

# Utjecaj stapedotomije na tinitus u bolesnika s otosklerozom

---

**Kraljević, Ante**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:590777>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-27**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ante Kraljević**

**Utjecaj stapedotomije na tinitus u bolesnika s  
otosklerozom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, na Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Krste Dawidowskog, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS KRATICA

**BAHA** - slušni aparat usidren u kost (eng. *bone anchored hearing aid*)

**BIS** - Bolnički informacijski sustav

**BMP** - koštani morfogenijski proteini (eng. *bone morphogenic protein*)

**BPPV** - benigni paroksizmalni pozicijski vertigo

**COL1A1** - kolagen tip 1a2

**COL1A2** - kolagen tip 1a2

**CO2** - ugljikov dioksid

**DACS** - direktna akustička kohlearna stimulacija (eng. *direct acoustic Cochlear stimulation*)

**ER-EAG** - Erbijum itrij aluminij garnet

**HLA** - sustav humanog leukocitnog antigena (eng. *human leukocyte antigen*)

**HRCT** - Visokorezolutna kompjuterizirana tomografija (eng. *high resolution computed tomography*)

**MHC** - glavni histokompatibilni kompleks (eng. *major histocompatibility complex*)

**NaF** - natrijev fluorid

**NRS** - Numerička skala (eng. *numerical rating scale*)

**OI** - Osteogenesis imperfecta

**OPG** - osteoprotegrin

**PEDF** - pigmentni faktor deriviran iz epitela (eng. *pigment epithelium-derived factor*)

**RANK** - receptor aktivatora nuklearnog faktora kapa b

**RANKL** - ligand receptora aktivatora nuklearnog faktora kapa b

**SERPINF1** - serpinski peptidni inhibitor 1, klada 6

**SŽS** - središnji živčani sustav (eng. *central nervous system CNS*)

**TGF-β** - transformirajući faktor rasta-β

**TGF-β1** - transformirajući faktor rasta-β1

**TNF- $\alpha$**  - čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ )

**VAS** - vizualno analogna skala (eng. *visual analogue scale*)

|  |    |
|--|----|
| 1. SAŽETAK.....  | 1  |
| 2. SUMMARY .....   | 1  |
| 3. UVOD .....  | 1  |
| 3.1. OTOSKLEROZA .....   | 1  |
| 3.1.1. Epidemiologija .....  | 2  |
| 3.1.2. Histopatologija i patogeneza .....  | 2  |
| 3.1.3. Etiologija .....  | 4  |
| 3.1.4. Klinička slika.....   | 9  |
| 3.1.5. Dijagnostika .....  | 10 |
| 3.1.6. Liječenje.....  | 13 |
| 3.2. NUMERIČKA SKALA (eng. <i>numerical rating scale</i> - NRS) .....                                  | 26 |
| 4. HIPOTEZA.....   | 27 |
| 5. CILJEVI RADA.....   | 27 |
| 6. ISPITANICI I METODE.....  | 27 |
| 7. REZULTATI.....  | 31 |
| 7.1. REZULTATI PROMJENE TINITUSA NAKON STAPEDOTOMIJE U 45 OPERIRANIH ISPITANIKA.....                   | 31 |
| 7.2. REZULTATI PO FREKVENCIJAMA PRIJEOPERACIJSKOG TINITUSA (< 1 kHz, OD 1 kHz DO 4 kHz, > 4 kHz) ..... | 34 |
| 7.2.1. Ishodi u skupini s frekvencijom tinitusa do 1 kHz .....   | 34 |
| 7.2.2. Ishodi u skupini s frekvencijom tinitusa od 1 kHz do 4 kHz .....                                | 35 |
| 7.2.3. Ishodi u skupini s frekvencijom tinitusa iznad 4 kHz.....                                       | 35 |
| 7.2.4. Usporedba ishoda tinitusa između skupina.....   | 37 |
| 8. RASPRAVA .....  | 39 |
| 9. ZAKLJUČAK .....   | 42 |
| 10. ZAHVALE .....  | 43 |
| 11. LITERATURA .....   | 44 |
| 12. ŽIVOTOPIS .....  | 53 |

## 1. SAŽETAK

NASLOV RADA: Utjecaj stapedotomije na tinitus u bolesnika s otosklerozom

AUTOR: Ante Kraljević

Otoskleroza je poremećaj u koštanom metabolizmu koji je ograničen na otičku kapsulu i bazu stapesa. Proces resorpcije i deponiranja koštane mase rezultira fiksacijom slušnih košćica te provodbenim gubitkom sluha. Otoskleroza se pojavljuje u svim dobnim grupama, ali tipična klinička prezentacija bolesti nastupa od 2. do 5. desetljeća života. Tinitus se definira kao prisutnost svjesnog osjeta zvuka u odsutnosti vanjskog zvučnog podražaja te je obično jedan od prvih simptoma otoskleroze, nadalje 65 % bolesnika s otosklerozom pate od klinički značajnog, kroničnog tinitusa prije operacije stapesa. Cilj ovog rada je istražiti utjecaj stapedotomije na tinitus u bolesnika s otosklerozom. Četrdeset i pet bolesnika s otosklerozom od kojih 35 s prijeoperacijskim tinitusom su uključeni u ovo istraživanje. Svim ispitanicima je učinjena tonalna audiometrija par mjeseci prije i poslije stapedotomije. Također, bolesnicima su postavljena pitanja iz specifičnog upitnika s numeričkom (NRS) skalom za intenzitet tinitusa koji je prilagođen bolesnicima s otosklerozom. Rezultati istraživanja pokazuju da je u 42,85 % bolesnika koji su bili uključeni u istraživanje došlo do potpunog nestanka tinitusa, 25,71 % bolesnika je iskusilo djelomičnu redukciju tinitusa, a 31,43 % bolesnika nije iskusilo nikakvu redukciju tinitusa. Ova studija je pokazala da se stapedotomija može raditi u svrhu djelomičnog ili potpunog rješenja tinitusa u većine bolesnika s otosklerozom.

Ključne riječi: otoskleroza, stapedotomija, tinitus, numerička skala

## 2. SUMMARY

TITLE: The effect of stapedotomy on tinnitus in patient with otosclerosis

AUTHOR: Ante Kraljević

Otosclerosis is alteration in bony metabolism that is exclusive to the otic capsule and stapes footplate. The process of resorption and redeposition of bone result in fixation of the ossicular chain and conductive hearing loss. Otosclerosis occurs in all age groups, but the usual clinical presentation varies from second to fifth decade of life. Tinnitus is defined as a conscious awareness of a sound in the absence of an external auditory stimulus and is usually one of the earliest symptoms of otosclerosis; moreover 65 % of all patients with otosclerosis experienced clinically significant, chronic tinnitus before stapes surgery. The objective of this study was to find the effect of stapedotomy on tinnitus for otosclerosis patient. Forty five otosclerosis patient whom thirty five with preoperative tinnitus were enrolled to the study. Pure tone average Air-Bone Gap values was measured few months before and few months after stapedotomy. Also, the patient was asked questions from the specific question mark with numerical scale (NRS) for intensity of tinnitus adapted to otosclerosis patient. The results of this study showed that 42.85 % of the patient that enrolled in study experienced complete tinnitus reduction, 25.71 % of the patient experienced sever tinnitus reduction and 31.43 % of the patient was not experienced any tinnitus reduction. In conclusion, this study shows that stapedotomy can be used to achieve full or partial resolution of tinnitus in majority of patients with otosclerosis.

Key words: otosclerosis, stapedotomy, tinnitus, numerical scale



### 3. UVOD

#### 3.1. OTOSKLEROZA

Otoskleroza ili otospongioza je poremećaj koštane pregradnje ograničen na koštani labirint u kojem baza stapesa (eng. *footplate*) koja prianja uz ovalni prozorčić koštanog labirinta, biva zamijenjena abnormalnim koštanim tkivom što rezultira fiksacijom stapesa i ometanjem normalne transmisije zvučnih valova od bubnjića do unutarnjeg uha (1, 2, 3, 4, 5, 6). U rjeđim slučajevima procesom poremećene koštane pregradnje je zahvaćeno područje oko scale medije što može dovesti do sensorineuralnog gubitka sluha (4). Skeletne kosti se remodeliraju sa stupnjem od oko 10 % godišnje, dok se kosti koje okružuju perilimfatički prostor remodeliraju mnogo nižim stupnjem od oko 0,13 % godišnje (7). Gubitak sluha uzrokovan fiksacijom stapesa prvi je opisao Valsalva 1735. godine (8), a 1841. godine Toynbee zaključuje da je koštana ankiloza stapesa za ovalni prozorčić najčešći uzrok gubitka sluha (9). Izraz otoskleroza prvi put definira Troeltsch 1881. godine, ali njegova teorija o fiksacije stapesa kao posljedice skleroze mukoze membrane tympani nije točna, međutim naziv otoskleroza je ostao do dana današnjeg (10). Godine 1893. Politzer otkriva pravi razlog fiksacije stapesa koji leži u promjenama u koštanom labirintu (11). Siebenmann otkriva proučavajući histopatologiju otosklerotskog procesa da on počinje spongioznim promjenama na zahvaćenom koštanom labirintu (12).

### 3.1.1. Epidemiologija

Prevalencija klinički dokazane otoskleroze u pripadnika bijele rase varira u rasponu od 0,04 % do 1 % (13). Prevalencija histološki dokazane otoskleroze u bijelaca iznosi 10 % (14), u pripadnika žute rase duplo je niža te iznosi 5 % (13) dok je u pripadnika crne najniža i iznosi 1 % (15). Incidencija otoskleroze duplo je viša u pripadnica ženskog spola (13). Otoskleroza tipično počinje u drugom ili trećem desetljeću života (16), nešto rjeđe u četvrtom i petom desetljeću života, a u 80 % slučajeva zahvaćena su oba uha (3).

### 3.1.2. Histopatologija i patogeneza

Koštani labirint se pregrađuje drugačije od ostalih skeletnih kostiju ljudskog tijela. Skeletne kosti odraslog čovjeka pregrađuju se sa stopom od 3 % za kortikalni dio kosti, 25 % za trabekularni dio kosti te 10 % na razini cijele kosti (7, 17). Za razliku od toga kosti unutarnjeg uha pregrađuju se sa silaznom centrifugalnom gradijentnom stopom koja na periferiji koštanog labirinta iznosi 10 % te opada prema unutrašnjosti koštanog labirinta dosežući stopu koštane pregradnje od 0,1 % u području koje je smješteno uz membranozni labirint (18). Smatra se da koštanu pregradnju koštanog labirinta kontroliraju 2 citokina: osteoprotegerin (OPG) i ligand receptora aktivatora nuklearnog faktora kappa b (RANKL). OPG se natječe s RANKL za receptore aktivatora nuklearnog faktora kappa b (RANK) i svojim vezanjem inhibira aktivnost i sazrijevanje osteoklasta za razliku od RANKL koji svojim vezanjem čini suprotno (19). Snažna aktivnost OPG-a je zabilježena u području perilimfe i spiralnog ligamenta pužnice te poremećaj u njegovom signalnom putu

dovodi po poremećaja koštane pregradnje što je temelj nastanka otoskleroze (5). U miša s nokautiranim (eng. *knockout*) genom za OPG je zabilježena povišena pregradnja koštanog labirinta te žarišta intenzivne koštane pregradnje koja histološki podsjećaju na otosklerotična žarišta koštanog labirinta s intenzivnom koštanom pregradnjom u bolesnika s otosklerozom (19).

Histološki gledano proces remodeliranja kosti u otosklerozi se može podijeliti u dvije faze koje nisu striktno vremenski odvojene te se mogu simultano odvijati na istoj kosti, ali na različitim žarištima. U prvoj, aktivnoj, spongioznoj fazi dolazi do povećane vaskularnosti kosti te nakupljanja osteoblasta, osteoklasta i mononukleara u proširenim perivaskularnim koštanim prostorima zahvaćene kosti. Osteoklasična aktivnost resorpcije kosti je u spongioznoj fazi izraženija od osteoblastične aktivnosti izgradnje kosti što rezultira resorpcijom lamelarne kosti, formiranjem nepravilnih koštanih tvorbi sa smanjenom količinom zrelog kolagena, proširenjem perivaskularnih prostora i nastankom pseudovaskularnih prostora. Kost zahvaćena opisanim procesom poprima spongiozan izgled. U drugoj, sklerotičnoj fazi, povećava se aktivnost osteoblasta te se kost spongioznog izgleda zamjenjuje gusto skleroziranom kosti (3, 20). Stapes je zahvaćen u 80 % slučajeva otoskleroze te otoskleroza stapesa najčešće počinje na fossuli ante fenestrum (3, 21). Ostala česta žarišta otoskleroze uključuju okrugli prozorčić u 30 % slučajeva otoskleroze, perikohlearnu regiju u 21 % slučajeva te područje prednjeg unutrašnjeg zvukovoda u 19 % slučajeva (21). Zahvaćanje kohleje otosklerozom može rezultirati sensorineuralnim gubitkom sluha (3).

### 3.1.3. Etiologija

Dosadašnja istraživanja nisu u potpunosti odgonetnula cjelokupnu etiologiju i razvoj otoskleroze, međutim mnoštvo dokaza upućuje na veliku važnost genskih, okolišnih, autoimunih i hormonalnih faktora te virusnih infekcija.

#### 3.1.3.1. Genski faktori

Otoskleroza je autosomno dominantna bolest s penetrantnošću od 25 % do 60 % te oko 60 % bolesnika s otosklerozom ima člana uže obitelji također oboljelog od otoskleroze (4). Genetski faktori koji doprinose razvoju otoskleroze dosad nisu dovoljno istraženi, literatura o genima koji pogoduju nastanku otoskleroze nije zadovoljavajuća, međutim, sve je više istraživanja o genima koji pogoduje nastanku otoskleroze. Gene koji dovode do nastanka otoskleroze možemo podijeliti po metodama po kojima su pronađeni i dovedeni u vezu s induciranjem otoskleroze (22).

##### 3.1.3.1.1. Geni pronađeni analizom povezanosti

Metodom analize povezanosti (eng. *linkage analyses*) dosad je otkriveno i mapirano 8 genskih lokusa koji se dovode u vezu s otosklerozom. OTSC1 lokus mapiran je na kromosomu 15Q25-q26 i sadrži 33 gena, a otkriven je proučavanjem obitelji Indijaca i Tunižana (23, 24). OTSC2 lokus mapiran na kromosomu 7 Q34-36 sadrži 152 gena, a otkriven je proučavajući Britanske i Belgijske obitelji (25). OTSC3

genski lokus sadrži 488 gena i lokus glavnog histokompatibilnog kompleksa (eng. *major histocompatibility complex-MHC*) odnosno ljudskog leukocitnog antigena (HLA eng. *the human leukocyte antigen*) lokaliziran je na kromosomu 6p21.3-22.3, a pronađen je proučavanjem obitelji s Cipra i Tunisa (26, 27). OTSC4 lokus sadrži 74 gena i nalazi se na kromosomu 16q21-23.2, a pronađen je u Izraelskoj obitelji (28). OTSC5 lokus sadrži 59 gena i nalazi se na kromosomu 3q22-24 te je pronađen u Nizozemskoj obitelji (29). OTSC7 lokus sadrži 66 gena i nalazi se na kromosomu 6q13-16.1, a pronađen je u Grčkoj obitelji (30). OTSC8 lokus sadrži 145 gena i lokaliziran je na kromosomu 9p13.1-9q21.11, a pronađen je u obitelji s Tunisa (31). I posljednji lokus OTSC10 lokaliziran je na kromosomu 1q41-44, sadrži 306 gena, a izoliran je u Nizozemskoj obitelji (32).

#### 3.1.3.1.2. Geni pronađeni metodom gena kandidata (eng. *Candidate Gene Approach*)

##### 3.1.3.1.2.1 TGF- $\beta$ superobitelj gena

Članovi TGF- $\beta$  superobitelji geni TGF- $\beta$ 1 i koštani morfogeni proteini (eng. *Bone morphogenic protein - BMP*) imaju ulogu specifičnih faktora rasta u kontroli koštanog metabolizma, a poremećaj koštanog metabolizma je temeljni proces nastanka otoskleroze. Uz to, TGF- $\beta$ 1 i BMP sudjeluju u upalnom procesu kao citokinski glasnici, a geni BMP 2, 4, 5 i 7 imaju glavnu ulogu u embrionalnom procesu enhondralnog okoštavanja. U kasnijoj dobi imaju ulogu i u kontroli koštanog metabolizma gdje BMP geni potiču pregradnju kostiju (22, 33). U Britanskoj i

Mađarskoj populaciji dokazana je veza između varijabilnosti TGF- $\beta$ 1 gena i klinički potvrđene otoskleroze (34, 35).

#### 3.1.3.1.2.2. Geni COL1A1 i COL1A2

Američka, Njemačka, Egipatska, Turska i Tuniska studija uspjele su dokazati vezu između mutacije COL1A1 gena koji kodira protein kolagen tip 1 i razvoja otoskleroze (36, 37, 38). Uz to postoje naznake da mutacije u genu COL1A2 neizravno djeluju na neke varijante gena COL1A1 te tako također pospješuje nastanak otoskleroze (39).

#### 3.1.3.1.2.3. Geni sustava renin – angiotenzin - aldosteron

Postoje naznake da hormon angiotenzin 2 ima utjecaj na koštanu pregradnju u otosklerozi. U in-vitro uvjetima angiotenzin 2 povišuje sekreciju interleukina-6 te suprimira lučenje alkalne fosfataze u stanicama zahvaćenim otosklerozom (40).

#### 3.1.3.1.3. Geni pronađeni korištenjem visoko protočne metode (eng. *High-throughput metode*)

##### 3.1.3.1.3.1. RELN gen

RELN gen kodira protein izvanstaničnog matriksa koji ima važnu ulogu u razvoju mozga, sinaptičkoj plastičnosti te patogenezi same otoskleroze . Također,

široko-genska analiza objavljena 2009. godine navodi povezanost između lokusa 7q22.1 koji se nalazi unutar RELN gena i pojave otoskleroze (41).

#### 3.1.3.1.3.2. SERPINF1

Istraživanje 4 obitelji s nasljednom otosklerozom koristeći metodu cijelo-egzonskog sekvencioniranja je pronašlo 6 heterozigotnih varijanti gena SERPINF1 (serpinski peptidni inhibitor 1, klada 6) koji kodiraju multifunkcionalni protein PEDF (pigmentni faktor deriviran iz epitela) inhibitor angiogeneze i regulator koštane gustoće (42).

#### 3.1.3.2. Virus ospica

Mnoge studije su pronašle komponente virusa ospica u stapesima bolesnika s otosklerozom te povišene titrove IgG protutijela na antigene virusa ospica u perilimfatičkoj tekućini u bolesnika s otosklerozom, čak i nakon potpunog izlječenja od samog virusa ospica (43, 44). Postoji mogućnost da infekcija ljudskog organizma ospicama inducira patološki proces koji uz genetske i autoimune faktore naklonjene nastanku otoskleroze dovodi do nastanka otoskleroze (45). Studija slučaja i kontrola (eng. *case-control studies*) objavljena 2008. godine je pronašla izoforme CD46 nastale alternativnim izrezivanjem (eng. *alternative splicing*) koje sadrže smanjenu ili potpuno odsutnu transmembransku domenu ili sadrže rijetke forme unutarstanične komponente. Takve izoforme CD46 uzrokuju netipični prijenos signala što u konačnici olakšava replikaciju virusa ospica u stanicama te doprinosi virusnom

induciranju otoskleroze (46). Srećom, sve šira uporaba cjepiva protiv virusa ospica, pogotovo nakon 70-ih godina 20. stoljeća, dovela je neizravnim putem do smanjenja incidencije otoskleroze (45).

#### 3.1.3.3. Trudnoća

Oko 66 % bolesnika s otosklerozom su žene koje u većini slučajeva obolijevaju od otoskleroze za vrijeme fertile dobi. Kohortna studija s britanskom populacijom je dovela u vezu pojavu otoskleroze i trudnoću (47). Međutim, američka studija slučajeva i kontrola iz 2020. godine nije utvrdila vezu između razvoja otoskleroze i stanja s povišenom produkcijom endogenog estrogena poput trudnoće (48).

#### 3.1.3.4. Osteogenesis imperfecta

Osteogenesis imperfecta (OI) je heterogena nasljedna bolest uzrokovana poremećenom sintezom kolagena tip 1 karakterizirana simptomima poput povećane koštane lomljivosti, gubitka sluha i plavih sklera. Gubitak sluha nastupa u 26 do 60 % bolesnika s OI te može biti provodbeni, mješoviti i sensorineuralni (49, 50). Studija s prikazom više slučajeva odraslih bolesnika oboljelih od OI tip 1 je pronašla u njihovim koštanim labirintima lezije koje su gotovo identične otosklerotskim lezijama u bolesnika s otosklerozom (49).



#### 3.1.4. Klinička slika

Simptomi otoskleroze se najčešće počinju pojavljivati u ranim 30-im godinama u obliku kroničnog progresivnog gubitka sluha tipično prvo na jednom uhu pa kasnije na oba uha. U inicijalnoj fazi bolesti bolesnici imaju problem pri slušanju zvukova niske frekvencije, pogotovo u tihom okruženju te također navode da bolje čuju u bučnom okruženju što se naziva Willisova parakuza (eng. *Paracusis Willisii*) (2). Opisani simptomi karakteristični su za Bezold - Siebenmannov tip otoskleroze uzrokovan fiksacijom stapesa za ovalni prozorčić (51). Uz progresivni gubitak sluha, bolesnici s ovim tipom otoskleroze u oko 70 % slučajeva pate od tinitusa koji se također progresivno pogoršava, a u nešto rjeđim slučajevima mogu se pojaviti i simptomi vrtoglavice. Kako je pacijentima narušena konduktivna slušna provodljivost, a koštana zvučna provodljivost im je uredna, pacijenti svoj glas percipiraju mnogo glasnijim nego što on to jest stoga pričaju tiho (52). U Manassovom tipu otoskleroze dolazi do širenja otosklerotskog procesa u područje ovalnog prozorčića i prodora proteolitičkih enzima tijekom spongiozne faze otosklerotskog pregrađivanja kosti u strukture unutrašnjeg uha te konduktivni gubitak sluha uzrokovan otosklerozom može prijeći u miješani (konduktivni i senzorni). U Lermoyezovu tipu otoskleroze stapes nije fiksiran, otosklerotskim procesom je zahvaćen koštani labirint, što rezultira sensorineuralnim gubitkom sluha. U najgoroj varijanti otoskleroze otosklerotskim procesom je zahvaćeno cijelo područje koštanog labirinta što dovodi do potpunog gubitka sluha (51).

### 3.1.5. Dijagnostika

#### 3.1.5.1. Otokopija i Schwartzzeov znak

Otoskopski nalaz u bolesnika s otosklerozom je u pravilu uredan, međutim, u 10 % bolesnika se javlja crveno obojenje promontorija uzrokovano povećanom prokrvljenosti. To upućuje na kohlearni oblik otoskleroze sa sensorineuralnim gubitkom sluha i neučinkovitošću stapedotomije u liječenju takve vrste gubitka sluha (52, 53).

#### 3.1.5.2. Akumetrija

Progresijom konduktivnog gubitka sluha test po Rinneu postaje negativan odnosno pokazuje bolju koštanu provodljivost od zračne, što je obrnuto od normalnog. U početnom stadiju bolesti, dok bolest nije bilateralno jednako izražena, Weberov test može biti izraženiji na više pogođenom uhu (2, 52).

#### 3.1.5.3. Tonalna audiometrija

Tonalna audiometrija je metoda testiranja sluha kojom se može ispitati mogućnost razumijevanja govora (centralna integracija), neuralne slušne provodljivosti (kohlearna funkcija) i mehanički prinos zvuka (funkciju unutarnjeg uha). Kako je otoskleroza poremećaj koji uglavnom dovodi do smanjenja zračne slušne

provodljivosti u odnosu na koštanu provodljivost, za njenu dijagnozu i praćenje koristi se metoda tonske audiometrije (eng. *pure tone audiometry*). Ispitivanje sluha metodom tonske audiometrije podrazumijeva reprodukciju čistih tonova u rasponu frekvencija od 250 Hz do 8000 Hz na slušalice ispitaniku te određivanje minimalnog potrebnog intenziteta, tj. praga 50 %-tne čujnosti za svaki ton zadane frekvencije. U drugoj fazi mjeri se koštana provodljivost te se umjesto slušalice koristi koštani oscilator, a ostatak postupka je isti kao u prethodnoj fazi. Nakon toga se izradi audiogram na kojem se vidi pri svakoj frekvenciji minimalni potrebni intenzitet na kojem ispitanik čuje u 50 % slučajeva ton koji je provođen slušnom ili koštanom provodljivosti (54). Tipični audiogram u bolesnika s otosklerozom sadrži abnormalne razlike pragova koštane i zvučne provodljivosti (veće od 25 dB) pri nižim frekvencijama. Nadalje, sadrži i Carhartov zubac odnosno manje zamjetnu razliku intenziteta u iznosu od 10 do 20 dB između pragova koštane i zvučne provodljivosti pri frekvenciji od 2000 Hz (55). Ipak neke studije dovode u pitanje ispravnost dijagnosticiranja otoskleroze isključivo koristeći Carhartov zubac (56). Tonalnom audiometrijom može se mjeriti i sama progresija otosklerozom uzrokovanog gubitka sluha jer pogoršanje audiograma dobro korelira s pogoršanjem bolesti (55). Nalaz uznapredovale otoskleroze podrazumijeva prag koštane vodljivosti veći od 55 dB te prag zračne provodljivosti veći od 95 dB (51).

#### 3.1.5.4. Timpanometrija i akustični refleks

Timpanometrija je pretraga koja mjeri otpor srednjeg uha te daje informacije o postojanju tekućine u srednjem uhu, mobilnosti struktura srednjeg uha i volumenu

slušnog kanala. Postoje 3 moguća nalaza timpanometrije uredan (A), stisnut (As), B (ravan) i C (prisutan negativan tlak u srednjem uhu). Za otoskleroza su karakteristični nalazi A i As (57, 58). Timpanometrija može biti korisna za eliminaciju dijagnoze otitisa media s izljevom u procesu kliničkog dijagnosticiranja otoskleroze (5).

Stapedijalni refleks je kontrakcija m. stapediusa, najmanjeg mišića u ljudskom tijelu uzrokovana zvukovima visokog intenziteta u svrhu zaštite uha. Kako otoskleroza uzrokuje fiksaciju stapesa, timpanometar ne registrira stapedijalni refleks iako je on i dalje prisutan. Progresijom bolesti i zahvaćanjem drugog uha otosklerozom, timpanometar ne registrira refleks ni na toj strani (3, 4).

#### 3.1.5.5. Visokorezolutna kompjuterizirana tomografija (eng. *High resolution computed tomography* - HRCT) temporalne kosti i magnetska rezonanca (MR)

Visokorezolutna kompjuterizirana tomografija (HRCT) temporalne kosti je slikovna metoda dijagnoze otoskleroze s osjetljivošću i specifičnošću od preko 90 % (59). Međutim, mana joj je visoka cijena s obzirom na to da postoji mogućnost postavljanja dijagnoze otoskleroze drugim, jeftinijim pretragama. Randomizirani klinički pokus iz 2019. godine pokazao je da MR snimke otosklerotskih žarišta prije i poslije terapije natrijevim fluoridom ili alendronatom pokazuju veću senzitivnost hvatanja promjena stanja same otosklerotske bolesti zbog primjene terapije od kliničkih i audiometrijskih pretraga (60).

### 3.1.5.6. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza otoskleroze uključuje stanja koja također dovode do provodnog gubitka sluha poput težeg oblika upale srednjeg uha, upale srednjeg uha s priraslicama, kongenitalne fiksacije stapesa, Ménièreove bolesti, timpanoskleroze, diskonekcije slušnih kostiju poput incusno - stapesne diskonekcije, malleusne fiksacije te bolesti kostiju poput osteogenesis imperfecta i Pagetove bolesti (2, 4, 61).

### 3.1.6. Liječenje

Dva osnovna tipa liječenja otoskleroze su operacijsko i neoperacijsko liječenje.

#### 3.1.6.1. Operacijsko liječenje

##### 3.1.6.1.1. Povijest

Prvi zabilježeni pokušaj operacijskog liječenja otoskleroze ekstrakcijom stapesa datira iz 1877. godine kad je to pokušao napraviti Kessel (62). Jenkins 1913. godine izvodi operacijsko liječenje otoskleroze otvaranjem perilifmatičkog prostora fenestracijom lateralnog polukružnog kanalića (63). John Shea izveo je 1956. godine operaciju koja je uključivala ekstrakciju stapesa i postavljanje proteze od teflona (politetrafluoretilena). Suvremene operacije stapesa koriste nešto izmjenjeniju

tehniku od one koju je predstavio Shea, ali je temeljni princip ostao gotovo isti (3, 5).

#### 3.1.6.1.2. Cilj operacije

Cilj operacijskog liječenja otoskleroze je ponovno uspostavljanje transmisije zvuka od bubnjica preko slušnih košćica do ovalnog prozorčića što je u bolesnika s otosklerozom onemogućeno zbog fiksacije baze stapesa. Zbog toga se stapes premošćuje protetičkim implantatom koji direktno povezuje ovalni prozorčić i drugu slušnu košćicu zvanu nakovanj (incus). Različite tehnike operacije stapesa u bolesnika s otosklerozom razlikuju se ovisno o tome je li se prilikom operacije potpuno odstranjuje stapes (stapedektomija), parcijalno odstranjuje stapes (parcijalna stapedektomija) ili se stapes najvećim dijelom ostavlja i na njemu se buširupica (stapedotomija) (3, 4, 5).

#### 3.1.6.1.3. Anestezija

Stapedotomija se može izvesti u lokalnoj ili općoj anesteziji. Lokalna anestezija se preferira u Europi te omogućava operateru da za vrijeme operacije dobije informaciju od bolesnika o nastupu simptoma vrtoglavice, dok opća anestezija koja se preferira u Britaniji omogućava bolju mogućnost sanacije eventualnih komplikacija operacije te potpuno onemogućava pokrete glavom bolesnika tijekom operacijskog zahvata čineći operacijsko polje postupno stabilnim (5). Lokalna anestezija koja sadrži 1 % lidokaina i 1:100 000 adrenalina (epinefrina) se daje na pet mjesta, 4 od tih 5 se daju subkutano u četiri kvadranta ušnog kanala, dok se peto

mjesto nalazi uz temporalnu kost u području vaskularnog strip-a (4). Uporaba opće anestezije je u porastu od pojave anestezije koja se daje kroz laringealnu masku (eng. *laryngeal mask airway* - LMA). Dva tjedna prije operacije pacijent ne smije koristiti antikoagulantnu terapiju te se ne preporučuje uporaba miorelaksansa jer mogu utjecati na aktivnost živca facijalisa (3).

#### 3.1.6.1.4. Pristup

Stapedotomiju je moguće izvesti transmeatalnim ili endauralnim pristupom. U slučaju da se operira endauralnim pristupom potrebno je koristiti spekulume (3, 5).

#### 3.1.6.1.5. Tijek operacije

Pomoću kirurškog srpastog nožića (eng. *sickle knife*) rade se 2 incizije, jedna na mjestu lateralnog izbočenja čekića (lat. *processus lateralis mallei*) a druga na donjoj četvrtini slušnog kanala te se obje incizije povežu uporabom Hausovog kirurškog nožića (4). Nastali „timpanomeatalni poklopac“ se podigne od lateralne strane prema medijalnoj te se dođe do anulusa i nakon toga se chorda tympani pomakne prema malleusu pazeći da ju se ne rastegne ili ošteti. Obično se nakon toga u svrhu vizualizacije stapesa pomoću kirurške kirete ili mikro - bušilice odstranjuje posterosuperiorni dio koštanog zvukovoda. Smatra se da je dobra vizualizacija postignuta kad se superiorno vidi facijalis, a piramidni processus posteriori. Potom slijedi provjerava fiksiranost stapesa palpacijom svih triju slušnih košćica (4). Nakon potvrde o fiksiranosti stapesa mjeri se udaljenost između dugog processusa incusa i baze stapesa kako bi se znalo koliko dugu protezu treba

odabrati (3). Obično je udaljenost između baze stapesa i dugog processusa insuca 4.5 mm, a udaljenost stapesa i medijalnog processusa incusa 4.0 mm dok je proteza obično duga 4.25 mm te ima promjer 0.7 mm, što ostavlja dio proteze od 0.25 mm koji uđe u vestibulum (4). Nakon toga se prereže tetiva m. stapediusa i luksira incudostapedijalni zglobov (neki autori sugeriraju da se ovaj korak izvede nakon postavljanja proteze) (3, 4). Sljedeći korak operacije se razlikuje ovisno o različitim tehnikama operacije; prilikom odstranjenja cijelog stapesa riječ je o stapedektomiji, u slučaju da se uklanja dio stapesa riječ je o parcijalnoj stapedektomiji, a u slučaju da se buši rupica na stapesu dovoljno velika (obično 7 mm) da kroz nju prođe proteza (obično promjera 6 mm) riječ je o stapedotomiji. Bušenje rupice na stapesu može se izvesti laserom, što je skuplji i dugotrajniji postupak ili dijamantnom mikro - bušilicom po postupku koji je zagovarao Fisch (3, 4). Nakon bušenja stapesa postavlja se proteza koja povezuje dugi processus incusa preko rupice u stapesu s perilimfatičkim prostorom unutarnjeg uha te se ponovno uspostavlja provođenje zvučnih podražaja od bubnjića preko malleusa, incusa i proteze do ovalnog prozorčića (3, 64). Kod korištenja bušilice kao graft se koristi vena koja se postavlja iznad rupice u stapesu kako bi dodatno učvrstila protezu za rupicu. Nakon postavljanja proteze potrebno je ispitati pomičnost proteze u medio-lateralnom smjeru i pitati bolesnika osjeća li vrtoglavicu te u slučaju pozitivnog odgovora razmisliti o zamjeni proteze kraćom protezom. U slučaju da bolesnik ne osjeća glavobolju potrebno je ispitati pomičnost proteze u antero-posteriornom smjeru. Ako je proteza dobro postavljena pomicanje u anteriorno-posteriorno smjeru ne bi trebalo uzrokovati promjenu položaja same proteze (4). Sljedeći korak uključuje postavljanje krvi oko proteze u području ovalnog prozorčića te zatvaranje „timpanomeatalnog



poklopca“, ispunjavanje zvukovoda bacitracinskom masti, postavljanje vate na meatus slušnog kanala i postavljanje samoljepljivog flastera (4).

#### 3.1.6.1.6. Laseri

Danas postoji više vrsta lasera poput diodnih, argonskih, KTP (kalijev titanij fosfatnih), Erbium itrij aluminij garnet (Er - YAG) i osobito popularni CO2 laser. Prednosti operacije laserom su još izraženije pri korištenju lasera koji su spojeni sa skenerom. Operacije s laserima koji su spojeni sa skenerom u prosjeku značajno manje emitiraju energije u svrhu probijanja stapesa (zbog povećane preciznosti operacije, laserski snop je preciznije usmjeren). Operacija stapesa s laserom ima manju šansu za nastanak komplikacija poput nekontroliranog izljeva perilimfe ili oštećenja strukturi unutrašnjeg uha od operacije stapesa s mikro-bušilicom (64). Retrospektivna studija iz Švedske koja je uključivala 832 bolesnika s otosklerozom operiranih u periodu od 2013. do 2016. g. uspoređivala je incidenciju nastanka komplikacija nakon raznih tehnika stapedotomije. Iako su sve metode imale nisku stopu komplikacija, najnižu stopu komplikacija imala je tehnika koja je koristila CO2 laser i mikrobušilicu potom tehnika s kalij-titani fosfat laserom (65).

#### 3.1.6.1.7. Stapesne proteze

Danas najpopularnije stapesne proteze su piston oblik. Njihova popularnost je osobito porasla sve višom stopom izvođenja stapedotomija. Ostali oblici stapesnih proteza su proteza u obliku ručke za kanticu (eng. *bucket handle*) ili u obliku žičane omče (eng. *wire loop*) (4). Studija koja je uspoređivala poboljšanje sluha nakon

operacije stapesa i uporabu različitih vrsta stapesnih proteza nije pronašla ozbiljniju razliku među njima (66). Mana stapesne proteze u obliku žičane omče je što takva vrsta proteze zahtjeva manualno uvrtnje proteze u incus. Prejako uvijanje proteze dovodi do opstrukcije krvne opskrbe incusa te posljedično njegove nekroze, a preslabo uvijanje uzrok je nastanka vibracija koje dovode do postupne erozije incusa. Proteze izrađene od nitinolske kuke i teflonskog pistona ne zahtijevaju manualno uvrtnje u incus međutim nisu pogodne za postavljanje na vrlo tanke ili vrlo široke incuse (4).

#### 3.1.6.1.8. Intraoperacijski problemi

##### 3.1.6.1.8.1. Fiksirani čekić

U oko 1 % operacija otoskleroze, bolesnik može imati i fiksirani malleus što onemogućuje uspostavu normalne slušne provodljivosti isključivo stapedotomijom te je potrebno odstraniti i glavu čekića, izvesti malleo - stapedotomiju te spojiti stapesnu protezu s vratom malleusa. U slučaju neuspjeha, može se koristiti koštana proteza koja zamjenjuje sve 3 slušne kosti kako bi se uspostavila normalna slušna provodljivost (4).

##### 3.1.6.1.8.2. Perforacija bubnjića

Perforacija membrane tympani nastaje prilikom elevacije „timpanomeatalnog poklopca“ od anulusa u slučaju kad se ne identificira anularni ligament. Manja

perforacija liječi se želatinom, a za saniranje veće perforacije potrebno je izvesti miringoplastiku (4).

#### 3.1.6.1.8.3. Oštećenje chorde tympani

Kako prilikom operacije stapedotomije dolazi do pomicanja chorde tympani prema čekiću, u 30 % slučajeva dolazi do nadražaja chorde tympani (4). U slučaju parcijalne rupture živca potrebno ga je presjeći kako bi se pacijentu smanjili neugodni simptomi nastali parcijalnim presijecanjem chorde tympani (67).

#### 3.1.6.1.8.4. Intraoperacijska vrtoglavica

Najčešći uzrok pojave vrtoglavice tijekom operacije stapedotomije je korištenje preduge proteze. Vrtoglavica obično prođe nakon zamjene preduge proteze s protezom odgovarajuće duljine (4).

#### 3.1.6.1.9. Postoperacijske komplikacije

##### 3.1.6.1.9.1. Hiperakuzija i fonofobija

Mnoštvo pacijenta nakon operacije razvija simptom fonofobije to jest žali se da „preglasno čuje“. Terapija hiperakuzije je izbjegavanje bučne okoline u periodu od par mjeseci nakon operacije dok se simptom hiperakuzije ne povuče (4). Mogući

razlog nastanka fonofobije je manjak inhibicije SŽS-a zbog dugog vremena tijekom kojeg ta vrsta inhibicije nije bila potrebna (68).

#### 3.1.6.1.9.2. Paraliza lica

Obično nastaje 5. dan nakon operacije. Pretpostavlja se da je uzrokovana reaktivacijom virusne infekcije. U većini slučajeva je parcijalna i dobro reagira na terapiju kortikosteroidima (4).

#### 3.1.6.1.9.3. Vrtoglavica

Vertigo nije osobito česta komplikacija operacije na stapesu. Liječi se vestibularnim sedativima. Najčešći uzrok postoperacijskog vertiga u stapeditomiranih bolesnika s otosklerozom su BPPV (benigni pozicijski paroksizmalni vertigo), granulacijsko tkivo koje se u nekih bolesnika s otosklerozom postoperacijski stvori oko stapesne proteze i ovalnog prozorčića, perilimfatična fistula te uporaba preduge proteze (4, 5).

#### 3.1.6.1.9.4. Sensorineuralni gubitak sluha

Srećom, sensorineuralni gubitak sluha javlja se u manje od 1 % bolesnika kojima je učinjena stapeditomija. Učestalost sensorineuralnog gubitka sluha nakon stapeditomije višestruko je viša nego nakon stapeditomije, a uzrok nastanka sensorineuralnog gubitka sluha nije poznat (4, 5).

#### 3.1.6.1.9.5. Poremećaj okusa

Javlja se zbog intraoperacijske manipulacije s chordom tympani. Bolesnici mogu osjećati simptome smanjenog okusa ili „metalni okus“. Simptomi poremećaja okusa obično prođu nakon 3 do 4 mjeseca. U slučaju dužeg poremećaja okusa, vrlo vjerojatno se radi o parcijalnom oštećenju chorde tympani ili njenom pretjeranom rastezanju tijekom operacije te je u tim slučajevima uputno secirati chordu tympani, kako bi se pacijenta olakšalo od neugodnih simptoma (4, 5).

#### 3.1.6.1.9.6. Granulacijsko tkivo

Rijetka komplikacija koja se pojavljuje unutar 1 do 6 tjedana nakon stapedotomije je stvaranje granulacijskog tkiva. Može biti uzrok senzorneuralnog gubitka sluha i napadaja vertiga. Jedan od simptoma je crvenilo posteri-superiornog kvadranta bubnjića. Liječi se kortikosteroidima te laserskim odstranjenjem granulacijskog tkiva u području ovalnog prozorčića (4).

#### 3.1.6.1.9.7. Perilimfatička fistula

Iznimno rijetka komplikacija nakon stapedotomije, puno češća nakon stapedektomije sa stopom od 0,25 do 2,5 %. Simptomi perilimfatičke fistule uključuju pogoršanje sluha (konduktivno, mješovito ili senzorneuralno), vertigo, tinitus te meningitis. Perilimfatička fistula liječi se hitnim operacijskim zahvatom kojim se uklanja postojeća proteza, fistula premošćuje novim graftom te postavlja nova proteza (4, 5).

#### 3.1.6.1.10. Postoperacijsko zbrinjavanje

Nakon obavljene stapedotomije bolesnika se stavlja u ležeći položaj s povišenim uzglavljem pod kutom od 30 stupnjeva, kako bi se smanjio pritisak perilimfe na vestibulum. Nakon 30 do 40 minuta, pacijent ustaje te u slučaju da nema vrtoglavica ili teških glavobolja i ako se pacijent osjeća dobro, pušta se kući uz upute kako skinuti vatu i zavoje ili flastere. U slučaju da nema postoperacijskih smetnji, pacijent dolazi 3 tjedna nakon operacije na kontrolu, uklanja mu se želatina iz uha i testira sluh tonskom audiometrijom (4).

#### 3.1.6.1.11. Revizijska operacija

Sekundarna operacija nosi puno viši rizik za nastanak senzineuralnog gubitka sluha od primarne operacije. Preporuka je revizijsku operaciju obavljati u lokalnoj anesteziji te koristiti laser. Šansa za uspješnu revizijsku operaciju to jest dovođenje praga intenziteta zvuka vođenog zvučnom provodljivošću na razinu do 10 dB višu od praga intenziteta zvuka vođenog koštanom provodljivosti se svakom sljedećom (drugom, trećom,..) revizijskom operacijom smanjuje (5).

#### 3.1.6.2. Neoperacijsko liječenje

Neoperacijsko liječenje otoskleroze uključuje terapiju fluoridima te razne vrste slušnih pomagala.

### 3.1.6.2.1. Fluoridi

#### 3.1.6.2.1.1. Voda s povišenom koncentracijom fluorida

Natrijev fluorid (NaF) je dokazano inhibitor osteoklasta te također povisuje količinu kalcija koja se deponira u otospongiotična žarišta smanjujući njihovu koštanu pregradnju (69). Unatoč ovim činjenicama istraživanja provedena u Finskoj nisu pronašla razliku u prevalenciji otoskleroze u 2 odvojene populacije od kojih je jedna populacija 25 godina pila vodu s 0.1 mg/L fluorida što je normalna količina fluorida u vodi, a druga populacija je pila vodu s 1 mg/L fluorida (70).

#### 3.1.6.2.1.2. Oralni fluoridi

Razne studije su potvrdile benefit suplementacije fluorida u liječenju otoskleroze. Randomizirani klinički pokus duplo-slijepog nadzora proveden u Danskoj pokazao je da terapija s visokom količinom fluorida od 40 mg NaF dnevno davana u periodu od 12 do 24 mjeseca snizuje razlike između minimalnog intenziteta potrebnog da bolesnik s otosklerozom čuje ton vođen zračnom i koštanom provodljivošću za 10 dB (71). Nuspojave dugotrajne terapije fluoridima uključuju sinovitis, gastrointestinalne smetnje uključujući učestale vjetrove i bol te plantarni fasciitis i anemiju (72).

### 3.1.6.2.1.3. Bisfosfonati

Bisfosfonati su lijekovi koji reduciraju koštanu pregradnju te postoje naznake da mogu pomoći u bolesnika s otosklerozom. Pogotovo je zanimljiva 3. generacija bisfosfonata koja je smanjila progresiju senzorineuralnog gubitka sluha u bolesnika s kohlearnom otosklerozom. Retrospektivna studija objavljena 2012. godine rađena na 10 bolesnika s otosklerozom je pokazala da su svih 10 bolesnika iskusili poboljšanje sluha uporabom bisfosfonata 3. generacije konkretno risedronata i zoledronata. Tih 10 pacijenta imalo je 19 uha koja su zahvaćena otosklerotskim procesom, a 12 uha obuhvaćenih studijom zadovoljilo je kriterij značajnog poboljšanja sluha (73).

### 3.1.6.2.2. Konvencionalna slušna pomagala

Samo 2 % literature o liječenju otoskleroze odnosi se na konvencionalna slušna pomagala (5). Konvencionalna slušna pomagala mogu se koristiti uz stapedotomiju u bolesnika s vrlo uznapredovalom otosklerozom kao alternativa skupim kohlearnim implantatima (5). Smyth i Hassard su procijenili da su konvencionalna slušna pomagala potrebna bolesnicima s otosklerozom 21 godinu nakon mikro-operacije (74), a 30 % bolesnika s otosklerozom kojima je Shea izveo stapedektomiju trebalo je slušna pomagala u periodu od 30 godina nakon operacije (75).



#### 3.1.6.2.2.1. Slušni aparat usidren u kost (eng. *Bone anchored hearing aid* -BAHA)

Korisna su kod pacijenata koji boluju od otoskleroze, a imaju očuvan sluh na samo jednom uhu te imaju poteškoća pri korištenju konvencionalnih slušnih pomagala (5).

#### 3.1.6.2.2.2. Direktna akustička kohlearna stimulacija (eng. *direct acoustic Cochlear stimulation* - DACS)

DACS se koristi u pacijenta s miješanim (provedbenim i zamjedbenim) gubitkom sluha kod kojih samo stapedotomija nije dovela do poboljšanja sluha (5). Tehniku je prvi put opisao Hausler 2008. godine (76). DASC omogućuje direktnu akustičku stimulaciju perilimfe putem stapesne proteze (5).

#### 3.1.6.2.2.3. Kohlearni implantati

Bolesnici s jako uznapredovalom otosklerozom te bolesnici s otosklerozom kojima operacija nije prošla uspješno su kandidati za umjetnu pužnicu (kohlearni implant). Međutim osifikacija ovalnog prozorčića u otosklerozi može otežati prijanjanje elektroda dovodeći do nekompletnog prijanjanja kohlearnog implanta. Moguće komplikacije u bolesnika s uznapredovalom otosklerozom s implantiranom umjetnom pužnicom nastaju zbog demineralizacije koštanog dijela labirinta, a uključuju implantom uzrokovanu stimulaciju struktura koje nisu uključene u percepciju i provođenje sluha što dovodi do nastanka simptoma vrtoglavice, boli u uhu te tikova zbog stimulacije facijalnog živca (5, 77).

### 3.2. NUMERIČKA SKALA (eng. *numerical rating scale* - NRS)

Numerička skala vrlo je praktična, jednostavna i besplatna metoda grubog određivanja intenziteta bilo kojeg simptoma. Skala najčešće sadrži raspon od 11 brojeva od 0 do 10 koji ocjenjuju intenzitet ispitivanog simptoma. Nula predstavlja odsutnost simptoma, a svaki broj u rasponu od 1 prema 10 označuje sve snažniji intenzitet ispitivanog simptoma. Obično se brojevi NRS - skale u rasponu od 1 do 3 svrstavaju u kategoriju blagog intenziteta, brojevi u rasponu od 4 do 6 svrstavaju se u kategoriju srednjeg intenziteta, a brojevi u rasponu od 7 do 10 svrstavaju se u kategoriji snažnog intenziteta.

Najširu primjenu u medicini NRS - skala ima u brzom određivanju intenziteta boli. Mane NRS - skale su nemogućnost njenog korištenja u male djece, kognitivno oštećenih osoba te osoba koje nemaju razvijeno apstraktno razmišljanje pa ne mogu intenzitet simptoma povezati s brojkom na skali. Vizualno-analogni skala (VAS) slična je NRS - skali, a razlikuju se u tome da VAS - skala umjesto brojeva od 0 do 10 ima punu liniju dužine 100 milimetara. Krajnji lijevi kraj linije VAS - skale predstavlja odsutnost ispitivanog simptoma te svaki mm od krajnjeg lijevog kraja prema krajnjem desnom kraju označuje viši intenzitet ispitivanog simptoma za 1 %. Prednosti NRS - skale u odnosu na VAS - skalu su brže očitavanje rezultata te lakša primjena u needuciranih i starijih ispitanika (funkcije vida i prostorne orijentiranosti se starenjem brže gube od funkcija sluha i govora) (78). Prednost VAS - skale je veća preciznost.

U ovom istraživanju ispitanici su u sklopu *Specijaliziranog upitnika za tinitus prilagođenog bolesnicima s otosklerozom nakon stapedotomije* uporabom NRS -

skale u rasponu od 0 do 10 ocjenjivali intenzitet tinitusa koji su osjećali prije te nakon stapedotomije.

#### **4. HIPOTEZA**

Stapedotomija dovodi do smanjenja simptoma tinitusa u bolesnika s otosklerozom.

#### **5. CILJEVI RADA**

Cilj ovog rada je utvrditi utječe li stapedotomija na simptom tinitusa u bolesnika s otosklerozom. Također, cilj je odrediti odgovara li bolje ili lošije na operaciju tinitus visoke, srednje ili niske frekvencije.

#### **6. ISPITANICI I METODE**

Svi ispitanici obuhvaćeni ovim istraživanjem su bolesnici s otosklerozom operirani stapedotomijom u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u periodu od 1. siječnja 2019. do 22. ožujka 2021. godine. Ukupno je u istraživanju sudjelovalo 45 sudionika, 9 muških prosječne dobi 47.22 godine (raspon godina od 26 do 65 godina) i 36 ženskih ispitanika prosječne dobi 52.25 godina (raspon godina od 27 godina do 65 godina). Statistički značajna razlika po kategoriji spola u uzorku ovog ispitivanja i općoj populaciji bolesnika s otosklerozom uporabom z–testa za jednu

proporciju (eng. *one proportion z-test*) nije utvrđena ( $p = 0,142$ ). Endauralnim pristupom je operirano 22 ispitanika, a transmeatalnim pristupom 23 ispitanika.

Svi ispitanici su kontaktirani te su odgovarali na pitanja iz Standardiziranog upitnika o tinitusu s NRS - skalom, a koji je prilagođen bolesnicima s otosklerozom nakon učinjene stapedotomije. Ispitanici su ocjenjivali intenzitet tinitusa koju su osjećali prije te nakon stapedotomije uporabom NRS - skale u rasponu od 0 do 10. Također ispitanicima su preko mobitela puštani tonovi niske (do 1 kHz), srednje (od 1 kHz do 4 kHz) i visoke (iznad 4 kHz) frekvencije te su oni određivali ton koji je najbliži tonu tinitusa koji su osjećali prije stapedotomije. Tako su dobiveni podatci o frekvenciji prijeoperacijskog tinitusa svakog od ispitanika.

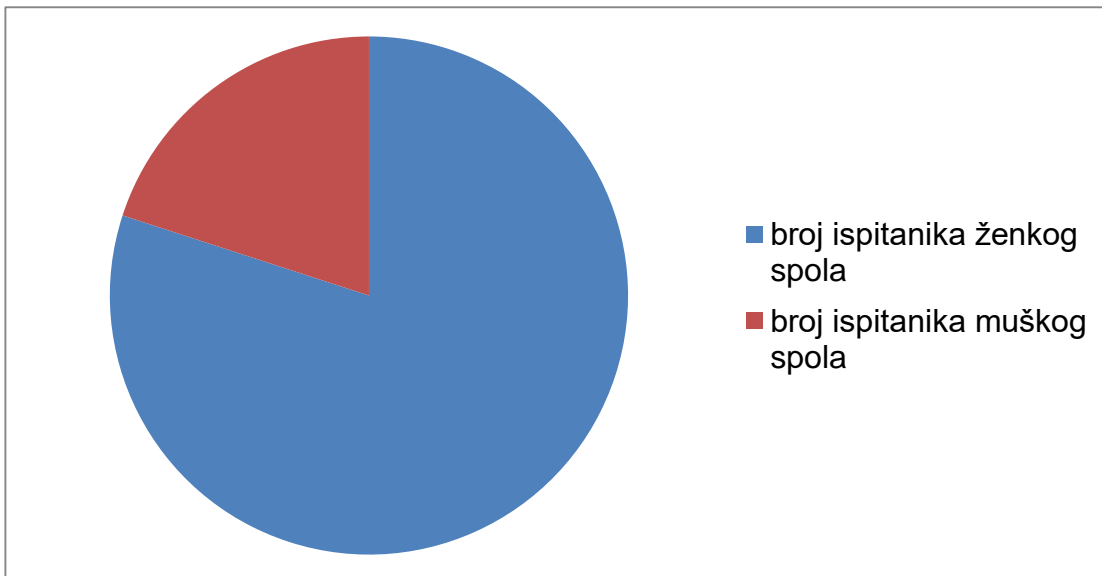
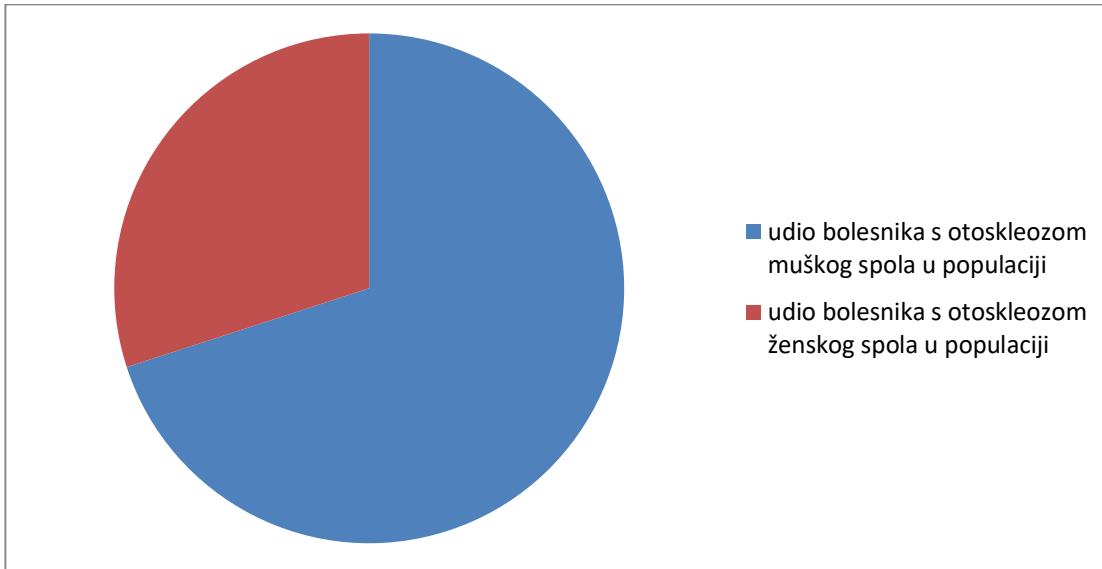
Prema prikupljenim odgovorima ispitanici su podijeljeni u 5 osnovnih grupa: grupa ispitanika koji uopće nisu imali simptome tinitusa ni prije ni nakon stapedotomije, grupa ispitanika koja nakon stapedotomije nije osjetila nikakvo poboljšanje ni pogoršanje tinitusa, grupa ispitanika kojoj se nakon stapedotomije djelomično povukao simptom tinitusa, grupa ispitanika kojoj se nakon učinjene stapedotomije potpuno povukao simptom tinitusa i grupa ispitanika kojoj se nakon stapedotomije pogoršao ili pojavio simptom tinitusa.

Uspješnost same operacije stapedotomije se provjeravala iz nalaza tonalnih audiometrija svakog ispitanika. Tonalna audimetrija je rađena svakom ispitaniku par mjeseci prije stapedotomije te par mjeseci poslije stapedotomije. Kao prvi kriterij uspješne stapedotomije uzet je nepromjenjivi nalazi koštane provodnosti zvuka (odnosno odsutnost senzorneuralnog gubitka sluha nakon stapedotomije). Kao drugi kriterij za uspješnu stapedotomiju uzet je postoperacijski audiogram sa smanjenom razlikom minimalnog potrebnog intenziteta zvuka pri kojoj ispitanik čuje 50 % emitiranih tonova na frekvencijama od 1,5 kHz, 3 kHz i 4 kHz između zvuka vođenog

koštanom i zračnom provodljivošću na manje od 10 dB (npr. ako ispitanik čuje u 50 % slučajeva zvuk vođen koštanom provodljivošću intenziteta 40 dB pri frekvenciji od 1,5 Hz, da bi drugi kriterij bio zadovoljen ispitanik mora u 50 % slučajeva čuti na istoj frekvenciji zvuk vođen zračnom provodljivošću ne većeg intenziteta od 50 dB). Podatci o ispitanicima prikupljeni su iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS), analiziranjem arhive nalaza te kontaktiranjem ispitanika telefonskim putem.

Statistički podatci su obrađeni u programu SPSS 25., te se vrijednost  $p < 0,05$  smatrala statistički značajnom. Za usporedbu ishoda tinitusa između pojedinih skupina ispitanika podijeljenih po rasponu frekvencija prijeoperacijskog tinitusa (niske, srednje i visoke) korišten je Fisherov egzaktni test.

Za utvrđivanje statističke značajnosti operacije stapedotomije u smanjenju simptoma tinitusa u svakoj od skupina ispitanika podijeljenih po visini frekvencije tinitusa i u cijelom uzorku korišten je z-test za jednu proporciju (eng. *one proportion z-test*). Kako u bolesnika s otosklerozom koji nisu operacijski liječeni ne nastupa spontano poboljšanje simptoma tinitusa za proporciju opće populacije neoperiranih bolesnika s otosklerozom u kojih je nastupilo poboljšanje simptoma tinitusa je korištena vrijednost od 1 % i ta je vrijednost uvrštavana u z-test za jednu proporciju (eng. *one proportion z-test*) kao proporcija populacije.



## 7. REZULTATI

### 7.1. REZULTATI PROMJENE TINITUSA NAKON STAPEDOTOMIJE U 45 OPERIRANIH ISPITANIKA

Od 45 ispitanika s otosklerozom koji su sudjelovali u ovom istraživanju, njih 35 (77,78 %) su potvrdili da su imali simptome tinitusa prije operacije. Od 35 ispitanika u skupini koja je imala simptome tinitusa prije stapedotomije njih 15 (42,85 %) je odgovorilo da je iskusilo potpuni nestanak simptoma tinitusa nakon stapedotomije, 9 (25,71 %) ih je odgovorilo da je iskusilo smanjenje intenziteta tinitusa to jest postoperacijski intenzitet tinitusa određen uporabom NRS - skale su ocijenili nižim brojem nego intenzitet tinitusa koji su osjećali prije stapedotomije određen također uporabom NRS - skale, a 11 (31,43 %) ispitanika je odgovorilo da nakon stapedotomije nije nastupilo nikakvo poboljšanje ni pogoršanje simptoma tinitusa te su ocijenili intenzitet tinitusa (uporabom NRS - skale) koji su osjećali prije i poslije stapedotomije jednakim brojem. Dakle 24 ispitanika od 35 ispitanika koji su osjećali tinitus prije stapedotomije je iskusilo poboljšanje, tj. 65,57 %. Navedena proporcija ispitanika u kojih je nastupilo poboljšanje simptoma tinitusa od 65,57 %, broj ispitanika koji su imali simptom tinitusa prije operacije stapedotomije, tj. 35 i proporcija neoperiranih bolesnika s otosklerozom u kojih je nastupilo poboljšanje tinitusa za koju je uzeto da je 1 % (u literaturi gotovo 0 % jer tinitus u otosklerozu stagnira ili progredira,) su statistički obrađeni z-testom za jednu proporciju (eng. *one proportion z-test*). Rezultati z-testa su pokazali statistički značajno poboljšanje simptoma tinitusa u cijelom uzorku s  $p$  vrijednosti manjom od 0,0001 u odnosu na opću populaciju neoperiranih bolesnika s otosklerozom koji pate od tinitusa.

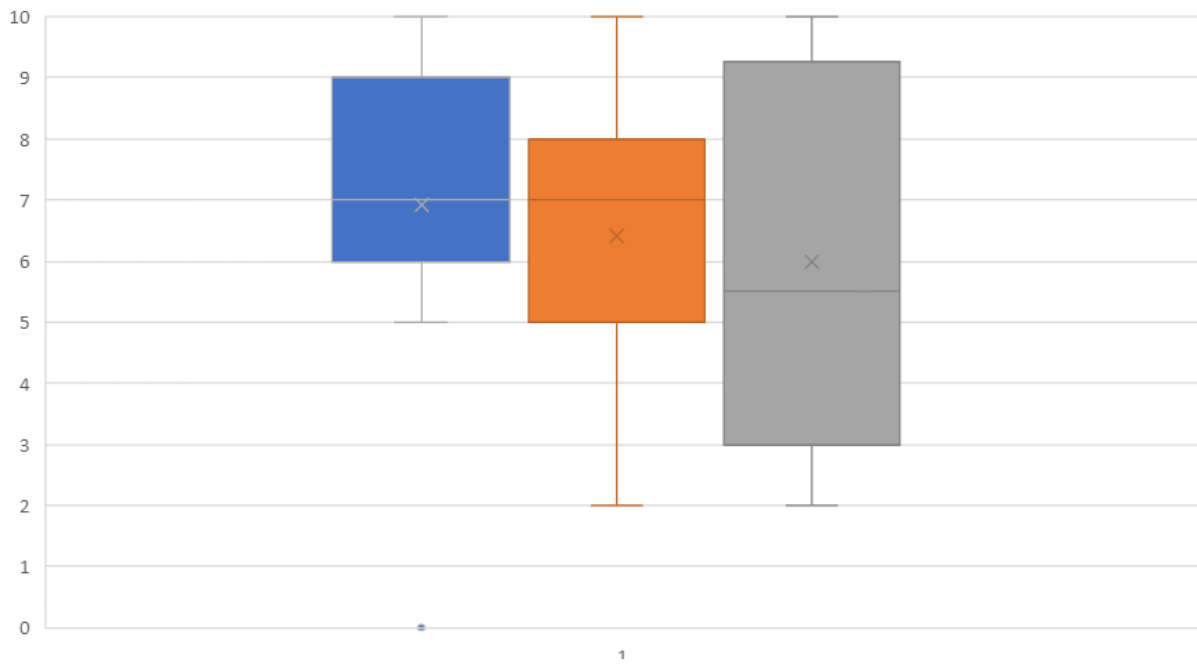
Deset (22,22 %) ispitanika je odgovorilo da nisu imali simptom tinitusa prije operacije, a od te skupine ispitanika dvoje ih je razvilo simptome tinitusa nakon operacije.

Uspješnost stapedotomije određena je po nalazima tonalne audiometrije uz kriterije opisane u odjeljku 7.1. *Ispitanici i metode* te iznosi 91,11 %.

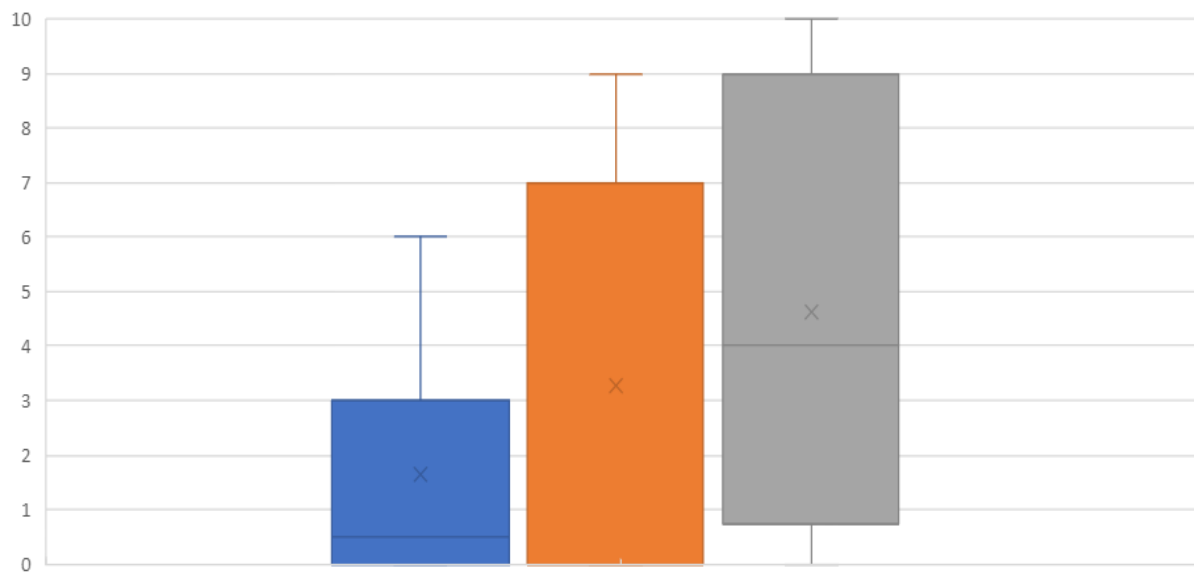
Prosječni intenzitet tinitusa u 35 ispitanika koji su osjećali simptom tinitusa prije učinjene stapedotomije te u još 2 ispitanika koji su razvili simptom tinitusa nakon stapedotomije utvrđen uporabom upitnika s NRS - skalom za intenzitet iznosio je 6,32. Prosječni intenzitet tinitusa u tih istih 37 ispitanika nakon stapedotomije utvrđen uporabom NRS - skale iznosio je 3,05. Dakle, ukupno smanjenje intenziteta tinitusa nakon stapedotomije iznosi 3,27 (51,74 %) stupnjeva NRS - skale. Vrijednosti prijeoperacijskog i poslijeoperacijskog intenziteta tinitusa utvrđene uporabom NRS - skale podijeljene su po skupinama te su prikazane u sljedeća 2 kutijasta dijagrama (eng. *box plot*). U prvom kutijastom dijagramu su rasponi intenziteta tinitusa po skupinama prije stapedotomije, a u drugom kutijastom dijagramu su rasponi intenziteta tinitusa poslije stapedotomije. Plavom bojom su obojeni rasponi intenziteta za skupinu ispitanika s frekvencijom tinitusa do 1 kHz, narančastom bojom za skupinu ispitanika s frekvencijom tinitusa od 1 kHz do 4 kHz i sivom za skupinu ispitanika s frekvencijom tinitusa preko 4 kHz.

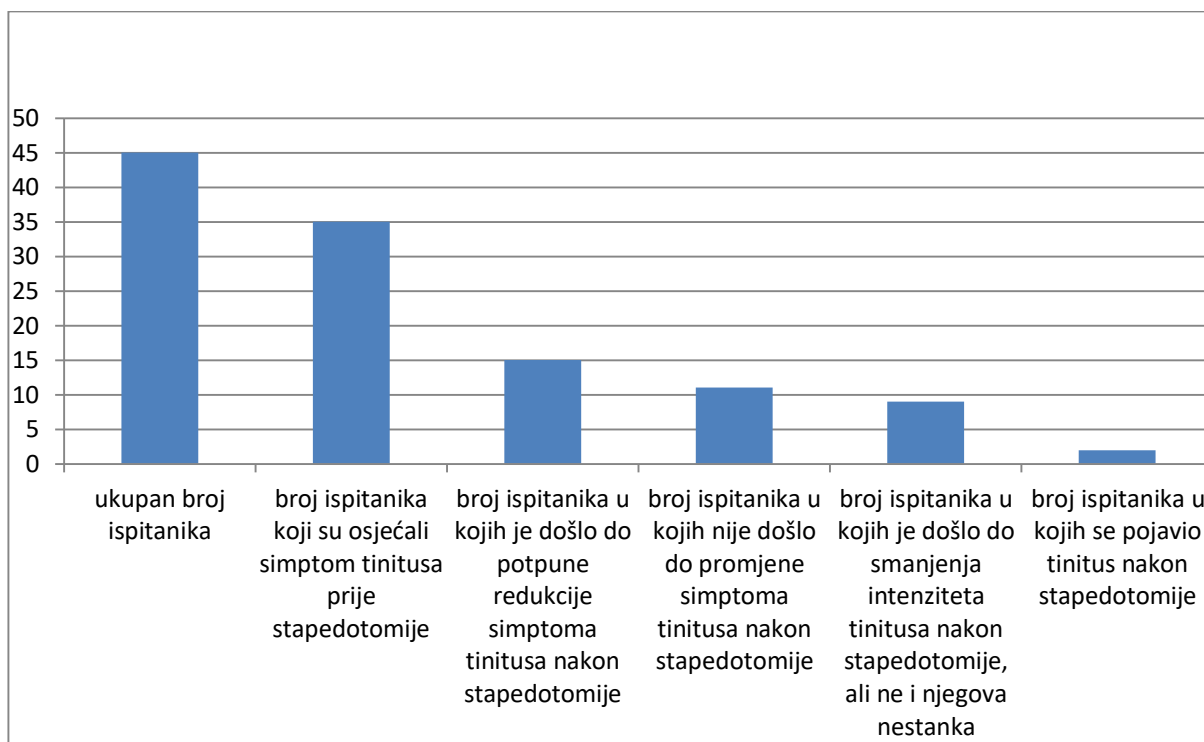


intenziteti tinitusa prije stapedotomije utvrđeni uporabom NRS - skale prema rasponima frekvencija tinitusa: do 1 kHz, od 1 kHz do 4 kHz, iznad 4 kHz



intenziteti tinitusa nakon stapedotomije utvrđeni uporabom NRS - skale prema rasponima frekvencija tinitusa: do 1 kHz, od 1 kHz do 4 kHz, iznad 4 kHz





## 7.2. REZULTATI PO FREKVENCIJAMA PRIJEOPERACIJSKOG TINITUSA (< 1 kHz, OD 1 kHz DO 4 kHz, > 4 kHz)

Ispitanike smo podijelili prema frekvencijama prijeoperacijskog tinitusa. U prvoj skupini se nalaze ispitanici s frekvencijom tinitusa do 1 kHz, u drugoj skupini ispitanici čija je frekvencija tinitusa u rasponu od 1 kHz do 4 kHz (uključujući vrijednosti 1 kHz i 4 kHz) te u trećoj skupini ispitanici čija je frekvencija tinitusa u rasponu iznad 4 kHz.

### 7.2.1. Ishodi u skupini s frekvencijom tinitusa do 1 kHz

Prva skupina (frekvencija prijeoperacijskog tinitusa niža od 1 kHz) - 12 ispitanika, djelomično poboljšanje nastupilo je u 6 (50 %) ispitanika, potpuni

nestanak simptoma tinitusa zabilježen u 5 (41,67 %) ispitanika, bez promjene simptoma tinitusa u 1 (8,33 %) ispitanika. Dakle u 11 (91,67 %) ispitanika ove skupine nakon stapedotomije je došlo do potpunog nestanka simptoma tinitusa ili djelomičnog smanjenja njegova intenziteta. Statističkom obradom ispitanika ove skupine, koristeći z-test za jednu proporciju (eng. *one proportion z-test*) dobili smo rezultate koji su pokazali statistički značajno poboljšanje tinitusa u odnosu na populaciju bolesnika s otosklerozom koji nisu operirani uz  $p$  vrijednost manju od 0,0001.

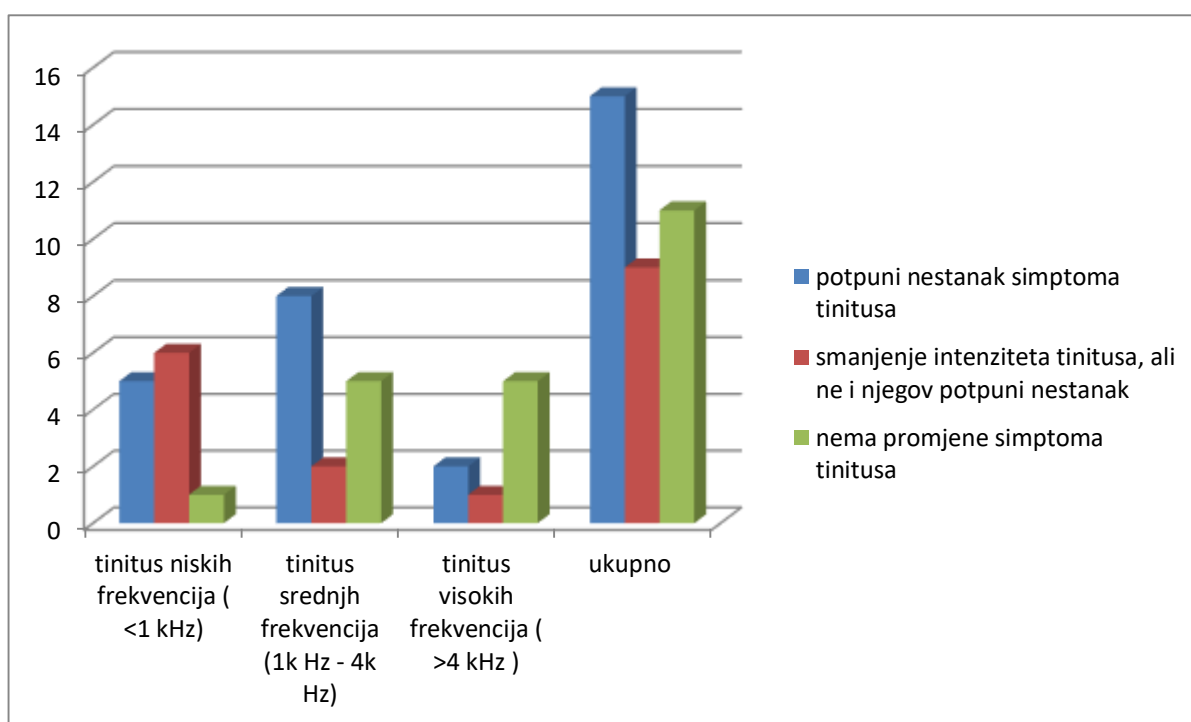
#### 7.2.2. Ishodi u skupini s frekvencijom tinitusa od 1 kHz do 4 kHz

Druga skupina (frekvencija prijeoperacijskog tinitusa u rasponu od 1 kHz do 4 kHz) - 15 ispitanika, djelomično poboljšanje nastupilo je u 2 (13,33 %) ispitanika, potpuni nestanak simptoma tinitusa zabilježen u 8 (53,33 %) ispitanika, bez promjene simptoma tinitusa u 5 (33,33 %) ispitanika. U ovoj skupini potpuni nestanak simptoma tinitusa ili smanjenje njegova intenziteta nastupilo je u 10 (66,66 %) ispitanika. Koristeći z-test za jednu proporciju u statističkoj obradi ishoda ove skupine dobili smo rezultate koji su pokazali statistički značajno poboljšanje tinitusa u odnosu na populaciju bolesnika s otosklerozom koji pate od tinitusa i koji nisu operirani uz  $p$  vrijednost manju od 0,0001.

#### 7.2.3. Ishodi u skupini s frekvencijom tinitusa iznad 4 kHz

U trećoj skupini (frekvencija prijeoperacijskog tinitusa rasponu iznad 4 kHz) od 8 ispitanika, djelomično poboljšanje simptoma tinitusa nastupilo je u 1 (12,5 %)

ispitanika, potpuni nestanak tinitusa nastupio u 2 (25 %) ispitanika, a u 5 (62,5 %) ispitanika nije bilo promjene simptoma tinitusa. Ukupno 3 (37,5 %) ispitanika ove skupine su iskusila potpuni nestanak ili djelomično smanjenje intenziteta tinitusa. Koristeći z-test za jednu proporciju u statističkoj obradi ishoda ove skupine dobili smo rezultate koji su pokazali statistički značajno poboljšanje simptoma tinitusa ove skupine ispitanika u odnosu na neoperirane bolesnike s otosklerozom koji pate od tinitusa uz  $p$  vrijednost manju od 0,01.



Sumirajući rezultate svih triju skupina uviđa se da je najviši postotak ispitanika koji su iskusili nakon stapedotomije potpuni ili djelomični nestanak simptoma tinitusa zabilježen u skupini s najnižom frekvencijom tinitusa. Sve skupine su iskusile statistički značajno poboljšanje tinitusa u odnosu na opću populaciju bolesnika s otosklerozom koji nisu operirani te će u sljedećem odlomku biti uspoređeni ishodi liječenja između triju skupina.

#### 7.2.4. Usporedba ishoda tinitusa između skupina

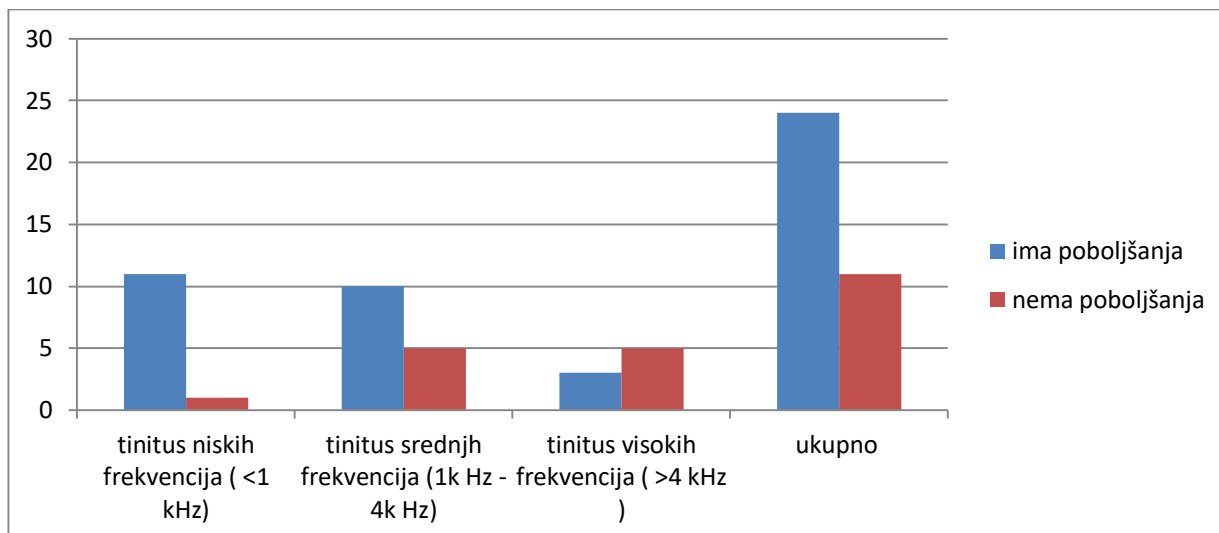
Iako su rezultati z-testa pokazali da nakon stapedotomije postoji statistički značajno smanjenje simptoma tinitusa u odnosu na neoperirane bolesnike s otosklerozom uvidjeli smo da postoje razlike u poboljšanju tinitusa u skupinama s obzirom na frekvenciju. Najlošiji rezultati su bili u skupini najvišeg tinitusa, dok su rezultati u skupini srednjeg i niskog tinitusa bili bolji. Da bismo ispitali u kojoj skupini je došlo do najvećeg poboljšanja tinitusa nakon stapedotomije koristili smo Fisherov egzaktni test.

Rezultati Fisherovog egzaktnog testa pokazali su statistički značajnu razliku s  $p$  vrijednošću od 0,0181 u poboljšanju tinitusa između skupine s najnižim rasponom (<1 kHz) i skupine s najvišim rasponom frekvencija (>4 kHz). Bolji ishodi su zabilježeni u skupini s najnižim rasponom frekvencija tinitusa.

Korištenjem Fisherovog egzaktnog testa pokazali smo da između skupine srednjeg i nisko frekventnog tinitusa nema statistički značajne razlike ( $p = 0,1819$ ) što znači da možemo očekivati dobre rezultate u liječenju nisko i srednje frekvencijskog tinitusa

Iako je tinitus srednjih frekvencija bolje reagirao od tinitusa visokih frekvencija, uporabom Fisherovog egzaktnog testa nije opažena statistički značajna razlika u ishodima tinitusa u te dvije skupine ( $p = 0,2213$ ).

Rezultati Fisherovih egzaktnih testova ukazuju da je očekivano smanjenje tinitusa najbolje za tinituse niske pa srednje pa najviše frekvencije.



## 8. RASPRAVA

Otoskleroza je nasljedna bolest u kojoj dolazi do poremećaja koštane pregradnje koštanog labirinta što vodi ka progresivnom gubitku sluha i nastanku simptoma tinitusa. U težim oblicima otoskleroza može dovesti i do nastanka vrtoglavica te potpunog gubitka sluha. Spontano poboljšanje sluha ili simptoma tinitusa ne nastupa bez terapije te neliječena otoskleroza može stagnirati ili dodatno progredirati. Danas dostupna terapija otoskleroze uključuje razne vrste fluorida (oralne fluoride i bisfosfonate), više vrsta konvencionalnih slušnih pomagala (DACS, BAHA i kohlearni implantat) te operacije na stapesu u što se podrazumijeva stapedotomija, parcijalna stapedektomija te potpuna stapedektomija. U tim operacijama postavlja se proteza koja uspostavlja ponovno normalnu provodnosti zračnih podražaja od bubnjića preko slušnih košćica do ovalnog prozorčića. U ovom ispitivanju sudjelovalo je 45 ispitanika koji boluju od otoskleroze. Svi ispitanici su operirani stapedotomijom u Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb u periodu od 1. siječnja 2019. do 1. ožujka 2021. Od tih 45 ispitanika 35 (77,77 %) ispitanika je patilo od simptoma tinitusa prije stapedotomije. Uspješna stapedotomija izvedena je u 41 (91,11 %) ispitanika.

Ispitanicima su uz pomoć NRS – skale utvrđeni intenziteti tinitusa prije i poslije stapedotomije. Frekvencije tinitusa je određena puštanjem tonova dubokih (<1 kHz), srednjih (od 1 kHz do 4 kHz) i visokih (> 4 kHz) frekvencija preko mobitela nakon čega se od ispitanika tražilo da izabere ton najsličniji tonu tinitusa od kojeg je ispitanik patio prije stapedotomije. Od 35 ispitanika koji su patili od tinitusa prije operacije, njih 24 (68,58 %) je iskusilo poboljšanje simptoma tinitusa (potpuni nestanak tinitusa ili smanjenje njegova intenziteta) što predstavlja statistički značajno

poboljšanje simptoma tinitusa u odnosu na opću populaciju neoperiranih bolesnika s otosklerozom, dok 11 (31,42 %) ispitanika nije iskusilo poboljšanje simptoma tinitusa te je intenzitet njihovog tinitusa ostao isti kao i prije stapedotomije.

Rezultati z-testa za jednu proporciju (eng. *one proportion z-test*) su pokazali statistički značajno smanjenje simptoma tinitusa u sve 3 skupine ispitanika, tj. u skupini ispitanika s niskom (< 1 kHz), srednjom (od 1 kHz do 4 kHz) i visokom (> 4 kHz) frekvencijom prijeoperacijskog tinitusa u odnosu na neoperirane bolesnike s otosklerozom.

Također je pronađena statistički značajna razlika u ishodima tinitusa nakon stapedotomije uporabom Fisherovog egzaktnog testa između skupine ispitanika s tinitusom niske frekvencija (ispod 1 kHz) i skupine ispitanika s tinitusom visoke frekvencije (iznad 4 kHz). Za razliku od toga u ovom istraživanju nije nađena statistički značajna razlika u poboljšanju tinitusa nakon stapedotomije upotrebom Fisherovog egzaktnog testa između skupine ispitanika s niskim frekvencijama tinitusa (do 1 kHz) i skupine ispitanika sa srednjim frekvencijama tinitusa (od 1 kHz do 4 kHz), te između skupina sa srednjim (od 1 kHz do 4 kHz) i visokim frekvencijama tinitusa (iznad 4 kHz). Rezultati svih triju Fisherovih egzaktnih testova ukazuju da je očekivano smanjenje tinitusa najbolje za tinituse niske (do 1 kHz) pa srednje (od 1 kHz do 4 kHz) pa najviše frekvencije (iznad 4 kHz).

Rezultati naše studije su potvrdili rezultate nekih prijašnjih studija poput studije autorice Beate Dziendzielli i suradnika iz 2019. godine (80), studije autora Floriana Basta i suradnika iz 2013. godine (81) te studije autora Unur Ismija i suradnika iz 2016. godine (82). Iz svega navedenog se može zaključiti da bolesnici s otosklerozom koji pate od tinitusa niskih frekvencija imaju bitno veću šansu za



potpuno izlječenje od tinitusa ili barem smanjenje njegova intenziteta nakon operacije stapedotomije od onih bolesnika koji pate od visokofrekventnog tinitusa.

## 9. ZAKLJUČAK

Istraživanje je potvrdilo hipotezu da stapedotomija dovodi to redukcije ili potpunog nestanka tinitusa u većine bolesnika s otosklerozom. Tinitus niskih frekvencija značajno bolje reagira na stapedotomiju u odnosu na tinitus visokih frekvencija. Iako je istraživanje rađeno na relativno malom broju ispitanika obrada je pokazala veliku statističku značajnost pa vjerujemo da bi se ovi rezultat potvrdili na većem uzorku. Smatramo da su rezultati našeg istraživanja značajni jer doprinose boljem informiranju bolesnika o potencijalnim ishodima tinitusa u otosklerozi.

## 10. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Krsti Dawidowskom, dr. med. na vodstvu, pristupačnosti, pomoći, savjetima i neprekidnoj dostupnosti prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Također zahvaljujem svojoj obitelji, bližnjima i prijateljima na pomoći i velikoj podršci tijekom studiranja.

## 11. LITERATURA

1. Rajput MSA, Arain AA, Rajput AA, Adeel M, Suahil A, Awan MS. Otosclerosis: Experience With Stapes Surgery. *Cureus*. 2020 May 2;12(5):e7927. doi: 10.7759/cureus.7927. PMID: 32499972; PMCID: PMC7265776. Pristupljeno 1.4.2021. Dostupno na <https://www.cureus.com/articles/30625-otosclerosis-experience-with-stapes-surgery>
2. Zafar N, Jamal Z, Khan MAB. Otosclerosis. 2021 Jan 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32809506. Pristupljeno 1.4.2021. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560671/>
3. Jenkins HA, McKenna MJ, Quesnel AM Otosclerosis u: Wackym P. A, Snow JB., James B. Ballenger's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery 18. izdanje, objavljeno u People's Medical Publishing House, 2016. g.; 905 str. - 918 str.
4. House JW, Cunningham CD. Otosclerosis. u: Flint PW i sur. Cummings otolaryngology: Head and neck surgery. 7. izdanje. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2020. str. 5569 str. – 5588 str.
5. CP Aldren, T Bibas, AJN Bittermann, GG Browning, W Grolman, PA Rea i sur. Otosclerosis u: JC Watkinson, RW Clarke Scott Brown's otolaryngology and Head and Neck Surgery volume 2., 8. izdanje, 1062 str. - 1089 str., izdano 30.8.2018.
6. Kan T, Ueda H, Kishimoto M, Tsuchiya Y, Ogawa T, Uchida Y. Availability of audiological evaluation for the differential diagnosis of clinical otosclerosis. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Jun;47(3):343-347. doi: 10.1016/j.anl.2020.03.009. Epub 2020 May 4. PMID: 32370914. Pristupljeno 7.5.2021. Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370914/>
7. Frisch T, et al., Estimation of volume referent bone turnover in the otic capsule after sequential point labeling. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2000. 109(1): p. 33–9. Pristupljeno 19.5.2021. Dostupno na <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348940010900106>
8. Valsalva AM. The human ear (Latin) . C. Pisarri: Bononiae (Italy); 1704.
9. Toynbee J. Diseases of the ear Blanchard & Lea: Philadelphia; 1860 Pristupljeno 17.5.2021.
10. Somers T, Govaerts P, Marquet T, Offeciers E. Statistical analysis of otosclerosis surgery performed by Jean Marquet. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994 Dec;103(12):945-51. doi: 10.1177/000348949410301204. PMID: 7993006. Pristupljeno 13.5.2021. Dostupno na <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348949410301204>
11. Politzer A. Über primäre erkrankung der knöchernen labyrinthkapsel. *Z Ohrenheilkd Kr Luftwege*. 1893;25:309.
12. F Siebenmann Totaler knöcherner verschluss beider labyrinthfenster und labyrinthitis serosa infolge progressiver spongiosierung. *Verh Dtsch Otol Ges*. 1912;21:267

13. Markou K, Goudakos J. An overview of the etiology of otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 Jan;266(1):25-35. doi: 10.1007/s00405-008-0790-x. Epub 2008 Aug 13. PMID: 18704474.  
Pristupljeno 20.4.2021.  
Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00405-008-0790-x>
14. Declau F, Spaendonck MV, Timmermans JP, Michaels L, Liang J, Qiu JP, Van de Heyning P. Prevalence of histologic otosclerosis: an unbiased temporal bone study in Caucasians. *Adv Otorhinolaryngol.* 2007;65:6-16.  
Pristupljeno: 22.4.2021.  
Dostupno na <https://www.karger.com/Article/Abstract/98663>
15. Guild SR. Histologic otosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1944;53:246.
16. Fitzgerald DC. The aging ear. *Am Fam Physician.* 1985 Feb;31(2):225  
Pristupljeno 30.4.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3883726/>
17. Hardy R. , M.S. Cooper, Bone loss in inflammatory disorders. *J Endocrinol,* 2009. 201(3): p. 309-20.  
Pristupljeno 11.5.2021.  
Dostupno na <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/201/3/309.xml>
18. Bloch SL. On the biology of the bony otic capsule and the pathogenesis of otosclerosis. *Dan Med J.* 2012 Oct;59(10):B4524. PMID: 23158898.  
Pristupljeno 11.5.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23158898/>
19. Zehnder AF, Kristiansen AG, Adams JC, Kujawa SG, Merchant SN, McKenna MJ. Osteoprotegerin knockout mice demonstrate abnormal remodeling of the otic capsule and progressive hearing loss. *Laryngoscope.* 2006 Feb;116(2):201-6. doi: 10.1097/01.mlg.0000191466.09210.9a. PMID: 16467704; PMCID: PMC2563156.  
Pristupljeno 12.5.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467704/>
20. Krajina Z. Otorinolarinologija i cervikofacijalna kirurgija: Knjiga 2: Otologija; Laringologija; Gornji digestivni putovi. Zagreb: Školska knjiga; 1986
21. Rudic M, Keogh I, Wagner R, Wilkinson E, Kiros N, Ferrary E, Sterkers O, Bozorg Grayeli A, Zarkovic K, Zarkovic N. The pathophysiology of otosclerosis: Review of current research. *Hear Res.* 2015 Dec;330(Pt A):51-6. doi: 10.1016/j.heares.2015.07.014. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26276418.  
Pristupljeno: 14.4.2021.  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26276418/>
22. Zukić B , Anđelković M , Gašić V , Grubin J , Pavlović S , Đerić D; Genetic basis of otosclerosis; Beogradsko Sveučilište, **Institut** za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo; siječanj 2020. Pristupljeno 1.5.2021.  
dostupno na linku <http://www.srpskiarhiv.rs/dotAsset/81685>
23. Tomek MS, Brown MR, Mani SR, Ramesh A, Srisailapathy CR, Coucke P, Zbar RI, Bell AM, McGuirt WT, Fukushima K, Willems PJ, Van Camp G, Smith RJ. Localization of a gene for otosclerosis to chromosome 15q25-q26. *Hum Mol Genet.* 1998 Feb;7(2):285-90. doi: 10.1093/hmg/7.2.285. PMID: 9425236.  
Pristupljeno: 18.4.2021.  
Dostupno na: <https://academic.oup.com/hmg/article/7/2/285/642773>
24. Babcock TA, Liu XZ. Otosclerosis: From Genetics to Molecular Biology. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Apr;51(2):305-318. doi: 10.1016/j.otc.2017.11.002. PMID: 29502723.

- Pristupljeno 18.4.2021.  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502723/>
25. Van Den Bogaert K, Govaerts PJ, Schatteman I, Brown MR, Caethoven G, Offeciers FE, Somers T, Declau F, Coucke P, Van de Heyning P, Smith RJ, Van Camp G. A second gene for otosclerosis, OTSC2, maps to chromosome 7q34-36. *Am J Hum Genet.* 2001 Feb;68(2):495-500. doi: 10.1086/318185. Epub 2001 Jan 16. PMID: 11170898; PMCID: PMC1235283.  
Pristupljeno 18.4.2021.  
Dostupno na [https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(07\)63620-9](https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(07)63620-9)
26. Chen W, Campbell CA, Green GE, Van Den Bogaert K, Komodikis C, Manolidis LS, Aconomou E, Kyamides Y, Christodoulou K, Faghel C, Giguère CM, Alford RL, Manolidis S, Van Camp G, Smith RJ. Linkage of otosclerosis to a third locus (OTSC3) on human chromosome 6p21.3-22.3. *J Med Genet.* 2002 Jul;39(7):473-7. doi: 10.1136/jmg.39.7.473. PMID: 12114476; PMCID: PMC1735167.  
Pristupljeno 18.4.2021.  
Dostupno na <https://jmg.bmj.com/content/39/7/473>
27. Gregoriadis S, Zervas J, Varletzidis E, Toubis M, Pantazopoulos P, Fessas P. HLA antigens and otosclerosis. A possible new genetic factor. *Arch Otolaryngol.* 1982 Dec;108(12):769-71. doi: 10.1001/archotol.1982.00790600013004. PMID: 6983341.  
Pristupljeno 18.4.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6983341/>
28. 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 Apr;132(4):416-24. doi: 10.1001/archotol.132.4.416. PMID: 16618911.  
Pristupljeno 18.4.2021.  
Dostupno na <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/484136>
29. Van Den Bogaert K, De Leenheer EM, Chen W, Lee Y, Nürnberg P, Pennings RJ, Vanderstraeten K, Thys M, Cremers CW, Smith RJ, Van Camp G. A fifth locus for otosclerosis, OTSC5, maps to chromosome 3q22-24. *J Med Genet.* 2004 Jun;41(6):450-3. doi: 10.1136/jmg.2004.018671. PMID: 15173231; PMCID: PMC1735823.  
Pristupljeno 19.4.2021.  
Dostupno na <https://jmg.bmj.com/content/41/6/450>
30. Thys M, Van Den Bogaert K, Iliadou V, Vanderstraeten K, Dieltjens N, Schrauwen I i suradnici A seventh locus for otosclerosis, OTSC7, maps to chromosome 6q13-16.1. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(3):362-8.  
Pristupljeno 19.4.2021.  
Dostupno na <https://www.nature.com/articles/5201761>
31. Bel Hadj Ali I, Thys M, Beltaief N, Schrauwen I, Hilgert N, Vanderstraeten K, et al. A new locus for otosclerosis, OTSC8, maps to the pericentromeric region of chromosome 9. *Hum Genet.* 2008;123(3):267-72  
Pristupljeno 19.4.2021.  
Dostupno na <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00439-008-0470-3>
32. Schrauwen I, Weegerink NJ, Fransen E, Claes C, Pennings RJ, Cremers CW, et al. A new locus for otosclerosis, OTSC10, maps to chromosome 1q41-44. *Clin Genet.* 2011;79(5):495-7.  
Pristupljeno 19.4.2021.

- Dostupno na <https://www.semanticscholar.org/paper/A-new-locus-for-otosclerosis%2C-OTSC10%2C-maps-to-Schrauwen-Weegerink/05bc383e865c322c1fff911a5ed9de0c1b88794a>
33. Csomor P, Liktör B, Liktör B, Szekaneč Z, Sziklai I, Karosi T. Expression of bone morphogenetic protein 2, 4, 5, and 7 correlates with histological activity of otosclerotic foci. *Acta Otolaryngol.* 2012;132(6):624–31  
Pristupljeno 19.4.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22385409/>
  34. Sommen M, Van Camp G, Liktör B, Csomor P, Fransén E, Sziklai I, et al. Genetic association analysis in a clinically and histologically confirmed otosclerosis population confirms association with the TGFB1 gene but suggests an association of the RELN gene with a clinically indistinguishable otosclerosis-like phenotype. *Otol Neurotol.* 2014;35(6):1058–64.  
Pristupljeno 20.4.2021.  
Dostupno na [https://journals.lww.com/otology-neurotology/Abstract/2014/07000/Genetic\\_Association\\_Analysis\\_in\\_a\\_Clinically\\_and.22.aspx](https://journals.lww.com/otology-neurotology/Abstract/2014/07000/Genetic_Association_Analysis_in_a_Clinically_and.22.aspx)
  35. Mowat AJ, Crompton M, Ziff JL, Aldren CP, Lavy JA, Saeed SR, et al. Evidence of distinct RELN and TGFB1 genetic associations in familial and non-familial otosclerosis in a British population. *Hum Genet.* 2018;137(5):357–63  
Pristupljeno 21.4.2021.  
Dostupno na <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00439-018-1889-9>
  36. McKenna MJ, Nguyen-Huynh AT, Kristiansen AG. Association of otosclerosis with Sp1 binding site polymorphism in COL1A1 gene: evidence for shared genetic etiology with osteoporosis. *Otol Neurotol.* 2004;25(4):447–50.  
Pristupljeno 22.4.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15241219/>
  37. 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(5):604–10.  
Pristupljeno 22.4.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9752968/>
  38. Ertugay OC, Ata P, Kalaycik Ertugay C, Kaya KS, Tatlipinar A, Kulekci S. Association of COL1A1 polymorphism in Turkish patients with otosclerosis. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(5):403–6.  
Pristupljeno 22.4.2021.  
Dostupno na <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196070913000458?via%3Dihub>
  39. Chen W, Meyer NC, McKenna MJ, Pfister M, McBride DJ, Jr., Fukushima K, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis. *Clin Genet.* 2007;71(5):406–14.  
Pristupljeno 23.4.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17489845/>
  40. Imauchi Y, Jeunemaitre X, Boussion M, Ferrary E, Sterkers O, Grayeli AB. Relation between renin-angiotensin-aldosterone system and otosclerosis: a genetic association and in vitro study. *Otol Neurotol.* 2008;29(3):295–301.  
Pristupljeno 30.4.2021.

Dostupno na [https://journals.lww.com/otology-neurotology/Abstract/2008/04000/Relation\\_Between\\_Renin\\_Angiotensin\\_Aldosterone.7.aspx](https://journals.lww.com/otology-neurotology/Abstract/2008/04000/Relation_Between_Renin_Angiotensin_Aldosterone.7.aspx)

41. Schrauwen I, Ealy M, Huentelman MJ, Thys M, Homer N, Vanderstraeten K, et al. A genome-wide analysis identifies genetic variants in the RELN gene associated with otosclerosis. *Am J Hum Genet.* 2009;84(3):328–38 doi: 10.1097/MLG.0b013e31817c133d PMID: 18677279. Pristupljeno 24.4.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18677279/>
42. Ziff JL, Crompton M, Powell HR, Lavy JA, Aldren CP, Steel KP i suradnici Mutations and altered expression of SERPINF1 in patients with familial otosclerosis. *Hum Mol Genet.* 2016 Jun 15;25(12):2393-2403. doi: 10.1093/hmg/ddw106. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27056980; PMCID: PMC5181625. Pristupljeno 22.4.2021.  
Dostupno na <https://academic.oup.com/hmg/article/25/12/2393/2525731>
43. Niedermeyer HP, Arnold W. Otosclerosis: a measles virus associated inflammatory disease. *Acta Otolaryngol.* 1995 Mar;115(2):300-3. doi: 10.3109/00016489509139314. PMID: 7610826. Pristupljeno 15.5.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7610826/>
44. Lolov SR, Edrev GE, Kyurkchiev SD, Kehayov IR. Elevated autoantibodies in sera from otosclerotic patients are related to the disease duration. *Acta Otolaryngol.* 1998 Jun;118(3):375-80. doi: 10.1080/00016489850183467. PMID: 9655212. Pristupljeno 19.5.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9655212/>
45. Sagar PR, Shah P, Bollampally VC, Alhumaidi N, Malik BH. Otosclerosis and Measles: Do Measles Have a Role in Otosclerosis? A Review Article. *Cureus.* 2020 Aug 21;12(8):e9908. doi: 10.7759/cureus.9908. PMID: 32968571; PMCID: PMC7505640. Pristupljeno 16.4.2021.  
Dostupno na <https://www.cureus.com/articles/38811-otosclerosis-and-measles-do-measles-have-a-role-in-otosclerosis-a-review-article>
46. Karosi T, Szalmás A, Csomor P, Kónya J, Petkó M, Sziklai I. Disease-associated novel CD46 splicing variants and pathologic bone remodeling in otosclerosis. *Laryngoscope.* 2008 Sep;118(9):1669-76. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31817c133d Pristupljeno 24.4.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18677279/>
47. Crompton M, Cadge BA, Ziff JL, Mowat AJ, Nash R, Lavy JA i suradnici: The Epidemiology of Otosclerosis in a British Cohort. *Otol Neurotol.* 2019 Jan;40(1):22-30. doi: 10.1097/MAO.0000000000002047. PMID: 30540696; PMCID: PMC6314447. Pristupljeno: 17.4.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30540696/>
48. Macielak RJ, Marinelli JP, Totten DJ, Lohse CM, Grossardt BR, Carlson ML. Pregnancy, Estrogen Exposure, and the Development of Otosclerosis: A Case-Control Study of 1196 Women. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Oct



- 27:194599820966295. doi: 10.1177/0194599820966295. Epub ahead of print. PMID: 33107781; PMCID: PMC8076328.  
Pristupljeno 17.5.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107781/>
49. Santos F, McCall AA, Chien W, Merchant S. Otopathology in Osteogenesis Imperfecta. *Otol Neurotol.* 2012 Dec;33(9):1562-6. doi: 10.1097/MAO.0b013e31826bf19b. PMID: 22996160; PMCID: PMC3498599.  
Pristupljeno 13.5.2021.  
Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498599/>
50. Nager GT. Osteogenesis imperfecta of the temporal bone and its relation to otosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988 Nov-Dec;97(6 Pt 1):585-93. doi: 10.1177/000348948809700603. PMID: 3202560.  
Pristupljeno 16.5.2021.  
Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505640/>
51. Wiatr A, Składzień J, Strek P, Wiatr M. Carhart Notch-A Prognostic Factor in Surgery for Otosclerosis. *Ear Nose Throat J.* 2021 May;100(4):NP193-NP197. doi: 10.1177/0145561319864571. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31558062.  
Pristupljeno: 25.4.2021.  
Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0145561319864571>
52. Shohet JA Otosclerosis, objavljeno 22.2. 2021., Medscape,  
pristupljeno 4.5.2021.,  
dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/859760-overview#a13>
53. Koenen L, Gupta G. Schwartz Sign. 2020 Sep 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30422516.  
Pristupljeno 30.4.2021.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532921/>
54. Saunders AZ, Stein AV, Shuster NL. Audiometry. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 133. PMID: 21250083.  
Pristupljeno 30.4.2021.  
Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK239/?report=reader>
55. Batson L, Rizzolo D. Otosclerosis: An update on diagnosis and treatment. *JAAPA.* 2017 Feb;30(2):17-22. doi: 10.1097/01.JAA.0000511784.21936.1b. PMID: 28060022.  
Pristupljeno 1.5.2021.  
Dostupno na  
[https://journals.lww.com/jaapa/Fulltext/2017/02000/Otosclerosis\\_An\\_update\\_on\\_diagnosis\\_and\\_treatment.3.aspx](https://journals.lww.com/jaapa/Fulltext/2017/02000/Otosclerosis_An_update_on_diagnosis_and_treatment.3.aspx)
56. Wegner I, Bittermann AJ, Hentschel MA, van der Heijden GJ, Grolman W. Pure-tone audiometry in otosclerosis: insufficient evidence for the diagnostic value of the Carhart notch. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Oct;149(4):528-32. doi: 10.1177/0194599813495661. Epub 2013 Jul 1. PMID: 24042555.  
Pristupljeno 2.5.2021.  
Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164453/>
57. Onusko E. Tympanometry. *Am Fam Physician.* 2004 Nov 1;70(9):1713-20. PMID: 15554489.  
Pristupljeno 26.4.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15554489/>

58. Branica S. Otoklerozza. U: Katić V., Prgomet D. i sur, ur. Otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata. Zagreb: Naklada Ljevak; 2009. Str. 72-74
59. Virk JS, Singh A, Lingam RK. The role of imaging in the diagnosis and management of otosclerosis. *Otol Neurotol*. 2013 Sep;34(7):e55-60. doi: 10.1097/MAO.0b013e318298ac96. PMID: 23921926. Pristupljeno 16.4.2021. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23921926/>
60. de Oliveira Vicente A, Chandrasekhar SS, Yamashita HK, Cruz OL, Barros FA, Penido NO. Magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical treatment of otospongiosis: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Jun;152(6):1119-26. doi: 10.1177/0194599815574698. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25791707. Pristupljeno 15.5.2021. Dostupno na <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0194599815574698>
61. Kan T, Ueda H, Kishimoto M, Tsuchiya Y, Ogawa T, Uchida Y. Availability of audiological evaluation for the differential diagnosis of clinical otosclerosis. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Jun;47(3):343-347. doi: 10.1016/j.anl.2020.03.009. Epub 2020 May 4. PMID: 32370914. Pristupljeno 7.5.2021. Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370914/>
62. Kessel, J. Über das ausschneiden des trommelfelles und mobilisieren des steigbugels. *Arch F Ohrenh*. 1877;12:237
63. ER Garnet Passe; The fenestration operation for otosclerosis, objavljeno u *Postgrad Medical Journal*, London 1947. Pristupljeno 1.6.2021. Dostupno na <https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/23/265/507.full.pdf>
64. Albers AE, Wagner W, Stölzel K, Schönfeld U, Jovanovic S. Laserstapedotomie [Laser stapedotomy]. *HNO*. 2011 Nov;59(11):1093-102. German. doi: 10.1007/s00106-011-2376-y. PMID: 21959776. Pristupljeno 5.5.2021. Dostupno na [https://www.researchgate.net/publication/51681984\\_Laser\\_stapedotomy/citations](https://www.researchgate.net/publication/51681984_Laser_stapedotomy/citations)
65. Pauli N, Strömbäck K, Lundman L, Dahlin-Redfors Y. Surgical technique in stapedotomy hearing outcome and complications. *Laryngoscope*. 2020 Mar;130(3):790-796. doi: 10.1002/lary.28072. Epub 2019 May 20. PMID: 31107553. Pristupljeno 19.5.2021. Dostupno na <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.28072>
66. Sevy A, Arriaga M. The Stapes Prosthesis: Past, Present, and Future. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 Apr;51(2):393-404. doi: 10.1016/j.otc.2017.11.010. PMID: 29502725. Pristupljeno 25.5.2021. Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502725/>
67. Antonelli PJ. Prevention and Management of Complications in Otosclerosis Surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 Apr;51(2):453-462. doi: 10.1016/j.otc.2017.11.015. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29397113. Pristupljeno 14.5.2021. Dostupno na <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0030666517302323?via%3Dihub>

68. Mathisen H. Phonophobia after stapedectomy. *Acta Otolaryngol.* 1969 Jul-Aug;68(1):73-7. doi: 10.3109/00016486909121544. PMID: 5379079.  
Pristupljeno 20.5.2021.  
Dostupno na <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00016486909121544>  
[Moguća greška kod ove](#)
69. Petrov A, Shambaugh G Jr. Promotion of bone calcification by sodium fluoride. *Arch Otolaryngol* 1966; 83: 162–70. DOI: 10.1001/archotol.1966.00760020164019  
Pristupljeno 30.4.2021.  
Dostupno na <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/article-abstract/599832>
70. Vartiainen E, Vartiainen T. Effects of drinking water fluoridation on the prevalence of otosclerosis. *J Laryngol Otol* 1997; 111:20–2. DOI: 10.1017/s0022215100136345  
Pristupljeno 10.5.2021.  
Dostupno na <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-laryngology-and-otology/article/abs/effect-of-drinking-water-fluoridation-on-the-prevalence-of-otosclerosis/AF43E54083918699A79E7620A78F5BF1#article>
71. Bretlau P, Causse J, Causse JB, et al. Otospongiosis and sodium fluoride: A blind experimental and clinical evaluation of the effect of sodium fluoride treatment in patient with otospongiosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94: 103–7.  
DOI: 10.1177/000348948509400201  
Pristupljeno 11.5.2021.  
Dostupno na <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348948509400201>
72. Riggs BL, Hodgson SF, Hoffman DL, Kelly PJ, Johnson KA, Taves D. Treatment of primary osteoporosis with fluoride and calcium. Clinical tolerance and fracture occurrence. *JAMA.* 1980 Feb 1;243(5):446-9. PMID: 7351765.  
Pristupljeno 11.5.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7351765/>
73. Quesnel AM, Seton M, Merchant SN, Halpin C, McKenna MJ. Third-generation bisphosphonates for treatment of sensorineural hearing loss in otosclerosis. *Otol Neurotol.* 2012 Oct;33(8):1308-14. doi: 10.1097/MAO.0b013e318268d1b3. PMID: 22935809; PMCID: PMC3442123.  
Pristupljeno 19.5.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22935809/>
74. Smyth GD, Hassard TH. Hearing aids poststapedectomy: incidence and timing. *Laryngoscope* 1986; 96: 385–8.  
Pristupljeno 3.5.2021.  
Dostupno na <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1288/00005537-198604000-00009>
75. Shea JJ. Forty years of stapes surgery. *Am J Otol* 1998; 19: 52–5.  
Pristupljeno 3.5.2021.  
Dostupno na <https://www.karger.com/Article/Abstract/322488>
76. Hausler R, Stieger C, Bernhard H Kompis M. A novel implantable hearing system with direct acoustic cochlear stimulation. *Audiol Neurotol* 2008; 13: 247–56. DOI: 10.1159/000115434  
Pristupljeno 10.5.2021.  
Dostupno na <https://www.karger.com/Article/Abstract/115434>

77. Ramsden R, Rotteveel L, Proops D, et al. Cochlear implantation in otosclerotic deafness. In: Arnold W, Häusler R (eds). *Otosclerosis and stapes surgery*. Basel: Karger; 2007, pp. 328–34.  
Pristupljeno 10.5.2021.  
Dostupno na <https://www.karger.com/Article/Abstract/98855>
78. Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1990 Aug;17(8):1022-4. PMID: 2213777.  
Pristupljeno 25.5.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2213777/>
79. Browning GG, Gatehouse S. Sensorineural hearing loss in stapedial otosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984 Jan-Feb;93(1 Pt 1):13-16. doi: 10.1177/000348948409300104. PMID: 6703592.  
Pristupljeno: 2.5.2021.  
Dostupno na <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348948409300104>
80. Dziendziel B, Skarżyński H, Gos E, Skarżyński PH. Tinnitus Severity Change Following Stapedotomy in Patients With Otosclerosis. *Otol Neurotol*. 2019 Jun;40(5):578-583. doi: 10.1097/MAO.0000000000002240. PMID: 31083076.  
Pristupljeno 17.6.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083076/>
81. Bast F, Mazurek B, Schrom T. Effect of stapedotomy on pre-operative tinnitus and its psychosomatic burden. *Auris Nasus Larynx*. 2013 Dec;40(6):530-3. doi: 10.1016/j.anl.2013.04.006. Epub 2013 May 22. PMID: 23706306.  
Pristupljeno 17.6.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23706306/>
82. Ismi O, Erdogan O, Yesilova M, Ozcan C, Ovla D, Gorur K. Does stapes surgery improve tinnitus in patients with otosclerosis? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017 Sep-Oct;83(5):568-573. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.07.001. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27553985.  
Pristupljeno 17.6.2021.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27553985/>

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 9. studenog 1995. godine u Šibeniku. Pohađao sam osnovnu školu u Vodicama koju sam završio 2010. godine. Nakon toga sam upisao prirodoslovno - matematički smjer u Gimnaziji Antuna Vrančića u Šibeniku, koji sam završio 2014. godine. Od akademske godine 2014./2015. student sam Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U ožujku 2019. godine prisustvovao sam internacionalnom simpoziju „*Global Surgery Croatia Symposium*“ održanom u Zagrebu. Moj veliki hobi je fitness, a u lipnju 2019. godine sam uspješno položio tečaj za spasioca na otvorenim vodama i bazenima Hrvatskog crvenog križa te sam odradio dvije sezone kao spasilac na plaži. Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije te poznajem rad na računalu u MS Office programu. Od stranih jezika govorim aktivno engleski u jeziku i pismu.