

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Gerklų stenozė

Laryngeal Stenosis

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Akvilė Paškauskienė VI kursas, 11 gr.**

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos institutas,
Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika**

Darbo vadovas

Lekt. Marius Polianskis

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Eugenijus Lesinskas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas: akvile.pajauryte@mf.stud.vu.lt

Turinys

Santrauka	3
Įvadas.....	5
Darbo tikslas ir uždaviniai.....	7
Santrumpos	8
Literatūros apžvalga	9
Rezultatų aptarimas	12
Išvados ir pasiūlymai.....	17
Literatūros sąrašas	18

SANTRAUKA

Gerklų stenozė

Akvilė Paškauskienė

Gerklų stenozė yra reta uždegiminė gerklų liga, kai esant gerklų susiaurėjimui vystosi dusulys, kosulys ir stridoras. Atmetus visas galimas priežastis, 5% atvejų gerklų stenozės etiologija lieka nežinoma ir įvardijama kaip idiopatinė poklostinė stenozė. Ši liga dažniausiai pasireiškia vidutinio amžiaus moterims ir yra dažnai neteisingai diagnozuojama kaip gydymui atspari astma. Vienas iš Tarptautinio retųjų ligų mokslinių tyrimų konsorciumo (IRDiRC) tikslų yra jog visi pacientai, kuriems įtariama reta liga, sužinotų diagnozę per vienerius metus nuo simptomų pradžios, jeigu liga yra aprašyta medicininėje literatūroje.

Darbo tikslas: Remiantis naujausia moksline literatūra identifikuoti ir išnagrinėti svarbiausias idiopatinės poklostinės gerklų stenozės diagnostikos problemas.

Darbo metodai. Atlikta sisteminė literatūros apžvalga Medline ir Cochrane duomenų bazėse, remiantis įtraukimo kriterijais atrinkti 9 straipsniai.

Rezultatai. Vidutinis laikas nuo simptomų atsiradimo iki idiopatinės gerklų stenozės nustatymo buvo 1,59 m. (1,5 – 3,1 m.). Iki diagnozės pacientai vidutiniškai buvo konsultuoti 2 specialistų, 36% buvo konsultuoti ≥ 3 specialistų. Dažniausiai pasitaikantys ankstyvi simptomai buvo dispnėja (84-100%) ir stridoras (23-100%). Dažniausia idiopatinės poklostinės stenozės pacientams klaidingai nustatoma diagnozė buvo astma (55%). Su trumpesniu laiku iki diagnozės buvo susiję ankstyvas KT atlikimas ($\rho = 0.74, p < 0.001$) ir ankstyvas plaučių funkcijos testų atlikimas ($\rho = 0.71, p = 0.01$). Dažniausiai idiopatinę poklostinę stenozę nustatydavo otorinolaringologas (78%) ir pulmonologas (13%). Ankstyvas patekimas pas otorinolaringologą buvo susijęs su trumpesniu laiku iki diagnozės ($p < 0.0001$).

Išvados. Būtina atmesti idiopatinės poklostinės stenozės diagnozę vidutinio amžiaus moterims, kurios skundžiasi dusuliu fizinio krūvio metu ar ramybėje, užsitęsusi kosuliu, stridoru. Idiopatinę poklostinę stenozę galima įtarti susidūrus su gydymui atsparia astma. Ankstyvas nukreipimas pas otorinolaringologą, kaklo kompiuterinės tomografijos ir plaučių funkcijos tyrimų atlikimas sutrumpina laiką iki idiopatinės poklostinės stenozės diagnozės nustatymo.

Raktažodžiai: gerklų stenozė, idiopatinė poklostinė stenozė, subglotinė stenozė, gerklų susiaurėjimas, otorinolaringologija.

SUMMARY

Laryngeal Stenosis

Akvilė Paškauskienė

Laryngeal stenosis is a rare inflammatory disease of the larynx, in which the laryngeal narrowing leads to the development of dyspnoea, cough and stridor. Excluding all possible causes, the aetiology of laryngeal stenosis remains unknown in 5% of cases and is classified as idiopathic subcostal stenosis. It is most common in middle-aged women and is often misdiagnosed as treatment-resistant asthma. One of the objectives of the International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC) is that all patients with a suspected rare disease should be diagnosed within one year of the onset of their symptoms, if the disease is described in the medical literature.

Aim of the study. To identify and analyse the most important problems in the diagnosis of idiopathic subcostal laryngeal stenosis on the basis of the recent scientific literature.

Methods. A systematic review of the literature in Medline and Cochrane databases was performed, and 9 articles were selected based on inclusion criteria.

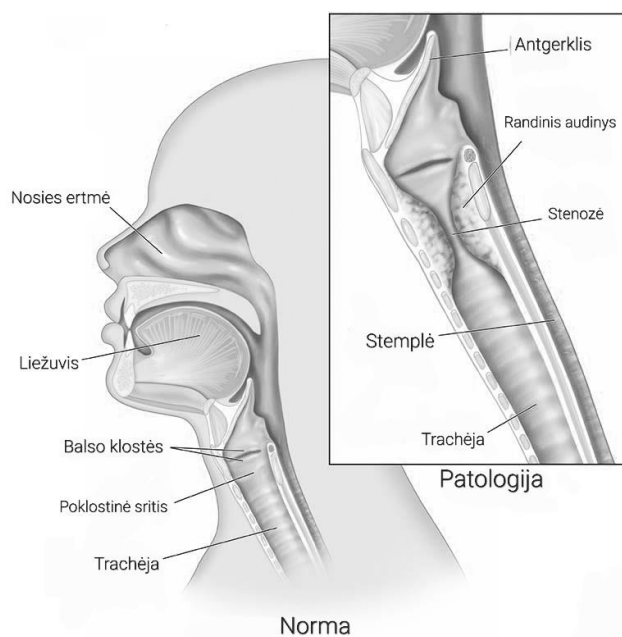
Results. Mean time from symptom onset to diagnosis of idiopathic laryngeal stenosis was 1.59 years (range 1.5-3.1 years). On average, patients were consulted by 2 specialists before diagnosis and 36% were consulted by ≥ 3 specialists. Dyspnoea (84-100%) and stridor (23-100%) were the most common early symptoms. The most common misdiagnosis in patients with idiopathic subglottic stenosis was asthma. Early CT scan ($\rho = 0.74$, $p < 0.001$) and early pulmonary function tests ($\rho = 0.71$, $p = 0.01$) were associated with a shorter time to diagnosis (20). Idiopathic subglottic stenosis was most commonly diagnosed by an otorhinolaryngologist (78%) and a pulmonologist (13%). Early presentation to an otorhinolaryngologist was associated with a shorter time to diagnosis ($p < 0.0001$)(20).

Conclusions. The diagnosis of idiopathic subglottic stenosis should be excluded in middle-aged women who complain of dyspnoea during exercise or at rest, chronic cough and stridor. Early referral to an otorhinolaryngologist, CT scan of the neck and pulmonary function tests reduce the time to diagnosis of idiopathic submucosal stenosis.

Keywords: idiopathic subglottic stenosis, laryngeal stenosis, laryngeal narrowing, otorhinolaryngology.

1. Įvadas

Gerklų stenozė yra reta, lėtai progresuojanti uždegiminė gerklų liga, kuriai būdingas dalinis ar visiškas gerklų spindžio susiaurėjimas, sukeliantis įvairaus laipsnio kvėpavimo takų obstrukciją. Net ir nedidelis spindžio susiaurėjimas, priklausomai nuo stenozinio segmento ilgio, gali sukelti reikšmingus oro tėkmės srauto pokyčius, lemiančius klinikinius simptomus. Simptomai atsiranda spindžiui susiaurėjus 30%, o nuo 80% susiaurėjimo gali išsivystyti kvėpavimo distresas (1). Dažniausias gerklų stenozės simptomas yra dusulys, stiprėjantis fizinio krūvio metu. Taip pat gali išsivystyti nuolatinis ar protarpinis triukšmingas kvėpavimas – stridoras. Dėl nespecifinių simptomų dažnai idiopatinė poklostinė stenozė klaidingai diagnozuojama kaip astma, kurios paplitimas yra didelis (1 iš 250). Įgyta gerklų stenozė dažniausiai yra jatrogeninės kilmės dėl ilgalaikės intubacijos ar buvusios tracheostomos, išorinės kaklo traumos, terminio ir cheminio pažeidimų, uždegiminių ir autoimuninių susirgimų (2). Gerklų stenozė vystosi dėl nenormalaus ir pernelyg intensyvaus žaizdos gijimo susidarant hipertrofiniam randui ir siaurėjant gerkloms poklostinėje srityje (1 pav.). (3)



1 pav. Idiopatinės poklostinės stenozės morfologija

Dažniausia stenozės anatinė vieta – jungtis tarp žiedinės kremzlės ir pirmojo trachėjos žiedo (4,5). Vidutinis stenozioto segmento ilgis – 1-3 cm. (5). Tiriant histopatologiškai, stenoziotame segmente vietoje trachėjos lamina propria aptinkama tanki keloidinė fibrozė, tačiau trachėjos kremzlės išlieka nepažeistos. Fibrozė dažniausiai žiedinė ir vienodo storio per visą ilgį (6,7). Dažniausia gerklų stenozės priežastis – ilgalaikė intubacija. Tyrimų duomenimis, daugiau nei 50% gerklų stenozės atvejų yra jatrogeninės kilmės (8). Atmetus visas galimas priežastis 5% atvejų gerklų stenozės

etiologija lieka nežinoma ir įvardijama kaip idiopatinė poklostinė stenozė (9). Pirmąjį idiopatinės poklostinės stenozės atvejį 1972 metais aprašė *Brandenburg et al.* (10). Daugėjant žinių apie šią ligą nustatyta, kad idiopatine poklostine stenozė sergančių pacientų grupei būdingas homogeniškumas - 98% sudaro 30-50 metų baltaodės moterys be gretutinių susirgimų (4,6,11,12). Dėl šios priežasties ilgą laiką manyta, kad ligos eigai turi įtakos moteriški hormonai estrogenai ir progesteronas, tačiau trūko tai įrodančių tyrimų. *Schweipert et al.* (2023) atliktame mažos imties tyrime buvo aptikta estrogeno ir progesterono receptorių raiška trachėjos fibroblastuose (13). Manoma, kad prie šių receptų prisijungę moteriški lytiniai hormonai aktyvina fibroblastus ir skatina fibrozę. Tiriant šeiminius idiopatinės poklostinės stenozės atvejus nustatyta, jog 2,5% atvejų gali būti paveldimi, jiems būdingas ne mendelinis paveldėjimo būdas ir genų anticipacija (14). Yra nustatyti mažiausiai 20 genų, kurie gali būti susiję su viršutinių kvėpavimo takų fibroze (15). Nėra vieningo standartizuoto idiopatinės poklostinės stenozės gydymo algortimo, tačiau pastaraisiais metais daugėjant žinių apie šios būklės patofiziologiją, taikoma vis daugiau naujų gydymo būdų. Šia liga sergančius pacientus gydančią tarpdisciplininę komandą sudaro otorinolaringologas, intervencinis pulmonologas, krūtinės chirurgas ir kiti specialistai. Endoskopinė dilatacija yra dažniausiai naudojamas, efektyvus idiopatinės poklostinės stenozės gydymo metodas, tačiau dažnai reikalingos pakartotinės procedūros, kadangi liga linkusi atsinaujinti, didžiausia simptomų atsinaujinimo rizika yra nutukusiems pacientams (16,17). Laikui iki idiopatinės poklostinės stenozės atsinaujinimo neturi įtakos nei chirurginė technika, nei stenozės laipsnis (18). Atliekant endoskopinę laringotracheoplastiką (Maddern procedūra) endoskopiniu būdu rezekuojamas stenozuotas segmentas netraumuojant gerklų ir trachėjos kremzlinių audinių bei išvengiant randų. Po operacijos trachėjos spindis padengiamas odos graftu, kuris paskatina gijimą ir padeda išvengti rando atsinaujinimo (19). Steroidų injekcijos idiopatinės poklostinės stenozės gydymui pradėtos taikyti nustačius, jog dėl fibroproliferacijos ir dezorganizuoto ekstralastelinio matrikso atsidėjimo idiopatinės poklostinės stenozės histologiniai pokyčiai primena keloidinius randus, kurie sėkmingai gydomi steroidų injekcijomis. Steroidų injekcijos pailgina laiką iki idiopatinės poklostinės stenozės atsinaujinimo, tačiau trečdaliui pacientų sukelia sisteminius šalutinius poveikius (20).

Temos aktualumas. Idiopatinė poklostinė stenozė yra reta liga, ja serga 1 iš 400000 žmonių (21). Vienas iš Tarptautinio retųjų ligų mokslinių tyrimų konsorciumo (IRDIRC) tikslų yra jog visi pacientai, kuriems įtariama reta liga, sužinotų diagnozę per vienerius metus nuo simptomų pradžios, jeigu liga yra aprašyta medicininėje literatūroje (22). Šiuo metu pacientai su retomis ligomis iki diagnozės nustatymo vidutiniškai laukia 6 metus ir apsilanko pas 7 specialistus (23). Vėlyva retų ligų diagnostika turi neigiamą poveikį ne tik pacientams ir jų šeimoms, bet ir visuomenei, kadangi patiriami ekonominiai kaštai dėl vizitų pas daug skirtingų specialistų, atliekamų diagnostinių tyrimų, netinkamo gydymo, hospitalizacijų ir nereikalingų chirurginių intervencijų (24,25). Iki šiol nebuvo

atlikta sisteminė literatūros apžvalga, kuri nagrinėtų priežastis, lemiančias vėlyvą idiopatinės poklostinės stenozės diagnostiką.

1.1 Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas – remiantis naujausia mokslinė literatūra identifikuoti ir išnagrinėti svarbiausias idiopatinės poklostinės gerklų stenozės diagnostikos problemas.

Darbo uždaviniai:

1. Atlikti sisteminę literatūros apžvalgą, įtraukiant naujausias mokslines publikacijas, nagrinėjančias idiopatinės poklostinės stenozės problemas Medline ir Cochrane duomenų bazėse.
2. Apibendrinti išnagrinėtą literatūrą ir pateikti išvadas bei rekomendacijas.

1.2 Santrumpos

GERL – gastroezofaginio refliuksio liga (angl. Gastresophageal reflux disease)

KMI – kūno masės indeksas (angl. Body Mass Index)

IQR – tarpkvartilinis intervalas (angl. Interquartile Range)

KT – kompiuterinė tomografija (angl. Computed Tomography)

PRISMA – angl. Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analyses

CRB – C reaktyvus baltymas (angl. C reactive protein)

eGFR – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (angl. estimated glomerular filtration rate)

CKD-EPI – angl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

ADTL – aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas (angl. activated partial thromboplastic time)

SPA – protrombino laiko tyrimas (angl. stago prothrombin assay)

INR – tarptautinis normalizuotas santykis (angl. international normalized ratio)

PEF – didžiausias iškvėpimo srovės greitis (angl. peak expiratory flow)

2. Literatūros apžvalga

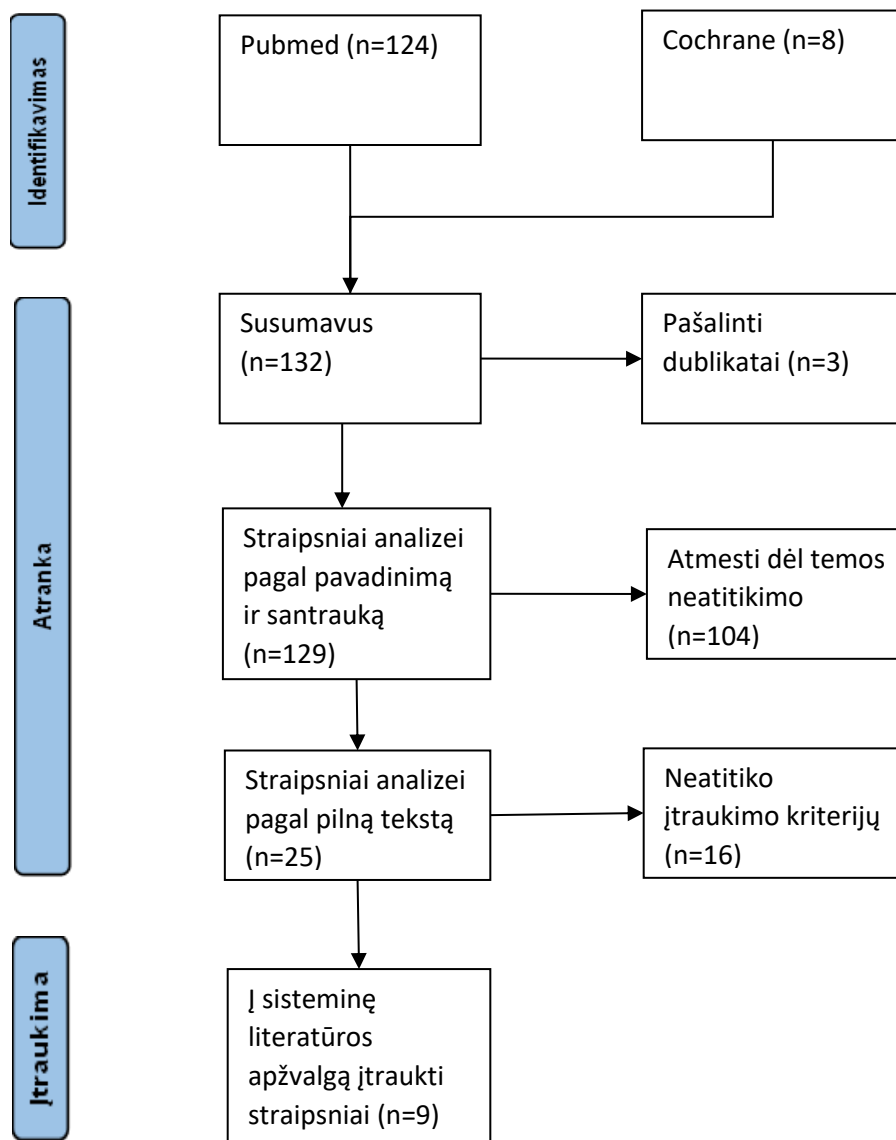
2.1 Šaltinių paieškos strategija

Literatūros šaltinių paieška sisteminei literatūros apžvalgai atlikta remiantis PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Item for Systematic Review and MetaAnalyses*) sisteminių literatūros apžvalgų atlikimo rekomendacijomis. Paieška atlikta MEDLINE („PubMed“) ir Cochrane“ duomenų bazėse įvedant raktažodžius „Idiopathic subglottic stenosis“, „Subglottic stenosis“, „laryngeal stenosis“ ir pasirinkus straipsnio publikavimo metus 2013-2024. Paskutinė mokslinių publikacijų paieška atlikta 2023-11-23. Į apžvalgą įtraukti 10 metų ir naujesni originalūs mokslo straipsniai parašyti anglų kalba, nagrinėjantys veiksnius, turinčius įtakos vėlyvai idiopatinės poklostinės stenozės diagnostikai, atitinkantys visus įtraukimo ir nė vieno iš atmetimo kriterijų (2 lentelė).

1 lentelė. Mokslinių publikacijų atrankos kriterijai.

Straipsnių įtraukimo kriterijai	Straipsnių atmetimo kriterijai
Originalūs moksliniai straipsniai anglų kalba, publikuoti bet kurioje pasaulio šalyje 2013-2024 m., kuriuose aptariamos idiopatinės poklostinės stenozės diagnostikos problemos	Konferencijų pranešimai, plakatai, baigiamieji darbai ir disertacijos, klinikinio atvejo aprašymai, literatūros apžvalgos, metaanalizės
Tiriami asmenys > 18 metų	Į tiriamųjų imtį įtraukti vaikai iki 18 metų
Tyrimo imtis > 10	Tyrimo imtis < 10
Prieinamas pilnas straipsnis	Nėra prieinamo pilno straipsnio anglų kalba

Pirmojo etapo metu duomenų bazėse pagal įvestus raktinius žodžius pateikti 232 bibliografiniai įrašai. Pritaikius filtrą pagal publikavimo metus ir atmetus senesnius kaip 10 metų įrašus, gauti 132 įrašai. Atmetus dublikatus, tolimesnei peržiūrai atrinkti 129 straipsniai. Antrame etape, peržiūrėjus pavadinimus ir abstraktus, parsisiūsti ir perskaityti 25 pilni straipsniai, kurie atitiko literatūros apžvalgos temą. Perskaičius pilnus straipsnius, 16 buvo atmesti, nes neatitiko įtraukimo kriterijų. Įvykdžius literatūros šaltinių paiešką, galutiniame etape į literatūros apžvalgą buvo įtraukti 9 straipsniai, atitinkantys literatūros apžvalgos temą. Išsamus straipsnių atrankos procesas pagal PRISMA flow schemą pateiktas 1 paveiksle.



1 paveikslas. Tyrimų atrankos schema.

Iš įtrauktų straipsnių buvo atrinkti šie duomenys:

Tyrimo autoriai ir metai,

Tyrimo imtis,

Tyrimo dalyvavusių asmenų lytis,

Vidutinis tyrimo dalyvavusių asmenų amžius,

Laikas nuo simptomų atsiradimo ir diagnozės,

Simptomai,

Nustatytos diagnozės,

Aplankytų specialistų skaičius,

Atliktų procedūrų skaičius.

Iš atrinktose mokslinėse publikacijose aprašytų tyrimų, septyni buvo vykdyti JAV, po vieną Norvegijoje ir Jungtinėje Karalystėje. Daugiausiai tyrimų buvo atlikta 2023 m. (n = 3). Pagal tyrimo dizainą du tyrimai buvo retrospektyvinės duomenų bazės analizės, vienas retrospektyvinis kohortinis tyrimas, vienas retrospektyvinis epidemiologinis tyrimas, vienas prospektyvinis kohortinis tyrimas, trys pacientų apklausos, viena gydytojų specialistų apklausa. Iš viso šiuose tyrimuose dalyvavo 2010 asmenų, iš jų 1865 pacientai (imties dydis 30-810, σ 284,13) ir 145 specialistai. Vidutinis tyrimo imties dydis buvo 223.

2 lentelė. Į tyrimą įtrauktų publikacijų pagrindinės charakteristikos.

Autoriai	Publ. metai	Laikotarpis	Valstybė	Tyrimo tipas	Populiacija	Imtis
<i>Aarnæs, M. T. et al.</i> (26)	2016	9 m. (2003-2012)	Norvegija	Retrospektyvinė epidemiologinė analizė	Pacientai, gydyti dėl idiopatinės poklostinės stenozės	38
<i>Berges, A.J. et al.</i> (27)	2022	22 m. (1998-2020)	JAV	Retrospektyvinė duomenų bazės analizė	Pacientai, gydyti dėl idiopatinės poklostinės stenozės	124
<i>Gnagi, S. H. et al.</i> (28)	2015	Nenurodyta	JAV	Pacientų apklausa	Pacientai, kuriems nustatyta idiopatinė poklostinė stenozė	160
<i>Lee, J. et al.</i> (29)	2021	2 m. (2015-2017)	JAV	Pacientų apklausa	Pacientai, kuriems nustatyta idiopatinė poklostinė stenozė	810
<i>Maldonado, F. Et al.</i> (21)	2013	25 m. (1987-2012)	JAV	Retrospektyvinis kohortinis tyrimas	Pacientai su nustatyta idiopatine poklostine stenozė,	116

					gydyti endoskopiškai	
<i>Nanda, R. et al.</i> (30)	2023	Nenurodyta	JAV	Retrospektyvinė duomenų bazės analizė	Pacientai su nustatyta idiopatinė poklostine stenoze, gydyti endoskopiškai	533
<i>Nouraei, S.A.R. et al.</i> (31)	2013	8 m. (2004-2012)	Jungtinė karalystė	Prospektyvinis kohortinis tyrimas	Pacientai, gydyti dėl idiopatinės poklostinės stenozės	54
<i>Razura, D.E. et al.</i> (32)	2023	2 mėn. (2021 balandis-2021 gegužė)	JAV	Specialistų apklausa	Akademiniai gydytojai otorinolaringologai	145
<i>Smith, C.D. et al.</i> (33)	2023	Nenurodyta	JAV	Kokybinis tyrimas (Pacientų apklausa)	Pacientai, kuriems nustatyta idiopatinė poklostinė stenoze	30

3. Rezultatų aptarimas

3.1 Laikas iki diagnozės

Kadangi idiopatinė poklostinė stenoze yra neūminė liga, jos pradžia laipsniška, todėl ilgą laiką gali būti neatpažinta sveikatos priežiūros specialistų. Laikas iki diagnozės visuose apžvelgtuose tyrimuose apibrėžiamas kaip laikas nuo pirmųjų simptomų atsiradimo iki idiopatinės poklostinės stenozės diagnozės nustatymo. Vidutinis laikas iki diagnozės į literatūros apžvalgą įtrauktuose tyrimuose buvo 1,59 m. (1,5 – 3,1 m.). *Berges et al. (2022)* šį laiką detaliau išskyrė į laiką iki pirmo vizito (angl. *time to first presentation*) ir sveikatos priežiūros uždelsimą (angl. *healthcare delay*), kuris apibrėžiamas kaip laikas nuo pirmo paciento vizito pas gydytoją iki idiopatinės poklostinės stenozės diagnozės nustatymo. Šiame tyrime nustatytas vidutinis laikas iki diagnozės buvo 24,5 mėnesiai, iš kurių laikas iki pirmo vizito sudarė vidutiniškai 6,3 mėnesius, o sveikatos priežiūros uždelsimas sudarė 17,8

mėnesius (27). *Gnagi et al.* (2015) tyrime buvo nustatytas reikšmingas laiko iki diagnozės skirtumas skirtumas lyginant su įgyta gerklų stenozė sergančiais pacientais. 32% pacientų su įgyta gerklų stenozė diagnozė buvo nustatyta per 3 mėn. lyginant su 2% idiopatinės poklostinės stenozės pacientų ($p < 0,05$)(28). Pacientus, kurių laikas nuo simptomų atsiradimo iki diagnozės buvo ilgesnis kaip 6 mėnesiai, konsultavo daugiau specialistų lyginant su pacientais, kurių laikas iki diagnozės buvo trumpesnis (27). 58% pacientų diagnozės nustatymas užtruko ilgiau nei 1,5 metų, o 45% užtruko ilgiau nei 2 metus (28). *Berges et al.* tyrime 19,2% pacientų diagnozės laukė daugiau kaip 5 metus nuo pirmųjų simptomų atsiradimo. *Loutsidis et al.* (2000) siūlo simptomų trukmę >2 m. laikyti reikšmingu diagnostiniu idiopatinės poklostinės stenozės kriterijumi (34).

3.2 Demografiniai rodikliai

Remiantis ankstesnių tyrimų duomenimis, idiopatinė poklostinė stenozė sergantys pacientai sudaro demografiniu požiūriu gana homogenišką grupę, absoliuti dauguma jų yra baltaodės vidutinio amžiaus moterys. Į šią literatūros apžvalgą įtrauktuose tyrimuose didžioji dalis pacientų taip pat buvo moterys, jos vidutiniškai sudarė 99% (98-100%) tiriamųjų imties. Keturiuose tyrimuose iš devynių visos pacientės buvo moterys, tačiau viename iš jų buvo tiriamas estrogenų poveikis idiopatinės poklostinės stenozės eigai, todėl pagal tyrimo protokolą vyrai nebuvo įtraukiami (30). Pacientų amžius idiopatinės poklostinės stenozės nustatymo metu buvo vidutiniškai 44,3 metų (19,5 – 85 m.). *Gelbard et al.* (2015) atliktame tyrime, kuriame buvo nagrinėti 479 pacientų iš 10 gydymo centrų medicininės dokumentacijos duomenys, vidutinis pacientų amžius buvo 50 metų (95% CI, 48.8-51.1)(8). Jauniausias pacientas su idiopatinė poklostinė stenozė buvo 19,5 metų (*Maldonado et al.*(2014)), tačiau literatūroje aprašoma ir poklostinės gerklų stenozės atvejų vaikams, kai atmetus visas galimas priežastis ji lieka idiopatinė (35,36). *Lee et al.* (2021) tyrime buvo nustatyta, kad egzistuoja ryšys tarp pacientų amžiaus ir laiko iki diagnozės. Vyresni pacientai nuo simptomų atsiradimo iki diagnozės nustatymo laukdavo ilgiau (kvartilis 3 [Q3] vs kvartilis 1 [Q1]: efekto dydis: 1,37, 95% CI: 0,39-2,34)(29). Jaunesnės nei 36 metų moterys diagnozės sulaukdavo greičiausiai, lyginant su kitomis pacientų grupėmis (95% CI 5–53, $p = 0,012$)(37). *Arnaes et al.* (2017) tyrime buvo nustatytas ryšys tarp pacientų amžiaus ir laikotarpio iki pakartotinės operacijos ($p = 0,034$)(26). Į literatūros apžvalgą įtrauktuose tyrimuose vyresni pacientai gydymo laukdavo ilgiausiai, manyta, jog viena iš priežasčių yra tai, jog jų patiriami simptomai vertinami kaip natūralaus senėjimo proceso dalis arba priskiriami jau nustatytoms lėtinėms ligoms. Tačiau naujesniuose, *Collins et al.* (2019) ir *D'Oto et al.* (2023) atliktuose tyrimuose, nagrinėjusiuose vyresnių nei 65 metų pacientų, sergančių idiopatinė poklostinė stenozė ypatumus lyginant su jaunesniais pacientais nustatyta, kad šiems pacientai laikas iki diagnozės nebuvo ilgesnis (12,38).

3.3 Socioekonominiai rodikliai

Socioekonominiai rodikliai veikia gydymo paslaugų prieinamumą, asmens gebėjimą įsitraukti į sveikatos priežiūros veiklą, valdyti su ja susijusį stresą. Trijuose tyrimuose (27,29,37) buvo nagrinėjama socioekonominių faktorių įtaka laikui nuo simptomų atsiradimo iki idiopatinės poklostinės stenozės nustatymo. Modeliuojant daugiamate tiesine regresija, dviejuose tyrimuose nė vienas iš tirtų demografinių ir socioekonominių rodiklių (lytis, rasė, KMI, išsilavinimas, pajamos, artimų draugų skaičius, sveikatos draudimo tipas, atstumas nuo sveikatos priežiūros centro) neturėjo įtakos vėlyvai idiopatinės poklostinės stenozės diagnostikai ir laikui nuo simptomų atsiradimo iki diagnozės nustatymo (27,29). *Damico Smith et al.* (2023) atliktoje kokybinėje studijoje, nagrinėjančioje idiopatinės poklostinės stenozės diagnostikos problemas, nustatyta, jog su sveikata susijęs saviveiksmingumas (angl. *self-efficacy*) buvo pagrindinė pacientų asmeninė savybė lėmusi sėkmingą idiopatinės gerklų stenozės diagnostiką. Su sveikata susijęs saviveiksmingumas apibrėžiamas kaip paciento tikėjimas, jog gali aktyviai įsitraukti į sveikatos priežiūros veiklą ir kontroliuoti savo sveikatos išėtis. Ši savybė turi tiesioginį teigiamą poveikį paciento gebėjimui pasiekti išsikeltus su sveikata susijusius tikslus (39). Tokie pacientai sveikatos sistemos barjerus vertino kaip įveikiamus ir, susidūrę su diagnostikos problemomis, atkakliai siekė nukreipimo pas specialistą, arba kreipdavosi į juos savarankiškai (37). Šis tyrimas taip pat atskleidė, jog sėkmingoms sveikatos išėtims turi įtakos asmeniniai ryšiai. Artimųjų palaikymas tampa itin svarbus susidūrus su diagnostikos barjeriais. 93% apklaustų šia liga sergančių pacientų teigė, jog ieškoti pagalbos juos paskatino šeimos nariai, bendradarbiai (37). Pacientų vertinimu, didžiausia problema, lėmusi diagnostinę odisėją, buvo medicininis paternalizmas ir gydytojo atliekamas „vartininko“ (angl. *gatekeeper*) vaidmuo, vengiant nukreipti pas kitą specialistą (37). Nors gydytojo „vartininko“ elgesys padeda sumažinti nereikalingų vizitų skaičių ir sveikatos priežiūros kaštus, tačiau gali prailginti laiką iki diagnozės pacientams, sergantiems retomis ligomis, ypač jeigu jos pasireškia dažnai pasitaikančiais simptomais (40).

3.4 Simptomai

Idiopatinės poklostinės stenozės diagnostiką apsunkina tai, jog nėra specifinių anamnezės duomenų ar simptomų. Nagrinėtose mokslinėse publikacijose dažniausiai nurodyti simptomai buvo dispnėja (84-100%) ir stridoras (23-100%)(26,27,31). Labiau specifiškus gerklų ligoms simptomus, pavyzdžiui disfoniją ir disfagiją nurodė atitinkamai 7% ir 2% pacientų (27). Simptomų pobūdis neturėjo įtakos laikui nuo simptomų atsiradimo iki kreipimosi į gydytoją bei laikui nuo simptomų atsiradimo iki diagnozės (27). Dėl galimų tų pačių etiologinių faktorių, idiopatinės poklostinės stenozės simptomai persidengia su daugelio kitų kvėpavimo takų ligų bei GERL simptomais. Nustatyta, jog GERL paplitimas tarp idiopatinė poklostine stenoze sergančių pacientų yra didesnis nei bendroje populiacijoje (21). Atliekant 24 valandų trukmės stemplės impedanso-pH-metrijos

tyrimą pacientams, sergantiems idiopatine poklostine stenozė nustatyta, 46.3% pacientų nustatytas didesnis nei normalius reflukso įvykių skaičius (41). Keturi tyrimai nagrinėjo GERL simptomų paplitimą tarp idiopatinės poklostinės stenozės pacientų. 11-56% pacientų išsakė GERL būdingus simptomus (rėmuo, regurgitacija, sutrikęs virškinimas)(21,26,28,31). Taip pat pastebėta, kad antirefluksinis gydymas palengvina idiopatinės poklostinės stenozės simptomus ir sutrumpina sveikimo laiką po chirurginio gydymo, todėl manoma, jog GERL gali svarbus idiopatinės poklostinės stenozės etiologinis arba rizikos faktorius, tačiau patikimų įrodymų dar trūksta (42,43).

3.5 Nustatytos diagnozės

Kadangi idiopatinė poklostinė stenozė yra reta liga, paciento simptomai dažnai priskiriami labiau tikėtinioms patologijoms, kurios gydytojui geriau pažįstamos ir leidžia pritaikyti konkretų gydymo planą. Du tyrimai nagrinėjo klaidingai nustatytos diagnozės įtaką ilgesniam laikui nuo simptomų atsiradimo iki idiopatinės poklostinės stenozės diagnozės. Dažniausiai nustatytos diagnozės apsilankymo priėmimo-skubios pagalbos skyriuje metu buvo astma, dusulys fizinio krūvio metu, kvėpavimo takų obstrukcija, gastroezofaginio reflukso liga (GERL), bronchitas, balso klosčių disfunkcija (27,44). Dažniausiai pacientai buvo hospitalizuojami su astmos ir kvėpavimo takų obstrukcijos diagnozėmis (27,45). Remiantis *Maldonado et al.* (2014), 36% pacientų idiopatinė poklostinė stenozė buvo klaidingai diagnozuojama kaip astma (21). 75% pacientų, kuriems buvo klaidingai nustatyta astma, buvo nesėkmingai gydomi inhaliaciniais steroidais (27). *Damico Smith et al.* pacientų apklausoje dalis apklaustųjų teigė, jog klaidingai nustatę astmą ir pradėjus gydymą dusuliui nemažėjant specialistai toliau skirdavo tuos pačius vaistus (inhaliatorius), abejodavo, ar pacientas vaistus vartoja tinkamai arba teigdavo jog simptomai yra psichosomatinio pobūdžio (37). 13% pacientų teigė, jog gydytojas pranešė jiems, kad jie gali sirgti vėžiu (kaklo, skydliaukės, trachėjos) dėl to patyrė papildomą nerimą ir stresą laukiant biopsijos rezultatų (37). 13% pacientų idiopatinės poklostinės stenozės diagnozė buvo nustatyta atsitiktinai, kai vaizdiniai ar instrumentiniai tyrimai buvo atlikti kreipiantis dėl kitų, nesusijusių simptomų (37). 78% pacientų teigė, jog pirminės sveikatos priežiūros specialistas vengė nukreipti juos pas specialistą, nes buvo įsitikinęs klaidinga pradine diagnoze. Iš jų 43% laukė ir spaudė gydytoją kol šis nukreipė pas specialistą, 57% aplenkė pirminės sveikatos priežiūros grandį ir kreipėsi tiesiogiai į specialistą (37). Taigi, dėl savo simptomų pobūdžio ir mažo paplitimo, taip pat dėl gydytojų žinių apie šią ligą stokos, idiopatinė poklostinė stenozė dažnai klaidingai diagnozuojama kaip kitos, labiau tikėtinos patologijos.

3.6 Gydantis specialistas

Kadangi idiopatinė poklostinė stenozė pasireiškia simptomais, kurie nėra specifiški gerklų ligoms, pacientai dažnai konsultuojami kelių skirtingų specialistų, kol nustatoma tiksli diagnozė. Prieš

sužinodami idiopatinės poklostinės stenozės diagnozę pacientai vidutiniškai apsilankydavo pas 4 specialistus (37). Remiantis pacientų apklausa, atsiradus simptomams daugelis pacientų pirmiausiai kreipėsi į šeimos gydytoją (57%) ir į priėmimo-pirmosios pagalbos skyrių (20%). Iki diagnozės nustatymo pacientai vidutiniškai buvo konsultuoti 2 specialistų, 36% buvo konsultuoti ≥ 3 specialistų (27). Dažniausiai idiopatinę poklostinę stenozę nustatydavo otorinolaringologas (78%, 83% (*Damico Smith et al.* (2023))) ir pulmonologas (13%). Ankstyvas patekimas pas otorinolaringologą buvo susijęs su trumpesniu laiku iki diagnozės ($p < 0.0001$)(27). *Berges et al.* tyrime nustatyta, jog pacientui pakliuvus pas otorinolaringologą idiopatinės poklostinės stenozės diagnozė nustatoma ir pirma endoskopinės dilatacijos procedūra atliekama vidutiniškai per 1,1 mėn (27). Efektyvią diagnostiką ir gydymą lemia otorinolaringologų gebėjimas atpažinti šią retą ligą ir rutininis lankstaus fibroskopo, kuriuo galima įvertinti kvėpavimo takų susiaurėjimą, naudojimas. Tik 5% pacientų šiame tyrime idiopatinę poklostinę stenozę diagnozavo kitos specialybės gydytojas (radiologas, anesteziologas, krūtinės chirurgas)(27). Dažniausiai pacientus su idiopatine poklostine stenozė gydantis specialistas buvo otorinolaringologas (61%) bei krūtinės chirurgas (26%)(28). Pacientams, kurie prieš tai turėjo glaudų ryšį su specialistu (ilgai lankėsi dėl alergijų, lėtinių ligų) idiopatinės poklostinės stenozės diagnozė buvo nustatoma greičiau, negu pacientams, kurie tokio ryšio su gydytoju neturėjo (8 mėn. (IQR 5–60), $n = 7$, 23%)(37). Pacientų teigimu, pagrindinės sveikatos priežiūros specialisto savybės, sutrumpinusios laiką iki diagnozės buvo gebėjimas išklaudyti, noras dirbti su pacientu ir savalaikis nukreipimas pas specialistą (37). Taigi, dažniausiai idiopatinę poklostinę stenozę atpažįsta otorinolaringologai, kadangi geriau už kitus specialistus išmano gerklų ligas ir turi galimybę atlikti instrumentinę gerklų apžiūrą, tačiau sėkmingai diagnostikai svarbios ir individualios gydytojo savybės bei efektyvus kontaktas su pacientu.

3.7 Atlikti tyrimai

Kadangi idiopatinė poklostinė stenozė yra struktūrinė gerklų patologija, sėkmingą diagnostiką lemia tinkamai parinkti instrumentiniai ir vaizdiniai tyrimai. *Razura et al.* (2021) savo atliktame tyrime apklausė 145 akademinius otorinolaringologus apie jų patirtį diagnozuojant ir gydant idiopatinę poklostinę stenozę. Dažniausiai naudojamas tyrimas apžiūrint pacientus su idiopatine poklostine stenozė buvo tracheoskopija/bronchoskopija. 53% otorinolaringologų atsakė, jog apžiūrėdami pacientą su įtariama arba patvirtinta idiopatine poklostine stenozė visada atlieka tracheoskopiją arba bronchoskopiją, 44% teigė jog atlieka šiuos tyrimus ne visada (32). Dažniausios indikacijos šiems tyrimams buvo nesėkminga poklostinės srities apžiūra lanksčiu laringoskopu (55%) ir sudėtinga, kelius lygius apimanti stenozė, nustatyta vizualiniais tyrimais (22,5). Tracheskopija arba bronchoskopija taip pat buvo pasirenkama, kai gydytojais neturėjo prieigos prie vaizdinių tyrimų (18%) (32). PEF-metrija (didžiausio iškvėpimo srovės greičio matavimas) yra efektyvus ir patikimas

būdas vertinti idiopatinės poklostinės stenozės progresavimą ir numatyti chirurginės intervencijos poreikį ateityje (46–49). Tačiau tik 44% apklaustų otorinolaringologų atliko plaučių funkcijos testus pacientams su įtariama ar nustatyta idiopatine poklostine stenozė (32). Su trumpesniu laiku iki diagnozės buvo susiję ankstyvas KT atlikimas ($\rho = 0.74$, $p < 0.001$) ir ankstyvas plaučių funkcijos testų atlikimas ($\rho = 0.71$, $p = 0.01$) (27). Esant nežinomos kilmės dusuliui, padidėjęs iškvėpimo disproporcijos indeksas (ang. *EDI – expiratory disproportion index*) gali padėti įtarti ekstratorakalinės kilmės dusulį ir nurodyti, jog tikslinga atlikti laringotracheoskopiją (50). Taigi vizualiniai ir instrumentiniai tyrimai yra neatsiejama idiopatinės poklostinės stenozės diagnostikos dalis, tačiau paprastesni tyrimai, kaip plaučių funkcijos testai gali būti naudingi vertinant stenozės progresavimą ir gydymo efektyvumą.

3.8 Atliktos procedūros ir skirtas gydymas

Klaidingai nustatyta diagnozė lemia netinkamą gydymo planą, nereikalingas procedūras ir su jais susijusias rizikas bei komplikacijas, kurių būtų galima išvengti greitesniu nukreipimu pas specialistą ir efektyvesne diagnostika. Iki nustatant idiopatinės poklostinės stenozės diagnozę, 7,3% pacientų buvo atliktos įvairios procedūros dusuliui ir kitiems simptomams palengvinti, kurios nebuvo efektyvios (27). Dažniausiai atliktos perteklinės procedūros buvo Nissen fundoplikacija, septoplastika, lazerinė liežuvio tonzilektomija, skrandžio įeigos angos abliacija, širdies kateterizacija, cholecistektomija. 49,2% idiopatine poklostine stenozė sergančių pacientų buvo gydyti inhaliaciniais steroidais, 15,2% skirta antibiotikoterapija. Nenustačius idiopatinės poklostinės stenozės laiku, gali prireikti skubios tracheostomijos dėl viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos. 13,7% pacientų dėl simptomų daugiau nei 1 kartą lankėsi priėmimo-skubiosios pagalbos skyriuje, 8,1% prireikė skubios pirmos dilatacijos procedūros (27).

3.9 Sisteminės apžvalgos trūkumai

Pagrindinis sisteminės literatūros apžvalgos trūkumas yra nagrinėjamų mokslinių darbų heterogeniškumas. Keturi iš nagrinėtų tyrimų buvo apklausos, viena iš jų kokybinė, penki tyrimai buvo kiekybiniai. Į straipsnį nebuvo įtraukti randomizuoti tyrimai, kadangi per atrankos kriterijuose nurodytą laikotarpį tokie nebuvo publikuoti. Nesant galimybės kontroliuoti kintamuosius faktorius, išlieka tyrimų šališkumo pavojus, kadangi į apklausas ir tyrimus įtraukiami tie pacientai, kuriems nustatyta poklostinės gerklų stenozės diagnozė, taigi lieka neaišku kaip dažnai ir dėl kokių priežasčių liga lieka nenustatyta. Kadangi liga reta, pacientų imtys tyrimuose yra nedidelės. Dėl šios priežasties, taip pat dėl mažo įtraukimo kriterijus atitikusių publikacijų kiekio, nebuvo išskirta lyginamoji/ kontrolinė žmonių grupė. Nepaisant heterogeniškumo, šios publikacijos buvo įtrauktos į apžvalgą, kadangi jos pateikia vertingų išvalgų apie idiopatinės gerklų stenozės diagnostiką.

4. Išvados ir pasiūlymai

1. Idiopatinė poklostinė stenozė yra nežinomos etiologijos reta liga, dažnai klaidingai diagnozuojama kaip gydymui atspari astma.
2. Būtina atmesti idiopatinės poklostinės stenozės diagnozę vidutinio amžiaus moterims, kurios skundžiasi dusuliu fizinio krūvio metu ar ramybėje, lėtiniu kosuliu, stridoru.
3. Ankstyvas nukreipimas pas otorinolaringologą, kaklo kompiuterinės tomografijos ir plaučių funkcijos tyrimų atlikimas sutrumpina laiką iki idiopatinės poklostinės stenozės diagnozės.

5. Literatūros sąrašas

1. Nikolovski N, Kopacheva-Barsova G, Pejkovska A. Laryngotracheal Stenosis: A Retrospective Analysis of Their Aetiology, Diagnose and Treatment. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 May 26;7(10):1649–56.
2. Pookamala S, Thakar A, Puri K, Singh P, Kumar R, Sharma SC. Acquired subglottic stenosis: aetiological profile and treatment results. *J Laryngol Otol*. 2014 Jul;128(7):641–8.
3. Carpenter DJ, Hamdi OA, Finberg AM, Daniero JJ. Laryngotracheal stenosis: Mechanistic review. *Head Neck*. 2022 Aug;44(8):1948–60.
4. Aravena C, Almeida FA, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Lorenz RR, Murthy SC, et al. Idiopathic subglottic stenosis: a review. *J Thorac Dis*. 2020 Mar;12(3):1100–11.
5. Costantino CL, Mathisen DJ. Idiopathic laryngotracheal stenosis. *J Thorac Dis*. 2016 Mar;8(Suppl 2):S204-209.
6. Grillo HC, Mark EJ, Mathisen DJ, Wain JC. Idiopathic laryngotracheal stenosis and its management. *Ann Thorac Surg*. 1993 Jul;56(1):80–7.
7. Chang E, Wu L, Masters J, Lu J, Zhou S, Zhao W, et al. Iatrogenic subglottic tracheal stenosis after tracheostomy and endotracheal intubation: A cohort observational study of more severity in keloid phenotype. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019 Aug;63(7):905–12.
8. Gelbard A, Francis DO, Sandulache VC, Simmons JC, Donovan DT, Ongkasuwan J. Causes and Consequences of Adult Laryngotracheal Stenosis. *The Laryngoscope*. 2015 May;125(5):1137–43.
9. Damrose EJ. On the development of idiopathic subglottic stenosis. *Med Hypotheses*. 2008 Jan 1;71(1):122–5.
10. Brandenburg JH. Idiopathic subglottic stenosis. *Trans - Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1972;76(5):1402–6.
11. Wang H, Wright CD, Wain JC, Ott HC, Mathisen DJ. Idiopathic Subglottic Stenosis: Factors Affecting Outcome After Single-Stage Repair. *Ann Thorac Surg*. 2015 Nov;100(5):1804–11.
12. D’Oto A, Baker H, Mau T, Childs LF, Tibbetts KM. Characteristics of Idiopathic Subglottic Stenosis in the Elderly. *The Laryngoscope*. 2023 Nov;133(11):3075–9.
13. Schweipert J, Riediger C, Balandat JE, Bonkowsky V, Kahlert C, Kraus D. The role of local expression of hormone receptors in the genesis of idiopathic tracheal stenosis. *J Thorac Dis*. 2023 Jun 30;15(6):2948–57.
14. Drake VE, Gelbard A, Sobriera N, Wohler E, Berry LL, Hussain LL, et al. Familial Aggregation in Idiopathic Subglottic Stenosis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2020 Nov;163(5):1011–7.
15. Sharif K, Tierney WS, Davis RJ, Wohler E, Sobreira N, Hillel AT, et al. Mapping Genetic Susceptibility to Stenosis in the Proximal Airway. *The Laryngoscope*. 2023 Nov;133(11):3049–56.

16. Hseu AF, Benninger MS, Haffey TM, Lorenz R. Subglottic stenosis: a ten-year review of treatment outcomes. *The Laryngoscope*. 2014 Mar;124(3):736–41.
17. Menapace DC, Ekbom DC, Larson DP, Lalich IJ, Edell ES, Kasperbauer JL. Evaluating the Association of Clinical Factors With Symptomatic Recurrence of Idiopathic Subglottic Stenosis. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 2019 Jun 1;145(6):524–9.
18. Feinstein AJ, Goel A, Raghavan G, Long J, Chhetri DK, Berke GS, et al. Endoscopic Management of Subglottic Stenosis. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 2017 May 1;143(5):500–5.
19. Kavookjian H, Hillel A. Endoscopic laryngotracheoplasty (Maddern procedure) for idiopathic subglottic stenosis. *Oper Tech Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2023 Jun 1;34(2):115–9.
20. Neevel AJ, Schuman AD, Morrison RJ, Hogikyan ND, Kupfer RA. Serial Intralesional Steroid Injection for Subglottic Stenosis: Systemic Side Effects and Impact on Surgery-Free Interval. *OTO Open*. 2021 Dec;5(4):2473974X211054842.
21. Maldonado F, Loisselle A, Depew ZS, Edell ES, Ekbom DC, Malinchoc M, et al. Idiopathic subglottic stenosis: an evolving therapeutic algorithm. *The Laryngoscope*. 2014 Feb;124(2):498–503.
22. IRDiRC – International Rare Diseases Research Consortium [Internet]. [cited 2023 Nov 30]. Available from: <https://irdirc.org/>
23. Blöß S, Klemann C, Rother AK, Mehmecke S, Schumacher U, Mücke U, et al. Diagnostic needs for rare diseases and shared prediagnostic phenomena: Results of a German-wide expert Delphi survey. *PloS One*. 2017;12(2):e0172532.
24. IJERPH | Free Full-Text | Diagnostic Process in Rare Diseases: Determinants Associated with Diagnostic Delay [Internet]. [cited 2023 Nov 30]. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/11/6456#B1-ijerph-19-06456>
25. Páramo-Rodríguez L, Cavero-Carbonell C, Guardiola-Villarrog S, López-Maside A, González Sanjuán ME, Zurriaga Ó. [Diagnostic delay in rare diseases: between fear and resilience]. *Gac Sanit*. 2023;37:102272.
26. Aarnæs MT, Sandvik L, Brøndbo K. Idiopathic subglottic stenosis: an epidemiological single-center study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2017 May;274(5):2225–8.
27. Berges AJ, Lina IA, Chen L, Ospino R, Davis R, Hillel AT. Delayed Diagnosis of Idiopathic Subglottic Stenosis. *The Laryngoscope*. 2022 Feb;132(2):413–8.
28. Gnagi SH, Howard BE, Anderson C, Lott DG. Idiopathic Subglottic and Tracheal Stenosis: A Survey of the Patient Experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015 Sep;124(9):734–9.
29. Lee J, Huang LC, Berry LD, Anderson C, Amin MR, Benninger MS, et al. Association of Social Determinants of Health with Time to Diagnosis and Treatment Outcomes in Idiopathic Subglottic Stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2021 Oct;130(10):1116–24.
30. Nanda N, Huang LC, Chen SC, Berry LD, Talatala ERR, Clark E, et al. Association between Estrogen Exposure and Idiopathic Subglottic Stenosis. *The Laryngoscope*. 2023 Sep 5;

31. Nouraei SAR, Dorman EB, Johnston J, Vokes DE. Vocal fold fixation due to proximal stenosis progression complicating idiopathic subglottic stenosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2019 Aug;276(8):2293–300.
32. Razura DE, Bensoussan Y, Lui CG, Johns MM 3rd, Reder L, Gelbard A, et al. Decision-Making in the Treatment of Idiopathic Subglottic Stenosis: A Survey of Laryngologists. *The Laryngoscope.* 2023 Sep 5;
33. Smith MM, Cotton RT. Diagnosis and management of laryngotracheal stenosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018 Aug 3;12(8):709–17.
34. Loutsidis A, Zisis C, Lariou K, Bellenis I. Surgical management of idiopathic subglottic tracheal stenosis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2000 Apr;17(4):488–91.
35. Tebbe W, Wittkowski H, Tebbe J, Hülkamp G. Case report: Idiopathic subglottic stenosis in a girl; successful treatment with macrolides. *Front Pediatr.* 2022;10:888282.
36. Szadkowski A, Hagen S. An Adolescent With Progressive Shortness of Breath. *Pediatr Emerg Care.* 2020 Apr;36(4):e229–32.
37. Damico Smith C, Nanda N, Bonnet K, Schlundt D, Anderson C, Fernandes-Taylor S, et al. Navigating Pathways to Diagnosis in Idiopathic Subglottic Stenosis: A Qualitative Study. *The Laryngoscope.* 2023 Sep 23;
38. Collins AM, Chorath K, Simpson CB. Subglottic stenosis: An evaluation of an elderly treatment-seeking population. *The Laryngoscope.* 2019 May;129(5):1155–8.
39. Toledano-González A, Labajos-Manzanares T, Romero-Ayuso D. Well-Being, Self-Efficacy and Independence in older adults: A Randomized Trial of Occupational Therapy. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019;83:277–84.
40. de Vries E, Fransen L, van den Aker M, Meijboom BR. Preventing gatekeeping delays in the diagnosis of rare diseases. *Br J Gen Pract.* 2018 Mar;68(668):145–6.
41. Fang H, Codipilly DC, Ravi K, Ekbom DC, Kasperbauer JL, Halland M. Gastroesophageal Reflux Characteristics and Patterns in Patients with Idiopathic Subglottic Stenosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:8563697.
42. Blumin JH, Johnston N. Evidence of extraesophageal reflux in idiopathic subglottic stenosis. *The Laryngoscope.* 2011 Jun;121(6):1266–73.
43. Jindal JR, Milbrath MM, Shaker R, Hogan WJ, Toohill RJ. Gastroesophageal reflux disease as a likely cause of ‘idiopathic’ subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994 Mar;103(3):186–91.
44. Karakattu SM, Vijayan K, Haddad I, El Abbassi A. Idiopathic Subglottic Tracheal Stenosis Misdiagnosed As Vocal Cord Dysfunction and Successfully Treated with Laser and Controlled Radial Expansion Balloon Dilation. *Cureus.* 12(4):e7702.
45. Nunn AC, Nouraei SAR, George PJ, Sandhu GS, Nouraei SAR. Not Always Asthma: Clinical and Legal Consequences of Delayed Diagnosis of Laryngotracheal Stenosis. *Case Rep Otolaryngol.* 2014;2014:325048.

46. Carpenter DJ, Ferrante S, Bakos SR, Clary MS, Gelbard AH, Daniero JJ. Utility of Routine Spirometry Measures for Surveillance of Idiopathic Subglottic Stenosis. *JAMA Otolaryngol--Head Neck Surg.* 2019 Jan 1;145(1):21–6.
47. Kraft SM, Sykes K, Palmer A, Schindler J. Using pulmonary function data to assess outcomes in the endoscopic management of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015 Feb;124(2):137–42.
48. Park BH, Sung HH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Lee HM, et al. Tumor size is associated with compensatory hypertrophy in the contralateral kidney after radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol.* 2016 Jun;48(6):977–83.
49. Ntouniadakis E, Sundh J, von Beckerath M. Monitoring Adult Subglottic Stenosis With Spirometry and Dyspnea Index: A Novel Approach. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2022 Sep;167(3):517–23.
50. Ntouniadakis E, Sundh J, Söderqvist J, von Beckerath M. How can we identify subglottic stenosis in patients with suspected obstructive disease? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2023 Nov;280(11):4995–5001.