se od kirurgije, kemoterapije, radioterapije, ciljane terapije, imunoterapije te kombiniranja ovih postupaka. U kirurškom dijelu svjedočimo razvoju novih postupaka temeljenih na endoskopskim pristupima, uključujući transoralnu robotsku kirurgiju. Uz citostatike na bazi platine i taksana, inhibitora receptora epidermalnog faktora rasta – tirozin kinaze, zadnjih su godina intenzivna istraživanja u primjeni imunološke terapije. U ovom radu obrađena su recentna istraživanja o terapiji i smjernicama primjenjivim u budućnosti u liječenju karcinoma glave i vrata.

Descriptors
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HEAD AND NECK – etiology, therapy, virology; OROPHARYNGEAL NEOPLASMS – etiology, therapy, virology; PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS – komplikacije; ALCOHOL DRINKING – adverse effects; SMOKING – adverse effects; ANTINEOPLASTIC AGENTS – therapeutic use; CHEMORADIOTHERAPY; IMMUNOTHERAPY; RADIOSURGERY; ROBOTIC SURGICAL PROCEDURES

SUMMARY. Head and neck cancers typically include cancers of the lips and oral cavity, oropharynx, nasopharynx and hypopharynx, larynx, salivary glands, nasal cavity and sinuses. Their occurrence is associated with tobacco and alcohol consumption, but recently a significant increase in cancers associated with HPV infection has been observed. Treatment of head and neck cancer is based on the location of the tumor, the degree of invasion, and the presence of metastases. Despite advances in treatment in recent decades, these diseases have been associated with high mortality and a significant decline in quality of life. Multidisciplinary approach to head and neck cancer consists of surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapies, immunotherapies and a combination of these procedures. In the surgical section, we are witnessing the development of new procedures based on endoscopic approaches including transoral robotic surgery (TORS). In addition to platinum-based chemotherapy and taxanes, epidermal growth factor receptor inhibitors – tyrosine kinase, intensive research into the use of immune therapy has been conducted in recent years. This paper deals with recent research on the therapy and future guidelines in the treatment of head and neck cancer.

Maligni tumori glave i vrata su povezani sa značajnim morbiditetom i smrtnošću unatoč napretku liječenja zadnjih desetljeća. Njihova pojava izaziva smanjenje kvalitete života s obzirom na to da se ovi tumori razvijaju u dijelu tijela odgovornom za disanje, govor i hranjenje.[1] U maligne tumore glave i vrata ubrajamo tumore gornjega aerodigestivnog trakta: usnice i usne šupljine, orofarinksa, nazofarinksa i hipofarinksa, grkljana, žlijezda slinovnica, nosne šupljine i sinusa.[3] U većini slučajeva u ovim se sijelima pojavljuje karcinom pločastih epitelnih stanica. Takvih je više od 90%, 2% su sarkomi, a preostalih 7% su adenomi, limfomi i drugi tumori.[2] U nastavku će biti rasprava isključivo o karcinomima koji su opet po svojoj prirodi vrlo heterogeni i mogu se histološki razlikovati od dobro diferenciranih, keratiniziranih do nediferenciranih, nekeratinizirajućih vrsta karcinoma. Unatoč razvoju kirurgije, radioterapije i različitih oblika antitumorskih lijekova, petogodišnje preživljenje je između 40% i 50%, a prosječno doživljenje bolesnika s recidivirajućim/metastatskim karcinomom jest 10–13 mjeseci. Lokoregionalni recidiv je značajan problem kod ovih karcinoma i prisutan je u 35–55% slučajeva unutar dvije godine nakon primarnog liječenja.[3]

Epidemiologija i etiologija

Karcinom glave i vrata šesti je najčešći maligni tumor u svijetu i godišnje se dijagnosticira više od 830.000, a više od 400.000 oboljelih umre. Godišnja incidencija u SAD-u je oko 65.000.[4] U Europi su stope

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Drago Prgomet, dr. med., FACS, https://orcid.org/0000-0002-7393-5224
Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: predstojnik.orl@kbc-zagreb.hr

Primljeno 29. travnja 2021., prihvaćeno 8. lipnja 2021.

incidencije i smrtnosti karcinoma glave i vrata veće, sa 158.581 novih slučajeva dijagnosticiranih u 2020. godini.[5] U Hrvatskoj su 2020. godine dijagnosticirana 1.003 karcinoma glave i vrata, a broj smrtnih ishoda je bio 476 te nije primjetna značajnija promjena incidencije zadnjih deset godina.[5] Rizici razvoja karcinoma glave i vrata jesu izloženost karcinogenima, osobito pušenje duhana i konzumacija alkohola, infekcija visokorizičnim tipovima humanog papiloma virusa (HPV) te genetska predispozicija. Oko 75% karcinoma glave i vrata može se povezati s upotrebom alkohola i duhana.[6] Alkohol i pušenje imaju značajan utjecaj i na učestalost obolijevanja i na doživljenje. Tako je istraživanje na 4.759 bolesnika iz pet studija u okviru projekta *International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium* (INHANCE) pokazalo da je pušenje cigareta značajan prognostički čimbenik ukupnog doživljenja za bolesnike s karcinomom glave i vrata.[7]

Humani papiloma virus (HPV) i karcinom glave i vrata

Vezano uz pojavnost HPV-a, karcinomi glave i vrata dijele se u dvije genetske skupine: HPV-pozitivne i HPV-negativne tumore, a novija istraživanja ukazuju na dodatnu genetsku supklasifikaciju u HPV-negativne tumore s boljom prognozom.[8,9] Za dijagnozu se u praksi najčešće koristi surogat biljeg p16 koji se određuje imunohistokemijski i pokazuje pozitivnu prediktivnu vrijednost HPV-statusa od 92,7 % kod karcinoma orofarinksa, no samo 41% kod drugih planocelularnih karcinoma glave i vrata.[10] Bolesnici mogu biti p16 pozitivni, ali HPV DNA-negativni (PCR i/ili IHC), što bi moglo rezultirati lažno negativnim povećanjem broja HPV-pozitivnog karcinoma. Zbog toga se kao primjerena dijagnostička metoda predlaže detekcija DNA iz uzoraka fiksiranih u formalinu te kao potvrda IHC dokaz p16.[11] Za sada sigurnu potvrdu povezanosti pojave HPV-a kao uzročnika nalazimo kod karcinoma orofarinksa.[8,9,12] Uobičajeno, HPV-pozitivni karcinom orofarinksa zahvaća muškarce mlađe od 65 godina, boljeg socijalnog statusa i usko je povezan uz oralnu infekciju HPV-om. Nedavne studije su pokazale da se stopa HPV-pozitivnog karcinoma orofarinksa povećava kod žena, starijih osoba te u zemljama u razvoju.[13] No, prevalencija HPV-pozitivnih karcinoma orofarinksa još uvijek ovisi o zemljopisnom području s više od 60% u SAD-u i EU do oko 10% u zemljama u razvoju.[14] Metaanaliza koja je obuhvatila 269 istraživanja od 1970. do 2008. godine iz 43 zemlje svijeta otkrila je da se ukupna prevalencija HPV-pozitivnih karcinoma orofarinksa značajno povećala u tom periodu: od 40,5% prije 2000. na 64,3% između 2000. i 2004. te na 72,2% između 2005. i 2009. godine.[15] Profilaktično cijepljenje je smanjilo učestalost oralne infekcije HPV-om od 88–93% i očekuje se kako bi se cijepljenjem smanjila incidencija karcinoma orofarinksa.[16] Kako je latencija između HPV-infekcije i kliničke prezentacije HPV-pozitivnog karcinoma orofarinksa između 10 i 30 godina, očekuje se da bi se uz dobru procijepljenost tek oko 2060. godine u značajnoj mjeri smanjila učestalost ovog karcinoma.[16,17] HPV-pozitivni karcinom ima bolji rezultat liječenja u usporedbi s HPV-negativnim karcinomom. Petogodišnje ukupno doživljenje jest od 80–87% za pacijente s N1 – N2c HPV-pozitivnim karcinomom nasuprot 37–58% za one s N1 – N2c HPV-negativnim karcinomom.[18] Ang i suradnici su u studiji RTOG 0129 kod 720 bolesnika istražili povezanost između HPV-statusa i doživljenja među bolesnicima s karcinomom orofarinksa III. ili IV. stadija bolesti uz usporedbu dvaju oblika liječenja: hiperfrakcionirana radioterapija u odnosu na standardnu frakcioniranu radioterapiju, obje u kombinaciji s cisplatinom.[19] Ukupno je 63,8% bolesnika s karcinomom orofarinksa bilo HPV-pozitivno; ti su bolesnici imali bolje trogodišnje stope ukupnog doživljenja (82,4%, naspram 57,1%, p <0,001). Istodobno, rizik od smrti značajno se povećavao sa svakom sljedećom kutijom cigareta. Stoga je predloženo razdvajanje bolesnika s karcinomom orofarinksa u niski, srednji i visoki rizik na temelju HPV-statusa, klasifikacije T i N te povijesti pušenja.[20] HPV-pozitivni karcinom orofarinksa IV. stadija (7. izdanje AJCC-a) imao je petogodišnje preživljenje oko 70%, za razliku od HPV-negativnog koji je iznosio 30%.[21] Mogući razlozi zašto oboljeli od HPV-pozitivnih karcinoma orofarinksa imaju bolje prognostičke izglede nisu još razjašnjeni, iako se smatra da na to utječu mlađa dob bolesnika, izostanak pušenja, nekonzumiranje alkohola, minimalni ili nepostojani učinci polja kancerizacije te izraženiji imunološki odgovor uz povećanu radiosenzitivnost.[9,17–20]

Bolesnicima s HPV-pozitivnim karcinomom orofarinksa često se dijagnosticira mali primarni tumor s opsežno zahvaćenim limfnim čvorovima vrata. Stoga se smatra da je više od 90% nepoznatih primarnih karcinoma glave i vrata zapravo HPV-pozitivni karcinom orofarinksa.[22] Dokazana povezanost HPV-a i pojave karcinoma orofarinksa s boljim preživljenjem kod HPV-pozitivnih tumora u značajnoj je mjeri utjecala na promjenu klasifikacije ovih tumora. Zadnja izmjena TNM-klasifikacije, u 8. izdanju AJCC-a iz 2017. godine, donijela je novu, razdvojenu klasifikaciju karcinoma orofarinksa u HPV-pozitivne i HPV-negativne.[23] Uz promjene u klasifikaciji karcinoma orofarinksa u 8. izdanju AJCC-a nisu navedene nove preporuke za liječenje, koje se i dalje temelje na 7. izdanju AJCC-a.[23]

Studija koja je istraživala povezanost HPV-a i karcinoma orofarinksa u Hrvatskoj, a provedena je na 104 bolesnika, nije našla utjecaj HPV-a ili p16 na preživljenje.[24] Glavni razlog koji bi mogao prikriti bilo kakav pozitivan učinak HPV/p16 na preživljenje jest povijest

pušenja i konzumacije alkohola. Samo 14% bolesnika uključenih u studiju nikada nije pušilo, a 13% nikada nije konzumiralo alkohol. Pušenje je očigledno i dalje značajan problem u Hrvatskoj, s minimalnim promjenama u zastupljenosti pušenja kod muškaraca u razdoblju od 1994. do 2005. godine, s blagim smanjenjem s 34,1% na 33,8%, a štetnost kod pušenja najbolje se vidi u visokom broju raka pluća.[25]

Recentna istraživanja pokazuju kako se recidiv HPV-pozitivnog karcinoma orofarinksa može dogoditi kasno i u netipičnijim obrascima u odnosu na HPV-negativni karcinom orofarinksa.[26,27] Stoga je bitno nastaviti ne samo standardni način kontrole bolesnika, nego utvrditi i trajnu prisutnost HPV-a u usnoj šupljini jer je prisutnost virusa povezana s povećanim rizikom od smrti i recidiva.[28] Sukladno tomu, Chera i sur. su utvrdili da je otkrivanje HPV DNA (engl. *Plasma circulating tumor human papillomavirus DNA* [ctHPVDNA]) u krvnoj plazmi imalo visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost u otkrivanju recidiva HPV-pozitivnog karcinoma.[28] Ovakav način praćenja bolesnika i utvrđivanja prisutnosti HPV-a u bolesnika liječenih zbog karcinoma orofarinksa može dovesti do otkrića ranog recidiva i pravovremenog početka liječenja.

Liječenje karcinoma glave i vrata

Liječenje karcinoma glave i vrata temelji se na lokalizaciji bolesti, stupnju invazije i proširenosti bolesti. Kirurški pristup je prvi izbor u liječenju ranih stadija tumora s ishodom izlječenja od 70–90%.[29] No, operiraju se i uznapredovali stadiji karcinoma u slučaju njihove resektabilnosti, a potom se liječenje nastavlja adjuvantom radioterapijom (RT) ili kemoradioterapijom (RKT). U novije vrijeme klasičnu kirurgiju nadopunjuju ili u potpunosti zamjenjuju novi pristupi i tehnologije poput endoskopske laserske resekcije, ultrazvučne kirurgije, 3D-neuronavigacije i transoralne robotske kirurgije. Ovi postupci imaju usporedive onkološke rezultate sa standardnom otvorenom kirurgijom uz značajno poboljšanje funkcionalnih rezultata i kvalitete života te niže troškove liječenja.

Uz kirurgiju, radioterapija je najčešće primjenjivana metoda liječenja tumora glave i vrata, a kao jedini način liječenja primjenjuje se u ranim stadijima bolesti (stadij I i II). Za rane stadije bolesti radioterapija ima sličan postotak izlječenja kao i kirurgija, oko 80%.[29] 3D-konformalna radioterapija (3D-CRT) minimalni je standard u zračenju tumora glave i vrata, a koristi trodimenzionalne snimke za precizno zračenje ciljnog volumena i posebno oblikovanje polja višelistnog kolimatora koji oblikuju fotonski snop sukladno obliku ciljnog volumena koji zračimo.[29] IMRT (engl. *Intesity Modulated Radiation Therapy*) je napredna forma 3D-konformalne radioterapije. Naziva se i inverznom radioterapijom jer se pri zračenju tumora mora prvo zadovoljiti uvjet zračenja zdravih struktura do doze tolerancije, čime se štede netumorske strukture i smanjuje posljedični morbiditet.[30] Nekoliko istraživanja, uključujući studiju PARSPORT, pokazalo je smanjenu incidenciju kserostomije nakon primjene IMRT-a u odnosu na 3D-CRT.[31] Zračenje protonima ima prednosti pred zračenjem fotonima u smislu bolje homogenosti doze i smanjenja „kupanja doze", odnosno raspodjele manjih doza po većem volumenu zdravih tkiva.[29] Zračenjem moduliranim snopom protona (engl. *Intesity modulated proton therapy, IMPT*) postiže se optimizacija doze i povećanje terapijskog indeksa, tako da omogućuje zračenje tumora u neposrednoj blizini rizičnih organa. Na osnovi fizikalnih svojstava protona ovakva je terapija primjenjiva u liječenju recidivirajućih i sinonazalnih tumora, tumora orofarinksa u mlađih bolesnika i tumora baze lubanje i moždanog debla.[29,32] Konvencionalna (standardna) radioterapija sastoji se od zračenja energijom od 2 Gy po frakciji, 5 dana u tjednu tijekom 7 tjedana, do ukupno 70 Gy. Ova vrsta liječenja izaziva i niz nuspojava: odinofagiju, mukozitis, kserostomiju, nemogućnost gutanja koja nerijetko zahtijeva postavljanje nazogastrične sonde ili PEG-a. Postupci poput hiperfrakcioniranja razvijeni su u nastojanju da se poboljšaju ishodi liječenja uz smanjenje nuspojava. Hiperfrakcioniranje se provodi davanjem dviju frakcija dnevno, pri čemu je pojedinačna doza po frakciji manja od 2 Gy, dok je ukupna doza veća. U analizi rezultata RTOG III. faze ispitivanja, pacijenti liječeni hiperfrakcioniranjem imali su značajno više stope lokoregionalne kontrole bolesti ($p = 0,045$) od onih liječenih standardnim frakcioniranjem.[34]

Kemoterapija se kod karcinoma glave i vrata koristi u kombinaciji sa zračenjem kao radiosenziter, indukcijska terapija ili palijativna terapija kod metastatske/neresektabilne bolesti. Citostatici koji se najčešće koriste su cisplatin, karboplatin i 5-fluorouracil (5-FU). Međutim, polikemoterapija u odnosu na monoterapiju nije pokazala utjecaj na doživljenje, a imala je povećanu toksičnost.[35] Prvo randomizirano istraživanje koje je pokazalo uspješnost kemoterapije bila je američka *Veteranska studija* provedena na 332 bolesnika s uznapredovalim stadijem karcinoma grkljana.[36] Kod 64% bolesnika koji su inicijalno liječeni indukcijskom kemoterapijom, a potom radioterapijom sačuvan je grkljan. Razlike u preživljenju ovako liječenih bolesnika nije bilo u odnosu na bolesnike koji su nakon indukcijske kemoterapije operirani.[36] Ovim istraživanjem postavljen je temelj za nekirurški pristup u očuvanju grkljana i njegovih funkcija kod uznapredovalih karcinoma (engl. *organ preservation*). Kemoradioterapija može biti jedini način liječenja u cilju očuvanja organa, a preporučuje se i kao adjuvantna terapija bolesnicima s visokim rizikom od recidiva (pozitivan rub

resekcije, ekstrakapsularno širenje).[37] Iako kemoterapija u kombinaciji sa zračenjem često poboljšava lokoregionalnu kontrolu i ukupno preživljenje, učestalost nuspojava, uključujući mukozitis i kserostomiju, mnogo je veća od bilo kojega pojedinačnog liječenja.[38]

Primjena adjuvantne kemoradioterapije postala je standard liječenja u visokorizičnih bolesnika nakon objavljivanja istraživanja EORTC 2004. godine koje je na 334 bolesnika usporedilo rezultate adjuvantne radioterapije (RT) (54 – 66 Gy) i adjuvantne kemoradioterapije (RT + 3 ciklusa trotjednog cisplatina u dozi 100 mg/m^2).[39] Period do progresije bolesti bio je znatno dulji u skupini bolesnika koja je primala adjuvantnu KRT u usporedbi s onima s adjuvantnom RT (47% : 36% nakon 5 godina). Ukupna stopa doživljenja također je bila značajno viša u skupini s kombiniranom terapijom u odnosu na skupinu koja je primala radioterapiju (P = 0,02). Kumulativna stopa lokalnih ili regionalnih recidiva bila je značajno niža u skupini s kombiniranom terapijom (P = 0,007).[39] Naknadno je i studija RTOG 9501 kod bolesnika s pozitivnim kirurškim rubom i ektrakapsularnim širenjem liječenih adjuvantnom kemoradioterapijom utvrdila bolju lokoregionalnu kontrolu i preživljenje u odnosu prema bolesnicima s istim nalazom i liječenima adjuvantnom radioterapijom.[40] Metaanaliza Pignona i suradnika (studija MACH-NC) provedena na 87 istraživanja i na više od 16.000 bolesnika, publicirana 2000. godine, a dopunjena 2007. i 2009. godine, dokazala je povećanje petogodišnjeg doživljenja od 6,5% dodatkom citostatika radioterapiji.[41]

Poznato je da je receptor za epidermalni čimbenik rasta (engl. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) pojačano izražen kod većine epitelnih tumora, osobito kod karcinoma glave i vrata. Pojačana izraženost EGFR-a povezana je s lošijim ishodom bolesti, odnosno negativan je prognostički čimbenik. Dokazano je da cetuksimab, IgG1 monoklonsko protutijelo za receptor epidermalnog čimbenika rasta inhibira rast staničnih linija karcinoma pločastih stanica te pojačava radiosenzitivnost.[29] Klinička studija EXTREME pokazala je značajno poboljšanje ukupnog preživljenja bez progresije bolesti bolesnika dobroga općeg stanja (ECOG 0–1) s metastatskim i/ili rekurentnim karcinomom pločastih stanica glave i vrata liječenih u prvoj liniji cetuksimabom u kombinaciji s preparatima platine (cisplatin, karboplatin) i 5-FU u odnosu na kemoterapiju bez cetuksimaba.[42] Medijan preživljenja u bolesnika koji su primali kemoterapiju u kombinaciji s cetuksimabom iznosio je je 10,1 mjeseci u odnosu na 7,4 mjeseca u onih koji su liječeni samo standardnom kemoterapijom. Preživljenje bez progresije bolesti iznosilo je 5,6 u odnosu na 3,3 mjeseca (p<0,001). Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnoj toksičnosti gradusa 3 i 4 između dviju skupina bolesnika. Bonner i suradnici proveli su istraživanje faze III na 424 bolesnika i usporedili učinak cetuksimaba u kombinaciji s radioterapijom u odnosu na radioterapiju u bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomima glave i vrata.[43] Lokoregionalna kontrola bila je 24,4 mjeseca među bolesnicima koji su liječeni cetuksimabom i radioterapijom i 14,9 mjeseci kod bolesnika koji su primali samo radioterapiju (P = 0,005). Radioterapija i cetuksimab značajno su produljili preživljavanje bez napredovanja bolesti. Ukupno petogodišnje preživljavanje bilo je 45,6% u skupini koja je primala cetuksimab uz radioterapiju i 36,4% u skupini koja je primala samo radioterapiju.[44] Studija ECOG pokazala je da cetuksimab dodan cisplatinu u recidivirajućoj ili metastatskoj bolesti ima porast preživljenja bez progresije bolesti (4,2 vs 2,7 mjeseca) i porast ukupnog preživljenja (8 vs 9,2 mjeseca).[45]

Ukoliko lokalni status tumora i opće stanje bolesnika dopušta, provodi se tzv. operacija spašavanja (engl. *salvage surgery*) u slučaju perzistentne ili recidivirajuće bolesti bilo primarnog sijela bilo u regionalnim limfnim čvorovima nakon neuspjeha kemoradioterapije. Kirurgija spašavanja ima veću stopu komplikacija u usporedbi s primarnim kirurškim liječenjem. Od ukupno 645 bolesnika koji su zbog karcinoma grkljana, orofarinksa i hipofarinksa inicijalno liječeni radiokemoterapijom, kirurgija spašavanja izvedena je kod 78 od 225 bolesnika s rezidualnim ili recidivirajućim karcinomom.[46] Postoperativne komplikacije zabilježene su u 38,5% bolesnika. Kod operiranih, petogodišnje ukupno doživljenje te specifično doživljenje za ovu bolest bili su 61% odnosno 65,5%. Stadij IV, slabo diferencirani, sinkroni drugi karcinom i kirurške komplikacije bili su značajni prediktori nepovoljnoga ukupnog preživljenja.[46]

Imunoterapija karcinoma glave i vrata

Smatra se da je karcinom glave i vrata slabo imunogen tumor. Neadekvatna aktivnost imunog sustava ima ulogu u karcinogenezi karcinoma vezanih za viruse (humani papiloma virus – HPV, virus Epstein-Barr – EBV, hepatitis C – HCV, hepatitis B – HBV), alkohol i pušenje.[9] Iako imunološki potencijal daje osnovu za upotrebu ovih lijekova u bolesnika s karcinomom glave i vrata, dostupni klinički dokazi ukazuju na to da većina bolesnika trenutno ne reagira na monoterapiju imunolijekovima.[47] U liječenju karcinoma glave i vrata ispituju se anti-PD-1 protutijela nivolumab i pembrolizumab, anti-PD-L1 protutijela durvalumab, atezolizumab i avelumab, kao i anti-CTLA-4 protutijela ipilimumab i tremelimumab.[47] Studije su pokazale izvrsnu toleranciju i nižu učestalost osipa i mukozitisa gradusa 3 u bolesnika koji nisu primali platinu, a primali su pembrolizumab uz radioterapiju.[48] Nivolumab je ušao u smjernice NCCN-a (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) kao preporuka za drugu lini-

ju liječenja recidivirajuće i/ili metastatske bolesti. Također je u smjernice u istoj indikaciji ušao i pembrolizumab za drugu, a zatim i za prvu liniju liječenja. Ovim su odobrenjima prethodile objave rezultata kliničkih istraživanja CheckMate-141, KEYNOTE-012, KEYNOTE-40 i KEYNOTE-048 koji su označili početak primjene imunoterapije u liječenju karcinoma glave i i vrata.[49–51]

U istraživanju CheckMate-141 analizirana je učinkovitost i sigurnost primjene nivolumaba u odnosu na cetuksimab u bolesnika s karcinomom usne šupljine, larinksa i farinksa.[50] Liječenje je trajalo prosječno 1,9 mjeseci u objema skupinama. Prosječno doživljenje je bilo 7,5 mjeseci za skupinu liječenu nivolumabom u odnosu na 5,1 mjesec u kontrolnoj skupini, a jednogodišnje doživljenje 36% prema 17%. Autori zaključuju da je nivolumab pokazao učinkovitost neovisno o izraženosti PD-L1 i HPV-statusu. Također, nisu zabilježene nuspojave koje bi narušile opće stanje bolesnika tijekom dugotrajnog liječenja nivolumabom.[50] U istraživanju faze II i III studije KEYNOTE-040 bilo je uključeno 495 bolesnika koji su imali progresiju bolesti tijekom ili nakon primjene kemoterapije koja sadrži platinu. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije grupe: koji su primali pembrolizumab i koji su primali sustavnu kemoterapiju (metotreksat, docetaksel ili cetuksimab). Pembrolizumab je bio povezan s višim stopama doživljenja.[51] U randomiziranoj studiji KEYNOTE-048 faze III bilo je uključeno 882 bolesnika s lokalno recidivirajućim ili metastatskim karcinomom glave i vrata. Bolesnici su podijeljeni u grupu koja je primala samo pembrolizumab, potom pembrolizumab s kemoterapijom, a treća grupa je primala cetuksimab s kemoterapijom. U bolesnika čiji je PD-L1 kombinirani pozitivni rezultat (CSP) bio veći od 10, bez obzira na histologiju, liječenje pembrolizumabom dalo je ukupno jednogodišnje doživljenje od 43%, u odnosu na 20% za bolesnike liječene citostaticima. Zaključci studije su da je pembrolizumab uz kemoterapiju prikladan lijek prve linije za recidivirajući ili metastatski karcinom glave i vrata, a monoterapija pembrolizumabom je lijek prve linije za PD-L1-pozitivan recidivirajući ili metastatski karcinom.[52] Na temelju tih rezultata Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) i Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency* – EMA) odobrile su 2019. godine pembrolizumab za ove oblike maligne bolesti glave i vrata. Rezultati ispitivanja faze III JAVELIN 100 koja je ispitivala dodatak avelumaba (inhibitor PD-L1) kemoradioterapiji u odnosu na kemoradioterapiju samostalno kod bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom nisu pokazali statistički značajnu razliku u doživljenju između ispitivanih skupina. U istraživanje je uključeno 697 bolesnika (skupina avelumab = 350; skupina placebo = 347). Omjer rizika za vrijeme do progresije bolesti te ukupno doživljenje iznosilo je 1,21 (p = 0,920) i 1,31 (p = 0,937), bez razlike u objema skupinama ispitanika.[53] Zanimljivo je da iako ekspresija PD-L1 može predvidjeti odgovor na imunoterapiju, Troiano i suradnici u svojoj metaanalizi 11 studija na 1060 bolesnika s karcinomom usne šupljine nisu našli da je visoka ekspresija PD-L1 u korelaciji s rezultatima doživljenja.[54]

Transoralna robotska kirurgija

Očuvanje kvalitete života kod bolesnika s karcinomom glave i vrata u značajnoj mjeri potiče istraživanja i primjenu transoralne robotske kirurgije (engl. *Transoral Robotic Surgery* – TORS).[55] Indikacije za TORS uključuju karcinome orofarinksa, a u manjoj mjeri hipofarinksa, parafaringealnog prostora i supraglotičnog grkljana. Iako još nisu provedena randomizirana ispitivanja za usporedbu TORS-a s kemoradioterapijom ili otvorenim kirurškim pristupom, objavljene studije sugeriraju da su onkološki ishodi TORS-a za karcinom orofarinksa usporedivi s otvorenom kirurgijom i kemoradioterapijom. Do sada najveća studija TORS-a bila je međunarodna multiinstitucionalna analiza 410 pacijenata koju su proveli de Almeida i sur.[56] U ovoj je studiji dvogodišnje doživljenje bez pojave bolesti i ukupno doživljenje bilo 95% i 91%. Moore i sur. izvijestili su o rezultatima dobivenim na 314 bolesnika s karcinomom orofarinksa. Nakon tri godine stope lokalne i regionalne kontrole bile su 97% i 94%, a dvogodišnje doživljenje bez pojave bolesti iznosilo je 95%. Ukupno doživljenje je bilo 86%.[57] Nichols i suradnici su analizirali rezultate na 48 bolesnika s HPV-pozitivnim karcinomom orofarinksa operiranih robotskom kirurgijom.[58] 90% bolesnika bilo je u I. stadiju bolesti, 31 bolesnik (65%) je imao rubove > 1 mm, 38 bolesnika (79%) je imalo indikacije za terapiju zračenjem, a kemoterapija je preporučena u 36 (75%) bolesnika. Lokoregionalna kontrola nakon 5 godina bila je 98%, doživljenje bez metastaza 96%, a doživljenje specifično za bolest 100%. Ukupno preživljenje je bilo 95%. Autori zaključuju da s obzirom na visoku stopu preživljavanja zabilježenu nakon TORS-a postoji visoka vjerojatnost izostanka utjecaja rubova, ekstrakapsularnog širenja i adjuvantnog liječenja na ishod bolesti.[58] Razafindranaly i sur. izvijestili su o funkcionalnim rezultatima multicentrične studije u primjeni TORS-a kod supraglotične laringektomije.[59] PEG je trebalo 9,5% bolesnika, 24% zahtijevalo je privremenu traheostomiju, a 1% definitivnu traheostomiju. Aspiracijska upala pluća zabilježena je u 23% bolesnika (s jednom smrću), a postoperativno krvarenje u 18% bolesnika.[59] Park i sur. uspoređivali su onkološke i funkcionalne ishode u bolesnika s karcinomom hipofarinksa koji su podvrgnuti robotskoj kirurgiji. Kod TORS-a (30 bolesnika) i otvorene kirurgije (26 bolesnika) nisu nađene značajne razlike u ukupnom doživljenju specifičnom za bolest nakon 3 godine.[60]

Prednosti TORS-a u odnosu na otvorene kirurške tehnike jesu znatno manji estetski i funkcionalni morbiditet, manji rizik od infekcije i brži oporavak. Međutim, zabilježene su i vrlo ozbiljne komplikacije, među kojima je postoperativno krvarenje, potencijalno životno opasna komplikacija od 3 do 8%.[61] Hay i sur. su analizirali podatke 122 operacija TORS-a izvedenih u Centru za rak bolnice *Memorial Sloan Kettering* u petogodišnjem periodu, utvrdivši ukupno 107 komplikacija. Teške komplikacije su zabilježene u 19 pacijenata, uključujući aspiraciju s respiratornim poremećajem i krvarenja koja su zahtijevala intenzivno liječenje.[62] Važno je imati na umu da su trenutne indikacije za TORS u pravilu rani stadiji karcinoma i često je potrebno ovaj vid liječenja nastaviti adjuvantnom radioterapijom ili kemoradioterapijom.[55]

Radiokirurgija – stereotaktična radioterapija tijela

Liječenje rezidualnog, recidiva i drugoga primarnog karcinoma na prethodno ozračenom području iznimam je izazov. U pravilu se reiradijacija standardnim postupcima izbjegava zbog lošega terapijskog učinka i značajne toksičnosti.[63] Radiokirurgija je novi postupak liječenja koji se obično primjenjuje u pet ili manje tretmana u dozi od 6 ili više Gy. Može se podijeliti u dvije kategorije, ovisno o vrsti karcinoma koji se liječi: stereotaktična radiokirurgija (engl. *Stereotactic radiosurgery* – SRS) i odnosi se na liječenje tumora u mozgu ili kralježnici te stereotaktična radioterapija (engl. *Stereotactic body radiotherapy* – SBRT), slična stereotaktičnoj radiokirurgiji, ali se koristi za karcinome koji se nalaze izvan mozga i kralježnice. Jednu od prvih studija primjene radiokirurgije u liječenju karcinoma glave i vrata objavili su Siddiqui i sur. analizirajući ulogu primjene jednokratne radioterapije u rasponu od 13–18 Gy ili 5–8 frakcija do ukupne doze u rasponu od od 36–48 Gy u heterogenoj populaciji od 44 bolesnika s 55 tumorskih lezija, uključujući primarni, recidivirajući ili metastatski karcinom glave i vrata. Stope kontrole bolesti tijekom jednogodišnjeg praćenja iznosile su 83,3% u primarnoj, 60,6% u recidivirajućoj i 75% u metastatskoj skupini oboljelih.[64] Ukupno doživljenje je bilo 28,7 mjeseci za primarni karcinom, 6,7 mjeseci za recidivirajući i 5,6 mjeseci za metastatski karcinom. Jednogodišnja lokalna kontrola bila je 83%, a ukupno doživljenje 70%. Kod 66 prethodno nezračenih bolesnika s karcinomom glave Goginen i suradnici su primijenili SBRT u dozi od 35–40 Gy u pet frakcija.[65] Gotovo polovica bolesnika (48%) je istovremeno primala cetuksimab ili kemoterapiju. S medijanom praćenja od 15 mjeseci (raspon 3–88 mjeseci), lokalna kontrola bolesti je bila 68% s prosječnim vremenom do javljanja recidiva od 28,3 mjeseca. Najmanje jednu godinu praćenja imalo je 26 bolesnika, a doživljenje bez bolesti bilo je u njih 88%. Autori zaključuju kako SBRT pokazuje prihvatljiv rezultat liječenja s relativno niskom toksičnošću u prethodno neozračenih bolesnika s karcinomom glave i vrata, a koji su medicinski nesposobni za konvencionalno liječenje.[65] U metaanalizi Malik i suradnici su obradili podatke iz 9 studija s ukupno 157 pacijenata koji su ovisno o studiji primili doze od 25 do 59,5 Gy u 3–17 frakcija. Stope lokalne kontrole u 1, 2 i 3 godine praćenja bile su 90,7%, 81,8% i 73,5%. Ukupno doživljenje u 1., 2. i 3. godini iznosilo je 75,9%, 61,1% odnosno 50,0%. Autori zaključuju kako je SBRT u prethodno neliječenih karcinoma glave i vrata siguran i učinkovit postupak u osiguranju lokoregionalne kontrole bolesti, s prihvatljivim toksičnim nuspojavama.[66] Vargo i suradnici objavili su retrospektivnu multiinstitucionalnu analizu na 414 bolesnika iz 8 ustanova i usporedili učinkovitost SBRT-a (197 bolesnika) i IMRT-a (217 bolesnika) kod recidivirajućih ili metastatskih karcinoma.[67] Dvogodišnje ukupno preživljenje bilo je 35,4% za IMRT i 16,3% za SBRT ($p < 0,01$). Međutim, uzimajući u obzir poznate prognostičke čimbenike rastućeg volumena tumora i doze SBRT-a, nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju između pacijenata s malim tumorima liječenih IMRT-om ili SBRT-om dozom ≥35 Gy. Zaključak je ove metaanalize da je ponovno zračenje i SBRT-om i IMRT-om relativno sigurno i s usporedivom toksičnošću.[67]

U tijeku je nekoliko prospektivnih istraživanja faze I i II, koje istražuju rezultate SBRT uz dodatak kemoterapije. U studiji koja je obuhvatila 50 bolesnika s neoperabilnim recidivirajućim karcinomom unutar prethodno zračenog područja (aplicirana doza ≥60 Gy) bolesnici su istodobno dobivali cetuksimab sa SBRT-om (40–44 Gy u 5 frakcija, naizmjenično tijekom 1–2 tjedna).[68] Jednogodišnje preživljenje bez progresije bolesti bilo je 60%, a preživljenje bez lokalnog recidiva bilo je 37%. Prosječno preživljenje je bilo 10 mjeseci, s jednogodišnjim ukupnim preživljavanjem od 40%. Prvi zaključci su da je SBRT s istodobnom primjenom cetuksimaba učinkovit izbor u liječenju bolesnika s recidivirajućim karcinomom glave i vrata.[68] U tijeku je i multicentrična prospektivna studija STEREO POSTOP II. faze postoperativne hipofrakcionirane SBRT u liječenju karcinoma orofarinksa i usne šupljine u ranoj fazi s pozitivnim rubom i prvo je takvo prospektivno ispitivanje.[69] Bolesnici će primiti ukupnu dozu od 36 Gy u 6 frakcija tijekom 2 tjedna. Objava rezultata se očekuje nakon završetka studije. U zaključku, dosadašnja klinička istraživanja sugeriraju primjenu SBRT-a kod recidiva (najmanje 6 mjeseci nakon primarnog tretmana, a idealno bi bilo više od 2 godine), potom kod malih tumora uz očuvanu kožu, resektabilnih tumora te kada tumor nije resektabilan, ali je sačuvan organ.[66–69] Na temelju tih istraživanja, primjena zračenja u dozi 35 i 40 Gy u 5 frakcija siguran je i učinkovit pristup.

Deeskalacijski postupci u liječenju karcinoma glave i vrata

Nuspojave radioterapije i kemoradioterapije mogu značajno smanjiti kvalitetu života, a katkad i dovesti do prekida liječenja te se nameće pitanje je li moguće izbjeći ili smanjiti primjenu ili dozu radioterapije i/ili kemoterapije, prije svega kod karcinoma s boljom prognozom, poput HPV-pozitivnih karcinoma. Strategija deeskalacijskog liječenja u istraživanjima kreće se u nekoliko smjerova. Jedan je smjer smanjiti dozu cisplatina, drugi je zamijeniti cisplatin cetuksimabom, treći je smanjiti dozu radioterapije nakon primjene indukcijske kemoterapije (ovisno o odgovoru na primijenjeno liječenje), četvrti je provesti samo zračenje umjesto kemoradioterapije i peti je deeskalacija kemoradioterapije nakon inicijalno provedene operacije, prije svega transoralne robotske kirurgije (TORS).[70] Chera i suradnici su istraživali utjecaj smanjenja doze radioterapije i cisplatina kod primjene adjuvantnog liječenja kod HPV-pozitvnog karcinoma orofarinksa.[71] U studiju je uključeno 114 bolesnika (medijan praćenja 31,8 mjeseci), a 81% njih je minimalno praćeno dvije godine. Liječenje je bilo ograničeno na 60 Gy IMRT s istodobnom intravenskom primjenom cisplatina u dozi od 30 mg/^{m2} jednom tjedno. Pacijenti s T0-T2 N0 nisu primali kemoterapiju. Dvogodišnje stope lokoregionalne kontrole bila je 95%, preživljavanje bez udaljenih metastaza 91%, preživljenje bez progresije bolesti 86%, a ukupno preživljenje 95%. U zaključku studije navodi se kako su ishodi s deeskalacijskim režimom kemoradioterapije od 60 Gy s niskom dozom cisplatina povoljni u bolesnika s HPV-pozitivnim karcinomom orofarinksa. Ispitujući optimalan sastav konkomitantne kemoradioterapije, studija RTOG 1016 na 987 bolesnika s HPV-pozitivnim karcinomom orofarinksa analizirala je rezultate zamjene cisplatina s cetuksimabom u cilju smanjenja toksičnosti.[72] Za pacijente s HPV-pozitivnim karcinomom orofarinksa radioterapija i cetuksimab pokazali su niže stope preživljenja, kao i preživljenje bez recidiva u usporedbi s kombinacijom radioterapije i cisplatina. Rezultati dobiveni u De-ESCALaTE HPV-studiji na 334 bolesnika potvrđuju terapijsku korist cisplatina u odnosu na cetuksimab i sugeriraju da deeskalacija temeljena na cetuksimabu za HPV-pozitivan karcinom orofarinksa nije optimalan pristup.[73] Suton i suradnici su u metaanalizi 8 studija i 1665 bolesnika usporedili učinkovitost cisplatina i cetuksimaba u kombinaciji s radioterapijom u liječenju HPV-pozitivnog karcinoma orofarinksa.[74] Dvogodišnje ukupno preživljavanje kod cisplatina u odnosu na cetuksimab bilo je 0,45 (P<0.0001). Ukupno preživljenje kod bolesnika koji su primali cisplatin u odnosu na cetuksimab bilo je 0,35 (P <0.0001). Zaključak je ove metaanalize kako u liječenju HPV-pozitivnog karcinoma orofarinksa radioterapija s cetuksimabom ima niže stope preživljenja i lokoregionalnu kontrolu u odnosu na radioterapiju kombiniranu s cisplatinom. Trenutno su u tijeku studije u nastojanju da se deintenzivira liječenje kako bi se smanjila dugoročna toksičnost i poboljšala kvaliteta života. Jedna od njih je studija ADEPT (engl. *Adjuvant De-escalation, Extracapsular spread, p16 Positive, Transoral*), faza III s ispitivanjem rezultata liječenja HPV-pozitivnih, visokorizičnih bolesnika liječenih transoralnom robotskom operacijom s postoperativnom radioterapijom, s cisplatinom ili bez cisplatina.[75] Prospektivna randomizirana studija PATHOS (engl. *Post-operative Adjuvant Treatment for HPV-positive Tumors*) analizira bolesnike s HPV-pozitivnim karcinomom (T1-3, N0-2b) liječene transoralnom operacijom i disekcijom vrata kako bi se utvrdilo koji su bolesnici kandidati za liječenje deeskalacijom. Rezultati ovih ispitivanja očekuju se između 2021. i 2023. godine.

Zaključak

Iz prethodno navedenog vidljiva je složenost liječenja karcinoma glave i vrata. Raznolikost terapijskog napretka zadnjih godina dijelom su mjenjale smjernice liječenja, poboljšavajući kako onkološke tako i funkcionalne rezultate kod bolesnika s karcinomom glave i vrata. Tehnološki napredak u kirurgiji poput robotske kirurgije te napredak u radioterapiji pružio je pacijentima višestruke mogućnosti liječenja i smanjenje rizika od morbiditeta. Deeskalacijski postupci za pacijente s povoljnom prognozom također bi mogli imati izniman učinak na kvalitetu života nakon liječenja. Nadalje, pojava imunoterapije nudi mogućnosti adekvatnog liječenja i posljedično dugoročne remisije u uvjetima uznapredovale ili metastatske bolesti. Kako bi se u potpunosti ostvarile mogućnosti koje pružaju nove tehnologije i novi lijekovi, ovi postupci zahtjevaju daljnja klinička istraživanja kao i kontinuirane genomske i molekularne studije karcinoma glave i vrata koje će potaknuti razvoj novih i poboljšanih terapijskih pristupa.

LITERATURA

1. *Baijens LWJ, Walshe M, Aaltonen LM, Arens C, Cordier R, Cras P i sur.* European white paper: oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021; 278(2):577–616. doi: 10.1007/s00405-020-06507-5.
2. *Cramer JD, Burtness B, Le QT, Ferris RL.* The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(11):669–83. doi: 10.1038/s41571-019-0227-z.
3. *Wise-Draper TM, Draper DJ, Gutkind JS, Molinolo AA, Wikenheiser-Brokamp KA, Wells SI.* Future directions and treatment strategies for head and neck squamous cell carcinomas. Transl Res. 2012;160(3):167–77. doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.002.
4. *Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.* Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21654.

5. *Estimates of cancer incidence and mortality in 2020.* [Internet]. European Comission: ECIS-European Cancer Information System. Dostupno na: https://ecis.jrc.ec.europa.eu [pristupljeno 18. ožujka 2021.].
6. *Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP i sur.* Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Am J Epidemiol. 2013;178(5):679–90. doi: 10.1093/aje/kwt029.
7. *Giraldi L, Leoncini E, Pastorino R, Wünsch-Filho V, de Carvalho M, Lopez R i sur.* Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. Ann Oncol. 2017;28(11):2843–51. doi: 10.1093/annonc/mdx486.
8. *Shenker RF, May NH, Waltonen JD, Yang JP, O'Neill SS, Frizzell BA i sur.* Comparing Outcomes for Patients with Human Papillomavirus (HPV) Type 16 versus Other High-Risk HPV Types in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Head Neck Pathol. 2021 Feb 22. doi: 10.1007/s12105-021-01308-6.
9. *Bišof V.* Sustavno liječenje recidivirajućih i metastatskih tumora. U: Prgomet D, ur. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019, str. 324–35.
10. *Bonner JA, Mesia R, Giralt J, Psyrri A, Keilholz U, Rosenthal DI i sur.* p16, HPV, and Cetuximab: What Is the Evidence? Oncologist. 2017;22(7):811–22. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0433.
11. *Vermorken JB, Psyrri A, Mesía R, Peyrade F, Beier F, de Blas B i sur.* Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. Ann Oncol. 2014;25(4):801–7. doi: 10.1093/annonc/mdt574.
12. *Windon MJ, D'Souza G, Rettig EM, Westra WH, van Zante A, Wang SJ i sur.* Increasing prevalence of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers among older adults. Cancer. 2018;124(14):2993–9. doi: 10.1002/cncr.31385.
13. *Tota JE, Best AF, Zumsteg ZS, Gillison ML, Rosenberg PS, Chaturvedi AK.* Evolution of the Oropharynx Cancer Epidemic in the United States: Moderation of Increasing Incidence in Younger Individuals and Shift in the Burden to Older Individuals. J Clin Oncol. 2019;37(18):1538–46. doi: 10.1200/JCO.19.00370.
14. *D'Souza G, Westra WH, Wang SJ, van Zante A, Wentz A, Kluz N i sur.* Differences in the Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Head and Neck Squamous Cell Cancers by Sex, Race, Anatomic Tumor Site, and HPV Detection Method. JAMA Oncol. 2017;3(2):169–77. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3067.
15. *Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V i sur.* Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. Head Neck. 2013;35(5):747–55. doi: 10.1002/hed.22015.
16. *Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong ZY, Xiao W i sur.* Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. J Clin Oncol. 2018;36(3):262–267. doi: 10.1200/JCO.2017.75.0141.
17. *D'Souza G, Kluz N, Wentz A, Youngfellow RM, Griffioen A, Stammer E i sur.* Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection among Unvaccinated High-Risk Young Adults. Cancers (Basel). 2014;6(3):1691–704. doi: 10.3390/cancers6031691.
18. *O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K i sur.* Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2016;17(4):440–51. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4.
19. *Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF i sur.* Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010;363(1):24–35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
20. *Ang KK, Sturgis EM.* Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. Semin Radiat Oncol. 2012;22(2):128–42. doi: 10.1016/j.semradonc.2011.12.004.
21. *Yan F, Knochelmann HM, Morgan PF, Kaczmar JM, Neskey DM, Graboyes EM i sur.* The Evolution of Care of Cancers of the Head and Neck Region: State of the Science in 2020. Cancers (Basel). 2020;12(6):1543. doi: 10.3390/cancers12061543.
22. *Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duvvuri U, Geiger J i sur.* Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020;38(22):2570–96. doi: 10.1200/JCO.20.00275.
23. *Cramer JD, Hicks KE, Rademaker AW, Patel UA, Samant S.* Validation of the eighth edition American Joint Committee on Cancer staging system for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. Head Neck. 2018;40(3):457–66. doi: 10.1002/hed.24974.
24. *Božinović K, Sabol I, Rakušić Z, Jakovčević A, Šekerija M, Lukinović J i sur.* HPV-driven oropharyngeal squamous cell cancer in Croatia – Demography and survival. PLoS One. 2019;14(2):e0211577. doi: 10.1371/journal.pone.0211577.
25. *Padjen I, Dabić M, Glivetić T, Biloglav Z, Biočina-Lukenda D, Lukenda J.* The analysis of tobacco consumption in Croatia – are we successfully facing the epidemic? Cent Eur J Public Health. 2012;20(1):5–10. doi: 10.21101/cejph.a3702.
26. *Trosman SJ, Koyfman SA, Ward MC, Al-Khudari S, Nwizu T, Greskovich JF i sur.* Effect of human papillomavirus on patterns of distant metastatic failure in oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;141(5):457–62. doi: 10.1001/jamaoto.2015.136.
27. *Fakhry C, Blackford AL, Neuner G, Xiao W, Jiang B, Agrawal A i sur.* Association of Oral Human Papillomavirus DNA Persistence With Cancer Progression After Primary Treatment for Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. JAMA Onco. 2019;5(7):985–992. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0439.
28. *Chera BS, Kumar S, Shen C, Amdur R, Dagan R, Green R i sur.* Plasma Circulating Tumor HPV DNA for the Surveillance of Cancer Recurrence in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(10):1050–8. doi: 10.1200/JCO.19.02444.
29. *Rakušić Z.* Liječenje lokalno uznapredovale bolesti tumora glave i vrata – nekirurško onkološko liječenje radioterapijom, kemoterapijom i biološkom terapijom. U: Prgomet D, ur. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019, str. 311–23.
30. *Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M i sur.* Role of radiotherapy fractionation in head and

neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. Lancet Oncol. 2017;18(9):1221–37. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8.

31. *Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C i sur.* Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011;12(2):127–36. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4.
32. *Nguyen ML, Cantrell JN, Ahmad S, Henson C.* Intensity-modulated proton therapy (IMPT) versus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of head and neck cancer: A dosimetric comparison. Med Dosim. 2021:S0958-3947(21)00013-3. doi: 10.1016/j.meddos.2021.02.001.
33. *Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J i sur.* Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):CD002026. doi: 10.1002/14651858.CD002026.
34. *Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL i sur.* A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48(1):7–16. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00663-5.
35. *Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS i sur.* Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19805 patients, on behalf of MACH-NC group. Radiother Oncol. 2021;156:281–93. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.013.
36. *Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M i sur.* Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 1991;13:324(24):1685–90. doi: 10.1056/NEJM199106133242402.
37. *Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH i sur.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004;350(19):1945–52. doi: 10.1056/NEJMoa032641.
38. *Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P i sur.* Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992;10(8):1245–51. doi: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245.
39. *Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A i sur.* 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. doi: 10.1002/hed.20279.
40. *Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB i sur.* Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(5):1198–205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.
41. *Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J.* MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009;92(1):4–14. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
42. *Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S i sur.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;11:359(11):1116–27. doi: 10.1056/NEJMoa0802656.
43. *Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB i sur.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006;354(6):567–78. doi: 10.1056/NEJMoa053422.
44. *Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK i sur.* Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol. 2010;11(1):21–8. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0.
45. *Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA.* Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2005;23(34):8646–54. doi: 10.1200/JCO.2005.02.4646.
46. *Taguchi T, Nishimura G, Takahashi M, Shiono O, Komatsu M, Sano D i sur.* Treatment results and prognostic factors for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with salvage surgery after concurrent chemoradiotherapy. Int J Clin Oncol. 2016;21(5):869–74. doi: 10.1007/s10147-016-0964-2.
47. *Qian JM, Schoenfeld JD.* Radiotherapy and Immunotherapy for Head and Neck Cancer: Current Evidence and Challenges. Front Oncol. 2021;10:608772. doi: 10.3389/fonc.2020.608772.
48. *Sun XS, Sire C, Tao JG i sur.* A phase II randomized trial of pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced (LA) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): First results of the GORTEC 2015-01 "PembroRad" trial. J Clin Oncol. 2018;36,15_suppl 6018-6018. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6018
49. *Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP i sur.* Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):956–65.
50. *Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington KJ i sur.* Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. Oral Oncol. 2018;81:45–51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008.
51. *Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ i sur.* Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;393(10167):156–67. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
52. *Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr i sur.* Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study.

Lancet. 2019;394(10212):1915–28. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.

53. *Cohen EE, Ferris RL, Psyrri A, Haddad R, Tahara M, Bourhis J i sur.* Primary results of the phase III JAVELIN head & neck 100 trial: Avelumab plus chemoradiotherapy (CRT) followed by avelumab maintenance vs CRT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN). Annals of Oncology. (2020);31 (suppl_4):S599-S628. 10.1016/annonc/annonc277 DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1025.
54. *Troiano G, Caponio VCA, Zhurakivska K, Arena C, Pannone G, Mascitti M i sur.* High PD-L1 expression in the tumour cells did not correlate with poor prognosis of patients suffering for oral squamous cells carcinoma: A meta-analysis of the literature. Cell Prolif. 2019 Mar;52(2):e12537. doi: 10.1111/cpr.12537.
55. *Golusiński W.* Functional Organ Preservation Surgery in Head and Neck Cancer: Transoral Robotic Surgery and Beyond. Front Oncol. 2019;9:293. doi: 10.3389/fonc.2019.00293.
56. *de Almeida JR, Li R, Magnuson JS, Smith RV, Moore E, Lawson G i sur.* Oncologic Outcomes After Transoral Robotic Surgery: A Multi-institutional Study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;141(12):1043–51. doi: 10.1001/jamaoto.2015.1508.
57. *Moore EJ, Van Abel KM, Price DL, Lohse CM, Olsen KD, Jackson RS i sur.* Transoral robotic surgery for oropharyngeal carcinoma: Surgical margins and oncologic outcomes. Head Neck. 2018;40(4):747–55. doi: 10.1002/hed.25055.
58. *Nichols DS, Zhao J, Boyce BJ, Amdur R, Mendenhall WM, Danan D i sur.* HPV/p16-positive oropharyngeal cancer treated with transoral robotic surgery: The roles of margins, extra-nodal extension and adjuvant treatment. Am J Otolaryngol. 2021;42(1):102793. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102793.
59. *Razafindranaly V, Lallemant B, Aubry K, Moriniere S, Vergez S, De Mones E i sur.* Clinical outcomes of transoral robotic surgery for supraglottic squamous cell carcinoma: experience of a french evaluation cooperative subgroup of gettec. B-ENT. 2015;Suppl 24:37–43.
60. *Park YM, Byeon HK, Chung HP, Choi EC, Kim SH.* Comparison study of transoral robotic surgery and radical open surgery for hypopharyngeal cancer. Acta Otolaryngol. 2013;133(6):641–8. doi: 10.3109/00016489.2012.761350.
61. *Zenga J, Suko J, Kallogjeri D, Pipkorn P, Nussenbaum B, Jackson RS.* Postoperative hemorrhage and hospital revisit after transoral robotic surgery. Laryngoscope. 2017;127(10):2287–92. doi: 10.1002/lary.26626.
62. *Hay A, Migliacci J, Karassawa Zanoni D, Boyle JO, Singh B, Wong RJ i sur.* Haemorrhage following transoral robotic surgery. Clin Otolaryngol. 2018;43(2):638–644. doi: 10.1111/coa.13041.
63. *Iqbal MS, West N, Richmond N, Kovarik J, Gray I, Willis N i sur.* A systematic review and practical considerations of stereotactic body radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. Br J Radiol. 2021;94(1117):20200332. doi: 10.1259/bjr.20200332.
64. *Siddiqui F, Patel M, Khan M, McLean S, Dragovic J, Jin JY i sur.* Stereotactic body radiation therapy for primary, recurrent, and metastatic tumors in the head-and-neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74(4):1047–53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.022.
65. *Gogineni E, Rana Z, Vempati P, Karten J, Sharma A, Taylor P i sur.* Stereotactic body radiotherapy as primary treatment for elderly and medically inoperable patients with head and neck cancer. Head Neck. 2020;42(10):2880–2886. doi: 10.1002/hed.26342.
66. *Malik NH, Kim MS, Chen H, Poon I, Husain Z, Eskander A i sur.* Stereotactic Radiation Therapy for De Novo Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Radiat Oncol. 2020;6(1):100628. doi: 10.1016/j.adro.2020.11.013.
67. *Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, Riaz N, Dunlap NE, Isrow D i sur.* A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(3):595–605. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.017.
68. *Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Davis KS, Duvvuri U i sur.* A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;91(3):480–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.023.
69. *Biau J, Thivat E, Millardet C, Saroul N, Pham-Dang N, Molnar I i sur.* A multicenter prospective phase II study of postoperative hypofractionated stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of early-stage oropharyngeal and oral cavity cancers with high risk margins: the STEREO POSTOP GORTEC 2017-03 trial. BMC Cancer. 2020;20(1):730. doi: 10.1186/s12885-020-07231-3.
70. *Carnevale C, Ortiz-González I, Ortiz-González A, Bodi-Blanes L, Til-Pérez G.* Early T1-T2 stage p16+ oropharyngeal tumours. Role of upfront transoral robotic surgery in de-escalation treatment strategies. A review of the current literature. Oral Oncol. 2021;113:105111. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105111.
71. *Chera BS, Amdur RJ, Green R, Shen C, Gupta G, Tan X i sur.* Phase II Trial of De-Intensified Chemoradiotherapy for Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2019;37(29):2661–2669. doi: 10.1200/JCO.19.01007.
72. *Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ i sur.* Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. Lancet. 2019;393(10166):40–50. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X.
73. *Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T i sur.* Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10166):51–60. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1.
74. *Suton P, Skelin M, Rakušić Z, Dokuzović S, Lukšić I.* Cisplatin-based chemoradiotherapy vs. cetuximab-based bioradiotherapy for p16-positive oropharyngeal cancer: an updated meta-analysis including trials RTOG 1016 and De-ESCALaTE. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019;276(5):1275–81. doi: 10.1007/s00405-019-05387-8.
75. *Haughey B.* Adjuvant De-escalation, Extracapsular Spread, P16+, Transoral (ADEPT) trial for oropharynx malignancy. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687413. [Pristupljeno 30. ožujka 2021.] [NCT01687413]

Liječ Vjesn 2021;143:294–304
https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-10

Pregled | Review

Suvremeni pristup etiologiji, dijagnostici i terapiji laringofaringealnog refluksa – pregled literature

Contemporary approach to the etiology, diagnosis and therapy of laryngopharyngeal reflux – literature review

Ana Đanić Hadžibegović[1,2]✉, Ratko Prstačić[1], Juraj Slipac[1], Ika Gugić Radojković[1], Davorin Đanić[2]

[1] Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[2] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

Deskriptori
LARINGOFARINKSNI REFLUKS – dijagnoza, etiologija, liječenje, patofiziologija; GASTROEZOFAGUSNI REFLUX – diagnosis, patofiziologija; GORNJI SFINKTER JEDNJAKA – patofiziologija; PEPSIN – analiza; BIOMARKERI – analiza; pH-METRIJA JEDNJAKA; ELEKTRIČNA IMPEDANCIJA; INHIBITORI PROTONSKE PUMPE – terapijska uporaba; ALGINATI – terapijska uporaba; STIL ŽIVOTA; POSTUPNICI

SAŽETAK. Pregledom recentne literature prikazali smo nove spoznaje u patofiziologiji, simptomatologiji, dijagnostičkim i terapijskim metodama zbrinjavanja bolesnika s laringofaringealnim refluksom (LPR-om). Iako se broj istraživanja LPR-a značajno povećao posljednjih nekoliko godina, i dalje ne postoje zlatni standardi niti standardizirani protokoli dijagnosticiranja i liječenja LPR-a te je neophodan interdisciplinarni pristup u rješavanju ove problematike. Upitnici za samoprocjenu težine simptoma i skale kliničkih znakova trebali bi uključivati i simptome i znakove gastroezofagealne refluksne bolesti i respiratornog sustava, a objektivna dijagnostika trebala bi se temeljiti na lako dostupnom i jednostavnom testu određivanja razine koncentracije pepsina u slini. Nejasne slučajeve treba uputiti na daljnju dijagnostičku obradu: višekanalnu impendaciju s pH-metrijom, koja omogućuje određivanje tipa refluksa (kiselinski, mješoviti i nekiselinski) te provođenje personalizirane terapije. Prema najnovijim spoznajama kod blagih oblika bolesti primjena bihevioralnih mjera bila bi metoda izbora liječenja. Kod umjerenih i teških oblika lijek izbora ili kombinacija lijekova ovisi o tipu refluksa. Medikamentnu terapiju treba provoditi minimalno osam tjedana, a optimalno tri mjeseca, nakon čega slijede kontrolni pregledi i revizija simptoma i kliničkih nalaza te u slučaju značajnog poboljšanja smanjivanje medikamentne terapije, a u slučaju blagog poboljšanja pojačanje doze i produljenje terapije dodatna tri mjeseca. U slučajevima bez promjene ili eventualnog pogoršanja bolesnike treba uputiti na dodatnu gastroenterološku obradu i eventualno kirurško liječenje. Preporučuje se strogo pridržavanje bihevioralnih mjera, dok se dugotrajna primjena inhibitora protonske pumpe ne preporučuje s obzirom na dokazane brojne nuspojave lijeka.

Descriptors
LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX – diagnosis, etiology, physiopathology, therapy; GASTROESOPHAGEAL REFLUX – diagnosis, physiopathology; ESOPHAGEAL SPHINCTER, UPPER – physiopathology; PEPSIN A – analysis; BIOMARKERS – analysis; ESOPHAGEAL pH MONITORING ; ELECTRIC IMPEDANCE; PROTON PUMP INHIBITORS – therapeutic use; ALGINATES – therapeutic use; LIFE STYLE; ALGORITHMS

SUMMARY. We performed a review of recent literature in order to present new insights in pathophysiology, symptomatology, diagnostics and therapy of laryngopharyngeal reflux (LPR). Although the number of LPR studies has increased significantly over the past few years, there are still no gold standards or standardized protocols for diagnosing and treating LPR, and an interdisciplinary approach is necessary. Questionnaires for symptom severity self-assessment and clinical signs should include both symptoms and signs of gastroesophageal reflux disease and respiratory system, and primary objective diagnostic tool should be a simple determination of the most reliable biomarker pepsin, from easily obtainable fluid, such as saliva. Unclear cases should be referred for further assessment with multichannel impedance and pH monitoring. It allows the determination of the type of reflux (acidic, mixed and non-acidic) and implementation of personalized therapy. According to the latest findings, behavioural therapy would be the method of choice in the treatment of mild forms of the LPR. In moderate and severe forms, the combination of drugs depends on the reflux type. Drug therapy should be carried out for a minimum of eight weeks, optimally three months, followed by follow-up examination and revision of symptoms and clinical findings. Significant improvement allows drug therapy reduction, while cases with slight improvement demand dosage increase and another three months of treatment. In cases without change or possible deterioration, patients should undergo additional gastroenterological work-up and potential surgical treatment. Strict adherence to behavioural measures is proposed, while long-term prescription of proton pump inhibitors is not recommended given the proven number of adverse drug reactions.

U posljednjih dvadesetak godina velik je porast istraživanja koja se bave problematikom laringofaringealnog refluksa (LPR-a), međutim dijagnostički postupci i liječenje LPR-a i danas predstavljaju područje mnogih debata i kontroverzi. Prema najnovijim definicijama laringofaringealni refluks (LPR) je upalna bolest sluznice gornjeg dijela aerodigestivnog puta nastala

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Ana Đanić Hadžibegović, https://orcid.org/0000-0001-8513-5032
Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: ana_djanic@yahoo.com

Primljeno 2. ožujka 2021., prihvaćeno 7. travnja 2021.

zbog povrata gastroduodenalnog sadržaja.[1,2] Uz oštećenje sluznice ždrijela i grkljana, što je ranije definirano kao LPR, danas se u simptome LPR-a ubrajaju i drugi simptomi koje izaziva ekstraezofagealni refluks na sluznici gornjega aerodigestivnog puta.[1,2] Simptomi LPR-a nastaju djelovanjem direktnih i indirektnih čimbenika. Direktne čimbenike čine želučana kiselina, pepsin i žučne kiseline. Indirektni čimbenici podrazumijevaju ezofagobronhalni refleks te disbalans mikrobioma koji prirodno nastanjuje sluznicu aerodigestivnog puta.[3–5]

Iako se dijagnoza LPR-a svakodnevno postavlja od strane otorinolaringologa te je očekivan porast prevalencije LPR-a u razvijenim zemljama s obzirom na način prehrane i stila života (brza hrana, zakiseljavanje hrane, sokovi, kava), točna incidencija i prevalencija nije poznata. Nemogućnost određivanja incidencije i prevalencije posljedica je neujednačenih kriterija za postavljanje dijagnoze te preklapanja simptoma sa simptomima i kliničkim znakovima GERB-a i drugih respiratornih bolesti. Prema malom broju epidemioloških istraživanja temeljenih na upitnicima samoprocjene incidencija LPR-a među otorinolaringološkim bolesnicima kreće se od 5 do 19%, dok su istraživanja koja su uključivala pH-metriju bila prvenstveno orijentirana na identifikaciju kiselinskog, acidnog refluksa, u specifičnoj skupini bolesnika poput onih s disfonijom.[6–9]

Neki autori smatraju da ne postoji fiziološki refluks gastroduodenalnog sadržaja iz jednjaka te da je jedan ekstraezofagealni refluksni događaj dovoljan da uzrokuje LPR.[6–10] Međutim, sve je više dokaza da postoji fiziološki refluks i do 20% asimptomatskih zdravih ispitanika ima ekstraezofagealni refluks (EER).[11] Do danas nije utvrđeno što je točno fiziološki EER i kako ga dijagnosticirati.

Pregledom literature zadnjih 20 godina želimo dati uvid u nove spoznaje u patofiziologiji, simptomatologiji, dijagnostičkim i terapijskim metodama te predložiti postupnik zbrinjavanja bolesnika sa sumnjom na LPR.

Patofiziološki mehanizmi nastanka laringofaringealnog refluksa

Upala sluznice gornjeg dijela aerodigestivnog puta nastaje uslijed djelovanja gastroduodenalnog sadržaja koji se sastoji od želučane kiseline, pepsina i žučnih kiselina.

Želučana kiselina je najčešće istraživani direktni čimbenik povezan s nastankom LPR-a. Luče je kiselinske žlijezde u sluznici želuca, a po sastavu je klorovodična kiselina. Dugo je smatrana najvažnijim etiopatogenetskim čimbenikom, a studije koje su tu tezu podupirale uporište su nalazile u dobrom terapijskom odgovoru na terapiju inhibitorima protonske pumpe.[12–15] Danas znamo da simultani učinak želučane kiseline i pepsina uzrokuje nastanak „peptičke ozljede".[16,17] Želučana kiselina stvara povoljno kiselo okruženje koje omogućuje proteolitičku aktivnost enzima, u prvom redu pepsina. Pepsin nastaje aktivacijom neaktivnog prekursora koji nazivamo *pepsinogen*. Luče ga mukozne i peptične stanice želučanih žlijezda. Pepsinogen u kontaktu sa želučanom kiselinom reducira svoju relativnu molekulsku masu te prelazi u aktivni oblik s proteolitičkim djelovanjem, pepsin. Optimalni pH za djelovanje pepsina je između 1,8 i 3,5, dok ga vrijednosti oko 5 polako inaktiviraju.[17] Pepsin svojim proteolitičkim djelovanjem, ponajviše usmjerenim na kolagen tipa VI, uzrokuje oštećenje bazalne membrane.[17] Intracelularna prisutnost pepsina u stanicama grkljana pojačava ekspresiju upalnih citokina te mijenja ekspresiju protoonkogena. Osim toga, on nedvojbeno uzrokuje promjene gena koji kodiraju protektivne proteine poput mucina 2 te uzrokuje depleciju ključnih protektivnih proteina poput ugljične anhidraze III, E-kadherina i Sep 70.[18] Žučne kiseline uzrokuju oštećenja na sluznici dvojakim mehanizmom. Poput deterdženta destabiliziraju stanične membrane i povećavaju njihovu permeabilnost te mogu uzrokovati smrt stanica. Osim toga, imaju sposobnost citotoksičnog učinka staničnim upijanjem soli.[19] Žučne kiseline pojačavaju ekspresiju gena PTGS2 koji kodira prostaglandin endoperoksid sintazu 2 (COX-2) koja sudjeluje u sintezi prostaglandina H2 kao prekursora prostaciklina, važnog čimbenika u razvoju upale.[20] Incidencija neoplastičnih i upalnih bolesti grkljana dokazano je češća u bolesnika nakon kirurškog zahvata *Billroth II* ili totalne gastrektomije.[21] A nedavno objavljena studija pokazala je da su visoke koncentracije žučnih kiselina u slini povezane s više izraženim simptomima i kliničkim znakovima LPR-a, kao i većim rizikom od ezofagitisa i malignih bolesti gornjih dišnih putova.[22]

Među indirektne čimbenike koji utječu na razvoj simptoma LPR-a ubrajamo ezofagobronhalni refleks te poremećaj prirodnog mikrobioma sluznice aerodigestivnog puta.[3,5] Ezofagobronhalni refleks je vagusom posredovan refleks koji nastaje uslijed pojačane aktivnosti parasimpatikusa, koji dovodi do bronhokonstrikcije te razvoja simptoma nalik onima u astme.[3,4] Sve više studija povezuje učinak kroničnog djelovanja direktnih čimbenika na sluznicu donjeg dijela jednjaka s posljedičnom promjenom kvantitativnog i kvalitativnog sastava mikrobioma.[5] Potonje dovodi do gubitka zaštitne uloge normalne mikroflore te oštećenja sluznice.

U organizmu postoje četiri anatomske i fiziološke barijere koje štite gornji dio aerodigestivnog puta od želučanog sadržaja: gastroezofagealni spoj, motorna funkcija jednjaka, neutralizacija kiseline i gornji sfinkter jednjaka.[6] Prva je prepreka gastroezofagealni spoj

koji čine donji sfinkter jednjaka i krura ošita s freno-ezofagealnim ligamentom. Postoje tri teorije koje objašnjavaju povrat želučanog sadržaja kroz gastro-ezofagealni spoj: kratkotrajne relaksacije donjeg sfinktera jednjaka, hipotonija donjeg sfinktera jednjaka i anatomski poremećaji vezani uz hijatalnu herniju. Dokazano je da hipotonija donjeg sfinktera jednjaka dovodi do refluksa u proksimalni segment jednjaka.[23] Kratkotrajne relaksacije donjeg sfinktera jednjaka i hipotonija donjeg sfinktera jednjaka pogoršane su kod hijatalne hernije, a na njihovo pogoršanje utječu masna hrana, alkohol, kofein i pušenje.[24] Također, na sniženje tonusa utječu i endogeni hormoni (kolecistokinin, progesteron tijekom trudnoće) te neki lijekovi (nitrati, blokatori kalcijevih kanala).[24] Manometrijska mjerenja pokazala su abnormalnu primarnu peristaltiku jednjaka u 75% bolesnika s LPR-om, pri čemu su najčešći poremećaji bili neučinkovita pokretljivost jednjaka, povremene slabe kontrakcije, kontrakcije koje se nisu prenosile cijelom dužinom jednjaka i nepotpuna relaksacija donjeg sfinktera jednjaka.[25] Neka istraživanja pokazala su da su količina sline i pH sline značajno niži u bolesnika s LPR-om nego u zdravih kontrolnih ispitanika te da je to prvenstveno posljedica, a ne uzrok refluksa, jer su se oba parametra normalizirala nakon primjene antirefluksne terapije.[26,27] Slina također sadrži i epidermalni faktor rasta koji pomaže obnovi epitela ždrijela i jednjaka, a koji je u slini bolesnika s LPR-om značajno snižen.[28] Osim što slina ispire i neutralizira kiselinu, i sluznica jednjaka ima sposobnost neutralizacije kiseline sekrecijom bikarbonatnih iona. Bikarbonatni ioni nastaju prilikom reakcije hidratacije koju katalizira ugljična anhidraza I-IV. Dokazano je da je ekspresija izoenzima ugljične anhidraze III kompenzatorno povišena u sluznici jednjaka u bolesnika s GERB-om.[29]

Četvrta antirefluksna prepreka jest gornji sfinkter jednjaka. Za razliku od prve tri koje utječu i na nastanak GERB-a, disfunkcija gornjeg sfinktera jednjaka ključna je u nastanku LPR-a. Smanjeni osnovni tonus gornjeg sfinktera jednjaka neće dovesti do LPR-a, jer do regurgitacije ne dolazi tijekom spavanja kad je osnovni tonus izrazito snižen, nego se LPR pojavljuje u budnom stanju i u uspravnom položaju.[30] Prosječni tlak gornjeg sfinktera jednjaka jednak je u zdravih ispitanika i u bolesnika s LPR-om.[31,32] No, primijećeno je da je u bolesnika s LPR-om snižen prag za relaksaciju gornjeg sfinktera jednjaka te bi ovaj preosjetljivi refleksni odgovor poput podrigivanja mogao pridonijeti nastanku LPR-a.[33] Ovu teoriju podupire i činjenica da kod LPR-a osim povrata tekućeg sadržaja dolazi i do povrata aerosola.[34,35] Također, aktivna relaksacija gornjeg sfinktera jednjaka neophodna je za LPR, a kratkotrajne relaksacije gornjeg sfinktera jednjaka, nevezane uz gutanje, osnovni su mehanizam nastanka LPR-a.[36] Također je dokazano da je refleksni luk u kojem podražaj sluznice ždrijela i grkljana uzrokuje povišenje tonusa i produženu kontrakciju gornjeg sfinktera jednjaka u bolesnika s oštećenjem sluznice ždrijela i grkljana oslabljen. Za izazivanje istoga refleksnog odgovora potreban je jači podražaj, odnosno veća količina refluksa, koja pak dovodi do daljnjih oštećenja i slabljenja ovog refleksa te se tako stvara začarani krug.[37]

Simptomi i klinički znakovi laringofaringealnog refluksa

LPR pridonosi razvoju cijelog niza simptoma, kliničkih znakova i bolesti (tablica 1). Najčešće su promjene na sluznici grkljana, no ne postoje oštećenja specifična za LPR. Velik je broj istraživanja proučavao prevalenciju pojedinih simptoma i kliničkih znakova u bolesnika s LPR-om. Prema dosadašnjim istraživanjima osjećaj globusa, pročišćavanje grla, promuklost, višak sluzi u grlu i postnazalna sekrecija najčešći su simptom na koje se žali više od 75% bolesnika s LPR-om.[2,38–40] Što se tiče kliničkih znakova, najčešći su zadebljanje stražnje komisure, gusti endolaringealni sekret i eritem sluznice grkljana.[2,38–40] Nedavna istraživanja pokazala su da na prevalenciju simptoma i kliničkih znakova značajno utječu dob i spol.[41–44] Tako osobe starije životne dobi manje navode simptome koji su povezani s LPR-om i GERB-om, a žene se više žale na promuklost i lokalni je nalaz pri pregledu grkljana upečatljiviji u žena nego u muškaraca.[41–44] Međutim, neki simptomi i klinički znakovi mogu biti prisutni i u zdravih osoba. Tako su Chen i suradnici dokazali da se i zdrave osobe koje nemaju LPR često žale na pročišćavanje grla i pojačanu sekreciju u grlu te se u njih laringealnom endoskopijom često mogu naći eritem grkljana, hipertrofija stražnje komisure i difuzni edem grkljana.[45] Prilikom dijagnosticiranja LPR-a koriste se različite dijagnostičke metode, no niti jedna metoda nije zaživjela kao zlatni standard, iako su preporuke prema najnovijim istraživanjima da se potvrda dijagnoze temelji na mjerenjima vrijednosti pH jednjaka i ždrijela i otpora unutar jednjaka.

Dijagnostički postupci otkrivanja ekstraezofagealnog refluksa

Upitnici i bodovne skale

U kliničkoj procjeni bolesnika sa simptomima LPR-a u dosadašnjoj literaturi korišteno je 8 različitih upitnika samoprocjene simptoma (*Reflux Symptom Index, Throat Questionnaire, Supraesophageal Reflux Questionnaire, Laryngopharyngeal Reflux-34-item Questionnaire, Glasgow Edinburgh throat scale, Laryngopharyngeal Reflux Health-Related Quality of Life, Pharyngeal Reflux Symptom Questionnaire, Reflux Symptome Score*) i 6 bodovnih skala za procjenu en-

Tablica 1. Simptomi i bolesti vezani uz laringofaringealni refluks
Table 1. Symptoms and diseases related to laryngopharyngeal reflux

Organ / Organ	Simptomi / Symptoms	Bolest / Disease
grkljan / larynx	promuklost / hoarseness	kronični laringitis / chronic laryngitis
	zamor glasa / vocal fatigue	subglotična stenoza / subglottic stenosis
	pucanje glasa / voice break	karcinom grkljana / laryngeal carcinoma
	hiperkinetička disfonija / hyperkinetic dysphonia	paroksizmalni laringospazmi / paroxysmal laryngospasm
		kontaktna ulceracija / contact ulceration
		granulom / granuloma
		rekurentna leukoplakija / recurrent leukoplakia
		čvorići na glasnicama / vocal nodules
		laringomalacija / laryngomalacia
		fiksacija aritenoida / arytenoid fixation
		Reinkeov edem / Reinke's oedema
		pahidermija / pachydermia
		karcinom ždrijela / pharyngeal carcinoma
orofarinks i hipofarinks / oro- and hypopharynx	„globus histericus" / "globus hystericus"	opstruktivna apneja u spavanju / obstructive sleep apnea
	disfagija / dysphagia	
	kronična grlobolja / chronic sore throat	
	prekomjerno pročišćavanje grla / excessive throat clearing	
	prekomjerna sekrecija sluzi/salive / excessive saliva secretion	
pluća i traheobronhalno stablo / lungs and tracheobronchial tree	zviždanje / wheezing	egzacerbacije astme / asthma exacerbation
	kronični kašalj / chronic cough	
srednje uho / middle ear		sekretorne upale srednjeg uha / secretory otitis media
usna šupljina / oral cavity	halitoza / halitosis	dentalne erozije / dental erosions
paranazalne šupljine / paranasal sinuses		kronični rinosinuitis / chronic rhinosinusitis
višeorganska bolest / multiorgan disease		sindrom nagle smrti novorođenčeta / sudden infant death syndrome

doskopskog nalaza grkljana (*Reflux finding score, Chronic Posterior Laryngitis Index, Laryngeal Reflux Grade, Laryngopharyngeal Reflux Disease Index, Laryngoscopic Grading Scale* i *Reflux Sign Assessment*).[2] U većini dosadašnjih istraživanja korišteni su *Reflux Symptom Index* (RSI) i *Reflux Finding Score* (RFS). Upitnik RSI sadržava osam najčešćih simptoma LPR-a koje bolesnik prema osobnoj procjeni ocjenjuje od 0 do 5, pri čemu 0 označava odsutnost simptoma, a 5 najveći intenzitet. Ako je zbroj svih simptoma veći od 13, postavlja se sumnja na LPR.[46] RFS predstavlja bodovnu skalu najučestalijih kliničkih znakova LPR-a, pri čemu 0 označava uredan nalaz, a zbroj bodova veći od 7 upućuje na LPR.[47] Međutim, nekoliko istraživanja pokazalo je da su RSI i RFS nepotpuni te se ukazala potreba za novim proširenim upitnikom i skalom koja bi uključila i simptome GERB-a i druge respiratorne simptome.[48–50]

LPR study group of the Young Otolaryngologists of the International Federation of Oto Rhino-Laryngological Societies (YO-IFOS) osmislila je novi klinički upitnik *Reflux symptome score* (RSS), koji je uključio simptome LPR, GERB-a i druge pulmološke simptome.[49] Validacija RSS-a na engleskom jeziku pokazala je da upitnik pokazuje visoku pouzdanost i valjanost po svim kriterijima validacije te se RSS može koristiti i u dijagnosticiranju i praćenju bolesti LPR.[50] U tijeku je validacija upitnika na francuskom i talijanskom jeziku.

Budući da RFS ne uzima u obzir kliničke znakove LPR-a izvan grkljana, razvijena je nova skala za procjenu kliničkog nalaza *Reflux Sign Assessment* (RSA). RSA je klinički instrument od 16 stavki koji procjenjuje nalaze LPR-a grkljana i izvan grkljana. RSA je bolji od RFS-a, jer identificira i orofaringealne i oralne znakove koji su često povezani s LPR-om.[51] RSA veći od 14 indikativan je za LPR. Pacijenti s LPR-om imaju značajno veću prevalenciju eritema prednjega nepčanog luka i uvule, obloženog jezika i eritema stražnjeg zida orofarinksa u usporedbi sa zdravim osobama.[51]

24-satno višekanalno intraluminalno mjerenje impedancije pH-metrijom

24-satna višekanalna pH-metrija dugo je smatrana najpouzdanijim testom i zlatnim standardom za dijagnosticiranje LPR-a. Međutim, standardni pH-monitoring ne može detektirati vaporizirani refluksat, ne mjeri volumen refluksata i ne daje nikakve informacije o nekiselinskom refluksu.[52,53] Nakon što je dokazano da simptome LPR-a osim kiselinskog refluksa mogu uzrokovati i mješoviti te nekiselinski refluks, danas se najpouzdanijom metodom u dijagnosticiranju LPR-a smatra 24-satno višekanalno intraluminalno mjerenje impedancije pH-metrijom (MII-pH-metrija).[2] Mješoviti i nekiselinski refluks dokazan je u više od 50% bolesnika s LPR-om.[54,55] Višekanalno intraluminalno mjerenje impedancije (MII) određuje smjer kretanja želučanog sadržaja i fizikalne karakteristike bolusa (tekućina, plin ili oboje) neovisno o pH.[55] Godine 1991. Silny je prvi opisao MII.[56] MII-pH-metrija otkriva kretanje bolusa jednjaka mjerenjem promjena električnog otpora i može izmjeriti pH refluksa iz jednjaka u ždrijelo. MII-pH-metrija obično se dobro podnosi i može predstavljati isplativ pristup.[57] Indikacije za ovu pretragu nisu standardizirane. MII-pH-metrija se često koristi u bolesnika koji nisu reagirali na empirijsko liječenje LPR-a ili u onih s mnogim preklapajućim simptomima i kliničkim znakovima poput alergija, kroničnog rinosinusitisa itd. Primjena MII-pH-metrije u bolesnika s umjerenim i teškim simptomima LPR-a sve se više smatra isplativim pristupom jer to omogućuje propisivanje personaliziranog liječenja s obzirom na značajke LPR-a (kiseli, slabo kiseli ili lužnati; u uspravnom stavu / dnevni ili ležeći / noćni)[57]. Najveći nedostatci istraživanja LPR-a mjerenjem MII-pH-metrije odnose se na: 1. postavljanje gornjeg senzora, pri čemu je dokazano da će rezultati mjerenja biti različiti ovisno o tome je li senzor postavljen ispod gornjeg sfinktera jednjaka, u njemu ili do 2 centimetra iznad njega, 2. različite protokole testiranja i analize podataka te 3. nedostatak standardiziranih vrijednosti za LPR.[58–60] U interpretaciji podataka važno je ukloniti artefakte, pri čemu je izrazito bitna suradnja pacijenta i uredno vođenje dnevnika aktivnosti te uočavanje „pseudo-refluksa", artefakta koji je posljedica sušenja senzora u hipofarinksu.[59] Nažalost, MII-pH-metrija je i dalje u Republici Hrvatskoj teško dostupan dijagnostički postupak iako se njime najpouzdanije otkriva LPR.

Kiselinske refluksne događaje u ždrijelu možemo otkriti i orofaringealnim ispitivanjem pH pomoću jedinstvenoga orofaringealnog katetera (*Restech®*, *Respiratory Technology Corp. San Diego*, SAD).[61] Ovaj je uređaj jednostavan za upotrebu, ali kao i za MII-pH-metriju, kriteriji za analizu i dijagnozu još uvijek nisu standardizirani, a osjetljivost testa je znatno manja s obzirom na slabo kisele i alkalne refluksne događaje.[62]

Biomarkeri

U bolesnika s LPR-om najznačajniji uzorak za analizu biomarkera jest slina. U slini su nađene pozitivne vrijednosti pepsina, žučnih kiselina, ukupnog bilirubina. Budući da želučani sadržaj može biti manje ili više kiseo te da može i ne mora sadržavati žučne kiseline, bilirubin i enzime gušterače, najstabilnija komponenta je pepsin. Pepsin se u uzorku može dokazivati enzim-imunotestom (ELISA), enzim-testom te analizom *Western blot*. Niz istraživanja pokazao je da je pepsin najosjetljiviji i najspecifičniji marker LPR-a u odnosu na sve ostale komponente želučanog sadržaja.[63] Godine 2011. razvijen je komercijalni test za analizu pepsina, *Peptest™*. [64] To je prva dijagnostička metoda za analizu nekog biomarkera LPR-a koja ulazi u standardnu kliničku uporabu. *Peptest™* je brz imunokromatografski test (*lateral flow*) koji je jednostavan za upotrebu, obavlja se ambulantno, neinvazivan je i rezultati se dobiju za nekoliko minuta. Donja granica detekcije je 16 ng/ml, a osjetljivost je nešto niža nego kod standardne metode ELISA koja zahtijeva rad u laboratoriju, posebno educiranu osobu i više vremena za analizu.[64]

Nedavno objavljena metaanaliza o pepsinu u slini kao biomarkeru LPR-a pokazala je veliku heterogenost dosadašnjih istraživanja jer je pepsin kao marker uspoređivan sa simptomima i kliničkim znakovima, s pH-metrijom i/ili s MII-pH-metrijom te su se koristili različiti testovi za mjerenje pepsina.[65] Prema toj metaanalizi dokazivanje pepsina ima ukupnu osjetljivost 0,64 (95% CI 0,43–0,80) i ukupnu specifičnost of 0,68 (95% CI 0,55–0,78), iz čega se može zaključiti da dokazivanje pepsina u slini ipak nije tako dijagnostički vrijedno kao što se prethodno smatralo. Na količinu pepsina u slini utječe doba dana kada se uzima uzorak sline, a najviše koncentracije su odmah nakon buđenja.[66] Osjetljivost testa povećava se kada se uzme više uzoraka, a na točnost testa posebno utječe vrijednost „*cut off*".[65] Daljnja istraživanja neophodna su kako bi se postupak standardizirao te kako bi se utvrdio značaj određivanja pepsina u slini u dijagnosticiranju LPR-a.

S obzirom na to da se radi o vrlo jednostavnoj i neinvazivnoj metodi, možemo očekivati da će se u budućnosti 24-satna MII-pH-metrija kao invazivna i relativno kompliciranа pretraga koristiti samo u dvojbenim slučajevima značajne kliničke sumnje na LPR uz negativan nalaz pepsina u slini.

Terapija laringofaringealnog refluksa

Budući da je klinička slika LPR-a raznolika, metoda zlatnog standarda dijagnosticiranja i sasvim jasni dijagnostički kriteriji još uvijek nisu dovoljno definirani te postoje šaroliki parametri procjene ishoda, tako da ne postoji niti idealna terapija u liječenju LPR-a. Liječenje LPR-a je multimodalno i uključuje bihevioralne mjere, medikamentnu i eventualno kiruršku terapiju ili kombinaciju navedenih metoda.

Bihevioralne mjere

Bihevioralne mjere podrazumijevaju izmjenu prehrambenih navika, pridržavanje higijensko-dijetetskih mjera i modificiranje stila života koji je povezan s pojavom simptoma i znakova bolesti. Uključuju identificiranje namirnica koje uzrokuju tegobe, supstituciju navedenih sličnima koje ne uzrokuju neželjene tegobe, pridržavanje rasporeda uzimanja obroka, prestanak pušenja i konzumacije alkohola te povećanje fizičke aktivnosti. Pretilima se preporučuje smanjenje prekomjerne tjelesne težine. Svaka izmjena prehrane trebala bi biti individualna, prilagođena uzrastu, zdravstvenom i fiziološkom stanju bolesnika, razini tjelesne aktivnosti, stupnju obrazovanja, vjerskim i kulturnim osobitostima te mora sadržavati namirnice dostupne bolesniku. Većina preporuka za bolesnike s LPR-om temelji se na preporukama za liječenje bolesnika s GERB-om te značajno smanjuje GERB, tako da uzrokuje manju proizvodnju kiseline. Prema nekim radovima, konzumacijom alkalne vode i mediteranskim tipom prehrane mogu se postići slični rezultati kao i primjenom IPP-a.[61] Kombinacijom pridržavanja bihevioralnih mjera i primjenom IPP-a moguće je postići značajno bolje rezultate nego svakom metodom zasebno, a potencirajući efekt dijeta na učinak primjene IPP-a dokazan je brojnim studijama.[61] Također, konzumacijom alkalne vode i prehrane s niskim udjelom masti moguće je postići poboljšanje simptoma čak i u pacijenata koji su refraktorni na primjenu IPP-a.[67] Tierney i drugi su dokazali da je promjenom položaja tijela tijekom spavanja uzdizanjem glave i korištenjem uređaja koje tijelo drži u lijevom lateralnom ležećem položaju moguće postići smanjenje noćnih simptoma i smanjenje RSI-a već nakon mjesec dana.[68]

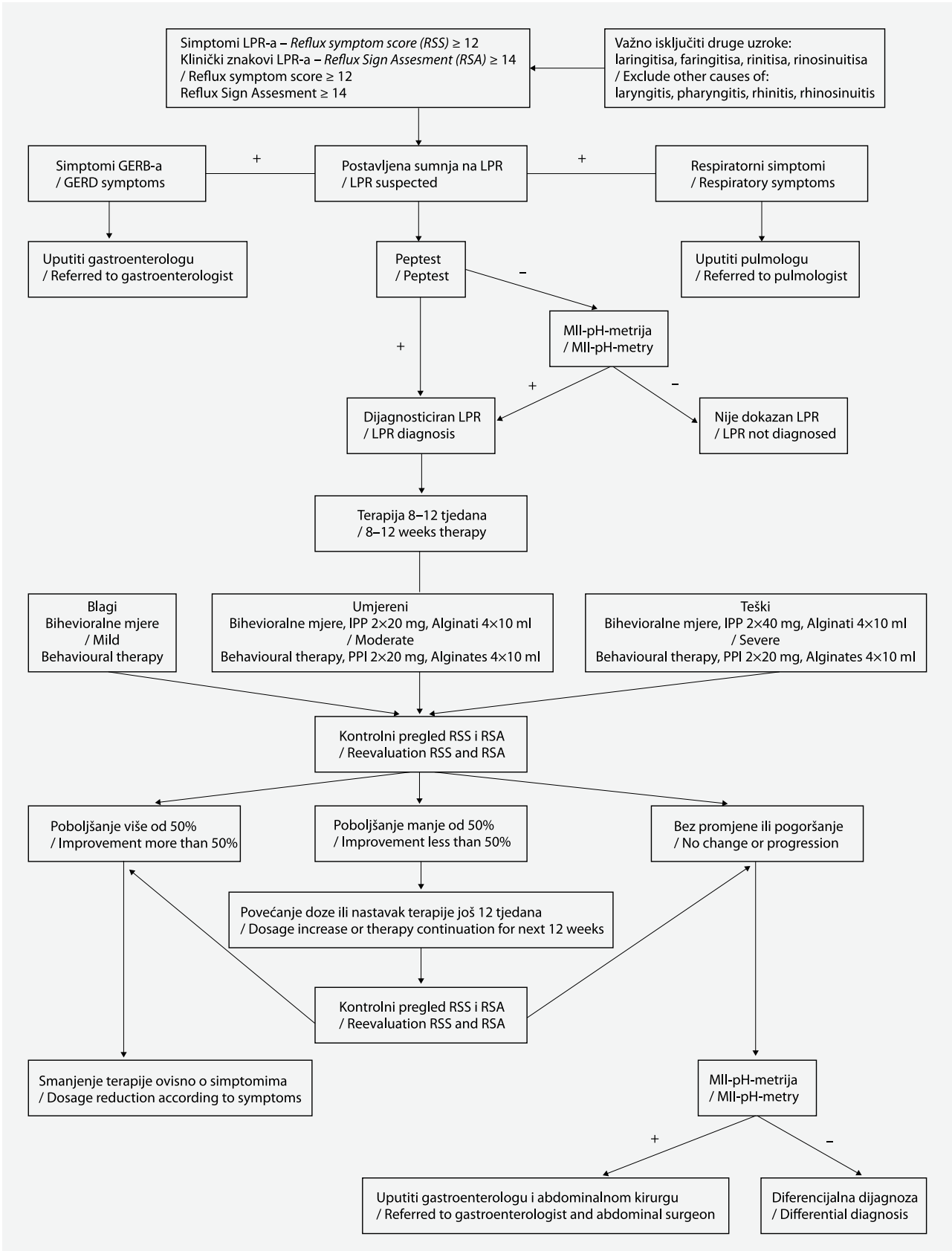
Medikamentna terapija

Temeljna skupina lijekova u liječenju LPR-a su inhibitori protonske pumpe (IPP) koji smanjuju stvaranje kiseline u želucu ireverzibilnom inhibicijom protonske pumpe (H+/K+ – ATP) te pojačavaju tonus gornjeg sfinktera jednjaka. Američka akademija za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata predložila je IPP u dozi od 2 x 20 mg na dan ili u životno ugrožavajućim stanjima 3–4 x 20 mg u trajanju od najmanje 6 mjeseci za liječenje LPR-a.[69] Međutim, pregledom literature uočava se da postoje brojne razlike u doziranju (20 ili 40 mg), frekvenciji uzimanja (jedanput ili dvaput dnevno) i trajanju liječenja LPR-a (od 4 do 24 tjedna).[70] Metaanalize pokazuju da je učinkovitost primjene IPP-a između 18 i 87%. Također, unatoč činjenici da je primjena IPP-a u liječenju LPR-a osnova medikamentne terapije već više desetljeća, superiornost IPP-a nad placebom i dalje nije nedvojbeno dokazana.[70,71] Prema nekim studijama u više od 40% pacijenata primjenom empirijske IPP-terapije ne opaža se poboljšanje lokalnog nalaza i smanjenje tegoba, a u određenih pacijenata primjenom terapije čak dolazi po pogoršanja simptoma. Autori to pripisuju mješovitom i nekiselinskom obliku LPR-a.[1] Iako i dalje nije potpuno rasvijetljena učinkovitost IPP-a u liječenju LPR-a, njihova primjena i dalje ostaje metoda izbora u liječenju LPR-a.[71]

Alginati su hidrokoloidi biljnog podrijetla koji se sastoje od dva monomera, manuronata i guluronata, a svojstva ovise o međusobnom omjeru dvaju monomera te imaju mogućnost stvaranja gela, filma ili stabilizatorskog djelovanja. Nedavne studije su pokazale da je primjena alginata u pacijenata s mješovitim ili nekiselinskim oblikom LPR-a te u pacijenata s postprandijalnim simptomima jednako učinkovita kao i primjena kombinacije IPP-a s alginatima. Također je, uspoređujući primjenu IPP-a s alginatima i samih IPP-a, dokazano dugoročnije poboljšanje RSI-a, RFS-a u bolesnika liječenih kombinacijom lijekova.[72,73] Studija koja je evaluirala primjenu alginata prije spavanja dokazala je njihovu učinkovitost u smanjenju tegoba i poboljšanju nalaza MII-pH.[61] Preporučena doza u bolesnika je 4 x 10 ml na dan kroz 4–8 tjedana. U pacijenata s LPR-om, uspoređujući RSI i RFS po uzimanju alginata, dokazano je smanjenje RSI-a već dva mjeseca nakon početka terapije, dok se statistički značajna promjena RFS-a opaža tek nakon 6 mjeseci.[72]

Prokinetici su skupina lijekova koja je učinkovita u liječenju GERB-a smanjivanjem vremena pražnjenja želuca. Pojedina istraživanja su pokazala značajno smanjenje RSI-a i globus simptoma u skupini bolesnika koja je uz IPP tri puta dnevno koristila i prokinetik.[74,75] Prokinetici se također preporučuju u pretilih pacijenata u kojih se uz primjenu IPP-a postiže značajno poboljšanje RFS-a.[76] Buduće studije trebale bi rasvijetliti mjesto prokinetika u liječenju LPR-a.

Novije studije su pokazale da su pacijenti na terapiji IPP-om, koji imaju negativan nalaz MII-pH-metrije i



Slika 1. Postupnik dijagnostičke obrade i liječenja bolesnika s laringofaringealnim refluksom

Figure 1. Algorithm for assessment and treatment of laryngopharyngeal reflux

perzistenciju kašlja i drugih laringalnih simptoma, imali značajno poboljšanje primjenom neuromodulatora (gabapeptina, pregabalina i amitriphilina). U tih su bolesnika tegobe povezane s laringalnom preosjetljivošću. Zaključci ovih studija rezultirali su implementacijom imunomodulatora u najnovije CHEST-smjernice liječenja dugotrajnog kašlja nepoznate etiologije.[77,78]

Endoskopska i kirurška terapija

Cilj endoskopskog i kirurškog liječenja jest poboljšanje funkcije donjeg sfinktera jednjaka. Tri endoskopske metode koje se najčešće koriste jesu endoskopska intraluminalna valvuloplastika, endoskopska radiofrekventna terapija i injekcija ili implantacija stranog materijala.[79] Indikacija za refluksnu endoskopsku terapiju jest ovisnost bolesnika o IPP-u, s malom klizajućom hijatus-hernijom ili bez nje, bez teškog ezofagitisa ili Barrettovog jednjaka.[80] Navedene metode su značajno manje invazivne od kirurške terapije, ali su podatci o njihovoj uspješnosti i mehanizmu djelovanja i dalje oskudni.

Kirurška antirefluksna terapija obuhvaća niz kirurških metoda i modifikacija koje se temelje na laparoskopskoj fundoplikaciji. Fundoplikacijom se postiže povećanje tlaka donjeg sfinktera jednjaka u mirovanju i nakon gutanja. Kirurško liječenje dolazi u obzir u bolesnika koji imaju teža oštećenja sluznice jednjaka (ulceracije, stenozu, Barrettovu metaplaziju), nepotpunu rezoluciju simptoma ili ponovno javljanje simptoma uz primjenu medikamentne terapije, u bolesnika s dugotrajnim simptomima te u mlađih bolesnika s perzistentnim simptomima.[81] Učinkovitost kirurškog liječenja i utjecaj na smanjenje simptoma LPR-a nije moguće procijeniti s obzirom na heterogenost dosadašnjih istraživanja te je potreban konsenzus između internista, otorinolaringologa i kirurga u određivanju indikacija i mjerenju ishoda kirurškog liječenja.[82]

Dodatna terapija

Jedini postupak kojim se utječe na gornji sfinkter jednjaka jest pomoću uređaja koji vanjskim pritiskom na krikoid od 20–30 mm Hg povećava intraluminalni tlak gornjeg sfinktera jednjaka. Mali broj studija potvrdio je učinkovitost uređaja u smanjenju razine koncentracije pepsina u slini, smanjenju tegoba i poboljšanju lokalnog nalaza.[83,84]

Primjena respiratornog treninga koji uključuje aktivnu respiraciju i vježbe jačanja orofaringealne muskulature u kombinaciji s IPP-om pokazala se učinkovitijom od same primjene IPP-a u liječenju LPR-a, osobito u pacijenata kod kojih je vodeći simptom refraktorni kašalj ili laringospazam.[85] Povezanost anksioznosti i razvoja LPR-a nedvojbeno je dokazana, a dodatna blagodat respiratornog treninga jest smanjenje razine anksioznosti i povećanje opuštenosti koja ima blagotvoran učinak u procesu liječenja.[86]

Zaključak i prijedlog dijagnostičkog i terapijskog postupnika

Iako se broj istraživanja LPR-a značajno povećao posljednjih nekoliko godina, i dalje ne postoje zlatni standardi niti standardizirani postupnici u dijagnosticiranju i liječenju LPR-a te je neophodan interdisciplinarni pristup u rješavanju ove problematike. Upitnici o simptomima i skale kliničkih znakova trebale bi uključivati i simptome i znakove GERB-a i respiratornog sustava, a objektivna dijagnostika trebala bi se temeljiti na lako dostupnom i jednostavnom testu određivanja razine koncentracije pepsina, a u budućnosti i tripsina u slini. Kod nejasnih slučajeva potrebna je MII-pH-metrija koja omogućuje određivanje tipa refluksa, kiselinski, mješoviti i nekiselinski.

Prema najnovijim spoznajama u liječenju blagih oblika bolesti primjena bihevioralnih mjera je metoda izbora. Kod umjerenih i teških oblika lijek izbora ili kombinacija lijekova ovisi o tipu refluksa. Medikamentnu terapiju treba provoditi minimalno osam tjedana, a optimalno tri mjeseca, nakon čega slijede kontrolni pregledi i revizija simptoma i kliničkih nalaza te u slučaju značajnog poboljšanja smanjivanje medikamentne terapije, a u slučaju blagog poboljšanja pojačanje doze i produljenje terapije dodatna tri mjeseca. U slučajevima bez promjene ili eventualnog pogoršanja bolesnike treba uputiti na dodatnu gastroenterološku obradu i eventualno kirurško liječenje. Smatra se da će 25–50% pacijenata imati kronični tijek bolesti.[62] Preporučuje se strogo pridržavanje bihevioralnih mjera, dok se ne preporučuje dugotrajno propisivanje terapije IPP-om s obzirom na dokazane brojne nuspojave lijeka.[87]

Stoga smo na osnovi pregleda dosadašnje literature predložili postupnik dijagnostičke obrade bolesnika sa sumnjom na LPR i liječenja bolesnika s potvrđenim LPR-om (slika 1).

U svrhu optimizacije i razvoja jasno definiranih dijagnostičkih i terapijskih protokola LPR-a, potrebna su dodatna istraživanja za procjenu valjanosti dijagnostičkih postupaka te učinkovitosti prikazanih terapijskih mjera.

LITERATURA

1. *Lechien JR, Saussez S, Schindler A, Karkos PD, Hamdan AL, Harmegnies B i sur.* Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: a critical systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2019;129(5):1174–87.
2. *Lechien JR, Saussez S, Karkos PD.* Laryngopharyngeal reflux disease. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;26 (6):392–402.

3. *Sangsoo L, Chang JO, Jeong WS.* Sympathetic Nerve Entrapment Point Injection as an Antireflux Procedure for Refractory Laryngopharyngeal Reflux: A First Case Report of Innovative Autonomic Regulation. Innov Clin Neurosci. 2016; 13(11–12): 32–6.
4. *Durazzo M, Lup G, Pellicano R i sur.* Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease. J Clin Med. 2020;9(8):2559.
5. *Hasan A, Hasan LK, Schnabl B, Greytak M, Yadlapati R.* Microbiome of Aerodigestive Tract in Health and Esophageal Disease. Dig Dis Sci. 2021;66(1):12–8.
6. *Koufman JA.* The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-h pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. Laryngoscope. 1991;101 Suppl 53:1–78.
7. *Koufman JA, Amin MR, Panetti M.* Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;123:385–88.
8. *Spantideas N, Drosou E, Bougea A, Assimakopoulos D.* Laryngopharyngeal reflux disease in the Greek general population, prevalence and risk factors. BMC Ear Nose Throat Disord. 2015;15:7.
9. *Kim SI, Lechien JR, Ayad T, Jia H, Khoddami SM, Enver N i sur.* Management of laryngopharyngeal Reflux in Asia Clin Exp Otorhinolaryngol. 2020 Aug;13(3):299–307.
10. *Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA.* Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001;110:1114–6.
11. *Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ.* Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005;114:177–82.
12. *Wo JM, Koopman J, Harrell SP, Parker K, Winstead W, Lentsch E.* Double-blind, placebo-controlled trial with single-dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux. Am J Gastroenterol. 2006;101:1972–8.
13. *Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, Desper E, Mittal RK, Reibel JF i sur.* Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. Laryngoscope. 2001;111:2147–51.
14. *Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C i sur.* Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. Laryngoscope. 2005;115:1230–8.
15. *Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM i sur.* Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol. 2006;101:2646–54.
16. *Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR, Samuels TL, Stoner GD, Blumin JH i sur.* Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells. Laryngoscope. 2012;22(6): 1317–25.
17. *Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA.* Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. Laryngoscope. 2007; 117:1036–9.
18. *Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J.* Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. Laryngoscope. 2004;114:2129–34.
19. *Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, i sur.* Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux disease: State of the Art Review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;160(5):762–82.
20. *Sasaki CT, Marotta J, Hundal J, Chow J, Eisen RN.* Bile-induced laryngitis: is there a basis in evidence. Ann Otol Rhino Laryngol. 2005;114(3):192–7.
21. *De Corso E, Baroni S, Agostino S i sur.* Bile acids and total bilirubin detection in saliva of patients submitted to gastric surgery and in particular to subtotal Billroth II resection. Ann Surg. 2007;245(6):880–5.
22. *De Corso E, Baroni S, Salonna G, Marchese M, Graziadio M, Di Cintio G, i sur.* Impact of bile acids on the severity of laryngo-pharyngeal reflux. Clin Otolaryngol. 2021;46(1):189–95.
23. *Grossi L, Ciccaglione AF, Marzio L.* Transient lower esophageal sphincter relaxations play an insignificant role in gastro-oesophageal reflux to the proximal oesophagus. Neurogastroenterol Motil. 2001;13:503–9.
24. *De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, Mosca F, Cuomo R.* Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2006;26:241–6.
25. *Knight RE, Wells JR, Parrish RS.* Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. Laryngoscope. 2000;110:1462–6.
26. *Eckley CA, Costa HO.* Estudo da concentração salivar do fator de crescimento epidérmico em indivíduos com laringite crônica por refluxo laringofaríngeo. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003;69:590–7.
27. *Eckley CA, Rios LS, Rizzo LV.* Estudo comparativo da concentração salivar do fator de crescimento epidérmico em indivíduos com laringite crônica por doença do refluxo gastroesofágico antes e após o tratamento: resultados preliminares. Braz J Otorhinolaryngol. 2007;73:156–60.
28. *Eckley CA, Michelsohn N, Rizzo LV, Tadokoro CE, Costa HO.* Salivary epidermal growth factor concentration in adults with reflux laryngitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 131:401–6.
29. *Tobey NA, Powell DW, Schreiner VJ, Orlando RC.* Serosal bicarbonate protects against acid injury to rabbit esophagus. Gastroenterology. 1989;96:1466–77.
30. *Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haeberle B, Hogan WJ, Arndorfer RC.* Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. Gastroenterology. 1987;92:466–71.
31. *Ulualp SO, Toohill RJ, Kern M, Shaker R.* Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. Laryngoscope. 1998;108:1354–7.
32. *Celik M, Alkan Z, Ercan I, Ertasoglu H, Alkm C, Erdem L i sur.* Cricopharyngeal muscle electromyography in laryngopharyngeal reflux. Laryngoscope. 2005;115:138–42.
33. *Szczesniak MM, Williams RB, Brake HM, Maclean JC, Cole IE, Cook IJ.* Upregulation of the esophago-UES relaxation response: a possible pathophysiological mechanism in suspected reflux laryngitis. Neurogastroenterol Motil. 2010;22: 381–6.
34. *Wiener GJ, Tsukashima R, Kelly C, Wolf E, Schmeltzer M, Bankert C i sur.* Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. J Voice. 2009;23:498–504.

35. *Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA, Tang AL, Zehetner J, Leers JM i sur.* A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold. J Gastrointest Surg. 2009;13:1422–9.
36. *Szczesniak MM, Williams RB, Cook IJ.* Mechanisms of esophago-pharyngeal acid regurgitation in human subjects. PLoS One. 2011;6:2630.
37. *Aviv JE, Liu H, Parides M, Kaplan ST, Close LG.* Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2000; 109:1000–6.
38. *Lechien JR, Finck C, Khalife M, Huet K, Delvaux V, Picalugga M i sur.* Change of signs, symptoms and voice quality evaluations throughout a 3- to 6-month empirical treatment for laryngopharyngeal reflux disease. Clin Otolaryngol. 2018;14; 77–80.
39. *Lee YS, Choi SH, Son YI, Park YH, Kim SY, Nam SY.* Prospective, observational study using rabeprazole in 455 patients with laryngopharyngeal reflux disease. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011; 268:863–9.
40. *Habermann W, Schmid C, Neumann K, Devaney T, Hammer HF.* Reflux symptom index and reflux finding score in otolaryngologic practice. J Voice. 2012;26:123–7.
41. *Lechien JR, Huet K, Khalife M, Fourneau AF, Finck C, Delvaux V i sur.* Gender differences in the presentation of dysphonia related to laryngopharyngeal reflux disease: a case-control study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275:1513–24.
42. *Gao CK, Li YF, Wang L, Han XY, Wu T, Zeng FF i sur.* Different cutoffs of the reflux finding score for diagnosing laryngopharyngeal reflux disease should be used for different genders. Acta Otolaryngol. 2018;31:1–7.
43. *Mendelsohn AH.* The effects of reflux on the elderly: the problems with medications and interventions. Otolaryngol Clin North Am. 2018;51:779–87.
44. *Lechien JR, Finck C, Huet K, Khalife M, Fourneau AF, Delvaux V i sur.* Impact of age on laryngopharyngeal reflux disease presentation: a multicenter prospective study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274:3687–96.
45. *Chen M, Hou C, Chen T, Lin Z, Wang X, Zeng Y.* Reflux symptom index and reflux finding score in 91 asymptomatic volunteers. Acta Otolaryngol. 2018;138:659–63.
46. *Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA.* Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). J Voice. 2002;16:274–7.
47. *Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA.* The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). Laryngoscope. 2001;111:1313–7.
48. *Francis DO, Patel DA, Sharda R, Hovis K, Sathe N, Penson DF i sur.* Patient-Reported Outcome Measures Related to Laryngopharyngeal Reflux: A Systematic Review of Instrument Development and Validation. Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;155(6):923–35.
49. *Lechien JR, Schindler A, Hamdan AL, Bobin F, Barillari MR, Harmegnies B i sur.* The development of new clinical instruments in laryngopharyngeal reflux disease: The international project of young otolaryngologists of the International Federation of Oto-rhino-laryngological Societies. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2018;135:85–91.
50. *Lechien JR, Bobin F, Muls V, Thill MP, Horoi M, Ostermann K i sur.* Validity and reliability of the reflux symptom score. Laryngoscope. 2020;130(3):98–107.
51. *Lechien JR, Rodriguez Ruiz A, Dequanter D, Bobin F, Mouawad F, Muls V i sur.* Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2019;129:313–25.
52. *Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ.* Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. Gut. 2004; 53:1024–31.
53. *Oelschlager BK, Quiroga E, Isch JA, Cuenca-Abente F.* Gastroesophageal and pharyngeal reflux detection using impedance and 24-hour pH monitoring in asymptomatic subjects: de_ fining the normal environment. J Gastrointest Surg. 2006; 10:54–62.
54. *Lechien JR, Bobin F, Muls V, Mouawad F, Dequanter D, Horoi M i sur.* The efficacy of a personalised treatment depending on the characteristics of reflux at multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in patients with acid, non-acid and mixed laryngopharyngeal reflux. Clin Otolaryngol. 2021 May;46(3):602–13.
55. *Lee JS, Jung AR, Park JM, Park MJ, Lee YC, Eun YG.* Comparison of Characteristics According to Reflux Type in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2018;11:141–5.
56. *Oelschlager BK, Quiroga E, Isch JA, Cuenca-Abente F.* Gastroesophageal and pharyngeal reflux detection using impedance and 24-hour pH monitoring in asymptomatic subjects: defining the normal environment. J Gastrointest Surg. 2006;10: 54–62.
57. *Silny J.* Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. J Gastrointest Motil. 1991;3:151–62.
58. *Lechien JR, Bock JM, Carroll TL, Akst LM.* Is empirical treatment a reasonable strategy for laryngopharyngeal reflux? A contemporary review. Clin Otolaryngol. 2020;45:450–8.
59. *Vincent DA, Garrett JD, Radionoff SL, Reussner LA, Stasney CR.* The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. J Voice. 2002;14:247–54.
60. *Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE.* Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. Am J Gastroenterol. 1997;92:825–9.
61. *Hirano I, Richter JE.* ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. Am J Gastroenterol. 2007;102:668–85.
62. *Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, i sur.* Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;160(5):762–82.
63. *Samuels TL, Johnston N.* Pepsin as a Marker of Extraesophageal reflux. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2010;119:203–8.
64. *Saritas Yuksel E, Hong SK, Strugala V, Slaughter JC, Goutte M, Garrett CG i sur.* Rapid salivary pepsin test: blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease. Laryngoscope. 2012;122(6):1312–6.
65. *Wang J, Zhao Y, Ren J, Xu Y.* Pepsin in saliva as a diagnostic biomarker in laryngopharyngeal reflux: a meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(3):671–8.
66. *Na SY, Kwon OE, Lee YC, Eun YG.* Optimal timing of saliva collection to detect pepsin in patients with laryngopharyngeal reflux. Laryngoscope. 2016;126(12):2770–3.
67. *Lechien JR, Huet K, Khalife M, De Marrez LG, Finck C, Harmegnies B i sur.* Alkaline, protein, low-fat and low-acid diet in laryngopharyngeal reflux disease: Our experience on 65 patients. Clin Otolaryngol. 2019;44(3):379–84.

68. *Tierney WS, Gabbard SL, Milstein CF, Benninger MS, Bryson PC.* Treatment of laryngopharyngeal reflux using a sleep positioning device: A prospective cohort study. Am J Otolaryngol. 2017;38(5):603–7.
69. *Sataloff RT, ur.* Sataloff's comprehensive textbook of otolaryngology head and neck surgery. Philadelphia: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt Ltd; 2015, str. 592–601.
70. *Lechien JR, Mouawad F, Barillari MR, Nacci A, Khoddami SM, Enver N i sur.* Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. World J Clin Cases. 2019;7(19): 2995–3011.
71. *Spantideas N, Drosou E, Bougea A, AlAbdulwahed R.* Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. A Systematic Review. J Voice. 2020;34(6):918–29.
72. *McGlashan JA, Johnstone LM, Strugala V, Dettmar PW.* The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009;266:243–51.
73. *Strugala V, Dettmar PW.* Alginate in the treatment of extra-oesophageal reflux. U: N. Johnson, R. J. Toohill, ur. Effects, Diagnosis and Management of Extra-Esophageal Reflux. New York: Nova Science Publishers; 2010, str. 457–62.
74. *Hunchaisri N.* Treatment of laryngopharyngeal reflux: a comparison between domperidone plus omeprazole and omeprazole alone. J Med Assoc Thai. 2012;95(1):73–80.
75. *Chun BJ, Lee DS.* The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270(4):1385–90.
76. *Yoon YH, Park KW, Lee SH, Park HS, Chang JW, Koo BS.* Efficacy of three proton-pump inhibitor therapeutic strategies on laryngopharyngeal reflux disease; a prospective randomized double-blind study. Clin Otolaryngol. 2019;44(4):612–8.
77. *Patel DA, Blanco M, Vaezi MF.* Laryngopharyngeal Reflux and Functional Laryngeal Disorder: Perspective and Common Practice of the General Gastroenterologist. Gastroenterol Hepatol. 2018;14(9):512–20.
78. *Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS.* CHEST Expert Cough Panel. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(1):27–44.
79. *Zhi XT, Kavic SM, Park AE.* Management of gastroesophageal reflux disease: medications, surgery, or endoscopic therapy? Current status and trends. J Long Term Eff Med Implants. 2005;15:375–88.
80. *Triadafilopoulos G.* Endotherapy and surgery for GERD. J Clin Gastroenterol. 2007;41Suppl 2:87–96.
81. *Aprea G, Ferronetti A, Canfora A, Cardin F, Giugliano A, Guida F i sur.* GERD in elderly patients: surgical treatment with Nissen-Rossetti laparoscopic technique, outcome. BMC Surg. 2012;12Suppl1:4.
82. *Lechien JR, Dapri G, Dequanter D, Rodriguez Ruiz A, Marechal MT, De Marrez LG i sur.* Surgical Treatment for Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;145(7):655–66.
83. *Yadlapati R, Craft J, Adkins CJ, Pandolfino JE.* The Upper Esophageal Sphincter Assist Device Is Associated With Symptom Response in Reflux-Associated Laryngeal Symptoms. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(10):1670–2.
84. *Shaker R, Babaei A, Naini SR.* Prevention of esophagopharyngeal reflux by augmenting the upper esophageal sphincter pressure barrier. Laryngoscope. 2014;124(10):2268–74.
85. *Murry T, Tabaee A, Owczarzak V, Aviv JE.* Respiratory retraining therapy and management of laryngopharyngeal reflux in the treatment of patients with cough and paradoxical vocal fold movement disorder. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2006;115(10):754–8.
86. *Siupsinskiene N, Adamonis K, Toohill RJ.* Quality of life in laryngopharyngeal reflux patients. Laryngoscope. 2007;117 (3):480–4.
87. *Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, i sur.* Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(7):1295–1302.

Vijest | News

Hrvatsko društva za vaskularnu kirurgiju HLZ-a

organizira

Godišnji kongres hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju HLZ-a

s međunarodnim sudjelovanjem

Opatija, 28. – 30. 10. 2021.

Kontakt: Prof. dr. sc. Miljenko Kovačević, dr. med.

Organizacija: Goran Grbić
Vivid Original d.o.o.
Maksimirska cesta 6/2, HR-10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: goran.grbic@vivid-original.com

Iznos kotizacije: 2.500,00 kn

Liječ Vjesn 2021;143:305–309
https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-11

Pregled | Review

Telemetrija umjetne pužnice

Cochlear implant telemetry

Dalibor Matković[1,6], Andro Tarle[1,5], Vladimir Bedeković[2,4,5], Robert Trotić[1,3,4,5]✉

[1] Hrvatsko društvo za audiologiju i fonijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu
[5] Hrvatska liječnička komora
[6] Hrvatska komora fizioterapeuta

Deskriptori
GLUHOĆA – kirurgija, rehabilitacija; TELEMETRIJA – metode; UMJETNA PUŽNICA; UGRADNJA UMJETNE PUŽNICE; SLUŠNI ŽIVAC; EVOCIRANI SLUŠNI POTENCIJALI; AKCIJSKI POTENCIJALI; PRAG ČUJNOSTI; ELEKTRIČNA STIMULACIJA; PERCEPCIJA GOVORA

SAŽETAK. Umjetna pužnica je neurosenzorička proteza, koja je suvremeni tehnički i tehnološki medicinski terapijski izbor liječenja osoba s teškom nagluhošću ili s gluhoćom. Postupak otokirurške ugradnje umjetne pužnice zove se kohlearna implantacija. Telemetrija je sastavni dio tog postupka. Predstavlja metodu mjerenja neuralnog odgovora slušnog živca na električnu stimulaciju. Telemetrijom se određuju pragovi čujnosti, pragovi neugode podražaja i dinamički raspon. Objektivnim parametrima telemetrije procjenjujemo i psihoakustičke parametre, koji su temelj simulacijskih mapa za buduću rehabilitaciju oštećenog sluha.

Descriptors
DEAFNESS – rehabilitation, surgery; TELEMETRY – methods; COCHLEAR IMPLANTS – instrumentation; COCHLEAR IMPLANTATION; COCHLEAR NERVE; EVOKED POTENTIALS, AUDITORY; ACTION POTENTIALS; AUDITORY THRESHOLD; ELECTRIC STIMULATION; SPEECH PERCEPTION

SUMMARY. Artificial cochlea or cochlear implant is the name for neurosensory prosthesis, which is a current surgical treatment for severe hearing loss or deafness.The surgical procedure is cochlear implantation During the cochlear implantation one of the methods of neural response measuring of the auditory nerve to electrical stimulation is telemetry. It is an integral part of the cochlear implantation procedure. Telemetry determines audibility thresholds, stimulus discomfort thresholds, and dynamic range. With objective parameters, in telemetry we also estimate psychoacoustic parameters, which are the basis of simulation maps for the future hearing rehabilitation.

Telemetrija umjetne pužnice je objektivna elektrofiziološka metoda koja omogućuje mjerenje ukupnoga akcijskog potencijala slušnog živca kod osoba s ugrađenom umjetnom pužnicom i potvrđuje postojanje neuralnog odgovora na električnu stimulaciju, pa tako i funkcionalnost ugrađenog uređaja i ispravan položaj ugrađenih elektroda. Radi se o odgovoru akcijskih potencijala slušnog živca na telemetrijsku stimulaciju, čija se mjerenja električnim putem evociranog zbirnoga akcijskog potencijala započinju mjeriti perkutanim elektrodama 1990. godine. Telemetrija je 1996. godine tehnički usavršena za rutinsku uporabu, a 1998. godine odobrena je od FDA i uvedena kao standardna metoda mjerenja kod ugrađenih umjetnih pužnica. Provodi se intraoperativno i postoperativno (slika 1). Proizvođači umjetnih pužnica postupke telemetrije umjetne pužnice nazivaju sličnim imenima; tvrtka Cochlear (Australija) to zove *Neural Response Telemetry* (NRT), tvrtka MED-EL (Austrija) *Auditory Nerve Response Telemetry* (ANRT), a tvrtka Advanced Bionics (SAD) *Neural Response Imaging* (NRI).[1–5] Telemetrija se koristi za utvrđivanje ispravnosti i rada ugrađene umjetne pužnice, za praćenje parametara umjetne pužnice kroz vrijeme, za procjenu subjektivnih pragova podražaja i pragova neugode na temelju objektivnih mjerenja i za procjenu interakcija pojedinih aktivnih kanala umjetne pužnice te određivanja refrakternosti slušnog živca.[6] Cilj i razlog ovoga preglednog rada jest približiti kolegama telemetrijsku metodu mjerenja akcijskih potencijala slušnog živca, kako bi se razumio elektrofiziološki princip rada i fukcioniranja umjetne pužnice.

Umjetna pužnica

Umjetna pužnica ili kohlearni implant je senzorička proteza koja električki stimulira živčane stanice spiralnog ganglija. Prvu umjetnu pužnicu ugradili su House i Doyle 1961. godine u Americi, u Los Angelesu.[7] Prve umjetne pužnice u Hrvatskoj ugrađene su 1996. godine u Zagrebu, u KBC-u Sestre milosrdnice i KBC-u Zagreb, a zatim 2002. godine i u KBC-u Split, 2003. godine u KBC-u Rijeka i 2017. godine u KBC-u Osijek. Danas ih je u Hrvatskoj ukupno oko 700, a u svijetu

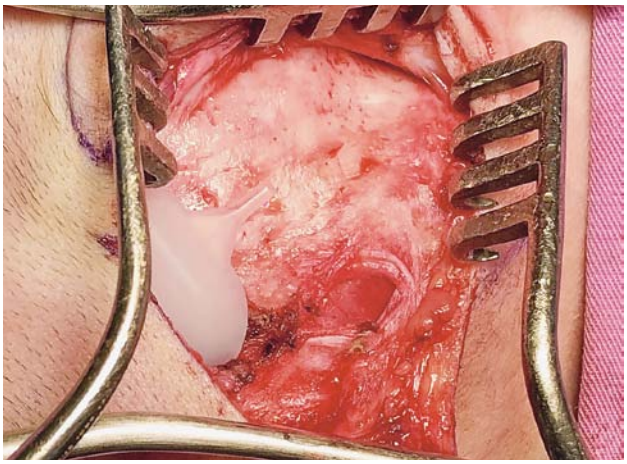
✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Robert Trotić, dr. med.,
Klinika za ORL i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-pošta: trotic@gmail.com

Primljeno 25. veljače 2021., prihvaćeno 5. srpnja 2021.



(Izvor slike / Photography by: Robert Trotić)

Slika 1. Intraoperativna telemetrija
Figure 1. Intraoperative telemetry



(Izvor slike / Photography by: Robert Trotić)

Slika 2. Ugradnja umjetne pužnice
Figure 2. Cochlear implantation



(Izvor slike / Photography by:
MED-EL, Fürstenweg 77a, 6020 Innsbruck, Austria)

Slika 3. Umjetna pužnica
Figure 3. Cochlear implant

oko 800.000. Godišnje se ugradi oko 30 – 40 tisuća umjetnih pužnica. Neki centri rade jednostranu ugradnju umjetne pužnice, dok većina centara radi obostranu ugradnju umjetnih pužnica (slika 2). Obostrana ugradnja umjetnih pužnica postala je zlatni standard u vodećim otološkim svjetskim centrima, a postoperativni rezultati rehabilitacije sluha i slušanja pokazuju bolje dugoročne rezultate s dvjema, nego s jednom ugrađenom umjetnom pužnicom. Umjetna pužnica sastoji se od vanjskog i unutrašnjeg dijela. Vanjski dio obuhvaća mikrofon, procesor govora, odašiljač s magnetom i bateriju. Unutrašnji dio obuhvaća unutrašnji magnet s antenom, generator pulsa, kontrolnu elektroniku, nosač elektroda s aktivnim elektrodama u njemu i referentnu elektrodu (slika 3). Umjetna pužnica radi na principu pretvaranja primljenog zvuka u električne podražaje njihovom digitalizacijom u analogno-digitalnom pretvaraču, obradom u govornom procesoru u vanjskom dijelu uređaja i prenošenjem elektromagnetskom indukcijom u ugrađeni unutarnji dio umjetne pužnice. Tako obrađeni zvuk brzo i precizno stimulira pojedine dijelove spiralnog ganglija.[8] U svijetu postoji nekoliko tvrtki koje proizvode umjetne pužnice: *Cochlear*, *MED-EL*, *Advanced Bionics*, *Oticon Medical* i *Nurotron*. U Hrvatskoj imamo tri vrste umjetnih pužnica, koje su najčešće zastupljene u velikim implantološkim centrima svijeta: *Cochlear* iz Australije, *MED-EL* iz Austrije i *Advanced Bionics* iz Sjedinjenih Američkih Država. Te tri tvrtke pokrivaju 90% svjetskog tržišta umjetnim pužnicama i aktivnim ugradbenim slušnim implantatima. U Hrvatskoj se umjetne pužnice i aktivni ugradbeni slušni implantati nabavljaju svake dvije godine putem natječaja objedinjene javne nabave, a o njihovoj raspodjeli i indikacijama odlučuje nacionalno povjerenstvo, u čijem radu sudjeluju predstavnici kliničkih bolničkih centara u Hrvatskoj u kojima se ugrađuju umjetne pužnice.

Strategije govornog procesiranja

Umjetne pužnice koriste nekoliko strategija govornog procesiranja. *Compressed Analog Strategy* razlaže akustičku informaciju pojasnim filterima i podražuje sve elektrode istovremeno. Strategija *Continuous Interleaved Sampling* koristi veliku učestalost podraživanja uz manji broj stimulacijskih lokacija. Strategije *Simultaneous Analog Stimulation* i *Paired Pulsatile Sampler* koriste simultanost podraživanja pužnice digitalno rekonstruiranim analognim valom. Strategija *Spectral Peak* uzorkuje signal pojasnim filterima i stimulira šest do deset elektroda u svakom ciklusu učestalošću od 180 do 300 pulsova u sekundi. Strategija *Advanced Combinational Encoder* (ACE) ima bržu stimulaciju šest do deset elektroda u svakom ciklusu učestalošću 900 do 1200 Hz po kanalu.[9–12]

Uređaj za telemetriju umjetne pužnice

Uređaj za telemetriju umjetne pužnice sastoji se od prijenosnog računala u kojem je program za telemetriju, međusučelja i spojnog kabela s antenom. Ukoliko se radi intraoperativna telemetrija, spojni kabel s antenom proveden je kroz sterilnu najlonsku zaštitu u područje ugrađene umjetne pužnice i prislonjen na kožni režanj iznad ugrađenoga unutrašnjeg magneta s antenom i generatorom pulsa umjetne pužnice. Telemetrija se može napraviti i na daljinu. Takav uređaj ne treba spajati spojnim kabelom kroz sterilnu najlonsku zaštitu, već se antena prislonjena na kožni režanj iznad ugrađenoga unutrašnjeg magneta daljinski spoji s uređajem za telemetriju. Taj je uređaj veličine mobilnog telefona i u sebi sadrži program za intraoperativnu telemetriju (slika 4). Zabilježeni telemetrijski rezultati mogu se uvijek prenijeti u računalo ili poslati elektroničkom poštom. Programi korišteni pri telemetriji su različiti kod različitih proizvođača umjetnih pužnica. Tvrtka *Cochlear* koristi program *Custom Sound EP* i *AutoNRT*, tvrtka *MED-EL Maestro 9.0* i *AutoART*, a tvrtka *Advanced Bionics Target CI 1.0* i *AutoSense OS 3.0*.[13]



(Izvor slike / Photography by: Robert Trotić
Uređaj / Device by: Cochlear, 1 University Avenue, Macquarie University, NSW, 2109, Australia)

Slika 4. Uređaj za telemetriju na daljinu
Figure 4. Remote device for telemetry

Telemetrija

Telemetrija može biti intraoperativna i postoperativna. Intraoperativno se bilježe električnim podražajem izazvani evocirani slušni potencijali. Oni imaju sličnu morfologiju kao i akustički evocirani potencijali, no služe za procjenu integriteta uređaja i za objektivno mjerenje slušnih razina. To se zove još i određivanje dinamičkog raspona.[14] Intraoperativnom telemetrijom odaberu se reprezentativni dijelovi pužnice, visokotonsko područje, srednjetonsko područje i niskotonsko područje. Visokotonsko područje u pužnici se nalazi u bazalnom dijelu pužnice (ovalnom prozorčiću), niskotonsko u apikalnom dijelu (uz helikotremu), a srednjetonsko između njih. Kroz pužnicu se proteže bazilarna membrana, koja je duga 33 mm, a na vršku je pet puta šira nego na bazi (500 mm na vršku, 100 mm na bazi). Kanal pužnice zavijen je dva i pol puta. Ugrađena standardna aktivna elektroda umjetne pužnice duga je 27 mm. Ugradnjom standardna elektroda slijedi dva i pol zavoja pužnice, i postaje dva i pol puta zavijena smještajem u pužnici. Standardna elektroda tvrtke *Cochlear* ima 22 aktivne elektrode na ugrađenom nosaču u pužnici, dok standardna elektroda tvrtke *MED-EL* ima 12 aktivnih elektroda, a tvrtke *Advanced Bionics* 16 aktivnih elektroda.[15] Kod 22 aktivne elektrode, telemetrijom se odaberu tonotopski reprezentativne elektrode 5, 11 i 19. Kod 12 aktivnih elektroda odaberu se 2, 6 i 10, a kod 16 aktivnih elektroda odaberu se 3, 8 i 14. Zadanim programima intraoperativne telemetrije odredi se najmanji prag podražaja koji pacijent čuje, koji je ugodan i koji predstavlja njegov prag sluha (T-vrijednost), a zatim se odredi i najveći intenzitet podražaja koji još ne predstavlja neugodu (C-vrijednost). Raspon između T-vrijednosti i C-vrijednosti zove se dinamički raspon (DR). To je područje u kojem pacijent čuje. Telemetrijski prag je prag pojavljivanja ukupnoga akcijskog potencijala slušnog živca (engl. ECAP, *Electrically Evoked Compound Action Potential*) (slika 5). Pojavljuje se unutar dinamičkog raspona. ECAP pomaže pri postoperativnoj prilagodbi umjetne pužnice. Ako nema dovoljno vremena za intraoperativnu telemetriju, ona ostaje na određivanju T-vrijednosti i C-vrijednosti tri kontakta aktivnih elektroda. Napretkom tehnike i tehnologije, sve tvrtke omogućile su brzu i automatsku intraoperativnu telemetriju, tako da se u kratkom vremenu odrede vrijednosti svih aktivnih elektroda u pužnici, objektivni pragovi ECAP-a. Podatci intraoperativne telemetrije koriste se za postoperativno programiranje govornog procesora umjetne pužnice. To se zove prilagodba govornog procesora (engl. *fitting*). Taj postupak obično se provodi u audiorehabilitacijskim centrima četiri do šest tjedana nakon ugradnje umjetne pužnice, gdje će nakon prilagodbe govornog procesora započeti rehabilitacijski postupak oštećenog sluha. Postoperativnom telemetrijom napravi se simulacijska slušna mapa prema psihoakustičkim ili bihevioralnim pragovima, koja sadrži T-pragove i C-pragove svih aktivnih elektroda u funkciji, što



(Izvor slike / Photography by: Robert Trotić
ECAP program / ECAP Programme: Maestro 9.0, MED-EL, Fürstenweg 77a, 6020 Innsbruck, Austria)

Slika 5. Prag pojavljivanja ukupnoga akcijskog potencijala slušnog živca

Figure 5. Evoked compound action potential threshold (ECAP)

pokriva veliki frekvencijski raspon. U postoperativnoj telemetriji bitan je i što veći dinamički raspon. Njime je omogućeno dobro prepoznavanje stupnjeva glasnoće. Kao i kod intraoperativne telemetrije, napredak tehnike i tehnologije omogućio je razvoj automatiziranih programa koji automatski procijene psihoakustičke pragove iz rezultata intraoperativne telemetrije. Time se olakšava stvaranje simulacijskih mapa kod male djece i kod hendikepiranih osoba koje nisu u stanju subjektivno procijeniti T-pragove i C-pragove telemetrije.[17,18] Holstad i Potts istraživali su korelacije objektivnih i subjektivnih T-pragova i C-pragova. Oni su pokazali značajnu korelaciju prosječnih pragova za grupu ispitanika, ali i veliku heterogenost na individualnoj razini. Psaros i Botros predložili su stvaranje profila stimulacijskih pragova na temelju matematičkog izraza koji postojeće pragove zbirnih akcijskih potencijala slušnog živca stavlja u novi omjer. Njihova istraživanja potvrdila su hipotezu da je dulje vrijeme potrebno za oporavak nakon zbirnih akcijskih potencijala slušnog živca povezano s boljim preživljenjem neurona. U radovima Henkina i van Wermeskerkena izvršena je usporedba pretpostavljenih vrijednosti objektivnih parametara dobivenih na visokotonskom, srednjetonskom i niskotonskom reprezentativnom dijelu pužnice. Zaključuju da izmjerene impedancije ovise dijelom i o tipu elektrode, ali da se mijenjaju i ovisno o vremenu proteklom od zadnje stimulacije.[18]

Rasprava

Telemetrija je sastavni postupak u tijeku suvremenog liječenja teške nagluhosti i gluhoće. Suvremena terapija teške nagluhosti i gluhoće jest otokirurška ugradnja uređaja koji se zove umjetna pužnica / kohlearni implant. U tom postupku telemetrija predstavlja objektivnu elektrofiziološku metodu mjerenja akcijskog potencijala slušnog živca, kojom utvrđujemo ispravnost ugradnje umjetne pužnice i njezino funkcioniranje u slušnoj percepciji teško nagluhih i gluhih osoba. Telemetrijom pratimo integritet intrakohlearnih elektroda nakon ugradnje umjetne pužnice ispitivanjem električnih otpora koji ovise o stanju na površini nosača elektroda, kao i morfološkim i elektrokemijskim promjenama koje izaziva električna stimulacija. Omogućuje se i neuralna povratna telemetrija (NRT), koja pokazuje mjerenje ukupnoga akcijskog potencijala slušnog živca, postojanje neuralnog odgovora na električnu stimulaciju, funkcionalnost ugrađene umjetne pužnice i ispravan položaj elektroda. Telemetriju radimo u tijeku operativnog zahvata ugradnje umjetne pužnice, kao i u postoperativnom tijeku. Odgovor se sastoji od negativnog vala, nakon kojeg slijedi jedan ili više pozitivnih. Tijekom operativnog zahvata, podatci koje dobijemo intraoperativnom telemetrijom potvrđuju nam optimalni smještaj aktivnih elektroda ugrađene umjetne pužnice. Iako različite umjetne pužnice imaju različit broj aktivnih elektroda, sve imaju za cilj dobru pokrivenost područja *scale tympani*, čija je duljina oko 30 mm, a promjer oko 9 mm bazalno i 5 mm apikalno.[19] Cilj dobre otokirurške ugradnje umjetne pužnice jest optimalno pokriti cijelu tu površinu. Prag pojavljivanja ukupnoga akcijskog potencijala slušnog živca pojavljuje se unutar područja koje ispitanik čuje i zove se dinamički raspon. Dinamički raspon je razlika između najnižeg intenziteta električnog podražaja koji izaziva osjet zvuka (T-prag) i najvišeg intenziteta koji još ne izaziva neugodu (C-prag). Za mapiranje (postoperativno programiranje) određuje se i električno pobuđeni zbirni akcijski potencijal slušnog živca (ECAP). To je sinkronizirana aktivnost živčanih vlakana kao odgovor na električni podražaj, a jednaka je kod djece i kod odraslih. Nakon što otokirurg ugradi umjetnu pužnicu, dobro educirana osoba za telemetriju odredi najprije akcijske potencijale slušnog živca za svaki stimulirani kanal te vrijednosti praga sluha i najveći intenzitet podražaja koji još ne predstavlja neugodu pri stimulaciji. Prepoznavanje tih pragova pomaže pri postoperativnom programiranju govornog procesora, jer telemetrija koristi intraoperativno dobivene podatke za programiranje govornog procesora umjetne pužnice. To ubrzava inicijalnu prilagodbu govornog procesora, stvaranje simulacijskih mapa i omogućuje brzi početak slušne rehabilitacije. Morfologija, pragovi, amplitude i latencije odgovora odražavaju i funkcionalni status granica spiralnog ganglija i neophodni su za prijenos električnih podražaja središnjim dijelovima slušnog puta.

Zaključak

Intraoperativna telemetrija uključuje mjerenje impedancija aktivnih elektroda prema referentnim elektrodama u nekoliko modaliteta podraživanja, određivanje praga kohleostapesnog refleksa i mjerenje električkog odgovora slušnog živca. Ugrađena umjetna pužnica koristi se kao izvor podražaja i kao uređaj za mjerenje impedancija i električkog odgovora slušnog živca. Provodi se postavljanjem spojnog kabela i antene na kožni režanj ispod kojeg se nalazi ugrađeni uređaj umjetne pužnice. Koriste se specifični programi telemetrije koji pokazuju da je implantirana umjetna pužnica ispravna i postavljena blizu slušnog živca. Programi također prate specifične parametre kroz vrijeme i procjenjuju subjektivne pragove podražaja, kao i pragove neugode na temelju objektivnih mjerenja. Rezultati telemetrije koriste se za individualno postoperativno programiranje (mapiranje) govornog procesora umjetne pužnice i početak rehabilitacije sluha i slušanja. Time je telemetrija kao postupak u ugradnji umjetne pužnice dobila zasluženu vrijednost u medicinskom rješavanju problema nagluhosti i gluhoće i suvremeno tehnološki omogućila objektivne pokazatelje koji potvrđuju otokirurgu uspješno kirurško zbrinjavanje teško nagluhih i gluhih osoba.

ZAHVALA

Autori žele zahvaliti Mladenu Domazetoviću iz tvrtke *Media*, zastupniku tvrtke *MED-EL*, i Blaženki Šafran iz tvrtke *Medical Intertrade*, zastupniku tvrtke *Cochlear*, na tehničkoj podršci i ustupljenim slikama.

LITERATURA

1. *Huges ML, Van der Werff KR, Brown CJ, Abbas PJ, Kelsay DM, Teagle HF i sur.* A longitudinal study of electrode impedance, the electrically evoked compound action potential, and behavioral measures in nucleus 24 cochlear implant users. Ear Hear. 2001;22(6):471–86.
2. *Brown CJ, Abbas PJ, Gantz B.* Electrically evoked whole-nerve action potentials: Data from human cochlear implant users. J Acoust Soc Am. 1990;88(3):1385–91.
3. *Patrick JF, Busby PA, Gibson PJ.* The development of the Nucleus Freedom cochlear implant system. Trends Amplif. 2006;10:175–200.
4. *Brill S, Muller J, Hagen R.* Site of cochlear stimulation and its effect on electrically evoked compound action potentials using the MED-EL standard electrode array. Biomed Eng Online. 2009;8:40.
5. *Frijns JH, Briaire JJ, de Laat JA, Grotte JJ.* Initial evaluation of the Clarion CII cochlear implant: speech perception ond neural response imaging. Ear Hear. 2002;23(3):184–97.
6. *Botros A, Psarros C.* Neural response telemetry reconsidered: I. The relevance of ECAP threshold profiles and scaled profiles to cochlear implant fitting. Ear Hear. 2010;31(3):367–79.
7. *Doyle JB, Doyle JH, Turnbull FM, Abbey J, House L.* Electrical stimulation in eight nerve deafness. A preliminary report. Bull Los Angel Neuro Soc. 1963;28:148–50.
8. *Eshraghi AA, Gupta C, Ozdamar O, Balkany TJ, Truy E, Nazarian R.* Biomedical engineering principles of modern cochlear implants and recent surgical innovations. Anat Rec (Hoboken). 2012;295(11):1957–66.
9. *Somek B, Fajt S, Dembitz A, Ivković M, Ostojić J.* Coding Strategies for Cochlear Implants. Automatika. 2006;47:69–74.
10. *Cucis PA, Berger-Vachon C, Hermann R, Millioz F, Truy E, Gallego S.* Hearing in Noise: The Importance of Coding Strategies – Normal Hearing Subjects and Cochlear Implant Users. Appl Sci. 2019;9(4):734–50.
11. *Muller V, Klunter HD, Furstenberg D, Walger M, Lang-Roth R.* Comparison of the Effects of Two Cochlear Implant Fine Structure Coding Strategies on Speech Perception. Am J Audiol. 2020;29(2):226–35.
12. *De Jong MAM, Briaire JJ, Frijns JHM.* Dynamic Current Focusing: A Novel Approach to Loudness Coding in Cochlear Implants. Ear Hear. 2019;40(1):34–44.
13. *Wolfe J, Schafer EC.* Programming Cochlear Implants. Plural Publishing Inc. 2015;2:129–235.
14. *Brown CJ, Huges ML, Luk B, Abbas PJ, Wolaver A, Gervais J.* The relationship between EAP and EABR thresholds and levels used to program the Nucleus 24 speech processor: dana from adults. Ear Hear. 2000;21(2):151–163.
15. *Dhanasingh A, Jolly C.* An overview of cochlear implant electrode array designs. Hear Res. 2017;356:93–103.
16. *Smoorenburg GF.* Thresholds of electrically evoked compound action potentials; relation to T- and C-levels. Cochlear Implant Ear Marks. 2006;55–66.
17. *Van Dijk B, Botros AM, Battmer RD, Begall K, Dillier N, Hey M i sur.* Clinical results of AutoNRT, a completely automatic ECAP recording system for cochlear implants. Ear Hear. 2007;28:558–70.
18. *McKay CM, Fewster L, Dawson P.* A different approach to using a neural response telemetry for automated cochlear implant processor programming. Ear Hear. 2005;26:38–44.
19. *Biedron S, Prescher A, Ilgner J, Westhofen M.* The internal dimensions of the cochlear scalae with special reference to cochlear electrode insertion trauma. Otol Neurotol. 2010 Jul;31(5):731–7.

Liječ Vjesn 2021;143:310–318
https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-12

Vizualna memorija struke – pogled na fotoalbume otorinolaringološke klinike sačuvane u Hrvatskom muzeju medicine i farmacije Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti

Visual memory of the profession – a gaze at the photo albums of the otorhinolaryngology clinic preserved in the Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Stella Fatović-Ferenčić[1,2]✉, Silvija Brkić Midžić[2]

[1] Odsjek za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Zagreb
[2] Hrvatski muzej medicine i farmacije Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Zagreb

Deskriptori
OTORINOLARINGOLOGIJA – povijest;
FOTOGRAFIJA – povijest;
POVIJEST MEDICINE; MUZEJI;
POVIJEST 20. STOLJEĆA; HRVATSKA

SAŽETAK. Među donacijama za Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU ističe se ona iz ostavštine Otorinolaringološke klinike na Šalati iz vremena kada ju je vodio Ante Šercer, a preuzeta je za Muzej od Medicinskog fakulteta u Zagrebu 2016. godine. Ukazujući na potrebu reprezentacije neverbalnih izvora u medicinskoj historiografiji, u ovom ćemo radu prezentirati zbirku fotografija objedinjenu u dva fotoalbuma ORL klinike koji su dio ove donacije, a koji fiksiraju vizualno pamćenje ustanove koja više nema sjedište u tim prostorima na zagrebačkoj Šalati. U radu ćemo usporediti albume prateći pomake u vizualnoj reprezentaciji klinike različitih razdoblja i za vrijeme različitih predstojnika. Uz navedeno, ovi albumi će biti polazište u usmjeravanju pozornosti na predmete pojedinih medicinskih struka, njihovu dokumentarnu, historiografsku vrijednost i potencijale interpretacije i muzealizacije.

Deskriptori
OTOLARYNGOLOGY – history;
PHOTOGRAPHY – history;
HISTORY OF MEDICINE; MUSEUMS;
HISTORY 20TH CENTURY; CROATIA

SUMMARY. Among the donations for the Croatian Museum of Medicine and Pharmacy, the most outstanding is the one which came from the legacy of the ORL clinic from the period when it was managed by Ante Šercer. It was donated to the Museum by the Zagreb School of Medicine in 2016. While pointing out the importance of representing non-verbal sources in medical historiography, in this paper we shall present the collection of the ORL clinic photographs compiled in two albums, which preserve the visual memory of the institution, as it was dislocated from its previous address. We shall compare those albums following the shifts in visual representations of the Clinic in different periods (before and after the WWII) and under different management. The albums shall be the starting point in focusing attention on the heritage of clinical disciplines, their documentary, historiographical and other values and possibilities for their interpretation and musealization.

Obljetnice pojedinih medicinskih struka obično su povod pisanju tekstova u kojima se naglašavaju kontinuitet, razvoj struke i glavni nositelji tog razvoja. Takvi napisi su uglavnom temeljeni na sposobnosti iščitavanja pisanih tragova te procjeni kvalitete i relevantnosti izvora u fokusu. Fotografije pritom, ako su i uključene, uglavnom služe kao dopuna sadržaju, ali ne i kao polazište u iznošenju cjeline.[1] Isti pristupi vidljivi su u sklopu hrvatske medicinske historiografije unutar koje se također sačuvana ostavština vizualnog tipa rabi tek iznimno.

U posljednje vrijeme, međutim, fotografije zasebno ili unutar fotografskih arhiva, muzeja i sličnih ustanova postaju predmetom usmjerenih istraživanja i interpretacija unutar vlastite priče i konteksta u kojemu su sačuvane. One postaju subjekti i nositelji sadržaja, polazište interpretacije i njen temelj.[2] Od osobitog su interesa istraživača fotoalbumi koji se odlikuju zaokruženom cjelinom fotografske priče i prožetošću višestrukim značenjima. Njihova slojevitost leži u činjenici da ih se doživljava na različite načine u različitim vremenima, kroz čitanja različitih generacija.[3]

Priča o Otorinolaringološkoj klinici, njezinom razvoju i kontinuitetu ispričana je na više načina i postala je poznatim dijelom naše medicinske nacionalne priče. Ipak, do sada se nije slijedio trag niti se rekonstruirala njezina povijest na temelju bogate i pomno sačuvane materijalne baštine. Čak štoviše, u izvrsnim mono-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Stella Fatović-Ferenčić, https://orcid.org/0000-0001-9637-4792
Odsjek za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju HAZU,
Gundulićeva 24, 10000 Zagreb, e-pošta: stella@hazu.hr

Primljeno 29. ožujka 2021., prihvaćeno 4. lipnja 2021.

grafskim pristupima povijesti ORL klinike na Šalati, kojih ima nekoliko,[4,5] češće su uključene fotografije iz najstarije klinike u Draškovićevoj ulici[6,7] koje se uglavnom ponavljaju i u kasnijim napisima o klinici, dok se fotografski materijal koji prikazuje Kliniku na Šalati, osobito onaj iz Šercerovog albuma, ne uključuje ni u jedan povijesni pregled razvoja klinike. Uzmemo li u obzir da je riječ o jedinim fotografijama ORL klinike na Šalati koje su ikad napravljene angažiranjem profesionalnoga fotografskog atelijera, poznavanje povijesti Klinike ostalo je znatno osiromašeno izostavljanjem dijela doista reprezentativne vizualne memorije koja je zahvaljujući Šerceru sačuvana. Iznimku čini tek monografija o Šerceru čiji je autor Ivo Padovan, a unutar koje je prvi put korišten dio fotografskog materijala iz Šercerovog albuma.[8]

Polazeći od navedenog i ukazujući na potrebu reprezentacije neverbalnih izvora u medicinskoj historiografiji, analizirat ćemo zbirku fotografija objedinjenu u dva albuma koji se čuvaju u Hrvatskom muzeju medicine i farmacije HAZU-a, osnovanom 2014. godine. Muzej još uvijek nema vlastiti izložbeni prostor, no nastoji biti prisutan u javnosti povremenim izložbama u drugim ustanovama. Danas fundus Muzeja sadrži više od 5.000 predmeta razvrstanih u 15 zbirki.[9–12]

Među donacijama za Muzej osobito se po svom sadržaju, količini i impresivnosti ističe ona Otorinolaringološke klinike na Šalati koju je uredio i vodio Ante Šercer. Donacija ove zbirke preuzeta je od Medicinskog fakulteta u Zagrebu 2016., a sadrži medicinske instrumente, uređaje i pribor, osteološke preparate, otorinolaringološke medicinske crteže – nastavne plakate, trodimenzionalne modele, otorinolaringološki radni stol, komparativno-anatomske preparate, preparate patologije jednjaka i grkljana, patološko-anatomske preparate, strana tijela izvađena iz dišnih putova, fotografije i drugo.[7,8,13]

U raznolikom i bogatom svijetu svekolikih predmeta koji podsjećaju na uzlet moćne i tradicijom bogate struke sačuvana su i dva fotoalbuma ORL klinike koji fiksiraju vizualno pamćenje ustanove koja više nema sjedište u tim prostorima.

Premda je riječ o naizgled skromnim akvizicijama Muzeja, prelistavanje sadržaja sačuvanih fotoalbuma otkriva autentičan i zanimljiv materijalni okvir otorinolaringologije koja se u njemu nekoć smjestila. Kako fotografije, baš kao i pisani izvori, imaju svoj sadržaj i stil, usporedit ćemo ih međusobno prateći pomake u vizualnoj reprezentaciji klinike različitih razdoblja i za vrijeme različitih predstojnika. Uz navedeno, ovi albumi će biti polazište u usmjeravanju pozornosti na predmete pojedinih medicinskih struka, njihovu dokumentarnu, historiografsku vrijednost i potencijale interpretacije i muzealizacije, osobito putem izložbi.

Šercerov album ukoričen u kožu sa zlatotiskom

Veći album iz Šercerove zbirke (dimenzije: 25,5 x 34 cm) uvezan je u umjetnu kožu, s naslovom otisnutim u zlatotisku: „Oto-laringološka klinika u Zagrebu 1941“ (slika 1). Sadrži predlist i 25 listova s crno-bijelim fotografijama veličine oko 17 x 23 cm. Na predlistu je bijelim tušem u gornjem desnom uglu napisan moto: „Labor probus omnia vincit“, a na dnu istog lista potpisan je „Predstojnik: Prof. Dr. A. Šercer“. Seriju fotografija za album izradio je profesionalni fotografski atelijer Donegani, čija se oznaka nalazi u donjem desnom uglu pojedinih fotografija.



Slika 1. Korice Šercerovog fotoalbuma iz 1941. godine
Figure 1. Cover of Šercer's photo album from 1941

Otorinolaringološka klinika u Zagrebu počela je s radom 26. rujna 1921. godine, a za njenog predstojnika imenovan je tada Dragutin Mašek. Prigodom svečanog otvorenja Klinike, 22. listopada 1921., Dragutin Mašek je održao predavanje pod naslovom *Opseg i važnost otorinolaringologije*, ujedno prvo predavanje iz kliničke medicine za studente na novoosnovanom Medicinskom fakultetu.[14] Prema tome, ove godine ORL klinika obilježava stoljeće svoga postojanja. Mašeka je na ORL klinici naslijedio Ante Šercer koji je vodi u razdoblju od 1929. do 1945. godine. Kada je izgrađena nova zgrada ORL Klinike na Šalati, Šercer 1933. seli onamo uređujući je po suvremenim principima struke. Potreba dokumentiranja uređenja, inventara i organizacije Klinike pokazala se važnom i u dokumentiranju rada prve klinike za koje se kao autor fotografija navodi tadašnji asistent Nikolaj Perov, a koje se ponavljaju i u pojedinim publikacijama o početcima rada ORL klinike, tada smještene u Draškovićevoj ulici. Šercer je svakako prikupio dosta iskustva aktivno i intenzivno radeći na njezinom uređenju pa je ustrojstvu klinike u novoj zgradi na Šalati mogao pristupiti sa znatno više znanja. Svoju novu kliniku daje



Slika 2. Album ORL klinike 1, Aseptična operacijska soba
Figure 2. ORL clinic album 1, Aseptic operating room



Slika 3. Album ORL klinike 1, Mala operacijska soba
Figure 3. ORL clinic album 1, Small operating room

fotografirati, ovaj put ne amateru, već profesionalnom atelijeru. Riječ je o vremenu međuraća kada je fotografija sve intenzivnije prisutna u medicini, osobito u javnozdravstvenim kampanjama, a sve popularniji fotoalbumi zaokružuju i prezentiraju pojedine segmente privatne i poslovne svakodnevice. Često se ističe da sadržaj fotografija otvara mogućnost znatno šireg uvida od onoga informativnog i dokumentacijskog, što je vidljivo i prelistavanjem Šercerovog albuma. Strukturiran je, naime, poput filmskog scenarija u kojemu se priča o ORL klinici odvija od njezine lokacije snimljene iz ptičje perspektive na putu koji do nje dovodi iz Novakove ulice do tlocrtnih reprezentacija prvoga i drugog kata s brojčanim oznakama prostorija i njihovim legendama. Autor tih triju uvodnih fotografija nije potpisan. Prva u nizu fotografija sa signaturom *Foto Donegani* prikazuje terasu za bolesnike s pogledom na zagrebačku katedralu. Na terasi se nalaze klupe, suncobrani i mediteransko bilje u posudama, otvara se pogled prema gradu i mogućnost boravka bolesnika u osunčanim i zračnim prostorima, što je tada isticano kao preduvjet za uspješniji oporavak liječenih. Unutrašnjost ORL klinike razotkriva gotovo sterilan svijet njezinih odjela snimljenih 1941. godine. Na podlozi fotografija bijelim tušem su napisane sljedeće legende: *Pristup klinici i med. fakultetu kroz Novak-ovu ulicu, Tlocrt klinike (numerirane prostorije pripadaju ORL klinici)* (2 lista), *Terasa za bolesnike, Aseptična operaciona soba, Mala operaciona soba, Sterilizacija, Previjalište, Glavni laboratorij, Röntgen-laboratorij, Soba za akumetriju, Arhiv, Soba za predstojnika, Biblioteka, Zbirka preparata, Predavaonica, Ambulatorij za prvi pregled bolesnika, Ambulatorij za liječenje bolesnika, Fonijatrijski ambulatorij, Gnatološki odjel, Tehnički laboratorij, Prostorija za male ambulantne zahvate, Soba za endoskopiju, Prostorija za individualnu inhalaciju, Prostorija za nebulizaciju*. Naručitelj ovih fotografija i autor koncepcije fotoalbuma Ante Šercer promišlja i prikazuje njihov slijed s ciljem dokumentiranja, vizualizacije i detaljnog uvida u cjelinu prostora Klinike. Prostor je važan sâm za sebe. Kako bi se ta činjenica naglasila, Klinika je na ovim fotografijama lišena osoba, a sva je pozornost usmjerena na prostorije u kojima su glavni naglasci: čistoća, bjelina, suvremena tehnička i laboratorijska oprema, instrumentarij i uređaji (slike 2, 3). To je na neki način i specifikum vremena u kojem temeljne znanosti već dobrano prožimaju medicinu, u kojemu se uslijed prodora tehnologizacije postupno stvara odmak od dodira s pacijentom. Šercerove fotografije su paradigma moderne klinike čiji se uspjeh i suvremenost ogleda prvenstveno u znanstvenom i tehnološkom napretku medicine (slike 4, 5). S druge strane, premda na njima nije zastupljen vlastitim portretom, stranice fotoalbuma ORL klinike zasigurno su svojevrsna identifikacija i lice njezinog predstojnika, naručitelja ove reprezentativne fotodokumentacijske cjeline. Njegova je nazočnost ipak vidljiva indirektno i to u vidu Šercerovog portreta autora Srećka Sabljaka iz 1935. obješenog na zidu radne sobe predstojnika Klinike. U sobi su također prepoznatljivi amblemi struke poput trodimenzio-



Slika 4. Album ORL klinike 1, Fonijatrijski ambulatorij
Figure 4. ORL clinic album 1, Phoniatric outpatient clinic



Slika 5. Album ORL klinike 1, Rendgenski laboratorij
Figure 5. ORL clinic album 1, X-ray laboratory

nalnih prikaza Šercerovih istraživanja, uokvirenoga shematskog prikaza prostorne organizacije Klinike, mikroskopa i preparata, ali i ormarića s natpisom *Fotografije* u kojem je pohranjena vizualna memorija struke, baš kao što je portretom za vječnost fiksiran predstojnikov lik (slika 6).

U literaturi se često ističe kako je Šercer bio najsnažnija ličnost hrvatske otorinolaringologije; uspio je organizirati dvije klinike i odgojiti niz uspješnih učenika (slika 7). Krajina u svom osvrtu tako navodi: *Očita je snaga njegova duha i talenta te odgoj u obitelji gdje je knjiga bila svakodnevno zanimanje i gdje je godinama vrijedilo pravilo Nulla dies sine linea. Drugi je temelj njegova uspjeha bila marljivost, sistematičnost i upornost koje su ga pratile cijeli život.*[5] Nedvojbeno se ta Šercerova sistematičnost ogledala kako u uređenju klinike, tako i u brizi da se ona ovjekovječi, tj. vizualno predstavi i na stranicama fotoalbuma. Međutim, intencija fotografa ili njegovog naručitelja često je neiskazana, jasna je tek činjenica da su fotografije snimljene iz određenog nama nepoznatog razloga.[15] Znatno pomaže u tom smislu poznavanje konteksta u kojemu su fotografije nastale, poznavanje njihovog naručitelja, katkada i fotoatelijera ili autora fotografija. Bilo je to vrijeme kada mladi Medicinski fakultet već ima dobar dio novoizgrađenih klinika koje postaju rasadištima medicinskog znanja, istraživanja i edukacije te pridonose njegovom stvaralačkom identitetu. Klinika prema suvremenim zahtjevima i sukladno tomu primjerenim prostorima postaje mjesto snažne dinamike, izvrsnosti, stvaranja novih znanja i prožimanja praktičnog



Slika 6. Album ORL klinike 1, Soba za predstojnika
Figure 6. ORL clinic album 1, Head's room



Slika 7. Album ORL klinike 1, Predavaonica
Figure 7. ORL clinic album 1, Lecture room

rada liječnika s istraživačkim aktivnostima i edukacijom. Klinika je trebala imati reprezentativan okvir iz svih subspecijalističkih područja, širu ekipu i bolju tehnološku opremljenost. Reprezentacija klinika stoga postaje važna i u fotografskom smislu, poput svojevrsnog ogledala opstojnosti te potvrde života, rada i identiteta Medicinskog fakulteta i njegovih radilišta.

ORL klinika kakva je dokumentirana u tom albumu ostala je ista od 1933. kada je useljena do 1980., kada počinje njezino preuređenje.[16] Prema tome, Šercerov album je vjerodostojan dokument o uređenju Klinike na Šalati kakvo se održalo gotovo pola stoljeća (slike 8, 9). Nije bilo neuobičajeno da liječnici fotodokumentiraju svoje radne prostore, bilo da ih objavljuju u člancima, najčešće povodom obljetnica, ili pak pohranjuju u svojoj fotoarhivi katkad ih objedinjujući u fotografske albume poput Šercerovog. Nažalost, do danas su sačuvane tek neke od fotografija medicinskih prostora, još manje albumi. Fotografija, naime, prema Valentiću stvara dvostruku nelagodu. Ne pokazuje *ono čega više nema*, nego *ono što je bilo*; ona je povratak mrtvih jer određeni trenutak smješta u vječnost – svaki pogled na nju svojevrstan je vremeplov – u budućnost.[17]



Slika 8. Album ORL klinike 1, Ambulatorij za prvi pregled bolesnika
Figure 8. ORL clinic Album 1, Infirmary for the first examination of patients



Slika 9. Album ORL klinike 1, Prostorija za male ambulantne zahvate
Figure 9. ORL clinic album 1, Room for small outpatient procedures

Poslijeratni kartonski album

Zanimljivo je usporediti dva sačuvana fotoalbuma ORL klinike iz fundusa Muzeja i u smislu njihove izrade, naznake autorstva, dimenzija te konteksta iz kojeg su proizašli.



Slika 10. Korice drugog albuma ORL klinike
Figure 10. Cover of the second ORL clinic album



Slika 11. Album ORL klinike 2, soba odjelnog liječnika
Figure 11. ORL clinic album 2, Ward physician's room

Za razliku od prvog albuma koji svojim kožnatim uvezom sa zlatotiskom odaje sklonost reprezentativnosti, pomalo i elitizmu, drugi album ima tek naznačen jedva čitljiv skraćeni naslov grafitnom olovkom na jednostavnim kartonskim koricama ručne izrade: „Klinika za uho, nos i grlo Med. fak. u Zgb" (slika 10). Manjih je dimenzija (16,5 x 25,5 cm) i sadrži 54 numerirane stranice s fotografijama bez legendi, čiji autor nije potpisan. Oprema i izrada ovog albuma bez sumnje je rezultat poslijeratnih okolnosti i nestašice, a poklapa se i s vremenom kada su tehnički i estetski kriteriji amatersku fotografiju učinili prihvatljivijom od profesionalne.

Korice i listovi izrađeni su amaterski od kartona, a unutar polja omeđenih linijama iscrtanim olovkom nalijepljene su fotografije malog formata (7,5 x 11,5 cm). Iako ovaj album nije datiran, pretpostavka je da je nastao nakon Drugoga svjetskog rata, što se može zaključiti po portretima izloženim na zidovima prostorija, među kojima je prepoznatljiv lik maršala Tita (slika 11), i po dijelu uredskog namještaja koji je modernije oblikovan. Nakon Šercera u razdoblju od 1945. do 1971. predstojnikom zagrebačke ORL klinike bio je Branimir Gušić[5] pa je po svemu sudeći drugi fotoalbum nastao u vrijeme njegova predstojništva. Premda oba albuma uključuju fotografije aseptične i male operacijske sobe, previjališta, glavnog i rendgenskog laboratorija, arhive, sobe za predstojnika, zbirke preparata, predavaonice, ambulatorija za prvi pregled bolesnika, ambulatorija za liječenje bolesnika i sobe za endoskopiju, u sadržajnom smislu čini se da je ovaj drugi



Slika 12. Album ORL klinike 2, stubište s reljefnim portretom Dragutina Mašeka

Figure 12. ORL clinic album 2, Staircase with a relief portrait of Dragutin Mašek



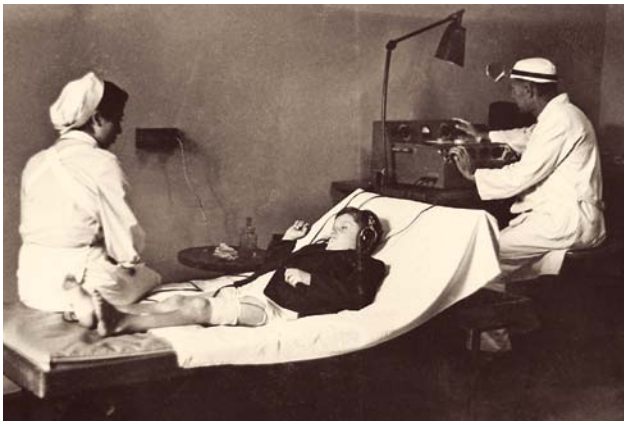
Slika 14. Album ORL klinike 2, osoblje Audiološkog centra s pacijentom i studentima

Figure 14. ORL clinic album 2, Audiology Center staff with a patient and students



Slika 13. Album ORL klinike 2, djelatnik Audiološkog centra u laboratoriju

Figure 13. ORL clinic album 2, Employee of the Audiology Center in the laboratory



Slika 15. Album ORL klinike 2, liječnik i medicinska sestra s pacijentom u Audiološkom centru

Figure 15. ORL clinic album 2, Doctor and nurse with a patient at the Audiology Center

album nadopuna prvome; u njemu je naglasak stavljen na kliničku svakodnevicu. Kao da je namjera bila fotografski zabilježiti put kretanja pacijenata i odjelnih liječnika, prikazuju se brojni detalji svih dijelova interijera – stubišta (slika 12), hodnika, čekaonica, radnih soba, „muzeja", predavaonice, biblioteke, ordinacija, ambulanti, soba odjelnih liječnika, bolesničkih soba, blagovaonice, sanitarnih prostorija… Pri kraju albuma, na 43. stranici nalazi se fotografija ulaza u zgradu današnje Klinike za traumatologiju u Draškovićevoj ulici, gdje su nakon preseljenja poliklinickog krila ORL klinike na Šalatu prazne prostorije adaptirane za audiološke potrebe. Audiološki centar u Draškovićevoj ulici otvoren je 30. rujna 1954. godine. Upravo na temelju fotografija uvrštenih na kraju albuma možemo pretpostaviti da je album nastao nakon 1954. godine, tj. nakon otvorenja Audiološkog centra. Nakon fotografije zgrade u Draškovićevoj slijedi sedam fotografija osoblja pri radu te nekoliko snimaka audiometrijskih uređaja koji su nabavljeni zahvaljujući potpori UNICEF-a i Medicinskog fakulteta. Osnivač Audiološkog centra, prvi audiolog i predstojnik bio je Mihajlo Pražić (slika 13), a uz njega rade Boris Salaj, dvije medicinske sestre audiometristice i tri vanjska suradnika.[18] Centar ostaje u Draškovićevoj do 1976., kada seli u vlastitu zgradu pokraj ORL klinike na Šalati.[18,19] Fotografije koje prikazuju rad u Audiološkom centru (slike 14, 15) jedinstveni su dokumenti njegove vizualne povijesti na početcima njegova razvoja, a njihovo uključivanje u album naglašava pripadnost matičnoj

Klinici na Šalati u koju će se sredinom 70-ih godina 20. stoljeća Centar i preseliti.

Iz prikaza prostorija Klinike na Šalati u drugom albumu je izostavljena terasa za bolesnike. Pristup motivima razlikuje se od onoga u prvom albumu, počevši od prve fotografije koja ovdje prikazuje glavni ulaz u zgradu Klinike (slika 16). Slijed fotografija unutar ovoga albuma nema jasnu i logičnu strukturu poput one u prvom albumu; čini se da je ovdje naglasak na dokumentaciji prije negoli na reprezentaciji. Svaki snimljeni kutak Klinike odaje amaterski pristup i socrealističku kompoziciju kadrova (primjerice, nasumični „dekor" u kojem je snimljen reljefni portret prvoga predstojnika Klinike Dragutina Mašeka ispod kojega se nalazi lisnata ukrasna biljka na konzoli i oleander u trošnoj posudi). Izbor motiva i izreza kadrova primjeren je malom formatu u kojemu su fotografije izrađene te se ova serija „detalja" može smatrati komplementarnom nadopunom reprezentativne serije „totala" iz prvoga albuma.



Slika 16. Album ORL klinike 2, ulaz u zgradu Klinike na Šalati

Figure 16. ORL clinic album 2, Entrance to the Clinic building at Šalata, Zagreb

Sačuvani fotoalbumi funkcioniraju u vremenskom pomaku u razdoblju prije i poslije Drugoga svjetskog rata, što se može iščitati i prema njihovoj opremi, izradi fotografija (profesionalni atelijer spram amaterske fotografije) i (re)prezentaciji klinike. Šercer je očito smatrao da prikaz njegove Klinike zahtijeva profesionalni pristup te taj projekt povjerava poznatom fotoatelijeru Donegani. Stječe se dojam da je ovaj fotoalbum služio Šerceru ne samo za dokumentaciju, već i za predstavljanje ogledne novouređene medicinske klinike, njezinog uzleta, skladnog i suvremenog uređenja u osvit Drugoga svjetskog rata. Drugi je album i svojim izgledom pravi predstavnik poslijeratnog vremena u kojemu se ogleda nestašica, lišenost estetskog kriterija u kadriranju i amaterski pristup. Fotografije ne slijede kretanje iz odjela u odjel, već slijedeći logiku uspinjanja stubištem prikazuju različite prostorije klinike bez osobitog fokusa u kadriranju, bez međusobne poveznice ili priče koja teče kao što je to bio slučaj s prvim albumom. Vremenska dimenzija prisutna je u drugom albumu u uočljivim elementima „starenja" Klinike; vidljiv je kontrast između prvotnoga uređenja interijera koje je bilo pažljivo osmišljeno i stilski ujednačeno, s namještajem izrađenim po mjeri i rasvjetnim tijelima oblikovanim u stilu art décoa, te poslijeratnog uređenja prostorija Klinike s dodanim elementima koji nose značajke tadašnje masovne industrijske proizvodnje.

Na fotografijama Audiološkog centra koje su uvrštene na kraju drugog albuma *uhvaćeno* je i medicinsko osoblje, pacijenti i studenti, što predstavlja iznimku jer ovdje nije naglasak na praznom statičnom prostoru, nego na medicinskoj svakodnevici: dnevnim aktivnostima i dinamici rada, prihvaćanju i pregledu pacijenata, edukaciji studenata. Sve u svemu, fotoalbumi svojom koncepcijom i sadržajem, svaki na svoj način, bilježe jedan određeni povijesni trenutak i prezentiraju zanimljiv i bogat dio vizualne strukovne povijesti.

Rasprava i zaključak

Fotoalbumi koji prikazuju medicinska radilišta, a popraćeni su primjerenom dokumentacijom relativno su rijetki i u svijetu. Kao uzor u tom smislu može poslužiti fotodokumentacija koju je za sobom ostavio začetnik neurokirurgije Harvey Cushing, prema nekim autorima jedini liječnik u provedenom istraživanju mnoštva fotografija s medicinskom tematikom na području Amerike kojemu je uistinu bilo stalo da vizualizira svoj posao precizno ga dokumentirajući.[20] Zanimljivo je primijetiti da su u literaturi iz povijesti otorinolaringologije znatno češće zastupljene fotografije koje prikazuju same početke Klinike i odnose se na razdoblje od osnutka do 1926. godine. Primjerice, u spomeničkom prvijencu ORL klinike otisnutom u izdanju *Liječničkog vjesnika* 1926. Šercer uz svoj članak o uređenju i organizaciji ORL klinike objavljuje deset fotografija koje prikazuju zgradu u Draškovićevoj ulici, predavaonicu, dvoranu za aseptične operacije, ambulatorij, knjižnicu, laboratorij, muzej, bolesničku sobu, arhiv kliničkih povijesti bolesti i šematski klinički arhiv. Manji dio fotografija snimio je Ante Šercer, a veći dio klinički asistent Nikolaj Perov.[7] Manji broj ovih fotografija otisnut je prethodno i u *Spomenici akademičkog senata* u kojoj se kao fotografi navode Šercer i Plešakov.[6] Postavlja se pitanje: zašto su neki liječnici, baš poput Cushinga i Šercera, imali potrebu oblikovanja vizualne memorije i stvaranja fotografija i fotoalbuma kako bi prikazali svoja radilišta? U teoriji fotografije često se navode mogući putevi komuniciranja podsvjesnog. Poznato je da je Sigmund Freud koristio fotografiranje kao metaforu svoga koncepta pod-

svjesnog već 1900., dok njemački teoretičari kulture nešto kasnije predlažu koncept *optičke podsvijesti*.[22] Walter Benjamin u svojoj publikaciji *Mala povijest fotografije* navodi kako dodatni aspekt progovara iz kamere uz onaj okom vidljivi te da prostor nesvjesnog potiskuje katkada onaj iskazan svjesnim.[23] Zanimljivo je stoga povući paralelu s vremenom u osvit Drugoga svjetskog rata, kada Šercer koncipira fotoalbum klinike. Nije li možda ishodište Šercerove potrebe podrobnog koncipiranja vizualne povijesti klinike bilo potaknuto slutnjom mogućnosti njezinog uništenja u osvit rata? U tom kontekstu fotoalbum je savršen suvenir koji spaja sjećanje i narativ koji ga podržava – (pri) povijest koja bi bez fotografije bila nedokaziva.[17] Možda je, s druge strane, fotoalbum imao za cilj dokumentiranje vrhunca struke koja se upravo sa Šercerom na čelu smješta u primjeren prostor i postaje prepoznatljivom? Fotografije, kako to navodi Benjamin, ne samo da zaustavljaju vrijeme, već funkcioniraju na način da projiciraju budućnost iz prošlosti, potičući promatrača u prepoznavanju i ponovnom pronalaženju neočekivanog.[23] Uzmemo li u obzir činjenicu da je zgrada Klinike teško stradala u potresu koji je zadesio Zagreb 22. ožujka 2020. te da će vjerojatno biti srušena, možda će pogled na ove albume u nekoj budućnosti pronaći tragove kontinuiteta ili pak neočekivanu podudarnost fiksiranu još jedino u fotografijama koje ovi albumi sadrže.

Već od samih početaka njezinog nastanka fotografija je prepoznata i kao muzejski eksponat, bilo da je riječ o fotografiji kao sredstvu dokumentiranja muzejskih predmeta ili o fotografiji kao muzejskom predmetu po sebi i dokumentu stvarnosti iz koje je izdvojena. Prema muzeologu Ivi Maroeviću, *fotografija je za razliku od niza drugih predmeta istovremeno bila i dio stvarnosti i odslik stvarnosti.* (…) *Po obje od ovih linija bila je dokument stvarnosti koju je mogla tumačiti u muzejskoj stvarnosti. U svojem prvom značenju, sudjelovanja u stvarnosti, fotografija otkriva ili na sebe preuzima posebne odlike muzealnosti*.[24]

Ipak, priča o ORL klinici, njezinom razvoju i kontinuitetu ispričana je na više načina, no ne i na temelju njezine bogate sačuvane materijalne baštine. Stoga je u kontekstu obilježavanja 100. obljetnice ORL klinike važno istaknuti da su upravo predstavnici ove struke imali izraziti senzibilitet za stvaranje zbirki, njihovo održavanje i dokumentiranje (slika 17). Nastala je tako dragocjena baština za čije su stvaranje osobito zaslužni Dragutin Mašek, Ante Šercer, Mihovil Pansini, a za čije je daljnje čuvanje zaslužan niz otorinolaringologa, među kojima osobito ističemo Željka Poljaka[13] i Ranka Mladinu[25]. Zbog bogatstva i cjelovitosti svjedočanstva o radu ORL klinike velik dio ove građe uvršten je u scenarij budućega stalnog postava Hrvatskog muzeja medicine i farmacije.[26]



Slika 17. Album ORL klinike 2, Zbirka preparata Klinike na Šalati

Figure 17. ORL clinic album 2, Collection of preparations of the Clinic at Šalata, Zagreb

U tom kontekstu dva fotoalbuma o kojima je riječ u ovom radu bit će nositeljima triju funkcija muzejske prezentacije: memorijalne, muzealne i informacijske. Oni imaju naglašen uspomenski karakter (sjećanje na uređenje i organizaciju ORL klinike u Zagrebu prije i poslije Drugoga svjetskog rata), muzealnu vrijednost (svjedočanstvo o nekoj drugoj stvarnosti koja više u tom obliku ne postoji, a koja se može uvijek iznova rekonstruirati i interpretirati) te predstavljaju značajan izvor informacija za istraživače.

Zahvala

Ovaj rad je izrađen u okviru projekta IP-2019-04-1772 koji je financijski podržala Hrvatska zaklada za znanost.

LITERATURA

1. *Farmer S.* Going Visual: Holocaust Representation and Historical Method. Am Hist Rev. 2010;115(1):115–22.
2. *Mifflin J.* Visual Archives in Perspective: Enlarging on Historical Medical Photographs. Am Arch. 2007;70(1):32–69.
3. *Mifflin J.* Metaphors for Life Itself: Historical Photograph Albums, Archives, and the Shape of Experience and Memory. Am Archiv. 2012 Spring/Summer;75(1):225–40.
4. *Poljak Ž.* Građa za povijest otorinolaringologije u Hrvatskoj. Klinika za otorinolaringologiju i cerviko-facialnu kirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Zagreb: Orbis; 1981.
5. *Krajina Z, Poljak Ž.* Otorinolaringologija u Hrvatskoj. U povodu 80. obljetnice prve ORL klinike u Hrvatskoj. Zagreb: Klinika za otorinolaringologiju i cervikalnu kirurgiju KBC u Zagrebu; 2001.
6. *Sveučilište Kraljevine Srba Hrvata i Slovenaca u Zagrebu 1874–1924.* Spomenica Akademičkoga senata. Zagreb: Narodne novine; 1925.
7. *Šercer A.* Uređaj i organizacija oto-rino-laringološke klinike u Zagrebu. Liječ Vjesn. 1926;48:639–651.
8. *Padovan I.* Život i djela Ante Šercera. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1997.

9. *Fatović-Ferenčić S.* Od zbirke do Hrvatskog muzeja medicine i farmacije: povijest nastojanja vezanih uz realizaciju muzeja. Liječničke novine. 2015;141(7–15):70–3.
10. *Brkić Midžić S.* Novi muzej u sastavu Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti – Hrvatski muzej medicine i farmacije. Glasnik HAZU. 2016;2(3–4):42–5.
11. *Brkić Midžić S.* A New Museum within the Croatian Academy of Sciences and Arts and the First of the Kind in Croatia: the Croatian Museum of Medicine and Pharmacy. AMHA. 2016; 14(2):201–10.
12. *Brkić Midžić S.* Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU – osnutak, poslanje i fundus. Medix. 2020;26(142):39–41.
13. *Poljak Ž.* Prvi medicinski muzej u Hrvatskoj: tužaljka u riječi i slici, s nadom u sretan kraj. Liječničke novine. 2015;14 (141):62–64.
14. *Mašek D.* Opseg i važnost oto-rino-laringologije. Liječ Vjesn. 1922;44:1–6.
15. *Golden J.* John Lincoln Bower: Photographing Philadelphia's Almshouse Hospital, History of Photography [Internet], 1999;23(3):211–7., Dostupno na: https://doi.org/10.1080/030 87298.1999.10443323 [pristupljeno 22. 03. 2021].
16. *Lakić J, Poljak Ž.* Organizacija rada u Klinici. U: Krajina Z, Poljak Ž, ur. Otorinolaringologija u Hrvatskoj. U povodu 80. Obljetnice prve ORL klinike u Hrvatskoj. Zagreb: Klinika za otorinolaringologiju i cervikalnu kirurgiju KBC u Zagrebu; 2001, str. 112.
17. *Valentić T.* Camera abscondita: Zapisi o ontologiji fotografije. Zagreb: Jesenski i Turk; 2013, str. 23.
18. *Pražić M.* Audiološki centar i audiologija u Hrvatskoj. U: Krajina Z, Poljak Ž, ur. Otorinolaringologija u Hrvatskoj. U povodu 80. Obljetnice prve ORL klinike u Hrvatskoj. Zagreb: Klinika za otorinolaringologiju i cervikalnu kirurgiju KBC u Zagrebu; 2001, str. 64–71.
19. *Pražić M.* Rad audiološkog centra Otorinolaringološke klinike Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Liječ Vjesn. 1977;99 (4):245–249.
20. *Fox DM, Terry J.* Photography and the self image of American physicians, 1880–1920. Bull Hist Med. 1978;52(3):435–57.
21. *Sveučilište Kraljevine Srba Hrvata i Slovenaca u Zagrebu 1874–1924.* Spomenica Akademičkoga senata. Zagreb: Narodne novine; 1925.
22. *Sliwinski S, Smith SM, ur.* Photography and the Optical Unconcious. Durham: Duke University Press; 2017.
23. *Benjamin W.* Little History of Photography (1931). U: Jennings MW, Eiland H, Smith G, ur. Walter Benjamin: Selected Writings, vol. 2, part 2, 1931–1934. Cambridge, MA: Belknap; 1999, str. 507–530.
24. *Maroević I.* Fotografija kao muzejski predmet. Inform Museol. 2000;3–4:13–6.
25. *Slavić T.* Doprinos otorinolaringologa prof. dr. sc. Ranka Mladine za budući stalni postav Hrvatskog muzeja medicine i farmacije HAZU. Inform Museol. 2018;49:196–8.
26. *Laszlo Ž, Fatović-Ferenčić S, Kuhar M, Brkić Midžić S.* Scenarij stalnog postava Hrvatskog muzeja medicine i farmacije HAZU: radni materijali za internu uporabu. Zagreb: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti; 2018.