

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ana Tomas

Otoskleroza

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Srećka Branice i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Sadržaj

1. SAŽETAK.....	i
2. SUMMARY.....	ii
3. UVOD.....	1
4. PATOFIZIOLOGIJA	2
4.1. Razvoj i remodeliranje labirintne kapsule	2
4.2. Histopatologija otoskleroze.....	3
5. ETIOLOGIJA.....	5
5.1. Genetika otoskleroze	5
5.1.1. Obiteljske analize povezanosti	5
5.1.2. COL1A1 gen.....	6
5.1.3. HLA sustav	7
5.1.4. TGF-β superobitelj	7
5.2. Virus ospica	7
5.3. Autoimunost	8
5.4. Endokrini faktori.....	8
5.5. Natrijev fluorid	9
6. KLINIČKA SLIKA	10
7. DIJAGNOZA	11
7.1. Akumetrija.....	11
7.2. Tonalna audiometrija	12
7.3. Timpanometrija i stapedijalni refleks	13
7.4. Radiološke pretrage	13
8. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	14
9. TERAPIJA.....	15
9.1. Konzervativno liječenje	15

9.2. Kirurško liječenje	16
9.2.1. Povijest kirurgije otoskleroze	16
9.2.2. Indikacije i kontraindikacije za operaciju	17
9.2.3. Kirurška tehnika stapedotomije	17
9.2.4. Usporedba stapedektomije i stapedotomije	19
9.2.5. Laserska ili klasična stapedotomija	20
9.2.6. Proteze kroz povijest i sada	20
9.2.7. Intraoperativne komplikacije	21
9.2.8. Postoperativne komplikacije	22
9.2.9. Uspješnost operacije	22
9.3. Slušna pomagala	23
10. ZAKLJUČAK	24
11. ZAHVALA	25
12. LITERATURA	26
13. ŽIVOTOPIS	31

1. SAŽETAK

Naslov: Otokleroza

Autor: Ana Tomas

Otokleroza je metabolička koštana bolest labirintne kapsule i pločice stremena te je jedan od najčešćih uzroka stečenog gubitaka sluha. Najčešće se javlja među bijelom populacijom s incidencijom od 1%, a žene su pogođene dva puta češće od muškaraca. Smatra se da je otokleroza multifaktorska bolest, uzrokovana genetičkim i okolišnim čimbenicima. Nasljeđuje se autosomno dominantnim načinom s varijabilnom penetracijom. Uloga autoimunosti, virusa, hormona i mnogih drugih faktora u etiopatogenezi bolesti je predmet brojnih istraživanja, ali je točan uzrok otokleroze još uvijek nepoznat.

Vodeći simptom otokleroze je progresivna provodna naglušost, ali se može javiti i šum te jako rijetko vrtoglavica. Bolest se obično prezentira između drugog i petog desetljeća života. Dijagnoza se temelji na anamnezi, kliničkom pregledu i ispitivanju sluha. Audiometrija tipično pokazuje provodnu naglušost sa širim razmakom zračno-koštane krivulje u nižim frekvencijama. Kada postoji fiksacija stremena, odsutan je stapedijski refleks. Konzervativna terapija natrijevim flouridom može samo usporiti napredovanje bolesti pa se preferira kirurška terapija. Kirurške tehnike koje se koriste u terapiji otokleroze su totalna i parcijalna stapedektomija i stapedotomija.

Ključne riječi: otokleroza, provodna naglušost, stapedektomija, stapedotomija

2. SUMMARY

Title: Otosclerosis

Author: Ana Tomas

Otosclerosis is a disease affecting the bony metabolism of the otic capsule and stapes footplate, and is among the most common causes of acquired hearing loss. It occurs most commonly among Caucasians with an incidence of 1%, and women are affected twice as often as men. Otosclerosis is considered a multifactor disease, caused by both genetic and environmental factors. It is inherited in an autosomal dominant pattern with incomplete penetrance. The role of autoimmunity, viruses, hormones and many other factors in the etiopathophysiology of disease has been subject of recent studies, but the exact cause of otosclerosis is unknown.

Progressive conductive hearing loss is the predominant symptom but patients also present with tinnitus and, rarely, dizziness. The clinical presentation usually occurs between the second and fifth decades of life. The diagnosis is based on medical history, clinical features, and hearing tests. The audiometric exam typically shows conductive hearing loss with a wider air-bone gap at lower frequencies. The stapedial reflex is absent when stapedial fixation is present. As medical treatment with sodium fluoride can only slow down the progression of disease, surgical management is preferred. Approaches to surgical management include total stapedectomy, partial stapedectomy, and stapedotomy.

Key words: otosclerosis, conductive hearing loss, stapedectomy, stapedotomy

3. UVOD

Otoskleroza je metabolička koštana bolest labirintne čahure i pločice stremena. Bolest je karakterizirana stvaranjem nove kosti koja uzrokuje fiksaciju stremena te tako sprječava prijenos zvučnih valova prema unutarnjem uhu. Kao rezultat toga nastaje provodna naglušost koja je vodeći simptom otoskleroze. U određenom broju slučajeva naglušost može imati i zamjedbenu komponentu, a samo rijetko se bolest prezentira isključivo zamjedbenom nagluhošću (1).

Izraz otoskleroza potječe iz grčkog jezika i može se prevesti kao „otvrdnuće uha“. Patološki proces koji zahvaća labirintnu kapsulu prvi je opisao Valsalva 1735. godine. Sredinom 19. stoljeća Toynbee i von Trötsch opisuju kliničku prezentaciju bolesti, a Politzer 1893. godine prvi opisuje histološke osobine otoskleroze. Šercer se prvi počinje baviti proučavanjem i kirurškim liječenjem otoskleroze u Hrvatskoj (2,3).

Otoskleroza je jedan od najčešćih uzroka gubitka sluha u odrasloj dobi s incidencijom od 1% u bijele rase. Rijeđe se javlja u Azijata s incidencijom od 0,5%, a jako rijetko ju možemo pronaći u crnoj rasi (2). Guild je, histološkom analizom temporalnih kostiju na obdukciji, otkrio da je prevalencija patološki promjenjenih kostiju od 8,3% značajno veća od prevalencije kliničke prezentacije otoskleroze (4). U novijim radovima je taj postotak manji, pa tako Declau histološki promjenjene kosti nalazi u 3,4% pacijenata na obdukciji (5). Važno je naglasiti da se histološkom otosklerozom smatra pronalazak bolesti na preparatima temporalnih kostiju na obdukciji u pojedinaca koji za života nisu imali simptome bolesti.

Progresivna naglušost, kao glavni simptom otoskleroze, najčešće počinje u kasnim tinejdžerskim i ranim 20-im godinama, ali se može javiti i u 3. i početkom 4. desetljeća života (6). Bolest se dva puta češće javlja u žena i često se očituje ili pogoršava u trudnoći. U 60-80% bolesnika bolest se prezentira obostrano (2).

4. PATOFIZIOLOGIJA

Otoskleroza je lokalizirana koštana displazija u kojoj čvrstu i kompaktnu kost labirintne kapsule zamjenjuje iregularna koštana formacija. Da bi opisali patološke promjene u otosklerozi, prvo je važno naglasiti neke osobitosti u razvoju i remodeliranju kosti labirintne kapsule.

4.1. Razvoj i remodeliranje labirintne kapsule

Koštani labirint se razvija od hondrokranija u procesu enhondralnog okoštavanja. Srednji sloj kosti (enhondralna kost) je s obje strane okružena perihondrijem koji kasnije okoštavanjem prelazi u periostalni i endostalni sloj kosti. Enhondralna kost je građena od funikularne kosti, čiji snopovi ulaze u hrskavičnu osnovu i tvore tzv. globuli ossei. Između koštanih dijelova nalaze se embrionalni ostaci hrskavice, koji su nazvani globuli interossei (3). Smatra se da globuli interossei mogu biti mjesta prvih otosklerotičnih žarišta (7).

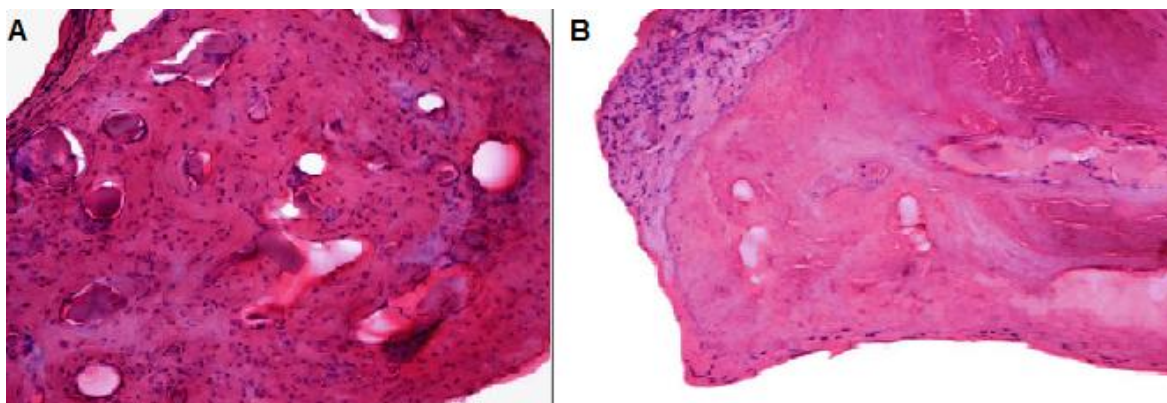
Koštana pregradnja (remodeliranje) je dinamičan proces koji se temelji na ravnoteži između razgradnje postojećeg i izgradnje novog koštanog tkiva. Apsorpcija, odnosno razgradnja kosti posredovana je osteoklastima, multinuklearnim fagocitim stanicama koje luče proteolitičke enzime za razgradnju organskog matriksa i kiseline za otapanje koštanih soli. Osteoblasti su stanice mezenhinskog podrijetla koje su zadužene za izgradnju novog koštanog tkiva. Oni odlažu novosintetizirani kolagenski matriks (osteoid) koji procesom kalcifikacije postaje novo koštano tkivo. Kada se okruže odloženim matriksom, smanjuje im se metabolička aktivnost i diferenciraju se u osteocyte (8).

Resorpcija kosti je regulirana različitim čimbenicima koji djeluju na osteoklastogenezu, aktivaciju i apoptozu osteoklasta. Osteoblasti izlučuju citokine RANK-ligand (RANKL) i osteoprotegerin (OPG) koji reguliraju diferencijaciju preosteoklastičnih stanica u osteoklaste. RANK-ligand vezanjem na RANK receptore na prekursorima osteoklasta potiče diferencijaciju i razgradnju kosti. OPG djeluje kao antagonist RANKL i koči diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta (9).

Remodeliranje kosti ne završava s prestankom rasta, kosti ostaju metabolički aktivne cijeli život pa se smatra da se godišnje pregradi 10% ljudskog kostura. Interesantno je da se koštani labirint pregrađuje znatno oskudnije od ostatka kostura, pa se tako godišnje pregradi samo 0,13% dijela kosti neposredno uz perilimfu (10). Pronađeno je da kohlea izlučuje veće koncentracije osteoprotegerina u perilimfu, pa se smatra da je to razlog smanjene remodelacije koštanog labirinta. U miševa s knockoutom gena za OPG dolazi do pojačane remodelacije kosti, fiksacije stapesa i gubitka sluha (11,12).

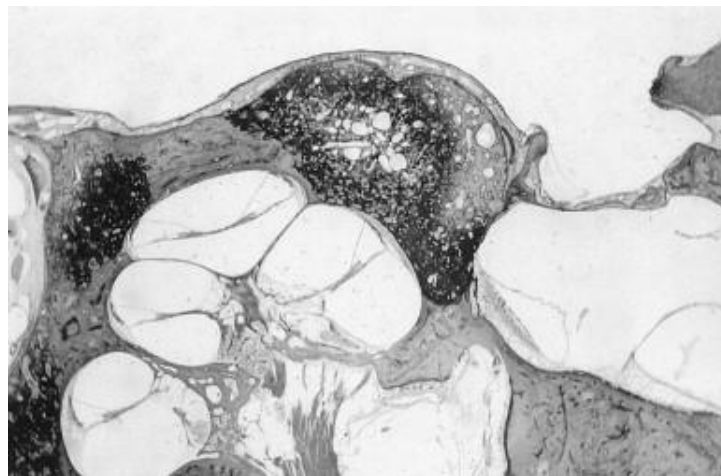
4.2. Histopatologija otoskleroze

Histološki je proces otoskleroze podijeljen u dvije faze: otospongiozu i otosklerožu. Rana, aktivna faza je karakterizirana proširenim perivaskularnim prostorima u kojima se nalaze osteociti, osteoblasti, histiociti i mononukleari. Osteoklasti apsorbiraju kost oko vaskularnih kanala, a osteoblasti je nadomještaju metaplastičnom spongiozom. Nastaje iregularna koštana tvorba, bogata osteocitima, krvnim žilama i vezivnim tkivom. Ako je hiperemija prisutna blizu periosta srednjeg uha, to vidimo kao Schwartzeov znak. Kako se smanjuje količina zrelog kolagena, kost se u proširenim perivaskularnim prostorima hematoksilin-eozinom boji u plavo, što je poznato kao „mantle of Mannase“. Kasna, zrela faza je karakterizirana mineralizacijom i stvaranjem sklerotične, čvrste kosti na mjestu prijašnje resorpcije. Uobičajno je da se na jednom histološkom preparatu mogu pronaći različiti stadiji otoskleroze pa se tako pronalazi mozaik s dva jasno ograničena područja aktivnosti: inaktivno fibrozno područje i aktivno područje bogato osteoklastima, osteoblastima i krvnim žilama(2,3).



Slika 1. Histološki prikaz različitih stadija otoskleroze. A) Aktivna otoskleroza karakterizirana hipercelularnošću i proširenim perivaskularnim prostorima. B) Zrelu otosklerožu karakterizira formiranje čvrste kosti siromašne stanicama. (13)

Klinička slika ovisi o lokalizaciji i proširenosti lezija. Otoklerotična žarišta se najčešće nalaze u fossuli ante fenestram i na pločici stremena (80%), okruglom prozoru (30%), perikohlearnoj regiji (21%) i prednjem dijelu unutrašnjeg zvukovoda (19%) (14). Bolest najčešće počinje u fossuli ante fenestram, širi se preko anularnog ligamenta i zahvaća pločicu stremena. Rijetke, kada bolest zahvaća pužnicu, uzrokuje degeneraciju spiralnog ligamenta i strije vaskularis te se javlja kohlearna otoskleroza (1). Definicija kohlearne otoskleroze klasično podrazumijeva zahvaćanje kohleje sa zamjedbenom nagluhošću bez fiksacije stremena, ali po Schucknechtu uznapredovala otoskleroza koja zahvaća pužnicu, u većini slučajeva fiksira i stremen pa uzrokuje mješovitu nagluhost (15). Iznimno rijetko bolest može dovesti do degeneracije vestibularnog živca pa se tada bolest naziva vestibularna otoskleroza (1). Smatra se da promjene kemijskog sastava perilimfe uslijed otoskleroze, također pridonose nastanku kohlearne i vestibularne otoskleroze (16).



Slika 2. Slika prikazuje tri otosklerotična žarišta koja zahvaćaju pužnicu i fiksiraju ploču stapesa. Bolesnik je imao simptome mješovite nagluhosti. (6)

5. ETIOLOGIJA

Usprkos brojnim studijama, etiologija otoskleroze još nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da je bolest uzrokovana kombinacijom okolišnih i genetskih čimbenika. Šerčer i Krmpotić nastanak bolesti objašnjavaju neadekvatnom adaptacijom na uspravan hod, koja je izazvala promjenu u angulaciji baze lubanje. Prema njima, mehaničke sile koje pri tom nastaju i osteotropni hormoni uzrokuju otosklerotična žarišta (17).

5.1. Genetika otoskleroze

Smatra se da se otoskleroza nasljeđuje autosomno dominantno s varijabilnom penetracijom, te se bolest manifestira u 40% ljudi s mutacijama gena (18). U 40-50% kliničkih slučajeva nije nađena pozitivna obiteljska anamneza, što se objašnjava nastankom novih mutacija ili multifaktorskim nasljeđivanjem. Multifaktorske bolesti su uzrokovane kombinacijom više genetskih i okolišnih čimbenika. Danas se smatra da, kao i u mnogim drugim bolestima, u nastanku otoskleroze sudjeluju i monogenetsko i multifaktorijalno nasljeđivanje (19).

5.1.1. Obiteljske analize povezanosti

Analiza povezanosti (engl. linkage analysis) je metoda genetskog testiranja koja pomaže u pronalasku povezanost bolesti unutar zahvaćenih obitelji s određenim genskim biljezima. Analizira se nekoliko stotina do nekoliko tisuća genetskih markera kako bi se otkrilo u kojoj kromosomskoj regiji je smješten gen odgovoran za nastanak bolesti. Zatim se, daljnjim istraživanjima pokušava otkriti taj gen. Brojna genetska istraživanja, temeljena na obiteljskim analizama povezanosti dovela su do mapiranja 10 OTSC lokusa (OTSC1-10) što je prikazano u tablici 1.

Tablica 1. Prikaz genetskih istraživanja i pozicija OTSC lokusa.

Lokus	Pozicija	Istraživanje
OTSC1	15q25-26	Tomek i sur. (20)
OTSC2	7q34-36	Van Den Bogaert i sur. (21)
OTSC3	6p21.3-22.3	Chen i sur. (22)
OTSC4	16q21-23.2	Brownstein i sur. (23)
OTSC5	3q22-24	Van Den Bogaert i sur. (24)
OTSC6	Nije objavljeno	
OTSC7	6q13-16.1	Thys i sur. (25)
OTSC8	9p13.1-q21.11	Bel Hadj Ali i sur. (26)
OTSC9	Nije objavljeno	
OTSC10	1q41-44	Schrauwen i sur. (27)

Činjenica da je pronađen tako velik broj lokusa, ide u prilog poligenetskom i multifaktorskom nasljeđivanju bolesti. Unatoč brojnim istraživanjima, još nije otkriveno koji točno geni u ovim regijama uzrokuju otoskleroza. (28)

5.1.2. COL1A1 gen

McKenna je 1998. godine pokazao značajnu povezanost između kliničke otoskleroze i COL1A1 gena za kolagen tipa 1. Tako je potvrdio svoju hipotezu da bi neki slučajevi kliničke otoskleroze mogli biti povezani s mutacijama na COL1A1 genu, koje su također pronađene u blažim oblicima osteogeneze imperfecta (29). Iako su u 2 ponovljene studije potvrđeni rezultati McKeenninog istraživanja (30,31), Rodrigez 2004. godine u svom istraživanju ne nalazi povezanost između otoskleroze i COL1A1

gena (32). Da bi se dokazala povezanost, u budućnosti istraživanja treba provesti na većem uzorku populacije.

5.1.3. HLA sustav

Sustav humanog leukocitnog antigena (HLA) je glavni sustav tkivne podudarnosti u ljudi. On kodira molekule stanične površine specijalizirane za predočavanje antigenskih peptida receptorima na T limfocitima. Još nema čvrstih dokaza o povezanosti HLA sustava s otosklerozom. Pronalazak gena koji uzrokuje otosklerozu na lokusu OTSC3 mogao bi dokazati povezanost, jer se dijelovi OTSC3 lokusa i gena sustava tkivne podudarnosti na 6. kromosomu podudaraju. (19)

5.1.4. TGF- β superobitelj

TGF- β superobitelj (TGF- β prema engl. transforming growth factor β) obuhvaća niz proteina koji imaju veliku ulogu u embrionalnom razvoju koštanog labirinta, sintezi ekstracelularnog matriksa, razvoju kostiju i hrskavica te utjecaj na imunološki sustav. Za etiologiju otoskleroze važni su transformirajući čimbenik rasta beta 1, TGF- β 1 i koštani morfogenetski protein, BMP (prema engl. bone morphogenetic protein).

Veliko Thysovo slučaj-kontrola istraživanje, koje se koristilo metodom otkrivanja polimorfizama jedne baze na genu, otkrilo je povezanost između TGF- β 1 i otoskleroze. Pronađena je protektivna varijanta alela I263 koja je bila zastupljenija u kontrola, za razliku od varijante T263 koja je bila zastupljenija u pacijenata. Pokazalo se da protektivna varijanta alela dovodi do veće ekspresije TNF- β 1 gena što inhibira aktivaciju i diferencijaciju osteoklasta pa samim time i otosklerozu (33). Schrauwen je dokazao povezanost otoskleroze s ekspresijom BMP2 i BMP4 (34).

5.2. Virus ospica

Proveden je velik broj istraživanja o ulozi upalnih i zaraznih čimbenika u etiopatogenezi otoskleroze. Dokazana je prisutnost brojnih upalnih čimbenika, kao što su mononukleari, limfociti, protutijela i razni citokini u otosklerotičnim žarištima.

Točno djelovanje tih čimbenika nije dokazano ali se pretpostavlja da imaju ulogu u početku i aktivnoj fazi bolesti, pogotovo u onih pacijenata koji imaju genetsku predispoziciju za bolest. (35,36)

Veliki broj istraživanja u posljednjih 20-ak godina, se bavi ulogom virusa ospica u etiopatogenezi otoskleroze te se smatra da bi kronična infekcija virusom ospica mogla biti jedan od uzroka otoskleroze. McKenna je 1986. godine opisao prisutnost paramiksovirusnih nukleokapsida u otosklerotičnim žarištima (37). Od tada je u brojnim studijama, različitim dijagnostičkim metodama, dokazana prisutnost nukleinske kiseline virusa ospica i povišena koncentracija protutijela u unutrašnjem uhu pacijenata (38–40). Smanjenje incidencije otoskleroze se povezivalo s uvođenjem cijepljenja protiv ospica. S obzirom na to da se otoskleroza javlja u odrasloj dobi, a cijeplivo je uvedeno u 70-im godinama prošlog stoljeća, još nije prošlo dovoljno vremena da se te tvrdnje dokažu (14,41).

Činjenica da u nekim istraživanjima (42,43) nije pronađena prisutnost virusa ospica u oboljelih, govori u prilog tomu da je infekcija virusom ospica važan čimbenik u etiopatogenezi otoskleroze, ali ne i nužna za razvoj bolesti.

5.3. Autoimunost

Povišene koncentracije antitijela na kolagen tipa II su pronađene u serumima oboljelih od otoskleroze, pa se razvila hipoteza da otoskleroza može nastati zbog autoimune reakcije na kolagen tipa II prisutan u prethodno opisanim embrionalnim ostacima hrskavice u koštanom labirintu (44). Još nije potvrđena točna uloga autoimunosti u etiologiji otoskleroze, ali je definitivno dokazano da imunološki faktori u velikoj mjeri utječu na razvoj otoskleroze.

5.4. Endokrini faktori

Zbog velike razlike između prevalencije bolesti kod žena i muškaraca (2:1) i zbog toga što se bolest često javlja tijekom ili nakon trudnoće, istražuje se utjecaj ženskih spolnih hormona i oralne kontracepcije na nastanak otoskleroze. Zna se da estrogen inhibira osteoklastičnu aktivnost i samim time resorpciju kosti. Moguće objašnjenje utjecaja estrogena u otosklerozi su različiti profili estrogenskih receptora izraženi u

otosklerotičnim stanicama pacijentica kojima hormonalne promjene pogoršavaju tijekom bolesti. (14)

5.5. Natrijev fluorid

Epidemiološka istraživanja su pokazala veću incidenciju pojavnosti otoskleroze u područjima gdje je voda siromašna natrijevim fluoridom (NaF) (45). Dokazana je sporija progresija bolesti u pacijenata liječenih natrijevim fluoridom (46). Smatra se da pozitivan učinak NaF na liječenje otoskleroze ima veze s ulogom proteina DTDST (prema engl. diastrophic dysplasia sulfate transporter) u patogenezi otoskleroze. DTDST je uključen u sintezu glikozaminoglikana važnih za regulaciju koštanog remodeliranja. Pronađena je pojačana aktivnost DTDST u otosklerotičnim žarištima te je pokazana povezanost između te pojačane aktivnosti i pojave zamjedbene naglušnosti. Natrijev fluorid inhibira DTDST, pa se smatra da je to način na koji usporava gubitak sluha. (47)

6. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika otoskleroze je u većini slučajeva karakteristična. U kasnim tinejdžerskim ili ranim dvadesetim godinama javlja se provodna naglušost koja se postupno pogoršava. Ponekad se prvi simptomi javljaju tek u 3. ili 4. desetljeću života, a iznimno rijetko u dječjoj dobi. Pacijenti mogu reći da dolazi do poboljšanja sluha u buci, što nazivamo fenomen „paracusis Willisii“. To prividno poboljšanje sluha je karakteristično za provodni gubitak sluha i nastaje zato što u buci svi glasnije govore. Gubitak sluha uz provodnu može imati i zamjedbenu komponentu, a jako rijetko se javlja samo zamjedbeni gubitak sluha. Naglušost je u oko 70% slučajeva obostrana. U slučajevima unilateralnog gubitka sluha, bolesnici će najviše poteškoća imati u bučnim okolinama i s lokaliziranjem smjera iz kojeg zvuk dolazi.(6)

Drugi najvažniji simptom je šum (tinitus) koji se javlja u 40-65% slučajeva (48). Vestibularni simptomi se javljaju rijetko. Kod žena, početak bolesti ili pogoršanje simptoma je često povezano s hormonalnim promjenama pa se prezentira tijekom ili nakon trudnoće.

7. DIJAGNOZA

Dijagnoza se postavlja na osnovi anamneze, kliničkog pregleda, te audioloških testiranja. Kod anamneze se uz tipičnu kliničku sliku često saznaju i podaci o pozitivnoj obiteljskoj anamnezi.

Otoskopskim pregledom se uglavnom nađe normalan vanjski zvukovod i bubnjić.

U određenoga broja bolesnika vidljiv je Schwartzov znak, crvenilo iznad promontorija, koji je rezultat je pojačane vaskularizacije kosti u aktivnoj fazi.

7.1. Akumetrija

Ispitivanjem sluha glazbenim ugađalicama možemo odrediti postoji li oštećenje sluha i koji tip oštećenja nalazimo. Pokusom po Weberu uspoređuje se koštana vodljivost desnog i lijevog uha ispitanika postavljanjem glazbene ugađalice na tjeme. Ako postoji provodna naglušost, bolesnik čuje zujanje u bolesnom uhu ili u slučaju obostrane naglušosti u onom koje je jače zahvaćeno.

Pokusom po Rinneu ispituje se prag zračne i koštane vodljivosti posebno na svakom uhu. Ugađalicu naizmjenično držimo ispred uha ispitanika i na mastoidu. Pokus po Rinneu nam govori o tom postoji li provodna naglušost. Normalno je zračna vodljivost bolja od koštane (Rinne pozitivan), a u slučaju provodnih smetnji zračna vodljivost postaje lošija od koštane (Rinne negativan). Ako je Rinneov pokus, izveden s ugađalicom od 512 Hz, negativan možemo pretpostaviti da ispitanik ima provodni gubitak sluha od barem 15-20 dB. (6)

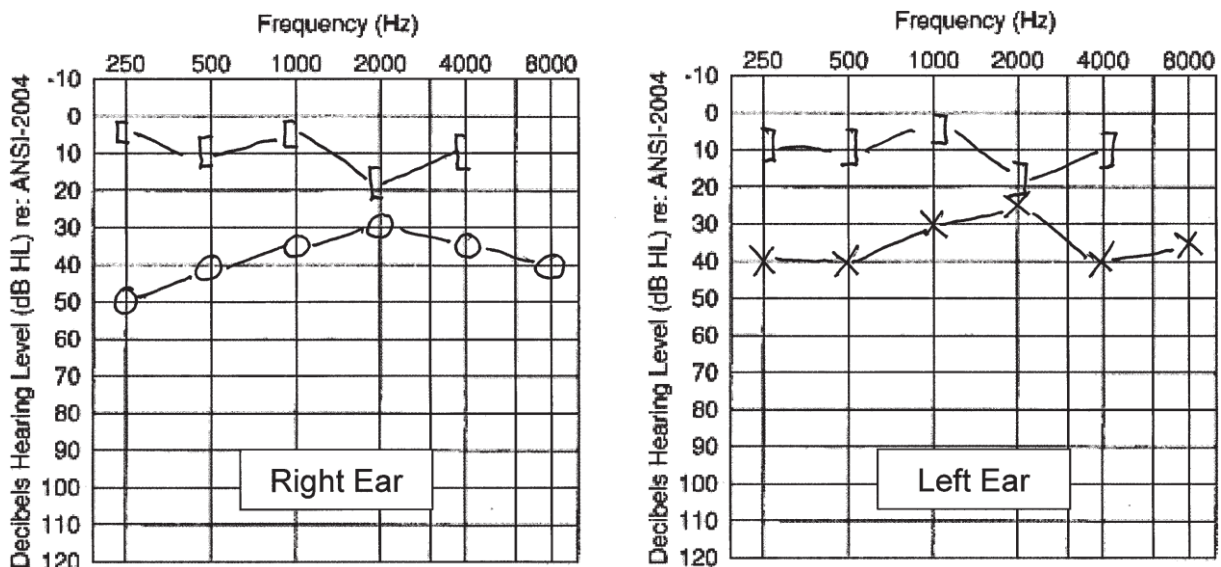
Pokusom po Schwabachu ispituje koštanu vodljivost ispitivača i ispitanika za svako uho posebno. Ugađalice se naizmjenično postavlja na mastoid ispitanika i ispitivača. Ako ispitanik čuje kraće od ispitivača, to je znak zamjedbenog gubitka sluha (Schwabach skraćen). (49)

Zbog toga što se pokusom po Webberu ne može identificirati obostrana naglušost, a pokus po Rinneu ne razlikuje zamjedbenu naglušost od normalnog sluha postavlja se pitanje o korisnosti provođenja tih metoda (50). Tradicionalno se ipak smatra da se kombinacijom akumetrijskih pokusa i njihovim ispravnim tumačenjem može doći do ispravne dijagnoze te da se njima treba potvrditi ili opovrgnuti nalaz audiometrije (51).

7.2. Tonalna audiometrija

Tonskom audiometrijom se ispituje stupanj i vrsta oštećenja sluha. Audiogram, ovisno o stupnju bolesti, pokazuju blagu do umjerenu provodnu naglušost, s razmakom zračno-koštane krivulje više izraženim u nižim frekvencijama, to jest uzlaznom krivuljom provodne naglušosti (2).

Često se na audiogramu primjećuje i Cahartov zubac, zamjedbena naglušost na frekvenciji od 2000 Hz. To je zapravo artefakt koji nestaje nakon operacije. Cahartov zubac se može naći u audiogramu i kod drugih bolesti koje zahvaćaju srednje uho kao što su kronična upala srednjeg uha i malformacije koščica srednjeg uha. Zbog toga pronalazak Cahartovog zubca ne treba smatrati sigurnom potvrdom dijagnoze otoskleroze (52).



Slika 3. Audiogram prikazuje obostranu zamjedbenu naglušost s Cahartovim zubcem (53)

Tonalnom audiometrijom se prati progresija bolesti. U slučaju uznapredovale otoskleroze može biti prisutna i zamjedbena naglušost koja se prvo javlja u višim frekvencijama (54).

7.3. Timpanometrija i stapedijalni refleksi

Timpanometrijom se mjeri otpor srednjeg uha zvučnoj energiji. Obično je nalaz timpanometrije kod otoskleroze uredan (A) ili stisnut (As) što znači da je lanac slušnih košćica nepomičan (1).

Stapedijalni refleksi su kontrakcija m. stapediusa na zvukove ili šumove jačih intenziteta, čime se štiti unutarnje uho. U početku bolesti se može pronaći abnormalni difazični refleksi, a s napredovanjem fiksacije stremena, refleksi su odsutni. Kako se bolest pogoršava, ne može se izazvati ni refleksi na kontralateralnoj strani (6).

7.4. Radiološke pretrage

CT visoke rezolucije (HRCT) i MR nisu se pokazali pretjerano korisni u kliničkoj praksi dijagnosticiranja otoskleroze. CT-om visoke rezolucije se mogu, s visokom specifičnošću i osjetljivošću, prikazati otosklerotične lezije. Zbog toga što se kliničkim pregledom i testovima sluha može jednostavnije i jeftinije dijagnosticirati otoskleroza, ne preporuča se korištenje CT u rutinskoj dijagnostici otoskleroze. On može biti koristan kod kompliciranih pacijenata za koje se sumnja da imaju dodatne abnormalnosti te kod specifičnog preoperativnog planiranja. (2,55)

8. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

U diferencijalnoj dijagnozi otoskleroze moramo razmišljati i o ostalim bolestima koje dovode do provodnog gubitka sluha. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze kongenitalne anomalije, adhezivni procesi kao posljedice kronične upale, timpanoskleroza, prekid niza slušnih košćica, fiksacija košćica druge etiologije, osteogenesis imperfecta, Pagetova bolest, von Recklinghausenova bolest i druge.

Pravu dijagnozu nekih bolesti koje uzrokuju oštećenja sluha nije lako otkriti pa se ponekad tek intraoperativnim nalazom potvrdi ili isključi postojanje otoskleroze. Ipak se u većini slučajeva opširnijom anamnezom i pravilnim kliničkim pregledom može ispravno postaviti dijagnoza. (1,49)

9. TERAPIJA

9.1. Konzervativno liječenje

Medikamentozno liječenje otoskleroze je za sad primarno usmjereno na sazrijevanje zahvaćene kosti iz aktivne u zrele otosklerotičnu fazu i smanjivanje osteoklastične aktivnosti. Shambaugh i Scott su još 1964. godine uveli natrijev flourid u terapiju otoskleroze (56), a Bretlau je u dvostruko slijepoj studiji dokazao značajno pogoršanje gubitka sluha u pacijenata koji su uzimali placebo nasuprot onih koji su uzimali NaF u dozi od 40mg kroz 2 godine (46). Učinkovitost terapije natrijevim flouridom je bolja kod pacijenata sa zamjedbenim gubitkom sluha te kod onih kod kojih se bolest nalazi u aktivnoj fazi (57). Jedan od glavnih nedostataka terapije natrijevim flouridom je velika doza od 40-60 mg/dan koja je potrebna da bi lijek djelovao. Neke od nuspojava mogu biti mučnine, povraćanje, artralgijske i artritisi, a u dugotrajnijem korištenju i zatajenje bubrega, jetre i srca. Trenutno ne postoji jedinstveno mišljenje o efektivnosti terapije flouridima te koliko dugo bi je trebalo provoditi (13,58).

Bisfosfonati su drugi lijek koji se koristi u terapiji otoskleroze. Oni ubrzavaju apoptozu osteoklasta te tako smanjuju koštanu resorpciju. Stutzmann je istraživao učinke primjene bisfosfonata na aktivnu otosklerozu povezanu s Pagetovom bolešću te je dokazao usporavanje progresije bolesti (59). U nekim istraživanjima (60,61) je dokazana terapijska učinkovitost bisfosfonata, pogotovo u pacijenata koji ne podnose terapiju natrijevim flouridom, ali velike randomizirane studije koje bi to dokazale još nisu provedene. Opetovana primjena bisfosfonata se povezuje s osteonekrozom čeljusti, pogoršanjem funkcije bubrega i karcinomom jednjaka, ali te su pojave rijetkost. Također, u jako malo broja pacijenata koji su liječeni bisfosfonatima zbog osteoporoze i otoskleroze su zabilježeni i iznenadno nastali zamjedbeni gubitak sluha i perzistentni tinitus.

Zbog upalnih faktora koji sudjeluju u aktivnoj fazi bolesti i koštane remodelacije, smatra se da bi u budućnosti važnu ulogu u liječenju mogli imati antiosteoporotični i protuupalni lijekovi pa se istražuje djelovanje kortikosteroida, nesteroidnih antiupalnih lijekova, vitamina D i A i biološke terapije na tijek bolesti (13).

9.2. Kirurško liječenje

Cilj operacije je ponovno uspostavljanje prijenosnog mehanizam za provođenje zvučnih valova iz srednjeg u unutrašnje uho. Za sada je kirurška terapija najbolji izbor u liječenju otoskleroze.

9.2.1. Povijest kirurgije otoskleroze

Tehnike kirurškog liječenja otoskleroze su se mijenjale kroz povijest. Prvi poznati kirurški postupak u liječenju otoskleroze opisao je Kessel 1877. godine. On je koristio tehniku mobilizacije stremena koju je nakon njega detaljno opisao i Miot 1890. godine. Valja istaknuti da se Miot već tada zalagao za sterilizaciju instrumenata i operacijskog polja. Novu tehniku fenestracije lateralnog polukružnog kanala prvi opisuje Jenkins 1913., a usavršava ju Lempert 1938. godine. U Hrvatskoj je prvu fenestraciju izveo Šercer 1936. godine, a poslije je Femenić novim tehnikama pridonio poboljšanju operacije.

Pod utjecajem Rosena, 1952. godine opet se vraća tehnika mobilizacije stremena koja je tehnički bila lakše izvediva od fenestracije. U Hrvatskoj su je prvi izveli Femenić i Krajina 1956. godine. Nakon prvotnih uspješnih rezultata, primjećena je skoro ponovna fikasacija stremena s pojavom naglušosti.

John Shea 1956. godine prvi izvodi operaciju stapedektomije prema opisima autora iz pionirskog doba kirurgije otoskleroze. U prvoj operaciji stapedektomije Shea, nakon pristupa srednjem uhu, odstranjuje pločicu stremena, ovalni prozor prekriva venom te ugrađuje teflonsku protezu između nakovnja i venom prekrivenog ovalnog prozora. (2,3)

Iz ove osnovne operacije kroz godine se razvio niz varijacija prema različitom opsegu odstranjivanja stremena, vrsti materijala kojom se zatvara ovalni prozor te vrsti proteza, ali su temeljni principi operacije ostali isti. Početkom 60-ih godina Plester predlaže tehniku parcijalne stapedektomije, u kojoj se odstranjuje stražnja trećina pločice stremena. A nakon njega Shea, Marquet i Martin predlažu očuvanje pločice stremena i stvaranje malog otvora na njoj, pa se tako u praksu uvodi stapedotomija. (62)

9.2.2. Indikacije i kontraindikacije za operaciju

Indikacije za operaciju se postavljaju kliničkim i audiometrijskim pregledom. Pacijent je kandidat za operaciju ako ima provodni gubitak sluha od barem 20dB koji je potvrđen akumetrijskim testovima. Kod obostrane bolesti prvo se operira uho sa slabijim sluhom, a u slučaju pozitivnog ishoda nakon nekoliko mjeseci se može operirati drugo uho. Kod bolesnika s uznapredovalom otosklerozom s izraženom zamjedbenom komponentom, operacija može biti korisna za auditivnu rehabilitaciju slušnim pomagalicama.

Kontraindikacije uključuju loše opće stanje bolesnika, prisutnost upale gornjih dišnih putova i/ili uha, perforaciju bubnjića i Menierovu bolest koja se prezentira vrtoglavicom, fluktuacijom sluha i tinitusom. (63,64)

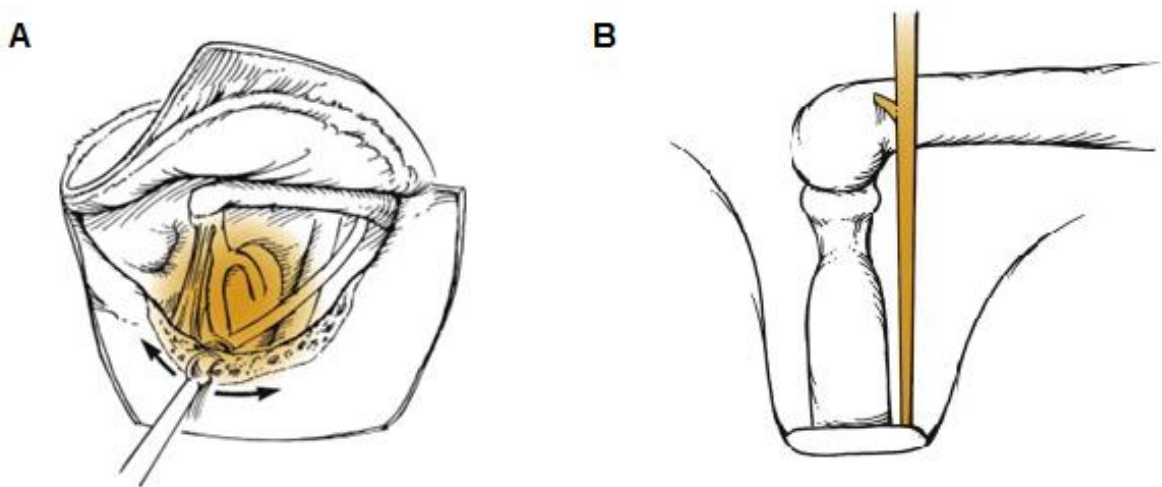
Prethodno se savjetovalo da se pacijenti koji su izloženi čestim i brzim promjenama tlaka, kao što su piloti i ronoci, ne izlažu operaciji, ali po novim istraživanjima je zaključeno da, zbog primjene novih tehnologija u kirurgiji, u slučaju uspješne operacije bez pojave postoperativnih komplikacija oni mogu nastaviti obavljanje svog posla. (64)

9.2.3. Kirurška tehnika stapedotomije

Početni dio operacije je isti neovisno o tomu hoće li se izvoditi stapedotomija ili stapedektomija. U ovom poglavlju će biti opisana kirurška tehnika stapedotomije, a kasnije osnovne razlike između stapedotomije i stapedektomije te varijacije u kirurškim tehnikama.

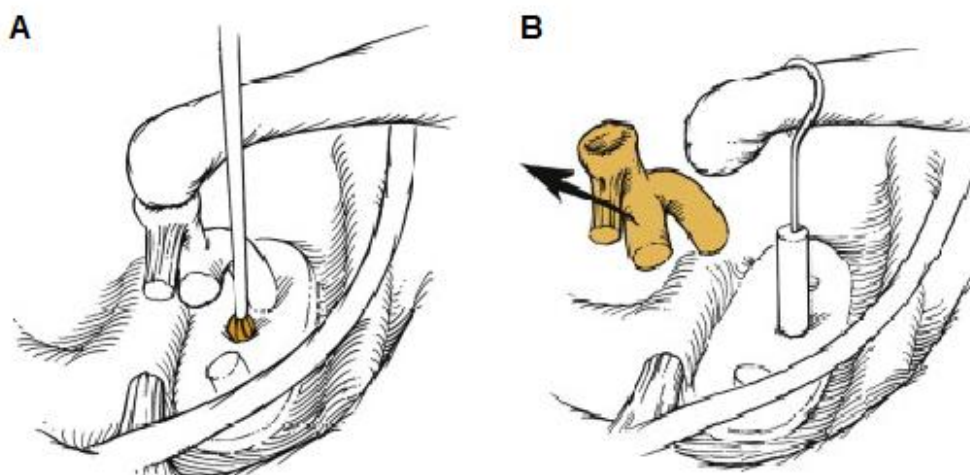
Operacija se izvodi u lokalnoj ili općoj anesteziji. Jedna od prednosti lokalne anestezije nad općom je, uz manji trošak i rizik od komplikacija, i to što pacijent može obavijestiti kirurga ako dođe do vrtoglavice tokom operacije (6). Zbog napretka anestezije, mnogi operateri sada preferiraju operaciju u općoj anesteziji. Kod opće anestezije nije poželjna uporaba mišićnih relaksatora u kombinaciji s anestetima zbog njihovog djelovanja na n. facialis, a preporuča se primjena antiemetika (2).

Operacija se može početi endauralnim ili transmeatalnim pristupom. Zatim se preparira timpanomeatalni režanj koji se prebacuje naprijed preko bubnjića te se odljušti korda timpani koja se potisne prema čekiću. Da bi se bolje prikazao inkudostapedijalni zglob, kohlejom ili bušilicom sa finim nastavkom se ukloni dio stražnjeg gornjeg koštanog zvukovoda. Nakon što su prikazani processus pyramidalis i tetiva m. stapediusa, dugi krak incusa te dio kanala n. facialis može se nastaviti s operacijom. Fiksacija stremena se provjerava gledajući u pločicu stremena dok se palpira čekić. Mjeri se udaljenost između pločice stremena i inkusa kako bi se odredilo koju veličinu proteze treba postaviti. (6,63)



**Slika 4. A) Brušenje dijela stražnjeg gornjeg koštanog zvukovoda zbog bolje vizualizacije.
B) Mjerenje udaljenosti između nakovnja i pločice stremena (6)**

Stražnji krak stremena se prereže laserom ili škarama ili izbrusi bušilicom da bi se osigurao bolji pristup pločici stremena. Ovisno o izboru i iskustvu kirurga, pomoću male bušilice ili lasera se na pločici stremena radi otvor (fenestra) u koju se postavlja proteza. Veličina fenestre je obično između 0,6-0,8 mm. Zatim se postavlja proteza između dugog kraka nakovnja i fenestre. Posebno se pazi na pravilnu fiksaciju proteze za inkus. Nakon toga se dezartikulira inkudostapedijalni zglob i presječe tetiva m. stapediusa. Zatim se presječe i ukloni suprastruktura stapesa. Dio kirurga ima drugačiji pristup te prvo ukloni suprastrukturu stapesa, a zatim napravi otvor na pločici stremena i postavlja protezu. (6,65)



Slika 5. A) Fenestracija pločice stremena bušilicom. B) Postavljanje piston proteze i uklanjanje suprastrukture stremena. (6)

Dodatak svježje krvi pomaže u fiksciji proteze na pločici stapesa i smanjuje rizik od nastanka perilymfatičke fistule. Pozitivan refleks fenestre rotunde potvrđuje ponovno uspostavljanje prijenosnog mehanizma zvučnih valova. Timpanomeatalni režanj se vraća na svoje mjesto, a zvukovod se tamponira antibiotskom gazom. (65)

Postoperativno se pacijenta može otpustiti doma već nakon nekoliko sati, te se savjetuje mirovanje i lagana aktivnost u idućim danima. Na kontrolu se naručuje tjedan dana nakon operacije, a kontrolne audiometrijske testove 4-6 tjedana iza (2).

9.2.4. Usporedba stapedektomije i stapedotomije

Kao što je već opisano, kroz zadnjih 60 godina dolazi do velikih inovacija i promjena u kirurškoj terapiji otoskleroze. Tehnikom stapedektomije se uklanja cijela pločica ili stražnja polovica pločice stremena. Fenestra se zatim zatvara transplantatom vene ili perihondrija, na koji se postavlja proteza koja se učvrsti za dugi krak nakovnja.

U zadnjim desetljećima prednost se daje pošteđnijem zahvatu stapedotomiji, da bi se zaštitilo unutarnje uho. Pronađena je manja incidencija postoperativnog zamjedbenog gubitka sluha u pacijenata koji su bili podvrgnuti stapedotomiji. Zabilježeno je bolje poboljšanje sluha pri većim frekvencijama kod stapedotomije, te pri nižim frekvencijama kod stapedektomije (66,67). House sa suradnicima,

dugoročnim praćenjem pacijenata nije pronašao statistički značajnu razliku u rezultatima audiometrijskih postoperativnih testova ni broja komplikacija u pacijenata koji su bili podvrgnuti stapedotomiji ili stapedektomiji (68).

9.2.5. Laserska ili klasična stapedotomija

Uz bušilice, za stvaranje fenestre na pločici stremena uvedena je uporaba argon i CO₂ lasera. Jedna od prednosti lasera je manja manipulacija na ploči i suprastrukturi stapesa i manja mogućnost ozljede stapedijalne ploče. Nedostaci su dulje vrijeme operacije i troškovi. Iako mnogi smatraju da uz lasersku tehniku ide manje komplikacije nego uz klasičnu stapedotomiju, za sad nije pronađena statistički značajna razlika u postotku komplikacija između te dvije tehnike. Smatra se da je opravdano korištenje obje tehnike. (6,66)

9.2.6. Proteze kroz povijest i sada

Kroz povijest operacije otoskleroze su se upotrebljavale različite proteze kojima se fenestra povezivala s inkusom. Nakon prve teflonske proteze koju je koristio Shea, 1960. godine Schuknecht uvodi žičanu protezu koja na jednom kraju ima kukicu koja se prebaci preko dugog kraka inkusa, a na drugom vezivno ili masno tkivo koje se stavlja u fenestru. Portmann 1957. godine predlaže sačuvanje suprastrukture stapesa te upotrebljavanje krura stapesa u rekonstrukciji funkcije slušnih košćica. Tu tehniku je koristio i Padovan. Prednost tehnike je u tomu što se ne upotrebljava strani materijal. (63)

Nakon razvoja stapedotomije počinje proizvodnja piston proteza. Prva piston proteza, koju je koristio Shea bila je u potpunosti napravljena od teflona. Nakon toga se proizvode piston proteze od različitih metala, teflona te kombinacije teflona i različitih metala. U početku je promjer proteza iznosio 0,6-0,8 mm ali poslije 1970. godine se prave proteze manjeg promjera od 0,3-0,4 mm. Među operaterima posebno je bila popularna Fischova proteza promjera 0,4 mm izrađena od kombinacije platine i teflona. Prve proteze su operateri izrađivali tokom operacije za svakoga pacijenta posebno, ali su ih zamjenile tvornički izrađene proteze zbog jednostavnosti i osiguranja iste razine kvalitete za sve.

U posljednje vrijeme se posebna pažnja pridodaje načinu fiksacije proteze za dugi krak nakovnja. Ako ta veza nije optimalna, može doći do lezije nakovnja s postepenim opuštanjem proteze što vodi do ponovne pojave provodne naglušnosti i revizijske operacije. Zbog toga su u posljednje vrijeme u praksu uvedeni novi tipovi piston proteza od titanija. Jedna od njih je Wengenova „clip“ proteza od titanija i zlata koja koristi efekt pamćenja oblika (engl. shape memory effect) titanija kako bi se bolje fiksirala za nakovanj. Druga proteza, izrađena od legure titanija i nikala (Nitinol) ima svojstva pamćenja oblika i superelastičnost, te se pod utjecajem topline ili slabe mehaničke sile jednostavno fiksira na dugi krak nakovnja. (69,70)

9.2.7. Intraoperativne komplikacije

Neke od intraoperativnih komplikacija su krvarenje, perforacija bubnjića, ozljeda facijalisa, plutajuća pločicu stremena, dislokacija nakovnja, perilimfatični gusher i vrtoglavica. Krvarenje se može zaustaviti kompresijom ili elektrokoagulacijom. Perforacija bubnjića se obično dogodi kod podizanja timpanomeatalnog režnja te se ovisno o veličini perforacije može učiniti timpanoplastika ili se perforacija zatvoriti komadićem gelfoama. Kod dislokacija inkusa se može pokušati reponirati inkus u anatomsko sjedište ili postaviti maleus-stapesna proteza. Ozljeda facijalisa može nastati zbog kirurške traume kod visećeg položaja facijalisa.

Prilikom operacije se može dogoditi da se pločica stapesa potisne u vestibulum. Plutajuća pločica stapesa se može pokušati oprezno izvaditi ili se laserom fenestrira otvor za protezu. Treba se paziti da instrumenti ili pločica ne odu dublje u vestibulum te uzrokuju zamjedbenu naglušnost. Intraoperativna vrtoglavica najčešće nastaje zbog predugačke proteze ili aspiracije perilimfe.

Jako rijetka komplikacija je perilimfatični gusher, to jest cerebrospinalna likvoreja koja se javlja s incidencijom od 0,03%. Većinom je povezana s kongenitalnom fiksacijom stapesa u pedijatrijskih pacijenata, pa se kod djece s kongenitalnom provodnom ili mješanom nagluhošću savjetuje napraviti preoperativni CT da se isključi deformacija unutarnjeg uha. Točan razlog likvoreje nije poznat. Pretpostavlja se da se javlja zbog anomalije akvedukta kohleje ili unutrašnjeg zvukovoda. Obično se u tim slučajevima ovalni prozor zatvori vezivnim tkivom te se nastavi operacija, a pacijentu savjetuje mirovanje u polusjedećem položaju idućih 4-5 dana. (1,6,63)

9.2.8. Postoperativne komplikacije

Komplikacije koje se mogu javiti poslije operacije su gluhoća, vrtoglavica, tinitus, zamjedbena naglušost, upala srednjeg uha, poremećaj okusa, pareza facijalisa i perilimfatična fistula. Zamjedbena naglušost je rijetka (<1% slučajeva) ali i teška komplikacija. Točan uzrok pojave naglušosti nije poznat. Neki od mogućih uzroka su infekcija unutrašnjeg uha, stvaranje granuloma te Menierova bolest.

Može doći i do ponovne pojave provodne naglušosti zbog dislokacije proteze ili nekroze dugog kraka inkusa. Postoperativna blaga vrtoglavica je česta i javlja se u 1 od 20 pacijenata te se brzo povlači. Ako vrtoglavica traje duže od 3 dana, uzrok je vjerojatno predugačka proteza. Nakon operacije pacijenti većinom javljaju poboljšanje ili povlačenje tinitusa, a samo rijetko se može javiti iznova.

Zbog resekcije korde timpani može doći do poremećaja okusa koji se javlja u 9% pacijenata. Većinom se nakon 3-4 mjeseca vrati normalan osjet okusa. Poslije operacije se može javiti i pareza facijalisa zbog kirurške ozlijede, djelovanja lokalnog anestetika ili edema živca. U većini slučajeva pareza je prolazna i dobro reagira na terapiju kortikosteroidima. Perilimfatička fistula se nakon uvođenja stapedotomije rijetko viđa, a karakterizirana je mješanom nagluhošću i vrtoglavicom. (1,6,63)

9.2.9. Uspješnost operacije

Operativno liječenje otoskleroze je za sada najbolji terapijski izbor. Po nekim statistikama 90% pacijenata podvrgnutih operaciji javlja značajno poboljšanje sluha, kod 8% njih nema značajnijih promjena, a njih 2% se žali na daljnje pogoršanje sluha (65). Vincent, kao i Shea, bilježe da u 95% pacijenata postoperativno razlika između zračne i koštane vodljivosti na audiogramu smanjila na 10 dB i manje (71,72). Revizijska operacija je manje uspješna pa se ta razlika smanji na 10 dB kod 63% pacijenata, a na 20 dB kod 75% pacijenata (73).

9.3. Slušna pomagala

Slušna pomagala su indicirana kada postoje kontraindikacije za operaciju ili pacijent ne pristaje na operativni zahvat. U slučajevima uznapredovale otoskleroze, pacijentu će u nekim slučajevima nakon uspješne operacije biti potreban i slušni aparat (6).

10. ZAKLJUČAK

Otoskleroza je jedan od najčešćih uzroka gubitka sluha. Tipični progresivni gubitak sluha nastaje zbog fiksacije pločice stremena. Ponekad je otosklerozom zahvaćeno i unutarnje uho, pa se javlja i komponenta zamjedbene naglušosti. Točni etiopatogenetski mehanizmi nastanka bolesti još nisu poznati, a njihovo otkrivanje će zasigurno pridonijeti terapiji otoskleroze. Najbolji terapijski izbor za sada je kirurška terapija tehnikama stapedektomije i stapedotomije.

11. ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru, prof.dr.sc. Srećku Branici na pomoći i vodstvu tijekom pisanja ovoga diplomskog rada.

Posebno hvala mojim roditeljima, braći, sestri i prijateljima na pruženoj podršci, pomoći i ljubavi tijekom cjelokupnog studiranja.

12. LITERATURA

1. Branica S. Otoskleroza. U: Katić V., Prgomet D. i sur, ur. Otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata. Zagreb: Naklada Ljevak; 2009. Str. 72-74.
2. Jenkins H, Abbassi O. Otosclerosis. U: Snow JB, Ballenger JJ. Ballenger's otorhinolaryngology: Head and neck surgery. 16. izd. Hamilton, Ontario: B.C. Decker; 2002. Str. 317-323.
3. Krajina Z. Otorinolaringologija i cervikofacijalna kirurgija: Knj. 2: Otologija; Laringologija; Gornji digestivni putovi. Zagreb: Školska knjiga; 1986.
4. Guild SR: Histologic otosclerosis Ann Otol Rhinol Laryngol 1944;53:246–267.
5. Declau F, Van Spaendonck M, Timmermans JP, Michaels L, Liang J, Qiu JP, i sur. Prevalence of histologic otosclerosis: An unbiased temporal bone study in caucasians. Adv Otorhinolaryngol. 2007;65:6–16.
6. House JW, Cunningham CD. Otosclerosis. U: Cumming CW i sur. Cummings otolaryngology: Head and neck surgery. 4. izdanje. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. Str. 3562-3573.
7. Karosi T, Sziklai I. Etiopathogenesis of otosclerosis. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2010;267(9):1337–49.
8. Hall JE, Guyton AC. Medicinska fiziologija-udžbenik. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
9. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. Arthritis Res Ther. 2007;9(1):1.
10. Frisch T, Overgaard S, Sørensen MS, Bretlau P. Estimation of volume referent bone turnover in the otic capsule after sequential point labeling. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2000;109(1):33–9.
11. Zehnder AF. Osteoprotegerin in the inner ear may inhibit bone remodeling in the otic capsule. Laryngoscope. 2005; 115:172–177.
12. Zehnder AF. Osteoprotegerin knockout mice demonstrate abnormal remodeling of the otic capsule and progressive hearing loss. Laryngoscope. 2006; 116:201–206.
13. Liktor B, Szekanecz Z, Batta TJ, Sziklai I, Karosi T. Perspectives of pharmacological treatment in otosclerosis. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2013;270(3):793–804.
14. Rudic M, Keogh I, Wagner R, Wilkinson E, Kiros N, Ferrary E, i sur. The pathophysiology of otosclerosis: Review of current research. Hear Res. 2015;330:51-6.
15. Schuknecht HF, Kirchner JC. Cochlear otosclerosis: fact or fantasy. Laryngoscope.

- 1974;84:766–782.
16. Cureoglu S, Baylan MY, Paparella MM. Cochlear Otosclerosis. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2010;18(5):357-362.
 17. Šercer A, Krmpotić J. Rezultati naših istraživanja na području evolucije čovječke baze lubanje. Rad Med Fak Zagreb 1960;3:215-222.
 18. Morrison AW. Genetic factors in otosclerosis. Ann R Coll Surg Engl. 1967;41(2):202–37.
 19. Thys M, Camp G Van. Genetics of Otosclerosis. Otol Neurotol. 2009;30(8):1021–32.
 20. Tomek MS, Brown MR, Mani SR, Ramesh A, Srisailapathy CR, Coucke P, i sur. Localization of a gene for otosclerosis to chromosome 15q25-q26. Hum Mol Genet. 1998;7:285-290.
 21. Van Den Bogaert K, Govaerts PJ, Schatteman I, Brown MR, Caethoven G, Offeciers FE, i sur. A second gene for otosclerosis, OTSC2, maps to chromosome 7q34-36. Am J Hum Genet. 2001;68:495-500.
 22. Chen W, Campbell CA, Green GE, Van Den Bogaert K, Komodikis C, Manolidis LS, i sur. Linkage of otosclerosis to a third locus (OTSC3) on human chromosome 6p21.3-22-3. J Med Genet. 2002;39:473-477.
 23. Brownstein Z, Goldfarb A, Levi H, Frydman M, Avraham KB. Chromosomal mapping and phenotypic characterization of hereditary otosclerosis linked to the OTSC4 locus. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132:416-424.
 24. Van Den Bogaert K, De Leenheer EM, Chen W, Lee Y, Nürnberg P, Pennings RJ, i sur. A fifth locus for otosclerosis, OTSC5, maps to chromosome 3q22-24. J Med Genet. 2004;41:450–453.
 25. Thys M, Van Den Bogaert K, Iliadou V, Vanderstraeten K, Dieltjens N, Schrauwen I, i sur. A seventh locus for otosclerosis, OTSC7, maps to chromosome 6q13-16.1. Eur J Hum Genet 2007;15:362–368.
 26. Bel Hadj Ali I, Thys M, Beltaief N, Schrauwen I, Hilgert N, Vanderstraeten K, i sur. A new locus for otosclerosis, OTSC8, maps to the pericentromeric region of chromosome 9. Hum Genet. 2008;123:267–272.
 27. Schrauwen I, Weegerink N, Fransen E, Claes C, Pennings R, Cremers C, i sur. A new locus for otosclerosis, OTSC10, maps to chromosome 1q41–44. Clinical Genetics. 2011;79:495–497.
 28. Schrauwen I, Van Camp G. The etiology of otosclerosis: A combination of genes and environment. Laryngoscope. 2009;120(6):1195–202.
 29. McKenna MJ, Kristiansen AG, Bartley ML, Rogus JJ, Haines JL. Association of COL1A1 and otosclerosis: evidence for a shared genetic etiology with mild osteogenesis imperfecta. Am J Otol. 1998;19:604–610.

30. Chen W, Meyer NC, McKenna MJ, Pfister M, McBride DJ Jr, Fukushima K, i sur. Singlenucleotide polymorphisms in the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis. *Clin Genet.* 2007;71:406–414.
31. McKenna MJ, Nguyen-Huynh AT, Kristiansen AG. Association of otosclerosis with Sp1 binding site polymorphism in COL1A1 gene: evidence for a shared genetic etiology with osteoporosis. *Otol Neurotol* 2004;25:447–450.
32. Rodriguez L, Rodriguez S, Hermida J, Frade C, Sande E, Visedo G, i sur. Proposed association between the COL1A1 and COL1A2 genes and otosclerosis is not supported by a case–control study in Spain. *Am J Med Genet A.* 2004;128A:19–22.
33. Thys M, Schrauwen I, Vanderstraeten K, Janssens K, Dieltjens N, Van Den Bogaert K, i sur. The coding polymorphism T263I in TGF-B1 is associated with otosclerosis in two independent populations. *Hum Mol Genet.* 2007;16:2021–2030.
34. Schrauwen I, Thys M, Vanderstraeten K, Fransen E, Dieltjens N, Huyghe JR, i sur. Association of bone morphogenetic proteins with otosclerosis. *J Bone Miner Res.* 2008;23:507–516.
35. Arnold W, Friedmann I. Immunohistochemistry of otosclerosis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1990;470:124–128.
36. Karosi T, Kónya J, Szabó LZ, Pytel J, Jóri J, Szalmás A, i sur. Detection of osteoprotegerin and TNF-alpha mRNA in ankylotic stapes footplates in connection with measles virus positivity. *Laryngoscope.* 2006;116:1427–1433.
37. McKenna MJ, Mills BG, Galey FR, Linthicum FH. Filamentous structures morphologically similar to viral nucleocapsids in otosclerotic lesions in two patients. *Am J Otol.* 1986;7:25–28.
38. Karosi T, Kónya J, Szabó LZ, Sziklai I. Measles virus prevalence in otosclerotic stapes footplate samples. *Otol Neurotol.* 2004;24:451–456.
39. Arnold W, Niedermeyer HP, Lehn N, Neubert W, Hofler H. Measles virus in otosclerosis and the specific immune response of the inner ear. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1996;116:705-709.
40. Arnold W, Friedmann I. Detection of measles and rubella-specific antigens in the endochondral ossification zone in otosclerosis. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1987;66:167–171.
41. Arnold W, Busch R, Arnold A, Ritscher B, Neiss A, Niedermeyer HP. The influence of measles vaccination on the incidence of otosclerosis in Germany. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:741–748.
42. Grayeli AB, Palmer P, Tran Ba Huy P. No evidence of measles virus in stapes samples from patients with otosclerosis. *J Clin Microbiol* 2000;38:2655–2660.
43. Komune N, Ohashi M, Matsumoto N, Kimitsuki T, Komune S, Yanagi Y. No evidence

- for an association between persistent measles virus infection and otosclerosis among patients with otosclerosis in Japan. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50:626-32.
44. Yoo TJ. Etiopathogenesis of otosclerosis: a hypothesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93:28–33.
 45. Daniel HJ III. Stapedial otosclerosis and fluorine in the drinking water. *Arch Otolaryngol* 1969;90:585–589.
 46. Bretlau P, Salomon G, Johnsen NJ. Otospongiosis and sodium fluoride. A clinical double-blind, placebo controlled study on sodium fluoride treatment in otospongiosis. *Am J Otol* 1989;10:20–22.
 47. Grayeli AB, Escoubet B, Bichara M. Increased activity of the diastrophic dysplasia sulfate transporter in otosclerosis and its inhibition by sodium fluoride. *Otol Neurotol* 2003;24:854–862.
 48. American Hearing Research Foundation [Internet]. Otosclerosis. [pristupljeno 13.05.2017.]. Dostupno na: <http://american-hearing.org/disorders/otosclerosis/>.
 49. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M, Pegan B, Petrić V, Šprem N. *Otorinolaringologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004.
 50. Bagai A, Thavendiranathan P, Detsky AS. Does This Patient Have Hearing Impairment?. *JAMA*. 2006;295(4):416-428.
 51. Sheehy JL, Gardner Jr. G, Hambley WM. Tuning fork tests in modern otology. *Arch Otolaryngol*. 1971;94(2):132–8.
 52. Wegner I, Bittermann AJ, Hentschel MA. Pure-tone audiometry in otosclerosis: insufficient evidence for the diagnostic value of the Carhart notch. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(4):528-532.
 53. Hearing Disorders and Audiogram Interpretation. [pristupljeno 15.05.2017.]. Dostupno na: http://www.audiologist.org/_resources/documents/diabetes/Hearing%20Disorders%20and%20Audiogram%20Interpretation.pdf.
 54. Batson L, Rizzolo D. Otosclerosis. *J Am Acad Physician Assist*. 2017;1.
 55. Wegner I, Van Waes AMA, Bittermann AJ, Buitinck SH, Dekker CF, Kurk SA, i sur. A systematic review of the diagnostic value of CT imaging in diagnosing otosclerosis. *Otol Neurotol*. 2016;37(1):9–15.
 56. Shambaugh GE Jr, Scott A. Sodium fluoride for arrest of otosclerosis. *Arch Otolaryngol*. 1964;80:263–70.
 57. Forquer BD, Linthicum FH, Bennett C. Sodium fluoride: effectiveness of treatment for cochlear otosclerosis. *Am J Otol*. 1986;7:121-125.
 58. Cruise A, Singh A, Quiney R. Sodium fluoride in otosclerosis treatment: Review. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2010;124(6):583-586.

59. Stutzmann JJ, Petrovic AG. Diphosphonates for otospongiosis. *Am J Otol.* 1985;6(1):89–95.
60. Brookler K. Medical treatment of otosclerosis: rationale for use of bisphosphonates. *Int Tinnitus J.* 2008;14(2):92–96.
61. Kennedy DW, Hoffer ME, Holliday M. The effects of etidronate disodium on progressive hearing loss from otosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;109:461–467.
62. Häusler R. General History of Stapedectomy Early Attempts at the Surgical Treatment of Stapes Ankylosis. *Adv Otorhinolaryngol.* 2007;65:1–5.
63. Padovan I. Stapedektomija. U: Padovan I i sur. *Otorinolarinologija 1: Kirurgija uha.* Zagreb: Školska knjiga; 1987. Str. 229-252.
64. Lippy WH, Berenholz LP. Pearls on otosclerosis and stapedectomy. *Ear Nose Throat J.* 2008;326-328.
65. Medscape [Internet]. Otosclerosis [pristupljeno 19.05.2017.]. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/859760-treatment#d12>.
66. Sedwick JD, Loudon CL, Shelton C. Stapedectomy vs Stapedotomy Do You Really Need a Laser?. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(2):177-180.
67. Persson P, Harder H, Magnuson B. Hearing results in otosclerosis surgery after partial stapedectomy, total stapedectomy and stapedotomy. *Acta Otolaryngol.* 1997; 117: 94-99.
68. House HP, Hansen MR, Al Dakhail AA, House JW. Stapedectomy versus stapedotomy: comparison of results with long-term follow-up. *Laryngoscope* 2002;112:2046-50.
69. Gjurić M, Rukavina L. Evolution of stapedectomy prostheses over time. *Adv Otorhinolaryngol.* 2007;65:174–8.
70. Bast F, Weikert S, Schrom T. Treatment of Otosclerosis with a Superelastic Nitinol Piston: First Results. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2011;63(2):126-131.
71. Shea JJ. Forty years of stapes surgery. *Am J Otol.* 1998;19:52–5.
72. Vincent R, Sperling NM, Oates J, Jindal M. Surgical findings and long-term hearing results in 3,050 stapedotomies for primary otosclerosis: A prospective study with the otology-neurotology database. *Otol Neurotol.* 2006;27:25–47.
73. Vincent R, Rovers M, Zingade N, Oates J, Sperling N, Devèze A, i sur. Revision stapedotomy: operative findings and hearing results. A prospective study of 652 cases from the Otology-Neurotology Database. *Otol Neurotol.* 2010;31(6):875–882.

13. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ana Tomas

Datum i mjesto rođenja: 15.10.1991., Mostar

OBRAZOVANJE

2010. – 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2006. – 2010. Gimnazija dr. Mate Ujevića, opća gimnazija, Imotski

1998. –2006. Osnovna škola Antuna Branka i Stanislava Šimića, Drinovci, BiH

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom u govoru i pismu

Rad na računalu: MS Office, Internet

DODATNE INFORMACIJE

2017. Edukacija i certifikat „Intermediate life support (ILS)“

2016. Edukacija i certifikat „Basic life support (BLS)“