

Zdravljenje glotisne insuficience z injiciranjem v glasilke

Treatment of glottic insufficiency with vocal fold injection

Nejc Krištofelc,¹ Irena Hočevnar Boltežar^{1,2}

Izvleček

Izhodišče: Za injiciranje različnih materialov v glasilko se odločimo v primeru sulkusa, brazgotine, pareze in atrofije glasilke. Ta stanja povzročajo nepopolno zaporo glotisa in vplivajo na normalno širjenje sluzničnega vala glasilke. Glavna bolnikova težava je običajno disfonija, lahko pa so prisotne tudi težave pri požiranju.

Metode: Za okrepitev glasilke snov vbrizgamo globoko v tiroaritenoidno mišico, s tem povečamo njeno prostornino ter zmanjšamo glotisno insuficienco. Glede na izraženost bolnikovih težav in napoved izida uporabljamo različne začasne in dolgo obstojne materiale. Poseg se lahko opravi v splošni anesteziji z direktno mikrolaringoskopijo, v zadnjem času pa se zaradi številnih prednosti in razvijanja transkutanih pristopov vse bolj uveljavlja tudi ambulantno injiciranje v lokalni anesteziji. Velik potencial ima področje tkivnega inženirstva, ki razvija materiale za preprečevanje in zdravljenje brazgotine glasilke, kar je vzrok za nepopolni stik med glasilkama pri addukciji.

Lastne izkušnje: Od leta 2006 dalje zdravimo bolnike z glotisno insuficienco z vbrizganjem lastne maščobe v eno ali obe glasilki tudi na Kliniki za ORL in CFK UKC Ljubljana. Pri večini bolnikov je vzrok za nepopoln stik med glasilkama motena gibljivost glasilke, vodilni težavi sta hripavost in manj pogosto zaletavanje pri pitju. Zdravljenje je bilo uspešno pri veliki večini, glas se je izboljšal, težave pri požiranju so se praviloma zmanjšale ali izginile. Le pri manjšem številu bolnikov je bilo čez nekaj let potrebno injiciranje ponoviti zaradi poslabšanja stika med glasilkama. Subjektivno izboljšanje potrjujejo tudi rezultati akustične analize glasu pred in po posegu.

Abstract

Background: Sulcus, scar, paresis and atrophy of the vocal fold are the causes for glottis insufficiency, and disordered propagation of the mucosal wave over the vocal fold. Thus, these are indications for vocal fold injection augmentation. Patients usually complain about dysphonia, though problems with swallowing may also be present.

Methods: In order to achieve vocal fold augmentation, the material is injected deep into the thyroarytenoid muscle thereby increasing its volume and reducing glottic insufficiency. Different temporary and long lasting materials can be used depending on patient's symptoms and prognosis. The procedure can be performed by direct microlaryngoscopy under general anesthesia. Due to numerous advantages and development of transcutaneous approaches, outpatient based injection technique is becoming more popular. Tissue engineering together with in-depth knowledge of the complex composition of mucosal lamina propria on the vocal folds, and changes during scarring process in it has a big potential for prevention and treatment of vocal fold scar that results in incomplete vocal folds closure during vocal folds adduction.

Own experience: Since 2006, patients with glottis insufficiency have been treated by autologous fat injection to one or both vocal folds at the University Department of ORL and CFK, UKCLjubljana. In most patients, the reason for incomplete vocal folds closure is the impaired mobility of

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

¹ Faculty of medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

² Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Korespondenca/ Correspondence:

Irena Hočevnar Boltežar,
e: irena.hocevar@kclj.si

Ključne besede:

disfonija; sulkus glasilke; pareza glasilke; avtologna maščoba; akustična analiza glasu

Key words:

dysphonia; vocal fold sulcus; vocal fold paresis; autologous fat; acoustic voice analysis

Prispelo: 30. 1. 2019

Sprejeto: 25. 2. 2019

the vocal fold, the main symptom being hoarseness and frequent aspiration during drinking. The treatment was successful in the vast majority of patients; their voice quality improved and their swallowing problems were usually reduced or disappeared. Only a small number of patients needed reinjection in a few years' time due to the deteriorated contact between the vocal folds. The subjective improvement is also confirmed by the results of acoustic voice analysis before and after the procedure.

Citirajte kot/Cite as: Krištofelc N, Hočevar Boltežar I. [Treatment of glottic insufficiency with vocal fold injection]. *Zdrav Vestn.* 2020;89(3–4):190–202.

DOI: 10.6016/ZdravWestn.2924

1 Vzroki za glotisno insuficienco

Glavne funkcije grla so dihanje, zaščita dihal med požiranjem in tvorba glasu. V primeru, da spremenjena gibljivost glasilke ali bolezenske spremembe na njej preprečujejo popoln stik med glasilkama pri fonaciji ali požiranju ali motijo potovanje sluzničnega vala s spodnje na zgornjo ploskev glasilke med njenim nihanjem, se pojavijo glasovne motnje in/ali zaletavanje pri požiranju. Za okrepitev glasilke z vbrizgavanjem različnih materialov vanjo se odločimo pri sulkusu, brazgotini, parezi in atrofiji glasilke.

Sulkus glasilke je invaginacija epitela na prostem robu glasilke. Lahko se omejuje le na povrhnjo plast lamine proprije ali pa sega globlje v plasti glasilke. Ford glede na globino spremembe razlikuje tri vrste sulkusa. Sulkus tipa I (fiziološki sulkus) se omejuje na povrhnjo plast lamine proprije. Sulkus tipa IIa (sulcus vergeture) označuje odsotnost funkcionalne povrhnje plasti lamine proprije in se najpogosteje narašča na vokalni ligament (vmesna in spodnja plast lamine proprije). Sulkus tipa IIb (pravi sulkus) sega v vokalni ligament ali celo v tiroaritenoidno mišico. Mnenja o vzrokih za nastanek sulkusa so deljena. Kot najpogostejši vzrok se omenja nepravilna in čezmerna raba glasu, lahko pa je tudi posledica poškodbe glasilke, okužbe ali laringofaringealnega refluksa. Možno je

tudi, da gre za kongenitalno anomalijo, ki nastane zaradi nepravilnosti v razvoju četrtega in šestega branhialnega loka. Sulkus je lahko posledica nastanka in kasnejšega razpoka epidermoidne ciste na glasilki. Sulkus vedno spremlja tudi brazgotina, saj se v predelu njegovega dna razvije fibroza in priraščanje epitela na spodaj ležeče plasti (1,2).

Brazgotina glasilke je posledica poškodbe glasilke. Ta nastane zaradi kemičnih in toplotnih dejavnikov (kajenje, laringofaringealni refluks, inhalacijska opeklina grla, laserska odstranitev benignih sprememb), ob penetrantnih ali topih poškodbah grla, dolgotrajni intubaciji, po obsevanju v predelu grla in kirurških odstranitvah benignih ter malignih sprememb (poškodb) glasilk (Reinkejev edem, polipi, vozlički, papilomi, karcinom grla). Podobno kot pri sulkusu na glasilki pa je tudi brazgotina najpogosteje posledica zlorabe glasu. Poškodba glasilke poruši ravnovesje med sestavinami zunajceličnega matriksa lamine proprije. Kolagen tipa 3 se začne nadomeščati s kolagenom tipa 1, zmanjša se količina elastina in hialuronske kisline, poveča pa se delež fibronektina. Zmanjša se tudi količina proteoglikana dekorina, kar povzroči neorganizirano odlaganje kolagenskih vlaken. Vse to vodi v nastanek brazgotinskih sprememb, ki med fona-

cijskim nihanjem glasilk onemogočajo popolno zaporo glotisa in normalno širjenje sluzničnega vala po glasilki, saj porušijo t. i. »body-cover« model glasilke. V slednjem epitel, bazalna membrana in povrhnja plast lamine proprije delujejo kot skupna funkcionalna enota (pokrov glasilke) in valovijo preko podlage (telo glasilke), ki jo tvori spodnja plast lamine proprije, ki se čvrsto narašča na tiroaritenoidno mišico. Če nastane brazgotina, se med obema enotama pojavijo adhezije, ki ovirajo nihanje glasilke. Kadar nastanejo brazgotine zaradi ekscizije glasilke ali obsevanja glasilke ob zdravljenju raka, je glotisna insuficienca pogosto velika, ostanek glasilke pa zelo zabrazgotinjen (3,4).

Pareza oziroma paraliza glasilke je posledica okvare na ravni možganskega debla, v poteku X. možganskega živca (*n. vagus*) ali njegove veje povratnega laringealnega živca (RLN). Najpogostejši vzrok še vedno ostaja iatrogena poškodba oživčenja glasilke, ki nastane med različnimi medicinskimi posegi, kot so tiroidektomija, paratiroidektomija, anteriorni pristop pri operaciji vratne hrbtenice, posegi na bazi lobanje, operacije požiralnika, timektomija, mediastinoskopija, disekcija vratu, karotidna endarterektomija, operacija anevrizme torakalne aorte, posegi na koronarnem žilju, podvezava odprtega Botalovega voda, pnevmonektomija in lobektomija. Pogost vzrok so tudi različni benigni in predvsem maligni tumorji v poteku RLN. Najpogosteje gre za zasevke primarnega pljučnega tumorja v bezgavkah mediastinuma, redkeje pa so vzrok tumorji ščitnice in požiralnika ter paragangliomi. RLN je lahko prizadet tudi zaradi nemalignih bolezni, kot so mediastinalna limfadenopatija pri tuberkulozi in sarkoidozi ter anevrizma aorte in desne podključnične arterije. Leva

glasilka je pogosteje prizadeta kot desna (razmerje 60:40), saj je zaradi daljšega in globljega poteka v mediastinumu levi RLN bolj ranljiv za različne bolezni in poškodbo med operacijo. Nevrološki vzroki pareze glasilke zajemajo možgansko kap, Arnold-Chiarijevo malformacijo, multiplo sklerozo, Guillain-Barréjev sindrom, amiotrofično lateralno sklerozo in Parkinsonovo bolezen. Obsevanje zaradi malignih bolezni v predelu vratu in mediastinuma vodi v fibrozo obsevanega tkiva in se lahko pokaže s parezo glasilke šele čez več deset let po obsevanju. Nekatera zdravila in toksini, kot so alkaloidi vinka in cisplatin, delujejo nevrotoksično, težave pa običajno izginejo po zmanjšanju odmerka oziroma prenehanju zdravljenja. Velikokrat vzroka za parezo glasilke ne odkrijemo. Takrat govorimo o idiopatski parezi, ki bi lahko bila posledica vnetne nevropatije v sklopu lymške borelioze ali ob okužbi z virusoma herpes simpleks in Epstein-Barr. Idiopatska pareza mora biti vedno diagnoza po izključitvi drugih vzrokov (5,6).

Atrofija glasilke je lahko posledica pareze oziroma paralize glasilke, različnih mišičnih bolezni, pogosto spremlja sulkus in brazgotino na glasilki. Pojavi se tudi zaradi starostnih sprememb grla, kar z latinskim izrazom imenujemo *presbylarynx*. Starostna atrofija glasilk je posledica izgube aksonov in zmanjšanja mielinizacije grlnih živcev, tanjšanja tiroaritenoidne mišice z infiltracijo kolagena, maščobne degeneracije ter upada deleža hialuronske kisline v lamini propriji, kar spremeni viskoelastične in vibracijske lastnosti glasilke. Populacija se stara, zato ima vedno več starostnikov glasovne težave. Te so lahko posledica različnih vzrokov, ki jih moramo izključiti, preden postavimo diagnozo starostno spremenjeno grlo (5,7).

2 Klinična slika glotisne insuficience

Motena gibljivost glasilke zaradi nevrogene okvare (pareza, paraliza glasilke) ali atrofije povzroči nastanek glotisne insuficience oziroma nepopolnega stika med glasilkama pri fonaciji. Strukturne spremembe na glasilkah (sulkus, brazgotina) poleg tega zmanjšajo tudi premičnost posameznih slojev sluznice med seboj in tako vplivajo na normalno širjenje sluzničnega vala po glasilki med njenim nihanjem. Bolniki imajo zato hripav in šibek glas, pri govorjenju se hitro utrudijo, zmanjkuje jim zraka, tudi višina glasu pogosto ni primerna, zaradi kompenzacijskega napenjanja grlnih mišic je praviloma previsoka. Ker igra grlo pomembno vlogo pri zaščiti spodnjih dihal med požiranjem, se lahko pojavi tudi zaletavanje pri požiranju, predvsem ob pitju bistrih tekočin (8).

3 Zdravljenje glotisne insuficience

Zdravljenje je usmerjeno k izboljšanju kakovosti glasu, preprečevanju disfagije in aspiracije. Mora biti vzročno in prilagojeno vsakemu bolniku posebej. Pri tem upoštevamo izraženost njegovih težav, lastne želje in vrsto poklica, ki ga opravlja. Možni načini zdravljenja so glasovna terapija, medializacija glasilke z injiciranjem ali tireoplastiko, aritenoidna addukcija, v zadnjem času se v zdravljenju pareze glasilke vse bolj uveljavljajo laringealna reinervacija, funkcionalna električna stimulacija in celo genska terapija (8).

Velik izziv je zdravljenje sulkusa in brazgotine. Poleg medializacije se lahko poslužimo tudi kirurškega ali laserskega izreza spremembe, ki ga pogosto kom-

biniramo z vbrizgavanjem ali vsaditvijo različnih snovi v lamino proprijo. Pri tem brazgotino skupaj z epitelom ločimo od vokalnega ligamenta, v tako nastali submukozni žep pa nato vbrizgamo ali vsadimo materiale, ki imajo podobne viskoznoelastične lastnosti kot lamina proprija, zaradi česar ne vplivajo na njene biomehanske lastnosti. To so avtologna maščoba, fascija in hialuronska kislina. Veliko obeta tudi uporaba anksiolitičnega laserja, presaditev bukalne sluznice in hitro razvijajoče se tkivno inženirstvo (4).

3.1 Medializacija glasilke z vbrizganjem

Vbrizganje različnih materialov v glasilko ima že več kot 100-letno zgodovino, saj je nemški otorinolaringolog Wilhelm Brünings leta 1911 prvi opravil medializacijo glasilke, ko je vbrizgal parafin vanjo. Poseg pa je razcvet doživel v zadnjih treh desetletjih, predvsem na račun uporabe novih materialov in razvoja endoskopske tehnologije ter različnih pristopov.

Vbrizganje snovi v glasilko omogoča medializacijo, pri kateri prosti rob glasilke približamo mediani ravnini grla in tako omogočimo stik z drugo glasilko med fonacijo ali požiranjem. Za injekcijo se odločimo, če je špranja med glasilkama manjša od 3 mm, najboljše rezultate pa beležimo pri oddaljenosti, ki je manjša od 1 mm. Pri večjih presledkih je uspešnejša tireoplastika, pri kateri kirurg izreže del tiroidnega hrustanca in ga pomakne med hrustančno ogrodje grla in negibljivo glasilko ali pa uporabi vsadek in ga skozi izrezano okence v tiroidnem hrustancu vtisne v notranjost grla. Tako doseže boljšo lego ter napetost glasilke. Tireoplastika z aritenoidno addukcijo ali brez nje daje boljše rezul-

tate tudi pri posteriorni glotisni insuficienci (9,10).

Snov vbrizgamo globoko v tiroaritenoidno mišico čim bolj lateralno od vokalnega odrastka piramidastega hrustanca, po potrebi pa še v sprednji del glasilke ter tako povečamo njeno maso. Ker ob zburanju iz anestezije, kašljanju in govoru bolnika takoj po posegu praviloma nekaj vbrizgane snovi izteče iz glasilke, nekaj pa se je tudi resorbira, vedno napravimo vsaj 30-odstotno hiperkorekcijo. Zavedati se moramo, da z vbrizgavanjem snovi v tiroaritenoidno mišico izboljšamo le lego glasilke in s tem zmanjšamo glotisno insuficienco, motenega prenosa sluzničnega vala zaradi strukturnih nepravilnosti na površini glasilke pri brazgotini in sulkusu pa ne odpravimo. V ta namen lahko v povrhnjo plast lamine proprije (Reinkejev prostor) vbrizgamo snov s podobno viskoelastičnostjo, kot jo ima sluznica glasilke (maščoba, hialuronska kislina). S tem obnovimo širjenje sluzničnega vala, obenem pa glasilko tudi medializiramo. Za vbrizganje snovi v Reinkejev prostor se strokovnjaki zaenkrat le redkokdaj odločajo (4,5,11).

4 Začasna ali trajna medializacija glasilke

Medializacija glasilke z vbrizganjem različnih snovi vanjo je lahko začasna ali trajna.

Začasna medializacija pride v poštev pri parezi glasilke, ko napoved izida spontanega regeneriranja oživčenja glasilke še ni jasna. Do reinervacije lahko pride v prvih 6–12 mesecih po nastanku okvare, v tem obdobju pa z vbrizganjem kratko obstoječih snovi izboljšamo kakovost glasu in omilimo težave s požiranjem. Za to se odločimo predvsem pri osebah, ki za opravljanje svojega poklica potrebujejo dobro funkcijo glasu (učite-

lji, poklicni govorci, odvetniki, delavci v klicnem centru, duhovniki in igralci) in pri osebah s hudo disfagijo in zato nevarnostjo aspiriranja. Za začasno vbrizganje se odločimo tudi v primeru, ko ni jasno, ali je glotisna insuficienca, ki povzroči disfonijo, glavni vzrok za težave v komunikaciji, ali pa so te posledica druge sočasno prisotne motnje tvorjenja govora, npr. dizartrijske. Bolniku pred morebitno kasnejšo trajno medializacijo tudi pokažemo, v kolikšni meri lahko z vbrizganjem izboljšamo kakovost njegovega glasu. Za začasno medializacijo uporabljamo fiziološko raztopino, govejo želatino, karboksimetilcelulozo, kolagen in hialuronsko kislino. Te snovi iz glasilke izginejo v nekaj tednih oziroma mesecih (5).

Če do spontane regeneracije oživčenja glasilke s parezo ne pride ali je možnost za obnovev funkcije že ob diagnozi pareze majhna, se odločimo za **trajno medializacijo**. Klinične izkušnje kažejo, da se gibljivost glasilke pri parezi zaradi vraščanja malignih tumorjev v RLN ali popolne prekinitve RLN le redko izboljša. Pri določanju napovedi izida izboljšanja nevrogene okvare si lahko pomagamo z laringealno elektromiografijo, ki prikaže stopnjo denervacije oziroma reinervacije glasilke. Z vbrizganjem trajnih snovi v glasilko lahko dokaj uspešno zmanjšamo glotisno insuficienco pri sulkusu in brazgotini glasilke, z njo pa lahko naredimo tudi drobne popravke v medializaciji glasilke po tireoplastiki, ki smo jo opravili pred tem (*angl.* t.i. fine tuning). V preteklosti so v glasilko vbrizgavali parafin, glicerol in silikon, vendar so jih zaradi slabih dolgoročnih rezultatov ali celo neželenih stranskih učinkov opustili. Danes se za trajno okrepitev glasilke uporablja lastna maščoba, lastna fascija (*fascia lata*), kalcijev hidroksiapatit in v manjši meri teflon (5,9,11).

5 Možni pristopi pri vbrizganju v glasilke

Medializacijo glasilke z vbrizganjem lahko naredimo z neposredno mikrolaringoskopijo v splošni anesteziji ali ambulantno z različnimi transcervikalnimi, peroralnim in transnazalnim pristopom v lokalni anesteziji. V lokalni anesteziji je tehnično zahtevnejše, vendar ima v primerjavi z vbrizganjem v splošni anesteziji številne prednosti. Primerno je za bolnike, pri katerih je splošna anestezija zaradi pridruženih bolezni nevarna. Omogoča klinično in stroboskopsko oceno kakovosti glasu že med oziroma takoj po vbrizganju in s tem natančno odmerjanje snovi. Poseg v lokalni anesteziji je tudi veliko hitrejši in cenejši. Ključnega pomena za uspešnost pa je seveda dobro sodelovanje bolnika med posegom. Po drugi strani poseg v splošni anesteziji z neposredno mikrolaringoskopijo omogoča bolj natančen prikaz anatomskih struktur in zato boljše nadziranje nad mestom vbrizganja in razporeditvijo vbrizgane snovi. Možna je ponovna presoja o pravilno postavljeni diagnozi, sočasno lahko izvedemo tudi dodatne posege, kot je npr. pridobitev avtologne maščobe ali fascije (12,13).

Poznamo tri različne transcervikalne pristope za vbrizganje v glasilke: krikotiroidni, transtiroidni in tirohoidni pristop. Pri vseh si moramo natančno otipati anatomske strukture grla in določiti vstopno mesto igle. V kožo nad mestom vbrizganja infiltriramo lokalni anestetik, poskrbeti pa moramo tudi za ustrezno anestezijo sluznice nosne votline, žrela in grla. To izvedemo pod nadzorom prožnega nazolaringoskopa ali togega telelaringoskopa, s katerim si prikažemo glasilki in paraglotisni prostor. Najboljši pregled nad grlom dobimo, če je bolnik v sedečem oziroma ležečem položaju z nekoliko iztegnjenim vratom

(ti. »vohalni položaj). Najpogosteje se uporablja krikotiroidni pristop. Pri njem v grlo vstopimo skozi krikotiroidno membrano tik pod spodnjim robom tiroidnega hrustanca, nato pa iglo nežno potiskamo v smeri navzgor in lateralno v paraglotisni prostor, kjer snov vbrizgamo v tiroaritenoidno mišico. Pri transtiroidnem pristopu iglo potisnemo pravokotno skozi tiroidni hrustanec malo lateralno od mediane linije. Pomagamo si lahko tudi z določitvijo zgornjega roba glasilk, ki običajno leži na sredini višine tiroidnega hrustanca v liniji tiroidne incizure. Hrustanec moramo prebosti na sredini med tako določenim zgornjim robom glasilk in spodnjim robom tiroidnega hrustanca, iglo nato usmerimo v lateralno smer proti paraglotisnemu prostoru. Snov nato vbrizgamo v glasilko, ob tem pa endoskopsko opazujemo večanje njene prostornine in medializacijo. Ta pristop je primeren predvsem za mlajše bolnike, saj je s starostjo tiroidni hrustanec vse bolj kalciniran in zato trši. Pri tirohoidnem pristopu z iglo vstopimo skozi tirohoidno membrano tik nad zgornjim robom tiroidnega hrustanca nad tiroidno incizuro. Iglo potiskamo v navpični smeri navzdol skozi preepiglotisni prostor, ko zagledamo iglo ob vrhu epiglotisa, jo usmerimo proti glasilki in vanjo injiciramo snov. Od vseh teh treh pristopov ravno tirohoidni omogoča najbolj natančno vbrizgavanje, saj z laringoskopom neposredno vidimo pot igle (9,12,14).

Pri peroralnem pristopu skozi usta vstavimo posebno ukrivljeno iglo in snov apliciramo lateralno od vokalnega odrastka. Za uspešen poseg je potrebna dobra anestezija korena jezika, mehkega neba, supraglotisa in glotisa ter ustrezne bolnikove anatomske značilnosti, ki omogočajo dober prikaz grla. V nasprotnem primeru vbrizganje lažje opravimo s transcervikalnimi ali transnazalnim

pristopom, pri katerem upogljivo iglo uvedemo skozi delovni kanal nazolarin-goendoskopa (9,12,14).

V splošni anesteziji vbrizganje opravimo z direktno mikrolaringoskopijo. Dostop do grla in glasilk vzpostavimo s togim laringoskopom, skozi katerega vstavimo iglo. Mesto vbrizganja snovi je povsem enako kot pri pristopu skozi usta ali skozi nos (9,12,14).

6 Materiali za vbrizganje v glasilke

Snovi lahko razdelimo v dve skupini. V prvi so tiste, ki v glasilki ostanejo kratek čas. To so goveja želatina, kolagen, karboksimetilceluloza in hialuronska kislina. V drugo skupino pa uvrščamo snovi, ki v glasilki ostanejo dlje časa oziroma za vedno. To so lastna maščoba, lastna fascija, kalcijev hidroksiapatit in teflon. Nekatere od naštetih snovi so prvotno razvili kot kožna polnila, potem pa začeli uporabljati tudi za vbrizganje v glasilke. Zaradi premalo opravljenih kliničnih preiskav o učinkovitosti in varnosti njihove uporabe za vbrizganje v glasilke se nekatere od teh snovi trenutno na tem področju uporabljajo kar brez uradno priznane indikacije. Gre za t.i. »off-label« uporabo (5).

Idealna snov mora biti biokompatibilna, inertna, enostavno dostopna, enostavna za vbrizganje, odporna na resorpcijo ter prehajanje zunaj mesta vbrizganja, poceni ter se mora čim bolj približati biomehanskim in viskoelastičnim lastnostim glasilke. Idealne snovi za vbrizganje ni, zato je pomembno poznati njihove prednosti in slabosti, da lahko v vsaki situaciji izberemo najboljšo možnost (15).

Izmed kolagenskih pripravkov se najdlje uporablja goveji kolagen (Zyplast®, Zyderm®), ki v glasilki ostane 4–6 mesecev. V populaciji pri do 3,5 % ljudi

lahko povzroči alergijsko reakcijo, zato je potrebno pred tem kožno testiranje, kar samo zdravljenje zamakne za nekaj tednov. Kolagen, pridobljen iz kadaverskega acelularnega dermisa (Cymetra®), ne povzroča alergijske reakcije, je pa prisotno tveganje za prenos okužbe. Za njegovo pripravo zato uporabljajo gentamicin. Tako je uporaba tega materiala kontraindicirana pri osebah, alergičnih na omenjeni antibiotik. Po nekaterih slikovnih analizah naj bi se kadaverski kolagen razgradil šele po 9 mesecih ali celo kasneje, večinoma pa so strokovnjaki mnenja, da se to zgodi po 2–3 mesecih. Kolagen, pridobljen iz človeškega dermisa (Cosmoplast®, Cosmoderm®), je sorazmerno nov material, ki se trenutno še ne uporablja za posege v področju grla. V primerjavi z ostalimi kolagenskimi pripravki ima to prednost, da ni povezan s tveganjem za alergijsko reakcijo in prenos okužbe. Razgradil naj bi se po 4–6 mesecih, vendar so za natančno določitev trajanja potrebna še dodatne raziskave. Pri bolnikih s sistemskimi boleznimi veziva (revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, skleroderma) je ob uporabi kolagenskih pripravkov večje tveganje za alergijsko reakcijo, zato je pri njih potrebna previdnost (15).

Hialuronska kislina (Restylane®, Hylaform®) je glikozaminoglikan zunajceličnega matriksa, ki je naravno prisoten v številnih tkivih človeškega telesa, tudi v lamini propriji sluznice glasilke. Igra pomembno vlogo v ohranjanju kompleksne sestave in organiziranosti lamine proprije ter določa njene viskoelastične lastnosti. Ker je biokompatibilna, nealergena, ima antiadhezivne lastnosti in sposobnost regeneracije tkiv, v katera jo vbrizgamo, je v zadnjih letih predmet številnih raziskav o preprečevanju in zdravljenju brazgotine na glasilki. Na zajčjih in pasjih modelih so dokazali, da vbrizganje hialuronske kisline v gla-

silko takoj po njeni poškodbi zmanjša stopnjo fibroze. Pozitivne rezultate daje tudi pri vbrizganju v že formirano brazgotino, kjer povrne širjenje sluzničnega vala in obnovi sestavo lamine proprije. Hialuronska kislina se skupaj z lastno maščobo najbolj približa viskoznoelastičnim lastnostim glasilke, zato je primerna tudi za površinsko vbrizgavanje. Sama hialuronska kislina se razgradi v 3–5 dnevih, z metodami tkivnega inženirstva pa lahko njene molekule križno povežemo v mrežasto strukturo. S tem hialuronsko kislino naredimo bolj stabilno in upočasnimo njeno resorpcijo iz glasilke. V primerjavi z drugimi začasnimi materiali je zato bolj obstojna, klinično izboljšanje glasu po vbrizganju pa traja 6–12 mesecev. Zaradi počasnejše razgradnje in dejstva, da nase veže vodo, je ob posegu potrebna tudi manjša hiperkorekcija (6,15,16,17,18).

Karboksimetilceluloza (Radiess Voice Gel®) dobro izboljša kakovost glasu in ni povezana z večjim tveganjem za alergijsko reakcijo. Razgradi se po 2–3 mesecih, torej hitreje kot kolagenski pripravki in hialuronska kislina (15).

Snovi iz goveje želatine (Gelfoam®, Surgifoam®) so varne in ostanejo v glasilki 4–6 mesecev. Zaradi visoke viskoznosti jih je potrebno vbrizgavati z debelejšo iglo, kar zmanjša natančnost posega (9).

Lastna maščoba ima kot material številne ugodne lastnosti. Ker gre za avtologno tkivo, je inertna in povsem varna za uporabo ter seveda zastonj. Ima skoraj identične viskoznoelastične lastnosti kot sluznica glasilke, zato bistveno ne vpliva na širjenje mukoznega vala med fonacijo in uspešno izboljša kakovost glasu zaradi glotisne insuficience. Takoj po posegu se maščoba resorbira v večji meri kot ostali materiali, zato je potrebna izdatnejša hiperkorekcija, zaradi česar bolniki občutijo disfonijo še nekaj tednov po po-

segu. Hiperkorekcija lahko postane problem, če preveč zoži dihalno pot (npr. pri slabši abdukciji nasprotne glasilke). Raziskave navajajo precej variabilno hitrost in obseg resorpcije maščobe, zato so dolgoročni rezultati nepredvidljivi. Po nekaterih podatkih je klinično izboljšanje glasu prisotno še 26 mesecev po posegu. Preživetje avtologne maščobe je v veliki meri odvisno od tehnike njene pridobitve in injiciranja v glasilko (12). Zanimiva je študija Cantarelle s sodelavci, v kateri so maščobo pridobili z liposukcijo s tanko iglo pod nizkim negativnim tlakom, jo centrifugirali in injicirali v glasilko v več plasteh. Kakovost glasu se je izboljšala pri vseh osebah po vbrizganju, rezultati pa so ostali stabilni tudi 3–10 let po posegu (19).

Maščobo za vbrizganje lahko pridobimo z liposukcijo ali izrezom dela podkožnega maščevja, ki ga s skalpelom ali škarjami razrežemo na manjše koščke, velike 2–3 mm². Najpogosteje se odločimo za področje ob popku, alternativna donorska mesta pa so še notranja stran stegna, hrbtna stran proksimalnega dela nadlahti, lahko tudi vrat, bukalno ali infrapatelarno maščevje. Pri liposukciji pridobljena maščoba poleg vitalnih maščobnih celic vsebuje še kri, poškodovane adipocite in proste maščobne kisline. Slednje povzročajo oksidativni stres in zato krajše preživetje avtologne maščobe. Torej jih moramo odstraniti s spiranjem s fiziološko raztopino ali centrifugiranjem. Slednje naj bi tudi povečalo koncentracijo matičnih celic in angiogenih rastnih dejavnikov v maščobi in podaljšalo njen obstoj. Nekateri avtorji priporočajo, da koščke maščobe za približno 5 minut postavimo v posodo s suspenzijo humanega inzulina, ki stabilizira membrano adipocitov. Tako pripravljeno maščobo nato vbrizgamo v glasilko. Poseg poteka v splošni anesteziji, paraglotisno področje pa si prikažemo z

mikroskopom po vstavitvi laringoskopa. Zaradi resorpcije in odtekanja maščobe iz glasilke po posegu vedno naredimo 30-odstotno hiperkorekcijo. Bolniku po posegu predpišemo glasovni počitek (20,21,22).

Fascia lata je vezivna ovojnica, ki ovija stegenske mišice. Ker gre za telesu lastno tkivo, ni tveganja za prenos bolezni ali imunološko reakcijo. Po izrezu iz anterolateralnega dela stegna jo s skalpelom ali škarjami nasekljamo na drobne koščke, da dobi konsistenco paste in jo vbrizgamo v glasilko. Lastna fascija daje dobre dolgotrajne rezultate in v glasilki ostaja stabilna 3–10 let po posegu. Histološke raziskave na psih so pokazale, da fascija še več let ostane obstojna kolagenska struktura z bogato prekrvitvijo. Obetavne rezultate daje tudi vsaditev fascije v Reinkejev prostor pri brazgotini in sulkusu na glasilki (23).

Kalcijev hidroksiapatit (Radiesse®) je mineral, ki se naravno nahaja v kosteh in zobovju, zato ima veliko biološko kompatibilnost. Kljub temu literatura opisuje primer, ko je nastal tujkov granulom po vbrizganju te snovi. Gre za že pripravljen sintetični material, ki ga lahko varno vbrizgamo tudi ambulantno v lokalni anesteziji. Uspešno popravi nepopolno glotisno zaporo in dolgotrajno izboljša kakovost glasu. Zaradi velike viskoznosti se izogibamo povrhjemu vbrizganju. Študije na živalskih modelih so pokazale, da se tudi po 12 mesecih praktično ne resorbira. Resorbira pa se njegov nosilec (karboksimetilceluloza), zato je potrebna hiperkorekcija (14,15). Raziskava, ki so jo izvedli Thomas in sodelavci, potrjuje dolgotrajni učinek kalcijevega hidroksiapatita, saj so bili pri bolnikih zadovoljivi rezultati 8–36 mesecev po vbrizganju, povprečno trajanje pa je bilo 18,6 mesecev (24).

Teflon se v glasilki ne razgradi, zato se je vrsto let uporabljal za zmanjševanje

glotisne insuficience. Dolgoročne analize pa so pokazale, da več let po vbrizganju lahko nastane tujkov granulom. Poleg tega prehaja tudi v okolna tkiva, zato se danes uporablja le redko (15).

7 Tkivno inženirstvo

Velik potencial v zdravljenju predvsem brazgotine na glasilki predstavlja vse večji napredek na področju tkivnega inženirstva. Cilj tkivnega inženirstva je pridobiti snov, s katero bi bilo mogoče ponovno vzpostaviti sestavo naravnega zunajceličnega matriksa lamine proprije in povrniti biomehanske lastnosti glasilke, spremenjene zaradi brazgotinjenja po poškodbi, poleg tega pa tudi preprečevati oziroma omejiti fibrozo v akutni fazi poškodbe glasilke. Hialuronska kislina je zaradi svoje vloge pri celjenju ena najbolj preučevanih snovi v tkivnem inženirstvu. Raziskave na živalskih modelih so pokazale, da z vbrizganjem različnih rastnih dejavnikov (hepatocitni rastni dejavnik, epidermalni rastni dejavnik, bazični fibroblastni rastni dejavnik, transformirajoči rastni dejavnik beta 1), matičnih celic in avtolognih fibroblastov v lamino proprijo glasilke neposredno po poškodbi zmanjšamo odlaganje kolagena ter razgradnjo hialuronske kisline ter s tem preprečimo oziroma omejimo nastanek brazgotine. Enak učinek so dosegli tudi pri zdravljenju že nastale brazgotine, saj so v primerjavi z nezdraziljeno kontrolno skupino opazili boljše viskoznoelastične lastnosti glasilke, večjo amplitudo nihanja glasilke, boljše širjenje sluzničnega vala po glasilki ter zmanjšanje glotisne insuficience. Kljub spodbudnim rezultatom pa so za varno uporabo metod tkivnega inženirstva v vsakdanji klinični praksi potrebne še dodatne kontrolirane študije tudi na ljudeh (4,25).

8 Zdravljenje glotisne insuficience na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo

Na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani od leta 2006 dalje za zmanjšanje glotisne insuficience uporabljamo vbrizganje lastne maščobe v eno ali obe glasilki. Navajamo retrospektivni pregled uspešnosti zdravljenja pri tistih bolnikih, pri katerih smo opravili tudi akustično analizo glasovnih vzorcev za oceno kakovosti glasu.

8.1 Metode

V raziskavo o zdravljenju glotisne insuficience smo zajeli bolnike, ki so se od leta 2010 do vključno 2018 na naši kliniki zdravili zaradi glotisne insuficience z vbrizganjem lastne maščobe v eno ali obe glasilki. Za subjektivno in objektivno oceno uspešnosti zdravljenja smo posebej analizirali le tiste bolnike, pri katerih je bila poleg subjektivne ocene težav z glasom, požiranjem in dihanjem pred posegom ter 6–12 mesecev po posegu opravljena tudi akustična analiza glasovnih vzorcev.

Iz zdravstvene dokumentacije bolnikov smo povzeli njihov spol, starost ob nastanku glotisne insuficience, vzrok zanjo, subjektivno izražene težave z glasom, požiranjem in dihanjem, izvid stroboskopskega pregleda ter izmerjene parametre akustične analize glasu. Bolniki so pred posegom ocenili svoje težave z glasom, požiranjem in dihanjem kot prisotne ali odsotne, po posegu pa kot izboljšanje, nespremenjeno stanje ali poslabšanje težav. Bolnikom smo pred in 6–12 mesecev po posegu napravili akustično analizo glasovnih vzorcev samoglasnika /a/ na najbolj udobni viši-

ni in glasnosti. Uporabili smo program Multi-Dimensional Voice Program (KayPENTAX, Montvale, New Jersey, ZDA). V analizi smo upoštevali temeljno grlno frekvenco (F_0), perturbacijo višine (*angl.* jitter), perturbacijo amplitude (*angl.* shimmer) ter indeks mehke fonacije (*angl.* soft phonation index, SPI), ki objektivno posredno oceni stik med glasilkama.

Bolnikom smo v lokalni anesteziji odvzeli podkožno maščobo iz predela ob popku, jo pripravili za vbrizganje in v splošni anesteziji z direktno laringoskopijo pod kontrolo mikroskopa vbrizgali v eno ali obe glasilki.

Podatke smo statistično obdelali s programom SPSS, verzija 22 (IBM Corporation, Armonk, New York, ZDA). Uporabili smo test Shapiro-Wilkov normalne porazdelitve, parni t-test, Wilcoxonov test, test hi-kvadrat, t-test za neodvisna vzorca in Mann-Whitneyev test. Za mejo statistično pomembne razlike smo določili $p < 0,05$.

8.2 Rezultati

Od leta 2010 do vključno leta 2018 smo lastno maščobo injicirali pri 68 bolnikih, od tega je bilo 39 moških in 29 žensk. Ob nastanku glotisne insuficience so bili stari od 14 do 84 let, povprečno 55,74 let, standardni odklon je bil 14,23 let. Glotisna insuficienca je bila pri 37 bolnikih posledica pareze oziroma paralize glasilke, pri 22 bolnikih sulkusa na glasilki, pri 6 bolnikih se je pojavila po obsevanju zaradi karcinoma grla, pri 2 bolnikih je bila posledica poškodbe krikoaritenoidnega sklepa, pri enem bolniku pa hordektomije zaradi karcinoma glasilke. Pri šestih od njih je bilo zaradi poslabšanja glasu 1–6 let po posegu potrebno poseg ponoviti.

Akustična analiza glasu pred in po posegu je bila napravljena pri 25 bolnikih,

od tega je bilo 12 moških in 13 žensk. Ob nastanku okvare so bili stari od 37 do 75 let, povprečno 53,36 let s standardnim odklonom 12,27 let. Vzrok za nepopoln stik med glasilkama je bil pri 8 bolnikih sulkus na eni ali obeh glasilkah, pri ostalih pa motena gibljivost glasilk. Ta je bila pri enem bolniku posledica poškodbe krikaritenoidnega sklepa, pri 16 pa nevrogene pareze oziroma paralize glasilke.

Vseh 25 bolnikov je imelo pred posegom subjektivne težave z glasom, 6 oziroma 12 mesecev po posegu pa so vsi opisovali izboljšanje glasu. Pred vbrizganjem je imelo 6 bolnikov težave z zaleptanjem pri požiranju, glotisna insuficienca pa je bila pri vseh od njih posledica pareze oziroma paralize glasilke. Po posegu je take težave imel samo še en bolnik. Noben bolnik pred in po posegu ni opisoval težav z dihanjem.

Stroboskopski pregled pred posegom je pokazal odsotnost vsakršnega stika med glasilkama pri 9 bolnikih, pri ostalih 16 je bil stik prisoten, vendar nepopoln. 6 oziroma 12 mesecev po vbrizganju maščobe v glasilko stika med glasilkama ni bilo pri 4 bolnikih, pri 4 bolnikih pa je bil stik celo popoln, vendar kratek, pri ostalih je bil stik nepopoln, vendar je bila špranja med glasilkama bistveno manjša kot pred vbrizganjem.

Akustična analiza glasovnih vzorcev je pokazala izboljšanje vseh parametrov po vbrizganju maščobe v glasilko.

Statistično pomembno razliko smo sicer opazili le pri meritvi pertubacije višine (*angl.* jitter). Rezultati so predstavljeni v Tabeli 1.

Sulkus na glasilki je bil prisoten pri 22 bolnikih z glotisno insuficienco, od tega je bilo 12 moških in 10 žensk. Analiza ni pokazala statistično pomembno pogostejše pojavljanje sulkusa na glasilki pri katerem od spolov ($p = 0,746$).

Med parametri akustične analize glasu v odvisnosti od vzroka glotisne insuficience (pareza, sulkus) ni bilo statistično pomembne razlike ($F_0 - p = 0,499$; jitter - $p = 0,582$; shimmer - $p = 0,270$; SPI - $p = 0,378$).

Štirje bolniki so obiskovali glasovno terapijo pred in po okrepitvi glasilke z lastno maščobo, 5 bolnikov samo po posegu, preostalih 16 pa logopedске obravnave ni bilo deležnih.

8.3 Razpravljanje

Tako subjektivna ocena bolnikov kot tudi akustična analiza glasu sta potrdili uspešnost vbrizganja lastne maščobe pri zdravljenju nepopolne zapore med glasilkama.

Timska obravnava bolnikov z glotisno insuficienco vključuje delo kliničnega logopeda. Za vbrizganje se odločimo, če logopedska terapija ni uspešna ali če je reža med glasilkama pri fonaciji tako velika, da upravičeno ne pričakujemo izboljša-

Tabela 1: Rezultati akustične analize glasovnih vzorcev pri 25 bolnikih z glotisno insuficienco pred in po vbrizganju lastne maščobe v glasilko. F_0 – temeljna grlna frekvenca, SPI – indeks mehke fonacije (*angl.* soft phonation index).

Parameter	Pred vbrizganjem	Po vbrizganju	p
F_0 [Hz]	210,42	189,66	0,081
Perturbacija višine (<i>angl.</i> jitter) [%]	4,87	2,38	0,009
Perturbacija amplitude (<i>angl.</i> shimmer) [%]	7,98	5,95	0,109
SPI	23,51	23,11	0,798

nja samo z glasovno terapijo. Logopedška obravnava je potrebna tudi čim prej po vbrizganju lastne maščobe v glasilki, da bolnik pridobi pravilno tehniko fonacije v novih anatomskih razmerah. Rezultate zdravljenja glotisne insuficience smo analizirali v obdobju kadrovske stiske v Centru za motnje glasu, govora in požiranja, ko žal logopeda za obravnavo določenega števila bolnikov ni bilo na voljo. Predvidevamo, da bi vključitev kliničnega logopeda pred vbrizganjem lastne maščobe v eno ali obe glasilki in po njem kakovost glasu še povečala oziroma izboljšala subjektivne občutke ob govoru.

9 Zaključek

Medializacija glasilke z injiciranjem je učinkovita metoda zmanjševanja blage do zmerne glotisne insuficience zara-

di različnih vzrokov. Obstajajo številni možni pristopi in materiali za vbrizganje. Vsak od njih ima svoje prednosti in slabosti, ki jih je za optimalni uspeh zdravljenja treba natančno preučiti in upoštevati. Način zdravljenja mora biti prilagojen vsakemu bolniku posebej. Pri tem je potrebno upoštevati vzrok njegovih glasovnih težav, njihovo izražnost ter bolnikova osebna pričakovanja. Bolniku je potrebno tudi razložiti, da je težko pričakovati povrnitev kakovosti glasu na stopnjo pred okvaro, lahko pa glas precej izboljšamo. V zadnjih letih so bile na področju okrepitve glasilke z vbrizganjem opravljene številne raziskave, ki v prihodnosti obetajo še večjo uspešnost tovrstnega posega. Predvsem so spodbudne hitro razvijajoče se metode tkivnega inženirstva za zdravljenje brazgotin na glasilki.

Literatura

1. Giovanni A, Chanteret C, Lagier A. Sulcus vocalis: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(4):337-44.
2. Lee A, Sulica L, Aylward A, Scognamiglio T. Sulcus vocalis: A new clinical paradigm based on a re-evaluation of histology. *Laryngoscope.* 2016;126(6):1397-403.
3. Allen J. Cause of vocal fold scar. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;18(6):475-80.
4. Friedrich G, Dikkers FG, Arens C, Remacle M, Hess M, Giovanni A, et al.; European Laryngological Society. Phonosurgery Committee. Vocal fold scars: current concepts and future directions. Consensus report of the Phonosurgery Committee of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(9):2491-507.
5. Rosen CA, Simpson CB, eds. *Operative Techniques in Laryngology.* Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008.
6. Sulica L, Blitzer A, eds. *Vocal Fold Paralysis.* Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006.
7. Seino Y, Allen JE. Treatment of aging vocal folds: surgical approaches. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;22(6):466-71.
8. Hočevar Boltežar I, Šereg Bahar M. Endoskopsko zdravljenje nepopolne glotisne zapore. *Med Razgl.* 2016;55(2):217-21.
9. Mallur PS, Rosen CA. Vocal fold injection: review of indications, techniques, and materials for augmentation. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010;3(4):177-82.
10. Pintarič K, Hočevar Boltežar I. Motena gibljivost glasilk – diagnostični postopki in zdravljenje. *Zdrav Vestn.* 2015;84(7-8):554-9.
11. Hočevar Boltežar I. Endoskopska kirurgija grla. In: Žargi M, Hočevar Boltežar I, Battelino 3, ur. *Otorinolaringološki problemi v vseh življenjskih obdobjih: izbrana poglavja 4.* Ljubljana: Medicinske fakultete v Ljubljani: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Združenje otorinolaringologov Slovenije SZD; 2012. pp. 51-7.
12. Salinas JB, Chhetri DK. Injection Laryngoplasty: Techniques and Choices of Fillers. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2014;2(2):131-6.
13. Ballard DP, Abramowitz J, Sukato DC, Bentsianov B, Rosenfeld RM. Systematic Review of Voice Outcomes for Injection Laryngoplasty Performed under Local vs General Anesthesia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;159(4):608-14.
14. Karagama Y. Vocal Fold Injection Augmentation Under Local Anaesthesia. Costello D, ed. *ENT & audiology news, Voice Disorders. 9th meeting of the European Laryngological Society.* 2012 Jun 13-16; Helsinki. Edinburgh: Pinpoint Scotland Ltd; 2012.

15. King JM, Simpson CB. Modern injection augmentation for glottic insufficiency. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;15(3):153-8.
16. Szkietkowska A, Miąskiewicz B, Remacle M, Krasnodębska P, Skarżyński H. Quality of the voice after injection of hyaluronic acid into the vocal fold. *Med Sci Monit.* 2013;19:276-82.
17. Reiter R, Brosch S. Laryngoplasty with hyaluronic acid in patients with unilateral vocal fold paralysis. *J Voice.* 2012;26(6):785-91.
18. Chhetri DK, Mendelsohn AH. Hyaluronic acid for the treatment of vocal fold scars. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;18(6):498-502.
19. Cantarella G, Mazzola RF, Gaffuri M, Iofrida E, Biondetti P, Forzenigo LV, et al. Structural Fat Grafting to Improve Outcomes of Vocal Folds' Fat Augmentation: long-term Results. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(1):135-43.
20. Shaw GY, Szewczyk MA, Searle J, Woodroof J. Autologous fat injection into the vocal folds: technical considerations and long-term follow-up. *Laryngoscope.* 1997;107(2):177-86.
21. Hsiung MW, Woo P, Minasian A, Schaefer Mojica J. Fat augmentation for glottic insufficiency. *Laryngoscope.* 2000;110(6):1026-33.
22. Elbadan HE, Hussein WK, Elmaghraby RM. Transcervical fat injection laryngoplasty for unilateral vocal fold paralysis: an easy way to do the job. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(12):4161-7.
23. Kinnari TJ, Pietarinen P, Geneid A. Vocal fold augmentation under local anaesthesia using autologous fascia. *Clin Otolaryngol.* 2018;43(3):989-91.
24. Carroll TL, Rosen CA. Long-term results of calcium hydroxylapatite for vocal fold augmentation. *Laryngoscope.* 2011;121(2):313-9.
25. Walimbe T, Panitch A, Sivasankar PM. A Review of Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid-based Hydrogels for Vocal Fold Tissue Engineering. *J Voice.* 2017;31(4):416-23.