

Univerzitet u Beogradu
Medicinski fakultet

Jovana R. Ječmenica

**ISPITIVANJE UČESTALOSTI I KARAKTERISTIKA
SENZORINEURALNOG OŠTEĆENJA SLUHA USLED
INFEKTIVNIH BOLESTI KOD DECE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

Univerzitet u Beogradu
Medicinski fakultet

Jovana R. Ječmenica

**ISPITIVANJE UČESTALOSTI I KARAKTERISTIKA
SENZORINEURALNOG OŠTEĆENJA SLUHA USLED
INFEKTIVNIH BOLESTI KOD DECE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

University of Belgrade
Fakulty of Medicine

Jovana R. Ječmenica

**EXAMINATION THE CHARACTERISTICS OF BRAIN
STEM AUDITORY EVOKED POTENTIALS IN CHILDREN WITH
HEARING IMPAIRMENT DUE TO INFECTIOUS DISEASES**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR: Prof. dr Mile Štrbac, otorinolaringolog, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Profesor dr Snežana Ješić**, otorinolaringolog, ORL Klinika Kliničkog Centra Srbije, Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu
2. **Profesor dr Rade Kosanović**, ORL Klinika KBC „Zvezdara“, Stomatološki Fakultet Univerziteta u Beogradu
3. **Profesor dr Zoran Komazec**, ORL Klinika Kliničkog Centra u Novom Sadu, Medicinski Fakultet Univerziteta u Novom Sadu.

ISPITIVANJE UČESTALOSTI I KARAKTERISTIKA SENZORINEURALNOG OŠTEĆENJA SLUHA USLED INFEKTIVNIH BOLESTI KOD DECE

Sažetak

Uvod. Naglupost i gluvoća predstavljaju najčešće senzorno oštećenje u ljudi, sa značajnim socijalnim i psihološkim implikacijama. Od osam faktora rizika za njihov nastanak dva su infekcije: rubella, Citomegalovirus i bakterijski meningitis. Zastupljenost faktora rizika je različita u različitim regionima i periodima posmatranja. Kod svakog deteta sa sensorineuralnim oštećenjem sluha neophodno je sprovesti ispitivanje kojim bi se odredio etiološki faktor jer je važno za donošenje odluke o lečenju i rehabilitaciji, za procenu prognoze, za kliničko praćenje kao i za dalje planiranje porodice.

Ciljevi istraživanja. Ciljevi su nam bili da sagledamo učešće infektivnih bolesti u nastanku trajnog oštećenja sluha u dečjem uzrastu u populaciji bolesnika tercijarne pedijatrijske ustanove u Srbiji u sadašnjem vremenu; da ispitamo audiološke i elektrofiziološke karakteristike odgovora evociranih potencijala moždanog stabla u navedenim slučajevima.

Materijal i metode. Istraživanje je dizajnirano kao studija slučajeva i kontrola. Istraživanje je sprovedeno u Odseku za audiologiju i neurootologiju Službe za otorinolaringologiju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ tokom perioda od 01. 01. 2000. do 31. 12. 2014. retrospektivno. Ispitana su 532 pacijenta sa oštećenjem sluha u populaciji od 14000 pacijenata.

Rezultati. Potvrdili smo radne hipoteze da su infektivni agensi i danas značajni faktori rizika za nastanak trajnog oštećenja sluha kod dece kao i da ono ima određene audiološke i elektrofiziološke karakteristike koje ga razlikuju od oštećenja druge etiologije. Meningitis, rubella i CMV, zajedno, kao infektivni agensi, učestvuju sa 7,33% u nastanku različitih oblika oštećenja sluha u našoj grupi ispitanika.

Zaključci. U studiji slučajeva i kontrola ustanovili smo preko izračunavanja odnosa šansi da je mnogo veća mogućnost za nastajanje sensorineuralnog oštećenja sluha u grupi izložene dece nego u kontrolnoj. Potvrdili smo hipotezu o odstupanju vrednosti određenih elektrofizioloških parametara kod pomenute dece od vrednosti kod dece iz drugih etioloških kategorija uključujući i one urednog sluha.

Ključne reči: sensorineuralno oštećenje sluha, auditivni evocirani potencijali moždanog stabla, infektivni agensi

Naučna oblast: Medicina. **Uža naučna oblast:** Otorinolaringologija

EXAMINATION THE CHARACTERISTICS OF BRAIN STEM AUDITORY EVOKED POTENTIALS IN CHILDREN WITH HEARING IMPAIRMENT DUE TO INFECTIOUS DISEASES

Abstract

Introduction. Hearing loss and deafness are the most common sensory impairments with significant social and psychological implications. Out of eight risk factors for their development two are infections: rubella, cytomegalovirus and bacterial meningitis. Prevalence of risk factors is different in different observation periods and regions. For each child with a hearing loss it is necessary to determine the etiologic factor in order to make decisions on treatment and habilitation, prognosis assessment, clinical monitoring and further family planning.

Aim of study. Our aim was to look into the participation of infectious diseases in the development of permanent hearing impairment in paediatric patient population of Serbian tertiary institution at present and to examine the characteristics of audiological and electrophysiological responses of evoked brainstem potentials in these cases.

Method. We performed case and control study in the Institute for Mother and Child Health Care of Serbia “Dr Vukan Čupić” during the period from 01. 01. 2000. until 31. 12. 2014. retrospectively. We have examined 532 patients with hearing impairment in a population of 14000 patients.

Results. In the study of cases and controls we calculated that there was a much greater likelihood for the development of sensorineural hearing impairment in the group of children exposed to the infection than in the control. Meningitis, rubella and CMV, as infectious agents, together accounted for 7.33% in the emergence of various forms of hearing impairment in our group of patients.

Conclusions. We have confirmed the working hypothesis that the infectious agents still constitute significant risk factors for the development of permanent hearing loss in children as well as the hypothesis of their deviating values of certain electrophysiological parameters compared to both those in other etiologic categories and those with normal hearing.

Key words: sensorineural hearing loss, auditory evoked brainstem potentials, infectious agents. **Scientific area:** Medicine. **Specific scientific area:** Otorhinolaryngology

SADRŽAJ

UVOD	1
1.1. Funkcionalna anatomija čula sluha i fiziologija slušanja	2
1.1.1. Uvo i slušni put.....	2
1.1.2. Unutrašnje uvo.....	3
1.1.3. Centralni auditivni putevi	7
1.2. Definicija oštećenja sluha	9
1.3. Epidemiologija	10
1.4. Etiologija	11
1.4.1. O meningitisu kao etiološkom faktoru oštećenja sluha	14
1.4.2. Patogeneza nastanka oštećenja sluha u toku meningitisa	16
1.4.3. Pregled uzročnika bakterijskog meningitisa.....	17
1.4.4. Kongenitalne infekcije kao uzročnici sensorineuralnog oštećenja sluha	18
1.5. Patoanatomski aspekt	21
1.6. Klinička slika	22
1.7. Dijagnoza SNOS	23
1.7.1. Određivanje praga sluha	24
1.7.1.1. Subjektivne metode	25
1.7.1.2. Objektivne metode.....	26
1.7.1.3. Impedancmetrija	27

1.7.1.4. Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla	27
1.7.1.5. Razvojne promene u morfologiji odgovora	30
1.7.1.6. Otoakustičke emisije.....	33
1.8. Prevencija i tretman dece sa oštećenjem sluha	34
1.8.1. Mogućnosti prevencije nastanka sensorineuralnog oštećenja sluha.....	34
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	36
3. MATERIJAL I METODE	37
3.1. Ispitanici	37
3.2. Metode	38
3.3. Statističke metode	39
4. REZULTATI RADA	40
4.1. Sagledavanje učešća infektivnih bolesti u nastanku SNOS u dečjem uzrastu u populaciji ispitanika tercijarne pedijatrijske ustanove u našoj zemlji u sadašnjem vremenu.....	40
4.2. Ispitavanje audioloških karakteristika SNOS kod ispitanika izazvanog infektivnim agensima	53
4.3. Sagledavanje elektrofiziološke karakteristike odgovora AEPMS u slučajevima SNOS kod dece izazvanog infektivnim agensima.....	62
5. DISKUSIJA	81
6. ZAKLJUČCI.....	87
7. LITERATURA.....	89

1. UVOD

Brojni naučnici su već odavno zaključili da se čovek uzdigao iznad životinja zahvaljujući sposobnosti da komunicira sa okolinom preko sluha i govora, i zahvaljujući razvoju apstraktnog mišljenja tj. vezivanju pojmova za ustaljene govorne elemente, povezujući na taj način misli sa sluhom i govorom. Međusobna zavisnost sluha, govora i misli je na polju komunikacije toliko očigledna, da još kod grčkog filozofa Herodota nalazimo začetke ideje kako gubitak jedne od njih znatno smanjuje vrednosti drugih funkcija. To je pogotovu slučaj kod oštećenja sluha, jer se time prekida jedna od najvažnijih linija komunikacije (1, 2).

Analize su pokazale da je efikasnost percepcije čovečjeg uva oko 1000 puta veća od odgovarajućih vrednosti najboljih instrumenata za beleženje promena zvučnih impulsa. Uvo omogućava da se čuju zvuci sa energijom koja je jedva deset puta veća od energije termičkih kretanja molekula vazduha, a čiji su pokreti ravni desetini prečnika najmanjeg atoma (atoma vodonika) i predstavljaju vrednost milijarditog dela cm. Raspon osetljivosti sluha je izvanredno veliki tako da se mogu čuti i zvuci koji su 10.000 milijardi puta jači od zvučne energije na pragu sluha. Pri tome postoji i impresivno velika selektivnost tako da se iz velikog broja zvukova mogu izdvojiti oni najvažniji ili najprijatniji pa pažnja može na njih da se usmeri. To je sistem, u isto vreme jako osetljiv na male nadražaje, otporan prema velikim, sa sposobnošću analize koja je brža i bolja od bilo kog drugog analizatora (3).

Svi ovi kvaliteti mogu objasniti razloge što je slušni sistem bio, pa u mnogome je i danas, jedna od najvećih misterija biologije i fiziologije. Presudna uloga čula sluha u razvoju komunikativnih sposobnosti, razvoju govora i mišljenja razlog je što se interesovanje za probleme sluha i slušnih oštećenja javilo još u drevnim civilizacijama Kine i Egipta. Grčka klasična filozofija i nauka su postavile kamen temeljac u proučavanju fenomena sluha i slušnih oštećenja. Grčki filozof Pitagora je konstruisao monokord, prvi instrument za istraživanje zakonitosti treperenja žica. Hipokrat (IV i V vek p. n. e.) prvi je opisao bubnu opnu i ustanovio da njeno treperenje, kao i treperenje čvrstih delova spoljašnjeg slušnog hodnika zajedno sa kostima lobanje imaju ulogu kod primanja zvuka. Rimski lekar Galen (II vek) bavio se ispitivanjem anatomskeg sastava uva (1). Odnos ljudi prema hendikepiranim osobama, uključujući i gluve, bio je tokom istorije netolerantan. Dovoljno je setiti se Spartanaca i bacanja hendikepirane dece sa stene u more, srednjovekovne medicine itd (1).

Termin „hendikepiran“ se već odavno u razvijenim zemljama smatra pežorativnim, društvo je usmereno ka suštinskom, ne samo formalno-pravnom, izjednačavanju osoba sa posebnim potrebama i zdrave populacije (2).

1.1. Funkcionalna anatomija čula sluha i fiziologija slušanja

Tokom poslednjih nekoliko decenija došlo je do velikog napretka u znanju o tome kako uvo postiže svoju visoku osetljivost, oštar frekventni tjuning, ogroman dinamički opseg i preciznu vremensku rezoluciju. Ovo akumulirano znanje je dovelo do novog razumevanja jedinstvene funkcije unutrašnjih i spoljašnjih trepljastih ćelija kohlee. Prenos informacija o zvuku iz okruženja do viših centara analize u centralnom auditornom sistemu tradicionalno se smatra potpuno pasivnim procesom. U skladu sa konvencionalnim mišljenjem, glavne karakteristike zvuka, uključujući frekvenciju, amplitudu i vremenske attribute, bili su principijelno šifrovani perifernim procesima i tada jednostavno prolazili relativno neizmenjeni duž ascedentnog sistema, od jedne strukture do druge, u smislu pomeranja napred. Sa otkrićima da zdravo uvo može da generiše zvuke u formi otoakustičkih emisija (OAE) i da spoljašnje trepljaste ćelije mehanički vibriraju u odgovoru na depolarizirajući stimulus, uloga kohlee u analizi akustičkog signala je sada razmotrena kao jedan aktivan proces. Moderan pogled na ulogu auditornog sistema ga razmatra kao aktivnog učesnika u kontrolisanju akustičke informacije (4).

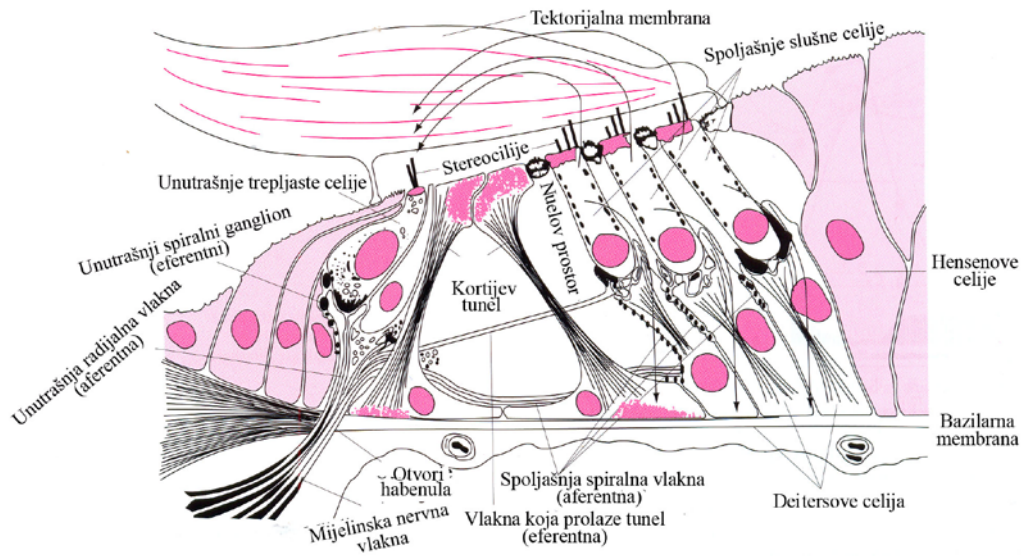
1.1.1. Uvo i slušni put

Spoljašnje uvo se sastoji od ušne školjke i spoljašnjeg slušnog hodnika. Oboje čine rezonator dovodeći do suštinskog porasta u zvučnom pritisku na bubnu opnu od 10 do 20 dB između 2 i 6 kHz, što predstavlja važan frekventni opseg za komunikaciju. Oblik i nabori ušne školjke višestrukim refleksijama zvuka prouzrokuju beznačajne varijacije u spektru amplituda zvuka koji ulazi u uvo i korišćene su u monoauralnoj lokalizaciji. Spoljašnje uvo može biti shvaćeno kao kondicioner signala. Srednje uvo ima ulogu transformatora impedance i dalje modifikuje frekventni odgovor za celo uvo. Srednje uvo (bubna opna, slušne košćice, pločica stapesa) konvertuju vibracije iz vazduha u promene pritiska unutar tečnosti unutrašnjeg uva. Zbog akustičke impedancije tečnosti unutrašnjeg uva, koja je mnogo veća od impedance vazduha, srednje uvo kod sisara ima ulogu transformatora impedance. Bez ovoga, efikasnost transmisije energije iz vazduha u tečnost bila bi veoma slaba. Akcija transformatora je većim delom determinisana odnosom površine bubne opne i pločice stapesa i delom odnosom krakova poluge. Transmisija

vibracija kroz srednje uvo može biti kontrolisana obimom aktivnosti mišića srednjeg uva na prvu i treću koščicu. Refleksna aktivacija ovih mišića je odgovorna za refleks srednjeg uva korišćen za redukciju transmisije zvuka na veoma visokim nivoima zvuka u cilju zaštite (3, 4).

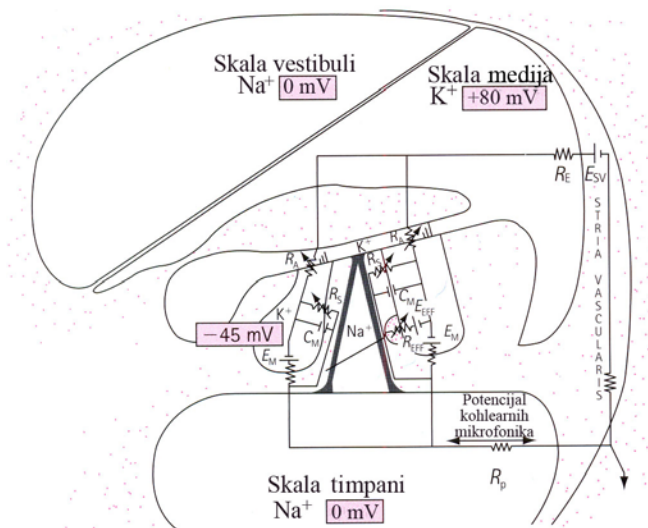
1.1.2. Unutrašnje uvo

Kohlea je podeljena u tri cevi ili skale. Srednja cev ili skala media je kohlearno proširenje membranoznog labirinta i ispunjena endolimfom, tečnošću koja je bogata kalijumom, siromašna natrijumom. Spoljašnje dve cevi, skala timpani i skala vestibuli, čine koštani labirint. Odvojene su skalom medijom i ispunjene perilimfom, bogate natrijumovim, siromašne kalijumovim jonima. Kada je kohlea aktivirana zvukom, skala medija sa svojim sadržajima, ograničena superiorno Reissnerovom i inferiorno bazilarnom membranom (BM), teži da se pomeri kao celina. Ovaj prostor je poznat kao „kohlearna pregrada“. Mehaničke karakteristike BM, naročito njena krutost, variraju postepeno od baze ka vrhu, i kao rezultanta njena rezonantna frekvencija opada dok razdaljina od okruglog prozora raste (sa rasponom od oko jedne oktave na svaka tri mm). Ovo progresivno opadanje se dešava uglavnom zbog dva geometrijska faktora: u bazoapikalnom smeru širina membrane od koštane spiralne lamine do spiralnog ligamenta raste od oko 0,12 mm na bazi do oko 0,5 mm na vrhu, dok njegova debljina opada na sličan način. Sinaptička vlakna slušnog živca su na osnovi trepljastih ćelija Kortijevog organa. Kortijev organ (KO) prvi je opisao Alfonso Corti 1851. godine (*slika 1*). Dendriti slušnog živca ulaze u skalnu mediju kroz habenule perforate, gde gube svoj mijelinski omotač. Retikularna lamina i tektorijska membrana su dve membrane u Kortijevom organu koje su naročito važne u provođenju stimulusa. Retikularna lamina, podržana stubovima Kortija, liči na tvrdu mrežu protkanu vršnim površinama trepljastih ćelija i zajedno, Kortijevi stubovi i druge potporne ćelije (Deitersove, Hensenove, Claudiusove) i retikularna lamina, obezbeđuju podršku Kortijevom organu.



Slika 1. Kortijev organ iz: (5)

Senzorne i potporne ćelije raspoređene su u redovima duž cele kohlee. Senzorne ćelije na vrhu imaju grozd stereocilija koje su poređane u nekoliko redova. Stereocilije su međusobno povezane bočnim vezama. Vrh svake stereocilije povezan je sa susjednom dužom stereocilijom pomoću dugih filamenata koji se nazivaju vršne veze. Za vrh se smatra da je u vezi sa jonskim kanalima u membrani slušne ćelije (4, 5).



Slika 2. Električni potencijal kohlee iz: (7)

Postoje dva tipa slušnih ćelija: unutrašnje slušne ćelije (USČ) koje su zdepaste, poređane u jednom redu i kompletno okružene potpornim ćelijama, osim sa strane gde se

nalazi njihovo ležište, odnosno oslonac, i spoljašnje slušne ćelije (SSĆ) postavljene u tri reda u blizini spoljne ivice Kortijevog organa a sa potpornim ćelijama su u kontaktu jedino na svom vrhu i u donjem delu. Ivica, odnosno strana SSĆ sadrži tanak sloj membranom oivičenog prostora, cisternu, ispod površine ćelijske membrane. Ove cisterne sadrže mitohondrije što navodi na zaključak da troše energiju. Postoji približno 3500 unutrašnjih i 12000 spoljašnjih slušnih ćelija. Direktno iznad Kortijevog organa nalazi se tektorijalna membrana, odvojena od Kortijevog organa uskim prostorom. Membrana je želatinozna struktura, čvrsto spojena za unutrašnji zid kohlee. Labavo je spojena sa Kortijevim organom pomoću tankih nastavaka. Duže cilije SSĆ su jednim svojim delom zaronjene u tektorijalnu membranu i olakšavaju transmisiju pokreta između tektorijalne membrane i SSĆ. Prostor između tektorijalne membrane i baze slušnih ćelija ispunjen je endolimfom. Oko baze senzornih ćelija nalazi se mreža nervnih vlakana koja prima i dalje prenosi impulse iz ćelija. Ova su vlakna različito raspoređena kod SSĆ a različito kod USĆ. Od ukupnog broja, 95% nervnih vlakana u kohlearnom nervu potiče od USĆ i šalju velike mijelinizovane aksone do kohlearnih jedara. Svaka USĆ ima svoju gangliju pa čak i dve. Oko baze SSĆ postoji splet nervnih vlakana, pa jedna ganglijska ćelija inerviše više SSĆ, a isto je tako jedna SSĆ u vezi sa više ganglijskih ćelija. Veći deo informacija u mozgu potiče od USĆ. Slušne ćelije sadrže presinaptičke strukture neophodne za hemijske transmitere na aferentnim nervnim završecima. Manja grupa aferentnih neurona koja inerviše SSĆ, šalje tanka nemijelinizovana vlakna do neurona u okolini periferije kohlearnih jedara. Manji broj vlakana kohlearnog nerva su eferentna i ona prenose impulse od mozga do kohlee. Ćelijska tela ovih neurona nalaze se na suprotnoj strani mozga od uva koje inerviše. Identifikovane su dve vrste eferentnih vlakana u kohlei. Obe vrste potiču od različitih neurona u CNS a razlikuju se biohemijski. Jedna od ove dve grupe dolazi u kontakt sa aferentnim vlaknima odmah ispod USĆ a druga se završava direktno na SSĆ (4, 8).

Kohlea sadrži posebno tkivo koje učestvuje indirektno u procesima transdukcije na taj način što stvara odgovarajući jonski ekvilibrijum i električni potencijal kohlearne tečnosti (*Slika 2*). Najveću ulogu u ovome igra strija vaskularis koja se nalazi na lateralnom zidu kohlearnog duktusa. Ona iz svojih krvnih sudova luči endolimfu, koja se zatim preko Rajsnerove membrane filtrira u perilimfatični prostor. Promene u pritisku tečnosti prenešene pločicom stapesa u ovalnom prozoru u skalu vestibuli transmituju se kroz kohlearni deo zato što je okrugli prozor u mogućnosti da slobodno vibrira. (4, 6)

Kohlea ima dve osnovne funkcije: ulogu transduktora koji prenosi zvučnu energiju u formu podesnu za stimulaciju dendritičnih završetaka slušnog živca i ulogu šifarnika programa karakteristika akustičkog stimulusa tako da mozak može da procesuirati informacije sadržane u stimulišućem zvuku.

Transduktorska funkcija se sastoji iz mehanoelektrične i elektromehaničke. Pomeranje stereocilija slušnih ćelija dovodi do oslobađanja transmitera sa presinaptičke aree na njihovoj bazi. Transmitter generiše nervne impulse u aferentnim nervnim vlaknima kohlearnog nerva. Intracelularni proces koji se odvija u više etapa između stereocilijarnih pokreta i oslobađanja transmitera još uvek nije sasvim poznat. Za odvijanje transdukcionih procesa veoma je važno održavanje jonskog ekvilibrijuma i električnih potencijala u kohlei (9).

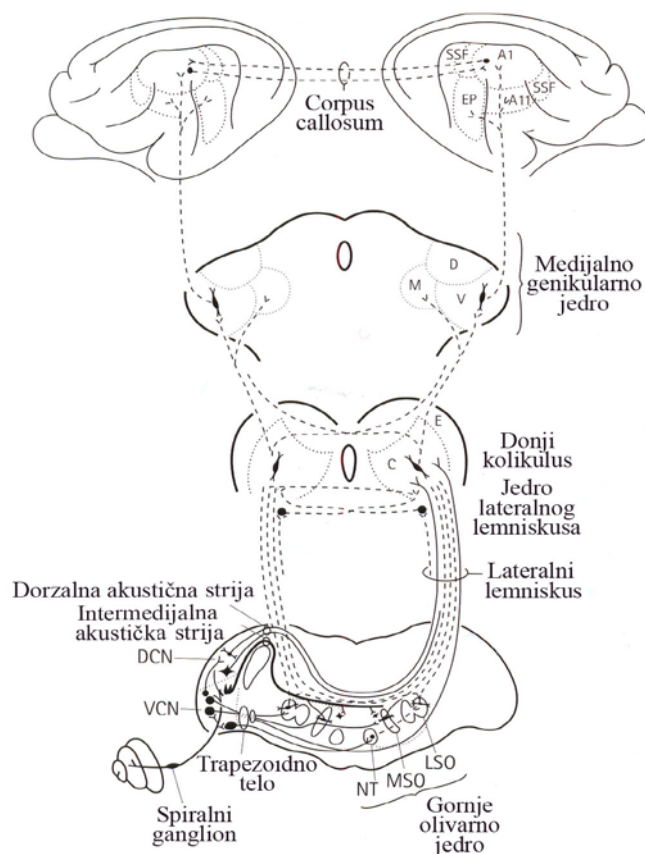
Električni potencijali kohlee su: endokohlearni potencijali (EP), kohlearni mikrofonici i sumacioni potencijali (SP). Endokohlearni potencijal je prisutan u odmoru a KM i SP se javljaju samo kada zvuk stimuliše uvo.

Endokohlearni potencijal (EP) je konstantan potencijal (+ 80 mV), koji može biti snimljen elektrodom u skali mediji. Većina dokaza ukazuje da strija vaskularis generiše EP. Ekstremno je osetljiv na anoksiju i hemijske agense koji interferiraju sa oksidativnim metabolizmom, te njegova egzistencija verovatno zavisi od procesa aktivne metaboličke jon pumpe u striji vaskularis. Kada je primenjen adekvatan stimulus većina senzornih i završnih organa generiše bioelektrične događaje nazvane receptorski potencijali. Kohlearni mikrofonici (KM) i sumacioni potencijali (SP) formiraju receptorske potencijale kohlee i mogu biti snimljeni indirektno sa elektroda na okruglom prozoru ili direktno sa tečnih prostora unutar Kortijevog organa. Putujući talas pomera bazilarnu membranu rezultirajući u defleksiji stereocilija i promeni otpora $T\acute{C}$. Pomeranje $T\acute{C}$ otvara transdukcione kanale locirane na vrhovima stereocilija da dozvole kalijum jonu da uđe u ćeliju. Ovaj influks kalijuma depolarizuje ćeliju prouzrokujući otvaranje Ca kanala na bazi $T\acute{C}$ primajući Ca u ćeliju. Ca joni zauzvrat stimulišu vezikule transmitera i one fuzionišu sa $T\acute{C}$ membranom i oslobađaju transmitterske vezikule u sinaptički rascep. Transmitterska supstanca tada difunduje kroz sinaptički prostor i inicira akcione potencijale u susednim vlaknima slušnog nerva (7, 7, 8, 10), (Slika 2).

1.1.3. Centralni auditivni putevi

Svako od pet osnovnih čula šalje informacije u mozak preko dva odvojena puta: direktnog ili specifičnog puta i nespecifičnog puta. Nespecifični put uključuje strukture u jezgri nervnog vlakna, poznatom kao retikularni sistem (RS). U RS svi senzorni modaliteti dele iste zajedničke nervne strukture. Putovanje kroz ove nespecifične strukture je multisinaptičko i stoga karakterisano dugačkim odloženim vremenom. Direktni putevi za svaki senzorni modalitet su odvojeni i uključuju duge aksonalne procese, ili aksonalnu obradu, sa minimalnim brojem sinapsi; konsekvntno, poredeći sa indirektnim putem, transmisija duž direktnih puteva, uključuje minimalno vreme odlaganja. Sinapse direktnih puteva teže da se sakupe u dobro definisane strukture zvane jedra. Klinički, lezije centralnog auditornog puta su lokalizovane u skladu sa svojim nivoom u direktnoj projekciji puta.

Projekcija slušnog puta je kompleksnija nego projekcije drugih senzornih sistema. Bazični dijagram puteva je već dugo isti, ali je tokom poslednjih 35 godina napredak načinjen u razvoju metoda za opisivanje nervne povezanosti (*Slika 3*).



Slika 3. Slušni putevi iz: (11)

Kohlearna jedra. Centralno provođenje informacija nošenih slušnim nervom počinje u kohlearnom jedru (KJ), prvoj obaveznoj sinapsi za sva nervna vlakna. Ulazeći u KJ, slušni deo VII živca grana se u 2 grane, jedna šalje vlakna u sinapse u anteroventralno KJ (AVKJ) i jedna u sinapsu u posteroventralno kohlearno jedro (PVKJ) i dorzalno kohlearno jedro (DKJ). Distribucija vlakana unutar KJ nije slučajna već prati jedan uređeni model tonotopičke projekcije kroz jedra, sa niskofrekventnim vlaknima koja se projektuju ventralno i visokofrekventnim vlaknima distribuiranim dorzalno. Stoga, i neurofiziološka i anatomska opservacija pokazuju da je kohlearno mesto reprezentovano u određenom modelu kroz projekciju puteva centralnog auditornog sistema. Sigurnost tonotopičke organizacije takođe je očigledna u multiploj reprezentaciji frekventnog domena stimulusa. Stoga, kao u direktnoj projekciji puteva svih senzornih sistema javljaju se multiple reprezentacije površinskih receptora. Verovatno grananje nerva u različita jedra, kao što je opisano za KJ, anatomska je baza ovih multiplo-frekventnih reprezentacija (4,5). Sva auditorna vlakna ispoljavaju relativno uniformne karakteristike odgovora na čist-ton stimulus u poređenju sa aktivnošću ćelija KJ. Kohlearna jedra se sastoje od bar devet različitih tipova ćelija opisanih pomoću njihovih anatomskih karakteristika otkrivenih različitim tehnikama bojenja. Kada se ispituje na domenu frekventnog inteziteta, neke ćelije pokazuju kompleksan model odgovora koji opisuje region ekscitacije i inhibicije proizvedene čistim ton stimulusom. Tri puta vlakana projektuju informaciju iz KJ do viših centara moždanog stabla. Ovi putevi vlakana uključuju ventralno jedro (trapezoidno telo), intermedijarno (IJ) i dorzalnu akustičku striju (DAS). Prednja akustička strija potiče iz AVKJ i PVKJ regiona, projektuje ventralno i medijalno šaljući vlakna ipsilateralno na lateralno superiorno olivarno jedro (LSO) i medijalno superiorno olivarno (MSO) jedro, i onda u medijalno jedro trapezoidnog tela (MJTT). Vlakna tada prelaze srednju liniju i završavaju na kontralateralnom MSO i MJTT ali ne inervišu LSO na suprotnoj strani. Stoga su, za bilo koje uvo, konekcije bilateralne samo za MSO i MJTT. Intermedijalna akustička strija, osnovni izlaz PVKJ, šalje neka vlakna ipsilateralno grupi ćelija oko superiornog olivarnog kompleksa (SOK), nazvanoj periolivarno jedro (POJ), pri čemu se ostala vlakna penju u lateralni lemniskus (LL). Ovaj put takođe prelazi srednju liniju da inerviše iste strukture na kontralateralnoj strani. Vlakna intermedijarne akustičke strije ulaze u LL sinapse unutar jedra. Dorzalna akustička strija, osnovni izlaz DKJ, premošćuje deo puta od SOK do sinapse u kontralateralnom dorzalnom jedru. Superiorni olivarni kompleks (SOK) sastavljen je od lateralnog (LSO), medijalnog (MSO), MJTT i POJ. Superiorni olivarni kompleks prima vlakna od oba KJ i konsekventno prima informacije iz oba uva. Ta osobina

dozvoljava ovoj grupi jedara da prate vreme dolaska i nivo zvuka u oba uva i obezbede lokalizaciju zvuka u prostoru zasnovanu na vremenu pristizanja stimulusa i intenzitetu oba uva (4, 6). Superiorni olivarni kompleks predstavlja najniži nivo u auditornom sistemu na kome binauralno procesovanje uzima ulogu. Lateralni lemniskus najveća je ushodna projekcija od KJ i SOK do donjeg kolikulusa (CI) i sadrži i kontralateralna i ipsilateralna vlakna iz nižih struktura auditivnog moždanog stabla. Postoje tri različita jedra unutar LL (7, 8). Colliculus inferior (CI) dobija sinapse iz većine, ako ne i svih, vlakana koja se projektuju od donjih auditornih jedara do neuronalne regije koju čine centralno, spoljno i pericentralno jedro CI. Predominantna terminalna zona za ascedentne auditorne projekcije smeštena je u ventrolateralnom regionu centralnih jedara (9,10). Ovaj region dobija input iz SOC i gust kontralateralni input iz DKJ. Ostale velike projekcije dolaze ipsilateralno iz MSO i bilateralno iz LSO. Funkcija IC nije u potpunosti shvaćena, sa mnogo neurona koji su izloženi kompleksu ekscitacija/inhibicija interakciji. U suštini, IC integriše frekventnu analizu karakteristika DKJ sa lokalizacijom sposobnosti SOC (10, 11). Geniculum mediale (MG) je talamusno relejno (prenosno) jedro za auditorne informacije. Sve auditorne projekcije iz IC do auditornog korteksa prolaze kroz MG. Ovo jedro je takođe sastavljeno od tri dela, ventralnog, dorzalnog i medijalnog jedra. Ventralno jedro prima guste ipsilateralne projekcije iz ventrolateralnog dela centralnog jedra IC. Auditorni korteks (AK) može se podeliti u tri aree bazirano na sličnosti citoarhitektonskih detalja. Ovo uključuje primarnu areu A I, sekundarnu A II i udaljenu projekciju Ep. Kod primata, ljudi i životinja, primarna auditorna area projekciono je locirana na temporalnom lobusu ali sakrivena Sylvievom fisurom. Ventralni deo MG projektuje se skoro ceo na A I, koji može biti razmotren kao primarni AK. Obližnje auditorne aree primaju projekcije iz svih delova MG. Kao auditorna relejna jedra, AK je takođe tonotopički organizovan (12, 6).

1.2. Definicija oštećenja sluha

Sa audiološkog aspekta se pod gluvoćom (anacusis) podrazumeva odsustvo auditivne funkcije. Naglupost (hypacusis) podrazumeva ograničenje slušne sposobnosti, a poremećaj sluha (dysacusis) smetnje u primanju zvučnih signala i zvučnih informacija (12). Za normalan sluh neophodni su anatomske integritet i funkcionalna usklađenost svih delova auditivnog sistema: spoljašnjeg, srednjeg i unutrašnjeg uva, kohlearnog nerva i centralnih slušnih puteva (1). Sensorineuralno oštećenje sluha (SNOS) je posledica oštećenja

membranoznog labirinta, tj. Kortijevog organa i/ili neke od struktura uključene u proces slušanja sve do temporalnog korteksa. (2-4, 13)

Prema Evropskom konsenzusu uspostavljenom u Milanu 1998. godine definicija trajnog oštećenja sluha (TOSD) kod dece glasi: trajno oštećenje sluha kod dece podrazumeva obostrano senzorneuralno oštećenje sluha sa pragom sluha ispod 40 dB (srednja vrednost za čisti ton na karakterističnim frekvencijama) (15).

Prema mestu lezije slušnog aparata oštećenja sluha se dele na konduktivna, senzorneuralna, mešovita, centralna i psihogena. Konduktivno oštećenje sluha nastaje zbog izostale ili nepotpune funkcije sprovodnog aparata uva (spoljašnje i srednje uvo). Senzorneuralno oštećenje sluha je posledica oštećenja membranoznog labirinta, tj. Kortijevog organa i/ili neke od struktura uključene u proces slušanja sve do temporalnog korteksa. Ovde spada, pre svega, auditivna neuropatija. Mešovito oštećenje sluha podrazumeva disfunkciju oba dela (konduktivnog i perceptivnog) slušnog organa. Veliki broj patoloških stanja koja izazivaju konduktivnu nagluvost može biti saniran medikamentima ili hirurškom intervencijom, što se ne može reći za većinu senzorneuralnih oštećenja.

U odnosu na vreme mogu biti prolazna i trajna a u odnosu na prirodu progresivna i neprogresivna. Oštećenja sluha mogu biti jednostrana i obostrana. Prema poreklu, sva slušna oštećenja kod dece možemo podeliti na nasledna (hereditarna) i stečena. Zavisno od vremena nastanka odnosno ispoljavanja mogu biti prenatalna, kongenitalna, perinatalna i postnatalna. Kongenitalna oštećenja se zavisno od vremena nastanka tokom trudnoće mogu podeliti na embriopatska i fetopatska. U zavisnosti od vremena ispoljavanja u odnosu na razvoj govorne funkcije dele se na prelingvalna, nastala pre razvoja govora i postlingvalna oštećenja sluha, nastala nakon uspostavljanja govorne funkcije (2, 3, 13).

1.3. Epidemiologija

Nagluvost i gluvoća predstavljaju najčešće senzorno oštećenje u ljudi, sa značajnim socijalnim i psihološkim implikacijama. Procenjeno je da približno 20% ljudske populacije starije od 18 godina pati od neke forme slušnog oštećenja. Na sreću, gotovo dve trećine ovog broja pripada tzv. „staračkim nagluvostima“, vezanim za proces fiziološkog propadanja, slabljenja senzorne osetljivosti i slušne percepcije (14).

Troje od 1000 novorođene dece pogođeno je oštećenjem sluha, a jedno dubokom kongenitalnom gluvoćom na nivou opšte populacije, a u populaciji dece koja su boravila u

odeljenjima za intenzivnu negu ta učestalost iznosi 1:50 (2). U SAD živi 28 miliona osoba sa SNOS. Prevalencija dubokih SNOS koja su kongenitalna reda je veličine 1 na 4000 porođaja. Za kongenitalna SNOS, incidencija je ekvivalentna prevalenciji. Međutim, postoji broj dece, 21 na 100 000, koja su imala bilo progresivna bilo stečena oštećenja sluha. (5-7), a svake godine se rodi još 12 000 dece sa ovim oštećenjem (14). Na jednoj velikoj studiji u Velikoj Britaniji dobijena je prevalencija na 100 000 živorođene novorođenčadi za sva SNOS sa srednjom vrednošću praga za čisti ton većom ili jednakom od 40 dB, uključujući pored kongenitalnih, stečena, progresivna i oštećenja sa kasnim početkom za četiri stepena težine oštećenja (lako, umereno, ozbiljno i duboko). Prevalencija svih trajnih SNOS je 133 na 100 000, a za kongenitalna, 112 na 100 000 (14). Primera radi, godišnje se u Velikoj Britaniji oko 840 dece rodi sa značajnim trajnim oštećenjem sluha koje će verovatno uticati na njihov život i na kvalitet života njihovih porodica (14).

Slušno oštećenje ne podleže obavezi prijavljivanja u našoj zemlji i to dovodi do nedostatka podataka o pravom broju dece sa ovim oštećenjem. Takođe, i nesprovođenje sistematskog, organizovanog neonatalnog skrininga oštećenja sluha utiče značajno na ovo. Svi podaci o broju dece sa kongenitalnim oštećenjem sluha rezultat su proizvoljne procene ili proračuna na osnovu učestalosti u drugim zemljama i ukupnog broja živorođene dece. Prema zvaničnim podacima u Srbiji se godišnje rađa 65000 beba, dakle, okvirno se rađa od 65 do 195 beba sa SNOS godišnje (2).

1.4. Etiologija

Brojni su **faktori rizika** za nastanak oštećenja sluha. Predstavljaju ona patološka stanja kod kojih postoji značajno povećana učestalost oštećenja sluha u odnosu na opštu populaciju (14, 15). Najšire prihvaćena klasifikacija faktora rizika u svetskoj literaturi jeste lista američkog Zajedničkog komiteta za snimanje sluha kod dece (*Joint Committee for Hearing Screening*): (14, 15, 16).

- Porodična anamneza o hereditarnoj nagluposti,
- Rubella ili druge nebakterijske intrauterusne infekcije (Citomegalovirus, Herpes simplex),
- Kongenitalne malformacije slušnog aparata, ždrela i nosa,
- Telesna masa na rodjenju (ispod 1500 g),
- Hiperbilirubinemija koja zahteva eksangvinotransfuziju,

- Bakterijski meningitis u novorođenačkom uzrastu;
- Teška perinatalna asfiksija sa APGAR skorom 0 – 3;
- Retki sindromi udruženi sa gluvoćom.

Svega 50% ove dece sa trajnim SNOS ima one faktore rizika koji bi mogli biti korišćeni kao osnova za ciljano posmatranje. Zastupljenost faktora rizika je različita u različitim regionima i periodima posmatranja (4-9).

Kod svakog deteta sa SNOS neophodno je sprovesti ispitivanje kojim bi se odredio uzrok oštećenja. Identifikacija uzroka je važna za donošenje odluke o lečenju i rehabilitaciji, za procenu prognoze, za kliničko praćenje kao i za dalje planiranje porodice.

Glavna karakteristika etiologije kongenitalnog SNOS jeste postojanje znatnog broja slučajeva sa nerazjašnjenom etiologijom (43%). Najveći broj dece sa razjašnjenim etiološkim faktorima čine deca sa genetskim etiološkim faktorima rizika i čine približno 39% (14). Definitivno postavljanje dijagnoze naslednog oštećenja sluha do nedavno nije pripadalo rutinskom ispitivanju. Podrazumeva nekoliko stadijuma: genetsko savetovanje, formiranje genske mape na određenom hromozomu i identifikaciju gena. Uglavnom postoji nekoliko poznatih tipova nasleđivanja: autozomno dominantno (obično progresivna oštećenja sluha koja se manifestuju kasnije u životu), recesivno, vezano za X-hromozom i mitohondrijalno. Naravno, da ih samo genetskim savetovanjem nije u velikom broju slučajeva lako ustanoviti. Postoje kliničke karakteristike koje doprinose razlikovanju. Na recesivni tip nasleđivanja se sumnja kada roditelji koji čuju imaju dete oštećenog sluha ili više njih, ili, pak kada je u pitanju konsagvinitet roditelja. Recesivno oštećenje sluha je najčešće prelingvalno i duboko, dok je dominantno češće blažeg stepena i sa odloženim početkom. Smatra se da dominantno učestvuje sa 6% a ostali tipovi hereditarnih oštećenja sluha zajedno sa sindromskim čine oko 30 % (14, 17, 18, 19).

Jedna od najšire prihvaćenih klasifikacija oštećenja sluha, koju su 1991. godine predložili Paparella i Schachern, prikazana je sledećom tabelom (*Tabela 1*) i zasnovana je na etiologiji SNOS (18, 19).

Tabela 1. Klasifikacija senzorneuralnih oštećenja sluha (18, 19)

I. Kongenitalno senzorneuralno oštećenje sluha

A. Genetski uzroci	B. Negenetski uzroci
1. Izolovano oštećenje sluha	1. Izolovano oštećenje sluha
a. Micheliova aplazija	a. Ototoksično oštećenje (Streptomycin, kinin i dr.)
b. Mondinieva aplazija	
c. Scheibeova aplazija	
d. Alexanderova aplazija	
2. Oštećenja sluha u sklopu Sindroma	2. Udruženo sa drugim anomalijama
a. Waardenburgov sindrom.	a. Ototoksično oštećenje (Talidomid)
b. Albinizam	b. Virusne infekcije
c. Hiperpigmentacija	c. Metabolički poremećaji (kongenitalni hipotiroidizam)
d. Onihodistrofija	
e. Pendredov sindrom	d. Fetalna eritroblastozna
f. Jervellov sindrom	e. Radijacija u prvom trimestru trudnoće
g. Usheroov sindrom	f. Prematuritet
h. Trizomije (13, 15, 18, 21)	g. Porođajna trauma i anoksija

II. Odloženo ili stečeno senzorneuralno oštećenje sluha

A. Genetski uzroci	B. Negenetski uzroci
1. Izolovano oštećenje sluha	1. Bakterijski (labirintitis, otitis media)
a. porodična progresivna nagluvost	2. Spirohetalni
2. Oštećenja sluha u sklopu Sindroma	3. Virusni (meningitis, labirintitis, mumps, morbili, influenza i dr.)
a. Alportov sindrom	4. Ototoksično oštećenje
b. Bolesti lizozomskog deponovanja (Hurler, Hunter, Fabry)	5. Neoplastične bolesti (leukoze, centralni i periferni tumori uva i dr.)

c. Klippel-Feilov sindrom	6. Trauma (akustička, frakture temporalne kosti)
d. Refsumova bolest	
e. Alstromova bolest	7. Metabolički poremećaji (hipotiroidizam, alergija, bubrežna oboljenja, Menier-ova bolest i dr)
f. Cockayneova bolest	
g. Richard-Randlov sindrom	8. Autoimunske bolesti
h. Neurofibromatoza	9. Nagla gluvoća (virusna, vaskularna, perilimfatična fistula)
i. Crousonova bolest	

Nijedna novija klasifikacija nije ovako sveobuhvatna.

1.4.1. O meningitisu kao etiološkom faktoru oštećenja sluha

Bakterijski meningitis (BM) jeste zapaljenje leptomeningi izazvano bakterijama. On je glavni razlog stečene neurološke bolesti u odojačkom uzrastu i tokom detinjstva (16). Javlja se u 75% slučajeva u dečjem uzrastu, pri čemu su novorođenčad izložena najvećem riziku od obolevanja. Prouzrokovani BM, klinička slika, tok i ishod bolesti nisu isti u svim uzrastima. Zbog ovih posebnosti, koje su najizraženije u prvim nedeljama života, BM se može podeliti na: neonatalni meningitis, odnosno meningitis odojčeta koje nije navršilo dva meseca života i meningitis u odojčeta starijeg od dva meseca, predškolskog i školskog deteta.

U prvom mesecu života incidencija BM iznosi od 0,46 do 1,2 na 1000 živorođene dece. Brojne gram-negativne i gram-pozitivne bakterije mogu prouzrokovati neonatalni meningitis, ali sojevi *Escherichie coli*, a poslednjih godina i *Streptococcus* grupe B, uzročnici su u 50 – 75% obolele novorođenčadi. Kada su prouzrokovani infekcije *Escherichia coli* i druge Gram-negativne bakterije, oboljenje obično počinje u toku prve dve nedelje života. Streptokok grupe B obično prouzrokuje dva tipa meningitisa: rani, septični koji je praćen progresivnim respiratornim distresom i kasni tip koji se javlja između desetog dana i osme nedelje života.

Neonatalni meningitis najčešće nastaje u okviru septikemije, ili širenjem infekcije iz drugih organa (gastrointestinalni, respiratorni ili urinarni trakt, koža, umbilikus ili srednje uvo). Prognoza neonatalnog meningitisa još uvek nije povoljna. Neurološke sekvele

(hidrocefalus, konvulzije, psihomotorna retardacija i dr.) registruju se u 31-56% preživle dece. U evoluciji neonatalnog meningitisa, često se javlja ventrikulitis.

Bakterijski meningitis odojčeta starijeg od dva meseca, predškolskog i školskog deteta skoro je uvek izazvan Meningococcom, Streptococcusom pneumoniae, ili Haemophilusom influenzae. Mada patogeneza BM nije još potpuno objašnjena, brojne činjenice ukazuju da je zapaljenje moždanice najčešće posledica hematogene diseminacije iz žarišta koje je udaljeno od centranog nervnog sistema. U malog broja dece meningitis nastaje direktnim prelazom bakterija iz susednih inflamiranih žarišta (otitis, otoantritis, sinuzitis i dr.).

Komplikacije akutnog BM dele se na česte i retke. Česte su: povišen intrakranijalni pritisak, neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona, ventrikulomegalija, konvulzije, vanaksijalna kolekcija tečnosti, infarkti i nekroze, zahvatanje kranijalnih živaca (gluvoća), diseminovana intravaskularna koagulacija. Retke su: subduralni empijem, absces mozga, deficit nekog kranijalnog živca, sa izuzetkom osmog (17) .

Značajni indikatori povećanog rizika za nastanak SNOS su koma skor ispod osam, epileptični napadi, neuropatije kranijalnih nerava, pozitivna kultura u likvoru i telesna temperatura preko 38.7 stepeni C. (20)

Literatura o tuberkuloznom meningitisu potiče iz ranih šezdesetih godina 20. veka, kada je lečenje uključivalo intramuskularno i intratekalno davanje streptomocina. Prijavljena incidencija SNOS u dece koja su imala TBC meningitis varira između 5% i 37%, a prema nekim naučnicima koji su izveštavali o dodatnoj incidenciji 15% o visokofrekventnom gubitku sluha. Ototoksični tretman može dati svoj doprinos visokoj incidenciji SNOS (52). Tuberkulozni (TBC) meningitis predstavlja najčešći uzrok smrti u dece obolele od tuberkuloze. Njegova učestalost najveća je između šestog meseca i druge godine života. Izuzetno retko javlja se u odojčadi mlađe od tri meseca. Meningitis nastaje hematogenom diseminacijom Kochovih bacila u toku aktivne faze primarne tuberkuloze. Od TBC meningitisa umire oko 20% dece. U približno istom procentu oboljenje ostavlja trajne posledice u vidu cerebralne paralize, mentalne retardacije i drugih neuroloških poremećaja (16).

U prošlosti, H. influenzae je bio prouzrokovač u većini slučajeva BM u dece, i stoga bio izučavan najviše. Haemophilus influenzae meningitis pratilo je SNOS u 9% do 18% slučajeva Hib meningitisa, sa dodatnim neurološkim morbiditetom (npr. slepilo, epilepsija, cerebralna paraliza, ili mentalna retardacija) u 4% do 9%. Streptococcus pneumoniae ne

samo da je imao najveću frekvencu SNOS, već i najvišu stopu mortaliteta (17% – 42%) i neurološki morbiditet u 12% do 13% dece. U jednoj studiji od 80 dece sa meningitisom izazvanim *N. meningitidis*, 8% infekcija je bilo fatalno i 9% je razvilo SNOS. Nije bilo studija o sekvelama virusnog meningitisa u smislu SNOS. Jasno je da sva deca sa bakterijskim ili gljivičnim meningitisom treba da budu evaluirana na oštećenje sluha (20).

Mada Gram-negativni entero bacilarni meningitis čini samo oko 3,6 % bakterijskih meningitisa, udružen je sa visokom stopom mortaliteta i devastirajućim neurološkim sekvelama. U preživljavanju gram-negativnog enterobacilarnog meningitisa od 1969. do 1989. u Parkland Hospital, najfrekventniji organizam koji je izazivao gram-negativni bacilarni meningitis bila je *Escherichia coli*, čineći 53 % slučajeva, sa ostatkom prouzrokovanim *Klebsiella enterobacter* (16%), *Citrobacter diversus* (9%), *Salmonella* sp. (9%), i drugi ređi Gram negativni enterični bacili (13%). Najčešće, inficirana deca su bili novorođenčad, sa 50% (n=49) ročne i 24% (n=23) prevremeno rođene novorođenčadi, pri čemu je 18% (n=18) bilo uzrasta jedan do tri meseca, i 8% (n=8) bilo starije od tri meseca. Predisponirajući problemi uključuju hirurške probleme, naročito defekt neuralne tube i anomalije urinarnog trakta. Stopa mortaliteta je bila visoka (17%), i sekvele centralnog nervnog sistema, kao što su cerebralna paraliza, hidrocefalus, epi napadi, ozbiljna mentalna retardacija i neurološka oštećenja koja zahtevaju konstantnu brigu, zastoj u razvoju različitog stepena sa većinom slučajeva u rasponu od teškog do dubokog, i gubitak sluha, su nađeni u 61% preživelih. Od ukupnog broja 17% dece je imalo SNOS (20, 52).

I pored neospornih uspeha u lečenju BM, ni najbolje organizovana terapija ne obezbeđuje povoljnu prognozu u sve dece. Smrtnost je i danas srazmerno visoka i iznosi šest do 12%, a 12 do 29% preživele dece ispoljavaju trajna oštećenja psihičkih, motornih i senzornih funkcija (21). Bakterijski meningitis je postao pojedinačno najvažniji uzrok stečene sensorineuralne gluvoće (17). Između 5% i 30% slučajeva BM će razviti kliničku gluvoću, naročito kada je infekcija uzrokovana *Streptokokom pneumoniae*. Gluvoća je uglavnom trajna (22).

1.4.2. Patogeneza nastanka oštećenja sluha u toku meningitisa

Eksperimentalne studije sugerišu da bakterija dospeva do kohlee preko unutrašnjeg slušnog hodnika, preko kohlearnog akvedukta, ili hematogenim putem. Gluvoća je uzrokovana kohlearnom sepsom. Neke studije ukazuju da oštećenje sluha može biti

udruženo sa dužinom trajanja bolesti. Oštećenje sluha može biti detektovano i za samo nekoliko sati od postavljanja dijagnoze meningitisa. Prema malom broju autora, oporavak, delimični ili potpuni, obično se javlja krajem prve dve nedelje (18, 22, 23).

1.4.3. Pregled uzročnika bakterijskog meningitisa

Haemophilus influenzae (HI) spada u gram-negativne bacile. Površina mnogih ali ne svih sojeva *Haemophilusa influenzae* pokrivena je polisaharidnom kapsulom, a identifikovano je šest antigenih serotipova (od a do f). Inkapsulirani HI (naročito serotip b) redak je u gornjem respiratornom traktu ili je prisutan u samo veoma malom broju ali je veoma čest uzrok invazivnih bolesti u dece (npr. meningitis, epiglottitis, celulitis).

Epidemiologija *Haemophilus* bolesti se dramatično promenila. Pre uvođenja konjugovane anti-HIb vakcine, serotip b bio je odgovoran za više od 95 % svih invazivnih *Haemophilus* infekcija. Posle uvođenja vakcine usmerene protiv tipa b kapsularnog antigena u velikom broju razvijenih zemalja, većina bolesti uzrokovanih ovim serotipom je nestala (24, 25).

Streptococcus pneumoniae (SP) inkapsulirana je gram-pozitivna koka. Virulentni sojevi SP pokriveni su kompleksnom polisaharidnom kapsulom. *Streptococcus pneumoniae* ljudski je patogen koji kolonizuje orofarinks i onda, u specifičnim situacijama, sposoban je da se proširi na pluća, paranazalne sinuse ili srednje uvo. Takođe može da bude transportovan krvotokom do distalnih mesta, kao što je mozak. Kolonizacija je najveća u male dece. Bakterijski meningitis može da se javi kod pacijenata svih uzrasta, ali je uglavnom pedijatrijska bolest. Mortalitet i ozbiljni neurološki deficit su u pacijenata sa meningitisom zbog SP četiri do 20 puta češći nego u onih sa meningitisom izazvanim drugim organizmima (25).

Prevnar vakcina (sedmo heptovalentna, pa trinaestovalentna) u upotrebi je za decu uzrasta do dve godine kod koje postoji indikacija za vakcinaciju zbog naročito povećanog rizika od meningitisa (npr. splenektomirana deca, kandidati za kohlearnu implantaciju...) (25).

Neisseria meningitidis (NM) inkapsulirani je gram-negativni diplokok koji često kolonizuje nazofarinks zdravih ljudi. Bolest je najčešća u dece mlađe od pet godina, i pacijenata sa kasnom deficijencijom komplementa kao i kod ljudi u grupnom smeštaju. Većina ovih infekcija su meningitisi. Incidencija neuroloških sekvela je niska, najčešći je

slušni deficit. Dojena odojčad imaju pasivni imunitet (prvih šest meseci). Za imunoprofilaksu vakcinacija nije u širokoj primeni i ne nudi potpunu zaštitu (26).

Escherichia coli (EC) gram-negativni je bacil, fakultativni anaerob. Zajedno sa Beta hemolitičkim *Streptokokom* grupe B streptokoka prouzrokuje većinu infekcija CNS u novorođenčadi – neonatalni meningitis. Ne postoje mogućnosti prevencije u smislu imunizacije (28).

Listeria monocytogenes jedini je ljudski patogen iz roda *Listerija*. Ona je gram-pozitivan kokobacil, fakultativni anaerob. Izaziva dva oblika neonatalne bolesti: bolest sa ranim početkom, stečena transplacentarno in utero, i bolest sa kasnim početkom, stečena ubrzo po rođenju (29).

Streptococcus beta haemolyticus grupe B gram-pozitivna je koka, fakultativni anaerob. Izaziva dva oblika neonatalne bolesti: sa ranim ili kasnim početkom. Obe bolesti karakteriše meningitis, pneumonija i bakterijemija. Mada je stopa preživljavanja visoka, neurološke komplikacije su česte kod dece sa meningitisom (30).

Mycobacterium tuberculosis (MB), slabo gram-pozitivan, aerobni bacil, sposoban je za intracelularni rast u neaktivisanim alveolarnim makrofagima. Bolest u osnovi zavisi od domaćinovog odgovora na infekciju. Imunokompromitovani pacijenti su najrizičnija grupa za ovu bolest. Imunoprofilaksa se vrši BCG vakcinom u endemskim zemljama (31).

Serratia marcescens je čest oportunistički patogen u hospitalizovanih pacijenata. Prouzrokuje pneumoniju, bakterijemiju i u njenom kontekstu meningitis i endokarditis (32, 33).

1.4.4. Kongenitalne infekcije kao uzročnici senzorneuralnog oštećenja sluha

Od osam faktora rizika za nastanak SNOS dva su infektivni agensi: rubella ili druge nebakterijske intrauterusne infekcije (*Citomegalovirus*, *Herpes simplex*) i bakterijski meningitis u novorođenačkom uzrastu.

Infekcija citomegalovirusom (CMV) raširena je svuda po svetu. Kao inaparentna infekcija ili kao citomegalička bolest, može biti stečena pre porođaja, u toku njega ili bilo kada posle njega. Kao generalizovana bolest, javlja se isključivo u novorođenčadi, a od toga u 50 % slučajeva u nedonoščadi. Kod starije dece daleko su češće inaparentne infekcije. Prevalencija kongenitalnih infekcija varira od 0,4 do 7,4%. Do 10% ove dece sa kongenitalnom CMV infekcijom pokazuje sistemske i neurološke simptome na rođenju i 61% ove dece razvije SNOS. Ranije nastala infekcija u trudnoći povećava rizik za nastanak

simptomatske infekcije. Oštećenje sluha se javlja i kod simptomatske i kod asimptomatske slike CMV infekcije (33, 34). Uopšteno, SNOS kod dece sa inicijalno asimptomatskom CMV infekcijom uključuje visoke frekvencije i fluktuiraju. Oštećenje sluha kod dece koja su inicijalno bila simptomatska, ima tendenciju da bude bilateralno, teže i verovatnije progresivno (36, 54). Prema podacima iz literature klinička slika, ozbiljnost, progresivnost i audiometrijski model SNOS nastalog zbog kongenitalne CMV infekcije su visoko varijabilne. Praćenje ove dece je neophodno zbog česte progresije SNOS (36).

Oštećenje sluha može biti dijagnostikovano mnogo godina kasnije, i tako CMV može biti uzrok u mnogo slučajeva „idiopatskog SNOS“ kod dece. Od dece rođene sa simptomatskom CMV infekcijom 14% će razviti SNOS a 5% će razviti teško obostrano SNOS. Riziko faktori za razvoj SNOS kod inicijalno asimptomatski CMV inficirane odojčadi još uvek nisu identifikovani. Stoga je skrining inficirane dece neophodan. Etiopatogeneza SNOS nastalog zbog CMV infekcije nije u potpunosti razjašnjena. Studije temporalnih kostiju pokazuju inflamaciju i edem kohlee i spiralnog ganglionu i viralne antigene u spiralnom ganglionu, Kortijevom organu, skali mediji i Reissnerovoj membrane. Još uvek se istražuje da li je oštećenje struktura unutrašnjeg uva posledica direktnog uticaja virusa ili samo odgovor pacijentovog imunološkog sistema na prisustvo virusnih antigena u ovoj arei. Nedavna istraživanja na zamorcima pokazuju da CMV sadrži proteine koji pokreću imunološki odgovor koji vodi u inflamaciju unutar kohlee, odnosno u nastanak SNOS. Ova teorija patogeneze ne može u potpunosti da objasni progresivno SNOS ili ono sa kasnijim početkom koje prati intrauterusnu CMV infekciju (34, 35, 36).

Kongenitalna rubeola (KR) najčešće se javlja usled primarne infekcije majke u trudnoći, ili, što je znatno ređe, usled reinfekcije ili vakcinacije. Virus rubeole preko placentu prelazi na plod. Posledice infekcije ploda zavise od starosti ploda – što je plod mlađi, oštećenja su veća. Bolest se kod trudnica može završiti spontanom pobačajima, mrtvorodenjem, prevremenim porođajem, ili se trudnoća završava na vreme rađanjem bolesnog ili naizgled zdravog deteta, koje kasnije ispoljava znake infekcije.

Klasičan trijas KR uključuje kongenitalnu bolest srca, probleme sa vidom i SNOS. Pre razvoja vakcine protiv rubelle, 0,1% do 0,4% dece je rađano sa KR, ali od uvođenja vakcine, ona je postala retka. Oštećenje sluha je najčešća trajna manifestacija i pogađa 68% do 93% dece sa KR. Oštećenje sluha je najčešće duboko i bilateralno, aficira sve frekvencije podjednako, i u nekim slučajevima je progresivno. Centralna auditorna impercepcija (nesposobnost da odgovori na zvuk na kortikalnoj bazi) može kompromitovati evaluaciju

i tretman oštećenja sluha. Deca sa KR sindromom takođe imaju psihomotornu retardaciju (17 – 63%, zavisno od toga kako je definisano), cerebralnu paralizu (50%), kataraktu (50%), druge vizuelne poremećaje i epi- napade (6%) (36).

Najčešća sekvela kongenitalne rubele je SNOS (58%) i najčešće se viđa kada se infekcija majke javi unutar prvih 16 nedelja gestacije. Vestibularna funkcija je oštećena. Oštećenje sluha se tipično manifestuje tokom prvih šest do 12 meseci života, mada može biti prisutno na rođenju. Neki autori navode da audiogram obično pokazuje ravno, podjednako lako do teško SNOS, ali ima podataka i o izolovano visokofrekventnom oštećenju sluha.

Regionalni biro Svetske zdravstvene organizacije (SZO) doneo je odluku da se, u evropskom regionu, iskoreni KR do 2000. godine.

Zaštita se vrši vakcinisanjem u drugoj godini života i revakcinisanjem u 12. godini života subkutanim davanjem kombinovane, žive, atenuirane vakcine protiv malih boginja, zaušaka i rubele (MMR vakcina).

Uprkos tome što mehanizam nastanka rubelom izazvanog SNOS nije u potpunosti objašnjen, zna se da virus prouzrokuje direktno kohlearno oštećenje i smrt ćelija u Kortijevom organu i striji vaskularis. Opisane su, takođe, i promene u sastavu endolimfe nastale zbog strijalnog oštećenja. U regijama u kojima se ne sprovodi rutinski vakcinacija protiv rubele, KR je ostala čest uzrok teškog do dubokog SNOS. U nedavnoj Brazilskoj studiji, KR je uzrok SNOS u 32% pacijenata sa gluvoćom. Prateći instituciju programa vakcinacije „učenica“ u Zapadnoj Australiji, stopa javljanja KR sindroma je pala na 0% kod vakcinisanih majki. I pored vakcinacije, međutim, javljaju se retko slučajevi KR sindroma kod majki koje su primarno vakcinisane, ali nisu revakcinisane.

S obzirom da vakcina sadrži atenuirane žive forme rubele ne treba je davati mesec dana pre planirane trudnoće. Publikovani slučajevi akcidentalne vakcinacije tokom trudnoće ne prijavljuju KR sindrom mada je 4.5% dece imalo serološki dokaz rubella infekcije (14, 36).

1.5. Patoanatomski aspekt

Patoanatomski supstrat SNOS čini u najvećem broju slučajeva (u oko 99%) oštećenje perifernih struktura, a znatno ređe oštećenje centralnih struktura akustičkog puta (3). Kod većine genetskih gluvoća, pored obimnog oštećenja membranoznog, uglavnom postoji i defekt koštanog dela labirinta. Patoanatomski supstrat postmeningealne gluvoće je purulentni labirintitis (kohlearna sepsa) u gotovo svim slučajevima, o čemu govore i brojni eksperimentalni radovi, kao i patološke retrospektivne studije (28, 29). Tako se u roku od nekoliko nedelja, nekada već u trećoj, javlja fibrozno tkivo koje u velikom broju slučajeva prelazi u osificirajući labirintitis. Ovaj pak proces povlači za sobom devastiranje preostalih slušnih ćelija njihovim „potapanjem“ u novoformirano koštano tkivo. Ta činjenica je od ogromnog kliničkog značaja kada je reč o obostranom dubokom oštećenju sluha, kada je neophodna kohlearna implantacija jer ju je neophodno načiniti pre nego što započnu navedeni prirodni reparabilni procesi koji kompromituju izvođenje ove hirurške intervencije i njene audiološke rezultate (37, 38).

Oštećenje sluha prouzrokovano virusima može biti jednostrano, obostrano, u odnosu na stepen od lakog preko teškog do dubokog. Mehanizam uključen u nastanak SNOS različitim virusima veoma varira, počev od direktnog oštećenja struktura unutrašnjeg uva, uključujući unutrašnje ćelije i Kortijev organ, do indukcije domaćinovog imunološki posredovanog odgovora (36).

Patološke lezije na nivou auditivnog korteksa retko se ispoljavaju kao slušni deficit, izuzev kada se radi o opsežnim bilateralnim razaranjima. „Central auditory processing disorder” predstavlja niz patofizioloških i patoanatomskih poremećaja u centralnom nervnom sistemu koji se ispoljavaju klinički po tipu centralnog slušnog oštećenja (3, 4, 18, 19).

Auditivna neuropatija (AN) je spektar poremećaja, poseban senzorineuralni entitet, koji predstavlja češće oboljenje nego što se ranije smatralo. Pretpostavlja se da je patoanatomski supstrat oštećenje u unutrašnjim trepljastim ćelijama (UTC), u sinapsama između UHC i aferentnih dendrita ili u vlaknima slušnog živca, ili čak i na drugim mestima. Hiperbilirubinemija i hipoksija su najvažniji riziko faktor u neonatalnom uzrastu za njen nastanak, u nekim slučajevima je to, dokazano, genetski supstrat OTOF gen, a javlja se u sklopu polineuropatija, odnosno neuroloških sindroma. Najverovatniji patofiziološki mehanizmi su auditorna sinaptička deficijencija, mijelopatija kohlearnog živca i/ili disinhronija neuralne sekrecije (18, 19).

1.6. Klinička slika

Oštećenje sluha utiče na razvoj deteta u velikoj meri, višestruko, i menja se tokom života. Uticaj je najveći u domenu sticanja sposobnosti slušanja i govora, odnosno osvajanja jezika i razvoja verbalne komunikacije, što pak vodi slabijem razvoju literarnih veština. Ova senzorna uskraćenost se produbljuje otežanim razvojem apstraktnog mišljenja, kognitivnog, emocionalnog razvoja, edukacije, i socijalne integracije. (2, 3)

U kojoj meri će se SNOS odraziti na razvoj sposobnosti slušanja, govora a zatim i na celokupan kognitivni razvoj zavisi u najvećoj meri od vremena javljanja i stepena oštećenja sluha, ali i od sprovedenog habilitaciono-rehabilitacionog tretmana, odnosno od stepena iskorišćenosti plastičnosti nervnog sistema koja je kod dece uzrasta do dve godine najizraženija (14).

Prema mogućnosti korišćenja slušnog amplifikatora, osobe oštećenog sluha dele se na nagluve, koje razumeju amplifikovan govor i gluve, koje ni uz pomoć amplifikatora ne razumeju govor. Gluvoća se deli na praktičnu, kada amplifikator može poslužiti za prijem nekih zvukova, iako ne i govora, i totalnu, gde je potpuno ugašena slušna percepcija. Stepenu oštećenja sluha determiniše potrebu za rehabilitacijom i slušnom amplifikacijom. Prema stepenu izraženosti oštećenja sluha se mogu na različite načine klasifikovati, pa i procentualno. Osnovne frekvencije za razumevanje govora su u regionu od 500 do 4000 Hz mada visoke frekvencije takođe doprinose diskriminaciji između određenih govornih zvukova. Danas se na predlog Jergera, kao što je već pomenuto, za određivanje slušne senzitivnosti unutar regiona „govornih frekvencija” najčešće koristi prosečan pad sluha u dB na ključnim govornim frekvencijama na boljem uvu 500, 1000 i 2000 Hz (3). Za odrasle, klinički normalan dijapazon na audiogramu je od 0 do 20 dB praga sluha. Normalan region za decu je limitiraniji zato što i veoma blago oštećenje sluha može interferirati sa razvojem slušanja i govora. Pedijatrijski prag sluha koji premašuje 15 dB mora se shvatiti kao abnormalan. Pragovi u regionu od 20 do 40 dB praga sluha konstituišu blago oštećenje sluha, 40 do 60 dB praga sluha definišu srednje oštećenje sluha i nivoi praga veći od 60 dB smatraju se teškim oštećenjem sluha. Kao referentan koristi se podatak da je nivo intenziteta govora šapatom uz uvo manji od 25 dB, konverzacijski govor u regionu od 40 do 50 dB i glasan govor – vika na stopu od uva na nivou oko 80 dB (4, 39, 40).

Važeća klasifikacija nagluvosti i gluvoće prema prosečnom oštećenju sluha u decibelima na boljem uvu (Pariz 1998 – ORL kongres):

Klasifikacija slušnih oštećenja prema prosečnom pragu sluha je na: normalan i subnormalan sluh (prosečan gubitak do 20 dB), blago slušno oštećenje (gubitak sluha od 21 – 40 dB), srednje slušno oštećenje - podeljeno je u dve podgrupe: (od 41 – 55 dB, od 56 – 70 dB), ozbiljno (teško) slušno oštećenje – takođe ima dva stepena: (od 71 – 80 dB, od 81 – 90 dB), duboko oštećenje sluha - i ova grupa ima 2 stepena (od 91 – 100 dB, od 101 – 110 dB) i kofoza ili potpuno slušno oštećenje od 110 – 120 dB.

U odnosu na stranu na kojoj je prisutna lezija postoji podela na jednostrana i obostrana oštećenja sluha. Jednostrano oštećenje, kao i obostrano, može imati različitu etiološku osnovu, vreme javljanja, konfiguraciju praga sluha. Osobe sa takvim oštećenjem uskraćene su za sve prednosti koje donosi binauralno slušanje (orijentaciju u prostoru, bolje razumevanje govora i dr). Osobe sa jednostranim oštećenjem se u momentu otkrivanja podvrgavaju kompletnom ispitivanju (audiološkom, neurootološkom koje obuhvata, pored otorinolaringološkog, i detaljan neurološki i pedijatrijski pregled, laboratorijsko ispitivanje i na kraju neuroradiološko snimanje (kompjuterizovana tomografija/nuklearna magnetna rezonanca (CT/NMR) endokranijuma sa kontrastom). Ovakvo detaljno ispitivanje se sprovodi u cilju isključivanja sumnje na postojanje ekspanzivnog ili degenerativnog procesa u endokranijumu (zadnja lobanjska jama i pontocerebelarni ugao).

Klinička slika auditivne neropatije. Klinički se auditivna neuropatija (AN) u odnosu na vreme ispoljavanja, javlja u dva osnovna oblika, kao forma sa ranim (udružena sa neonatalnim insultom) i kao forma sa odloženim javljanjem (udružena sa generalizovanim neuropatijama). Javlja se kao izolovana ili u okviru neuroloških bolesti. Različite je, obično spore, evolucije i stepena oštećenja sluha. Pacijenti imaju otežanu diskriminaciju govora, ali bez korelacije sa pragom sluha. Moguće su fluktuacije, a čak i poboljšanja u nekim slučajevima neonatalne AN (najčešće ona čiji je uzrok hiperbilirubinemija) i to je tzv. tranzijentna AN (4, 14, 39, 40).

1.7. Dijagnoza SNOS

Osnovni cilj što ranijeg otkrivanja SNOS kod dece jeste započinjanje pravovremene i odgovarajuće rehabilitacije kojom se smanjuju posledice oštećenja sluha, kao i stvaranje pretpostavki za eventualnu primenu drugih metoda zbrinjavanja ovog senzornog nedostatka.

Dijagnoza SNOS se postavlja na osnovu subjektivnih i objektivnih metoda za ispitivanje sluha. Procedura za postavljanje dijagnoze SNOS obuhvata sledeće korake:

- 1) otorinolaringološki pregled
- 2) otomikroskopiju
- 3) timpanometriju
- 4) snimanje akustičkih refleksa
- 5) snimanje tranzitornih otoakustičkih emisija
- 6) tonalnu liminarnu audiometriju
- 7) bihevioralne metode određivanja praga sluha
(Opservacija auditivne sposobnosti deteta, “play” audiometrija)
- 8) Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla (AEPMS)
- 9) vestibularno testiranje
- 10) pregled oftalmologa
- 11) pregled pedijatra, elektrokardogram
- 12) pregled neurologa, elektroencefalogram
- 13) laboratorijske analize: virusna antitela (rubella, CMV, HIV i dr); bakterijska antitela (sifilis, toksoplazmoza i dr); hormonske analize (funkcija tireoidee); analizu urina
- 14) genetsko savetovalište: kariogram, mutaciona analiza za Connexin 26,30,31
- 15) neuroradiološko ispitivanje, kompjuterizovana tomografija/nuklearna magnetna rezonanca/(CT/NMR).

Otorinolaringološkim pregledom se isključuje postojanje eventualnih promena u ušima, nosu i ždreću. Otokopski i otomikroskopski nalaz otkrivaju postojanje mogućih patoloških stanja u spoljašnjem slušnom hodniku i srednjem uvu. Pedijatrijski pregled ima zadatak da prepozna stigmata sindroma, koji bi mogao uključiti i senzorneuralno oštećenje sluha, kao i akutne i hronične bolesti. U nekim slučajevima je potrebno angažovati čitavu navedenu bateriju testova kako bi se kompletirala dijagnoza bilo izolovanog SNOS, bilo u sklopu nekog drugog oboljenja ili sindroma (18, 19, 39, 40).

1.7.1. Određivanje praga sluha

Postoje dva osnovna pristupa za preciznu i pouzdanu procenu sluha: bihevioralni (subjektivni) i fiziološki (objektivni).

1.7.1.1. Subjektivne metode

Bihevioralna procena praga sluha kod male dece zasniva se na ispoljenoj promeni ponašanja u odgovoru na kontrolisane zvučne stimulse. U kliničkoj praksi koriste se dve grupe ovih testova: pasivni i uslovljeni (kondicionirani, potencirani). Osnovni pasivni bihevioralni test je opservaciona audiometrija i podrazumeva posmatranje i procenu spontane reakcije na kontrolisani zvučni stimulus. Za procenu rezultata ovog testa bitno je poznavanje normalne reakcije na zvuk za odgovarajući uzrast deteta. Od druge godine nadalje najmerodavniji parametar pravilnog razvoja sluha je stanje govora. Kroz sazrevanje slušne funkcije opada intenzitet zvučnog stimulusa, kojim se skreće pažnja deteta, a razvija se i stepen lokalizacije izvora zvuka u više ravni. Nesigurnost reakcije deteta, subjektivnost ispitivača u proceni reakcija i nemogućnost ispitivanja svakog uva zasebno, neki su od nedostataka ove metode. Dodatni problem predstavlja i fenomen habituacije na zvučne draži, tj. slabljenje reakcije na ponovljene podražaje.

U vizuelno pojačanoj audiometriji okret glave kao odgovor nakon zvučnog stimulusa prati interesantan vizuelni događaj, obično aktivacija atraktivne trodimenzionalne zabavne igračke. Vizuelno pojačana audiometrija se smatra uspešnom procedurom za odojčad i malu decu od šest meseci do tri godine. Kondicionirana *play* audiometrija verovatno je najčešća procedura korišćena u proceni sluha kod male dece (3, 4, 18, 19, 37, 38).

Govorna audiometrija (GA) meri kako dobro osoba čuje i razume zvučne signale. Procedura GA se koristi rutinski za merenje slušne senzitivnosti (prag u dB) za reči (prag detekcije govora) ili da proceni sposobnost prepoznavanja reči (prag govorne diskriminacije). Ona je prisutna u dečijem uzrastu, ali je govorni materijal prilagođen uzrastu i verbalnim sposobnostima deteta, uz upotrebu jednostavnih reči, brojeva ili poznatih zvukova iz okoline.

Tonalna liminarna audiometrija (TLA), najčešći slušni test, predstavlja merenje slušne senzitivnosti korišćenjem sinusoidnog stimulusa na oktavnim frekvencijama od 250 Hz do 8000 Hz i obično na dve interoktavne frekvencije (3000 i 6000 Hz). Normalno čujuće mlado uvo (ispod 20 godina) odgovara na frekvencije od 20 do 20000 Hz. Rezultati testa se unose na audiogram. Jedinica intenziteta stimulusa je decibel (dB), logaritamska jedinica (32, 33). Što se tiče klasične TLA, smatra se da se i uz višednevnu pripremu, ne može primeniti kod dece mlađe od četiri godine, sem izuzetno. Pri utvrđivanju praga sluha tonalnom audiometrijom ne treba koristiti masking kod dece mlađe od pet godina (32).

Tonalna liminarna audiometrija predstavlja jedinu pravu meru onoga što pacijent čuje (3), pružajući kompletnu informaciju ne samo o perifernom pragu sluha, nego i o obradi slušnih informacija po tipu čistog tona ili šua duž celog auditivnog puta. (3, 4, 18, 19)

Bihevioralni pristup je prvi izbor za procenu stanja sluha u odojčadi i dece. On je jedini istinit test slušanja.

Osnovni nedostatak svih subjektivnih (bihevioralnih) audiometrijskih metoda leži u činjenici da one zahtevaju aktivnu saradnju pacijenta, što je kod male dece teško, a ponekad i nemoguće postići. Na subjektivnost ovih metoda utiču iskustvo i veština ispitivača, kao i nivo psihomotornog razvoja, sposobnost učenja i prilagođenost ponašanja deteta. Za njihovo izvođenje uz iskusan multidisciplinarni tim, potrebno je i veoma mnogo vremena i ponavljanje opservacija. Kod male ili višestruko hendikepirane dece procena stanja sluha može trajati više dana, pa i nedelja. Prednost bihevioralnih nad objektivnim testovima ogleda se u činjenici da pružaju potpuniji uvid u stanje funkcije slušanja i auditivnog ponašanja deteta (4, 18, 19).

1.7.1.2. Objektivne metode

Fiziološka merenja nisu test slušanja, ona su pokazatelj auditorne funkcije. Korišćenje fizioloških merenja u proceni praga sluha omogućava stvaranje pretpostavki u odnosu na pojam slušanja. Takva merenja se preduzimaju kada definitivna procena stanja sluha ne može biti načinjena na bazi audiometrijskih rezultata, ili kada drugi faktori (npr. uzrast ili zastoj u razvoju) sprečavaju dobijanje pouzdanih bihevioralnih informacija.

Uprkos uzrastu i razvojnim faktorima, neka deca nisu u mogućnosti da realno prikažu svoje reakcije na zvuk. Tu spadaju deca sa zastojem u razvoju, deca sa promenama ponašanja ili sa fizičkim ograničenjima koja čine bihevioralnu procenu sluha nerealnom. Sve je manji broj dece samo sa oštećenjem sluha bez pridruženih oštećenja. Takva deca često nisu u mogućnosti da prikažu dovoljno pouzdane odgovore tokom rutinskog bihevioralnog testa za procenu sluha tokom prvih 12 meseci života, a neki pak neće nikada biti u mogućnosti da obezbede realne audiometrijske podatke. Pored toga, čekanje na realne bihevioralne podatke kao pretpostavku za započinjanje intervencije kompromituje razvoj slušanja i smanjuje okvir mogućnosti u kojima je razvoj auditorno-oralnog jezika optimalan (38-41).

1.7.1.3. Impedancimetrija

Merenja impedancije srednjeg uva važan su deo osnovne audiometrijske baterije testova i u kliničkoj su primeni od 1970. Impedancija ili admitancija srednjeg uva se računaju iz intenziteta i drugih fizičkih karakteristika probnog tona u slušnom kanalu. Tehnika predstavlja senzitivno merenje integriteta bubne opne i funkcije srednjeg uva. Komplijansa srednjeg uva je vertikalna dimenzija timpanograma. Merenje kontrakcija stapedijalnog mišića srednjeg uva na visokim nivoima intenzitetima zvuka (obično 80 dB ili više) osnova je akustičkog refleks (AR) testa. Merenje AR je klinički korisno za procenu slušne senzitivnosti i za diferenciranje mesta na kojima je konstatovan auditorni poremećaj, uključujući srednje uvo, unutrašnje uvo, VIII kranijalni živac i auditorno moždano stablo (18, 19, 37).

1.7.1.4. Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla

U grupi objektivnih, elektrofizioloških testova, najznačajnije mesto zauzimaju ispitivanja auditivnih evociranih potencijala moždanog stabla (AEPMS). Kod one dece kod koje se, na osnovu prethodne audiološke obrade, postavi sumnja na oštećenje sluha treba uraditi i ova ispitivanja. Bitno je naglasiti da nijedan elektroaudiometrijski test nije test slušanja, nego prikaz sposobnosti auditivnog sistema da na određenim nivoima proizvede evocirane potencijale. Zbog toga, kada prag sluha nije poznat, rezultate dobijene ovim metodama treba tumačiti samo u sklopu svih ostalih nalaza. Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla su generisani tranzijentnim akustičkim stimulusom (klik ili tone burst) i detektovani površnim elektrodama (diskovima) postavljenim na čelu i blizu uva (resica ili spoljašnji slušni kanal ili mastoid). Korišćenjem kompjuterskog uređaja, moguće je brzo prikazati hiljade zvučnih stimulusa i usrednjiti u realne AEPMS talase u roku od nekoliko minuta (4, 15, 18, 19).

Anatomske generatori AEPMS komponenti veoma su istraživani. Talasi od I do V javljaju se od VIII kranijalnog nerva i auditornih regiona u kaudalnom i rostralnom moždanom stablu. Prvi talas jasno pokazuje sinhrono stimulisan zbir akcionih potencijala sa distalnog (kohlearnog) kraja VIII kranijalnog nerva. Drugi talas može takođe da se javi iz VIII živca ali blizu moždanog stabla (proksimalni kraj) i delom iz kohlearnih jedara. Prvi i II talas generisani su strukturama ipsilateralnim u odnosu na stimulirano uvo. Svi kasniji AEPMS talasi imaju multiple generatore unutar auditornog moždanog stabla. Treći talas, koji je obično prominentan, generisan je unutar kaudalnog ponsa, sa verovatnim doprinosom iz kohlearnih jedara, trapezoidnog tela i gornjeg olivarnog kompleksa. Četvrti

talas je izazvan stimulusima iz lateralnog lemniskusa (LL) i jedara. Najveća i najrostralnija komponenta AEPMS, V talas, generisana je u regionu LL, tamo gde on pristupa u inferiorni kolikulus, pretpostavlja se većinom na kontralateralnoj strani u odnosu na stimulisano uvo (41, 42, 43). Šesti talas je generisan u corpus geniculatum mediale, a VII u radiatio acustica (38).

Merenje AEPMS u audiometrijske svrhe uključuje merenje najnižeg intenziteta stimulusa na kome je detektovan odgovor (prag detekcije). Neurootološka merenja AEPMS uključuju određivanje apsolutnih talasnih latenci (ATL) i amplituda, intertalasnih latenci (ITL) i odnosa amplituda. Uopšteno, ATL mere protok vremena između početka stimulusa i vremena najviše sinhronne aktivnosti u setu generatora merenih komponenti. Na njih utiče mehanička kondukcija zvuka kroz srednje i unutrašnje uvo, transdukcija receptora i aktivacija kohlearnog živca, transmisija duž slušnih puteva do generatora na površini snimljene aktivnosti. Apsolutne talasne latence (ATL) aficirane su svim ovim procesima i svi oni treba da se razmotre kada se gledaju podaci o latencama. Uvid u te, višestruke uticaje, povećava korist merenja ITL. Najšire korišćene ITL su I-V, III-I i V-III, odražavajući transmisiju duž auditornih puteva između kohlee i donjeg kolikukusa (3, 4, 18, 19, 41-43).

Funkcionalno intaktan slušni put je tipično simetričan, sa jednakim vremenom transmisije u odgovoru na stimulaciju sa levog i desnog uva. Stoga, značajna interauralna razlika u respektivnim merenjima na levom i desnom uvu može da ukaže na unilateralnu funkcionalnu abnormalnost. Visina amplituda je aficirana različitim faktorima snimanja, kao što je otpor elektroda, precizna lokacija elektroda u odnosu na generator potencijala, i efektivan intenzitet stimulusa koji traži srednje uvo. Merenja amplituda pokazuju veliki varijabilitet među subjektima kao i u različitim sesijama snimanja kod istog subjekta. Odnos amplituda između pikova u istom snimanju kvantifikuje količinu sinhronne aktivnosti na različitim nivoima puteva, odbacujući izvore varijansi koje su česte kod oba pika, kao što su otpor elektroda i relativna pozicija elektroda i generatora. Najšire se razmatra odnos amplituda između vrhova V i I – on odražava količinu sinhronne aktivnosti na gornjem ponsu normalizovanu kohlearnim izlazom koji ih evocira (41, 42). Stimulus narastajućeg intenziteta rezultira u ranijoj aktivaciji nervnih vlakana, obično zbog kohlearnih postsinaptičkih potencijala koji rastu više i brže, i ranije dostižu prag. Stoga su ATL skraćene narastajućim intenzitetom stimulusa (41-46).

Prvi cilj u analizi AEPMS talasa jeste sigurnost u pouzdano snimljen odgovor. Potrebno je da budu snimljene najmanje dve kopije svakog odgovora. Ukoliko odgovor nije visoko replikabilan, treba da budu načinjene modifikacije u test protokolu, i tada potencijalni tehnički problemi treba da budu razmotreni i sistematski isključeni. Kada je reproducibilan odgovor potvrđen, ATL za svaku reproducibilnu komponentu talasa i ITL između komponenti se računaju u milisek. Ovi podaci o latencama za svako uvo procenjuju se u cilju praćenja interauralne simetrije odgovora (razlika u latenci V talasa trebalo bi da je manja od 0,4 ms između ušiju) i porede se sa adekvatnim normativnim podacima. Dobro formiran i jasan I talas sa odloženom vrednošću latence za stimulus maksimalnog intenziteta je karakteristika konduktivnog ili mešovitog gubitka sluha. Kada je I talas mali i slabo formiran ali ITL unutar granica normale (ITL I-V je manja od 4,60 ms), postoji sumnja na visokofrekventno kohlearno oštećenje sluha. Produžene vrednosti ITL znak su retrokohlearne auditorne disfunkcije. (11-14) Abnormalna produženost između komponenti ranih talasa (npr. I do III) ukazuje na leziju zadnje lobanjske jame uključujući VIII živac i/ili donje moždano stablo, pri čemu prolongirana III-V latenca sugerše intraaksijalnu auditornu disfunkciju moždanog stabla (41-46).

Osnovni je cilj u bilo kojoj neurodijagnostici AEPMS da jasno i pouzdano snimi komponentu I talasa. Prvi talas služi kao oznaka za perifernu auditornu funkciju. Zatim, ITL ukazuju na retrokohlearnu funkciju relativno neoštećenu konduktivnim i senzornim gubitkom sluha (VIII živac i moždano stablo).

Klik stimulus izazvan vrlo kratkim (manje od 1 msec) pulsom standardni je stimulus za izazivanje AEPMS. Signal produkuje spektralno difuzan akustički stimulus, sa većinom energije koncentrisane u visokim frekvencijama (oko 1 – 4 kHz) kod većine komercijalno raspoloživih spikera. Apsolutne talasne latence AEPMS talasa zavise od intenziteta klik stimulusa. U praksi se koriste samo ATL I, III i V talasa za definisanje abnormalnosti odgovora. Ostali talasi (II, IV, VI i VII) dovoljno su različiti, varijabilni u normalnoj populaciji da ih to isključuje iz rutinske upotrebe u definisanju odgovora abnormalnosti na bazi jednog snimanja. Često su IV i V talas stopljeni u jedan kompleks, dizajniran kao talas IV/V. Pošto I talas nestaje pre IV/V sa opadanjem intenziteta stimulusa, odsustvo talasa IV/V u prisustvu I talasa ukazuje na retrokohlearnu leziju. Odsustvo svih talasa, sa druge strane, često reflektuje perifernu leziju (konduktivnu ili kohlearnu) ili tehnički problem. Ako se I javlja na normalnoj latenci, tada prolongiranje I-III ili I-IV/V interval ukazuje na leziju VIII živca ili moždanog stabla (39-41). U slučajevima kohlearnog

oštećenja AEPMS generalno proizvodi strmiju latentca – intenzitet funkciju. Drugim rečima, latence talasa su suštinski normalne na visokim intenzitetima stimulusa ali postaju ekscesivno produžene kako intenzitet stimulusa opada. Posledično, karakterističan AEPMS nalaz u kohlearnom oštećenju uključuje normalnu I-V ITL u dodatku strme latentca – intenzitet funkcije. Međutim, problem komplikuje činjenica da oblik ili konfiguracija gubitka sluha mogu uticati na rezultat (39-41).

Kod dece kod koje bihevioralna procena sluha ne obezbeđuje kompletnu sliku njihovih slušnih sposobnosti, AEPMS je postao veoma moćno oruđe. Pokazalo se da je naročito dobar u svrhe procene gubitka sluha iz sledećih razloga: AEPMS dobro aproksimira bihevioralni prag za čist ton na srednjim i visokim frekvencijama; taj odgovor ne zavisi od navike, stabilan je tokom vremena i, štaviše, dobar za dobijanje multiplih talasa neophodnih za procenu praga sluha; nepromenljiv je tokom spavanja ili sedacije i stoga dobar za mnogu odojčad i decu koja nisu u stanju da saraduju tokom snimanja (39-49).

1.7.1.5. Razvojne promene u morfologiji odgovora

Postoje razvojne promene u morfologiji odgovora, amplitudama talasa kao i latencama talasa AEPMS. Veoma rano u životu, samo su I, III i V talasi evidentni, sa I talasom koji ima mnogo veću amplitudu od V talasa. Vremenom, odnosi se menjaju, V talas postaje najprominentniji talas AEPMS kod odraslih osoba. Uglavnom promene u latenci obezbeđuju najkonzistentniji indeks razvoja AEPMS. Svi AEPMS talasi opadaju u latenci tokom ranog života. Međutim, stepen maturacije različitih talasa varira. Prvi talas ima najkraći razvojni period, dostižući adultne vrednosti latence sa 2 – 3 meseca. V talas ima najduži period razvoja dostižući ponekad adultne vrednosti u drugoj godini života. Treći talas sazreva u periodu između sazrevanja I i V talasa. Intertalane latence (I-III, III-V, I-V) takođe pokazuju razvojne promene (2,3,4, 18, 19, 41-47).

Nije sasvim jasno šta je odgovorno za razvojne promene u AEPMS talasnoj latenci, ali neki mehanizmi su sugerisani, uključujući sazrevanje kohlee, povećanje mijelinizacije centralnih vlakana, promene u transmisionim karakteristikama srednjeg uva, narasloj sinhroniji i većoj sinaptičkoj efikasnosti (47).

Efekat uzrasta na odgovore može biti podeljen u dva perioda: period maturacije i adultni period. Tokom maturacije, koja može biti praćena i do starosti od 2 godine, postoje značajne promene u komponenti amplitude, ATL i ITL. Kod prevremeno rođene novorođenčadi AEPMS nije detektabilna pre 26 GN. Nakon 26 GN II, IV i VI komponenta

nisu dobro definisane a ATL i ITL su produžene. Intertalasne latence bivaju kraće sa maturacijom u rasponu od 0,1 do 0,2 ms/ nedeljno do 40 nedelja, i sporijim tempom do uzrasta od dve godine, kada dostižu adultne vrednosti. Tokom detinjstva, definisanje komponenti II, IV i VI se popravljja. Vrhovi amplituda su tipično veći nego u odraslih, naročito I talas, koja je često veća od V vodeći do amplitudnog odnosa između V i I koji je tipično veći od 1 u odraslih, a manji od 1 u dece. Konsekventno, odnos amplituda V/I mora biti korišćen uslovno, s obzirom na veliki uticaj uzrasta na merenje. U odrasloj dobi, promene vezane za razliku u uzrastu su toliko male u merama amplituda i latenci da ne postoje odobrene norme vezane za uzrast. Uticaj narastajućeg raspona stimulusa na ITL veliki je u novorođenčadi, opadajući tokom detinjstva i dostiže stabilne adultne vrednosti u adolescenciji (48).

Pol utiče na ABR samo kod odraslih, gde su ATL i ITL kraće, a amplitude veće u žena. Razlike su male i unutar normale, ali neki autori insistiraju na odvojenim normativima za muškarce i žene.

Svaki tim koji koristi AEPMS merenje trebalo bi da sakupi svoje sopstvene normativne podatke sa kojima će porediti rezultate testova (49).

Normativne vrednosti za našu laboratoriju pri najvišem supraliminarnom intenzitetu klika (110 dB) ustanovljene za decu uzrasta do dve godine:

ATL levo	sred. vrednost	desno	interauralna razlika
I	2,07 ± 0,09	2,01± 0,11	0,3
III	4,17 ± 0,11	4,18 ± 0,12	0,3
V	6,12 ± 0,12	6,11 ± 0,16	0,3
ITL levo	sred. vrednost	desno	interauralna razlika
I-III	2,10 ± 0, 09	2,11 ± 0,13	0,3
III-V	1,95 ± 0,09	1,93 ± 0,12	0,3
I-V	4,05 ± 0,10	4,05 ± 0,14	0,3

Normativne vrednosti za našu laboratoriju pri intenzitetu klika 110 dB najvišem supralimarnom ustanovljene za decu uzrasta preko dve godine.

ATL levo	sred. vrednost	desno	interauralna razlika
I	$1,98 \pm 0,09$	$1,95 \pm 0,06$	0,3
III	$4,06 \pm 0,12$	$4,04 \pm 0,12$	0,3
V	$5,97 \pm 0,11$	$5,95 \pm 0,10$	0,3
ITL levo	sred. vrednost	desno	interauralna razlika
I-III	$2,08 \pm 0,12$	$2,10 \pm 0,12$	0,4
III-V	$1,92 \pm 0,12$	$1,90 \pm 0,10$	0,4
I-V	$4,00 \pm 0,12$	$4,00 \pm 0,09$	0,4

Standardno se AEPMS snima ipsilateralno. Prag sluha se određuje najnižim intenzitetom stimulusa na kome je auditivni evocirani potencijal moguće otkriti vizuelno. Filtriranje evociranih potencijala menja njihov oblik isto kao latence i amplitude. Postavljanje filtera od 8 do 1000 Hz akcentuje nisko frekventnu komponentu, dakle slabo pozitivni talas se jasno prikazuje, i može lako biti evociran čak i stimulusom na nivou slušnog praga. Ako se koriste filteri visokog prolaza od 160 Hz i filter niskog prolaza od 3,2 kHz, slabo pozitivan talas nestaje, ali pojedinačni talasi visokih frekvencija su tada bolje definisani i kraćih su latenci. AEPMS pragovi koji koriste click stimulus u najboljoj su korelaciji sa bihejvioralnim pragom sluha na višim frekvencijama (1000 do 4000 Hz). Klik stimulus zbog svog brzog početka i širokog spektra, izaziva nervni odgovor sa velikog broja auditornih neurona skoro sinhrono i, štaviše, najverovatnije izaziva robustan odgovor kada je meren sa skalpa. Prirodna rezonancija uva oblikuje akustičku energiju klika tako da je najveća komponenta na bubnoj opni od 2 kHz do 4 kHz. Međutim, drugi regioni bazilarne membrane su takođe stimulisani klik stimulusom i sposobni da proizvedu AEPMS.

U suštini, klikom evocirani AEPMS u osnovi je odličan predviđač usrednjenog gubitka sluha. Konvencionalno, korišćenjem klikom izazvanih AEPMS nemoguće je adekvatno proceniti odgovor na nižim frekvencijama stimulusa, pa se još uvek radi na dobijanju frekventno specifičnije informacije uz korišćenje AEPMS. Literatura nas obaveštava o pokušajima nekih autora da kroz različite načine menjanja kombinacija

stimulusa i snimanja parametara proizvedu više frekventno specifičnih informacija nego što je obezbeđeno korišćenjem pretežno visokih frekvencija click stimulusa. Mada je načinjen napredak, još uvek ne postoji pouzdan i validan metod za predviđanje audiograma od niskih do visokih frekvencija korišćenjem AEPMS (3, 14, 18, 19, 40, 41).

Auditivni električni potencijali moždanog stabla reflektuju auditorni neuralni električni odgovor koji adekvatno korelira sa bihevioralnim pragom sluha, ali normalan AEPMS sugerše samo da je auditorni sistem do nivoa srednjeg mozga osetljiv na korišćeni stimulus, i ne garantuje prisustvo normalnog sluha. Obratno, neuspeh da se izazovu AEPMS ukazuje na poremećaj sistemskog sinhronog odgovora, ali to ne dokazuje da je dete gluvo ili da ima duboko oštećenje sluha. Konsekventno, AEPMS interpretacija u audiometrijske svrhe mora biti kvalifikovana kliničkom procenom, raspoloživom u to vreme ili rezultirajućom iz dalje evaluacije.

1.7.1.6. Otoakustičke emisije

Otoakustičke emisije su tihi zvuci koji potiču iz fiziološki zdrave i aktivne kohlee, a mogu se zabeležiti u spoljašnjem slušnom hodniku. Danas postoje čvrsti dokazi da OAE mogu nastati samo u zdravoj kohlei. Najverovatnije se radi o organizovanom motilitetu velikog broja spoljnih slušnih ćelija, a glavne vibracije proizvedene njihovim pokretima postaju deo putujućeg talasa, s tim što se deo te energije vraća nazad kroz ovalni prozor i srednje uvo u spoljašnji slušni hodnik. Vibracije mogu nastati spontano ili se javiti nakon izvesne zvučne stimulacije, te se dele na spontane (SOAE) i evocirane (EOAE). Za njihovo beleženje koriste se vrlo osetljivi mikrofoni i specijalni kalkulatorni sistemi za registrovanje OAE i eliminaciju svih ostalih zvukova iz spoljašnjeg slušnog hodnika (emitovani zvuk, spoljna buka, disajni i vaskularni šumovi) (41, 42). U kliničkom ispitivanju se kao stimulus najviše koriste širokopoljasni šum tzv. klik i prasak. Merenje OAE je objektivno, neinvazivno, brzo, ponovljivo i precizno. U osnovi OAE daju objektivan uvid u funkcionisanje celog presinaptičkog auditivnog sistema. Na sreću, najveći broj slušnih oštećenja posledica je patoloških promena upravo u ovom delu auditornog aparata. Tranzitorne EOAE, sa širokopoljasnofrekventnim, kratkotrajnim zvučnim stimulusom koji aktivira celu kohleu jer u sebi sadrži sve frekvencije, u najširoj su upotrebi. Veoma su osetljiva metoda i ne mogu se registrovati sa onih područja kohlee gde je prag sluha veći od oko 30 dB. Otoakustičke emisije se u kliničkoj praksi upotrebljavaju više od 30 godina. Ovom metodom se najbolje može ispitati funkcija senzornih slušnih ćelija i diferencirati

njihovo oštećenje od oštećenja proksimalnih nervnih auditornih struktura i funkcija (3, 6, 8, 43, 44).

Za novorođenčad i malu odojčad (do 6 meseci) fiziološka merenja su pristup izbora. Čak i čujuće, zdrave bebe ne obezbeđuju realne bihejvioralne odgovore na zvuk pre 6 meseci starosti. Starija deca, međutim, mogu biti testirana efikasno i efektivno i fiziološkim i bihejvioralnim merenjima.

1.8. Prevencija i tretman dece sa oštećenjem sluha

Svetska zdravstvena organizacija ističe da se rehabilitacija sastoji od usklađenog delovanja medicinskih, socijalnih, vaspitnih i profesionalnih mera namenjenih vraćanju u upotrebu ugrožene funkcije, koliko je to moguće. Rehabilitacija podrazumeva multidisciplinarni pristup hendikepiranoj osobi sa ciljem da se zadovolje njene fizičke, psihološke, obrazovne i profesionalne potrebe, i pomaže joj da vodi što samostalniji život u granicama invaliditeta, uz maksimalno korišćenje preostalih sposobnosti (2). Osnovni principi rehabilitacije su interdisciplinarni i individualni pristup. Sa fiziološkog aspekta habilitaciono-rehabilitacioni tretman zasnovan je na plastičnosti auditivnog sistema. Plastičnost, definisana kao promena funkcionalnih karakteristika neurona, uglavnom zavisi od sinaptičkog remodeliranja. Ona je opšta karakteristika neuralnih struktura. Auditorni sistem, kao i ostali senzorni sistemi, poseduje plastičnost kao osobinu, i ona je mnogo izraženija tokom razvoja nego u odraslom uzrastu (4). Razvoj bilo koje specifične senzorne aree u mozgu zavisi od adekvatne stimulacije tokom perioda razvoja. U auditornom sistemu kohlea igra ključnu ulogu tokom prve godine života u građenju adultnog auditornog mozga. Stoga će bilo koji poremećaj u razvoju ili funkcionisanju kohlee oštetiti razvoj auditornog mozga (12, 15).

Prvu fazu rehabilitacije predstavlja postavljanje dijagnoze. Osnovni cilj što ranijeg otkrivanja oštećenja sluha kod dece sastoji se u započinjanju pravovremene i odgovarajuće rehabilitacije kojom se smanjuju posledice oštećenja sluha. Sve preduzete mere određuju kvalitet života deteta sa SNOS (3, 14, 18, 19).

1.8.1. Mogućnosti prevencije nastanka senzorneuralnog oštećenja sluha

Ogroman broj SNOS nije moguće sprečiti jer su posledica nepreventabilnih faktora rizika, kao što su npr. recesivno nasleđena oštećenja koja se javljaju po prvi put u

porodicama, zatim prevremeno rođena novorođenčad lečena u OIN iz vitalnih indikacija i slično.

Infektivne bolesti poput nekih bakterijskih meningitisa jesu preventabilne već dvadesetak godina. Imunizacija je najbrža, najefikasnija i najekonomičnija mera prevencije obolevanja i umiranja od teških zaraznih bolesti.

Prema Članu 25 Zakona o zaštiti o stanovništva od zaraznih bolesti, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 25 novembar 2004. godine: Imunizacija se vrši vakcinama (vakcinacija) i specifičnim imunoglobulinima.

Vakcinacija je obavezna protiv: tuberkuloze, difterije, tetanusa, velikog kašlja, dečije paralize, malih boginja, rubeole, zaušaka, virusnog hepatitisa „B“ i oboljenja izazvanih hemofilusom influence tipa „B“; hepatitisa „B“, besnila i tetanusa – za lica izložena povećanim rizicima od obolevanja od tih bolesti; gripa, oboljenja izazvanih streptokokom pneumonije i meningokokne bolesti – za određena lica prema indikacijama; žute groznice, kolere, difterije, meningokokne bolesti i trbušnog tifusa – za lica u međunarodnom saobraćaju koja putuju u zemlje u kojima ima tih bolesti ili u zemlje koje zahtevaju vakcinaciju protiv tih bolesti.

U Kalendaru vakcinacije u Srbiji postoji Anti Hib vakcina od septembra 2006.

Preporučeni raspored vakcinacije u SAD iz 2000. g. obuhvata 12 potencijalno opasnih bolesti: morbili, parotitis, rubella, difterija, tetanus, pertusis, poliomijelitis, Haemophilus Influenzae tip b, Hepatitis B, varicella, hepatitis A i Pneumokokna bolest.

Anti-Hib vakcina se daje sa dva, četiri, šest i 12-15 meseci. Pneumokokna konjugovana (PCV) sa dva, četiri, šest i 12-15 meseci.

Pre Hib vaccine, Hib bolest je bila vodeći uzročnik bakterijskog meningitisa među decom mlađom od pet godina u SAD. Od uvođenja konjugovane vaccine u SAD u decembru 1987, došlo je do redukcije od 95% u incidenci sistemskih bolesti u dece mlađe od pet godina, na samo približno 250 prijavljenih slučajeva u 1999. godini. Uspešna eliminacija Hib bolesti u SAD nije sprovedena u mnogim zemljama u razvoju, gde program vakcinacije nije implementiran uspešno. Stoga, Hib ostaje najznačajniji pedijatrijski patogen u mnogim zemljama sveta.

Meningokokna vakcina nije rutinski preporučena većini ljudi. Danas se obično ne preporučuje za decu mlađu od dve godine. Pod posebnim okolnostima može se dati i odojčadima mlađim od tri meseca (18, 19, 47, 48).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

- 1. Da se sagleda učešće infektivnih bolesti u nastanku SNOS u dečjem uzrastu u populaciji bolesnika tercijarne pedijatrijske ustanove u našoj zemlji u sadašnjem vremenu;**
- 2. Da se ispituju audiološke karakteristike SNOS kod dece izazvanog infektivnim agensima;**
- 3. Da se sagledaju elektrofiziološke karakteristike odgovora AEPMS u slučajevima SNOS kod dece izazvanog infektivnim agensima.**

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u Odseku za audiologiju i neurootologiju Službe za otorinolaringologiju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ (IMD) tokom perioda od 01. 01. 2000. do 31. 12. 2014. retrospektivno.

Dizajnirano je kao studija slučajeva i kontrola.

3.1. Ispitanici

Populaciju čine svi pacijenti pregledani u Odseku za audiologiju tokom navedenog perioda. U grupi slučajeva obuhvatili smo sve bolesnike kod kojih je ustanovljeno postojanje SNOS bez obzira na etiologiju. Uzorak ispitanika je formiran od konsektivno upućenih i pregledanih bolesnika tokom ovog perioda kod kojih je verifikovano SNOS. U okviru pomenute, odvojili smo grupu dece sa SNOS izložene infektivnom agensu, za koju smo precizno odredili kriterijume, i grupu dece sa SNOS koja nisu bila izložena infektivnom agensu. Grupu kontrola čine deca urednog sluha od kojih su neka bila izložena infektivnom agensu/bolesti a neka nisu.

U drugom delu istraživaćemo oblik SNOS i elektrofiziološke karakteristike kod bolesnika sa infektivnom bolešću. Izdvojićemo one koji su upućeni na ispitivanje sluha zbog infektivne bolesti koju su preležali ili sa kojom su rođeni.

Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje su sledeći:

- 1) Ispitanici kod kojih je u Odseku za audiologiju ustanovljeno SNOS;
- 2) Ispitanici koji su lečeni zbog meningitisa ili verifikovane virusne infekcije (CMV, rubella) na IMD od početka bolesti;
- 3) ispitanici koji su primljeni na IMD radi nastavka lečenja meningitisa ili verifikovane virusne infekcije, započetog u drugoj ustanovi;
- 4) ispitanici koji su primljeni na IMD radi daljeg ispitivanja zbog postojanja neuroloških sekvela posle preležanog meningitisa ili virusne infekcije.

Ni kod jednog pacijenta lečenom zbog meningitisa nisu primenjivani ototoksični lekovi.

U cilju ispitivanja karakteristika AEPMS odgovora podelili smo ispitanike u dve uzrasne grupe u skladu sa razvojnim promenama: do dve i preko dve godine.

Kontrolnu grupu čini 40 ispitanika urednog sluha podeljeno, takođe, u dve uzrasne grupe: do dve godine i preko dve godine. Čine ih:

- 1) zdrava deca urednog sluha uzrasta do dve godine, koja su na odeljenju bila hospitalizovana radi sprovođenja hirurške intervencije – adenoidektomije;
- 2) zdrava deca urednog sluha uzrasta preko dve godine hospitalizovana radi sprovođenja hirurške intervencije – tonziloadenoidektomije.

Potvrda o urednom nalazu sluha kod ove dece dobijena je na osnovu istih ispitivanja koja su sprovedena kod dece sa sumnjom na postojanje SNOS u skladu sa uzrastom.

3.2. Metode

U cilju postavljanja dijagnoze korišćena su sledeća ispitivanja: uzimanje detaljnih anamnestičkih podataka, otorinolaringološki pregled, otomikroskopija, timpanometrija, snimanje akustičkih refleksa, tranzitorne otoakustičke emisije, bihevioralna audiometrija, tonalna liminarna audiometrija tamo gde je to uzrast deteta dozvoljavao, auditivni evocirani potencijali moždanog stabla u prirodnom snu ili sedaciji.

U analizi AEPMS talasa praćena su sledeća obeležja:

- 1) prisustvo formiranih odgovora, odnosno njihovo odsustvo na određenom nivou intenziteta zvuka na svakom uvu posebno;
- 2) dužina apsolutnih talasnih latenci (ATL) i intertalasnih latenci (ITL).

Preduslov za analiziranje AEPMS odgovora je određivanje otološkog statusa pacijenta. U određivanju otološkog statusa svakog pacijenta korišćena je pored otorinolaringološkog pregleda i impedancmetrija. Kao što je već naglašeno, svi pacijenti su ispitivani audiološki u trenutku odsustva bilo kakve infekcije respiratornih puteva, odsustva sekreta u bubnim dupljama. Kod svih pacijenata je dobijen uredan timpanogram (tip A).

U radu je korišćen timpanometar Danplex tym 87. Snimani su ipsilateralni akustički refleksi na 500, 1000, 2000 i 4000 Hz pri intenzitetu od 70, 80, 90 i 100 dB. U određivanju praga sluha služili smo se kako navedenim metodama subjektivne tako i metodama objektivne audiometrije. Tonalna liminarna audiometrija izvođena je na Diagnostic Audiometer Interacoustic AD 229 b. Snimanje tranzitornih otoakustičkih emisija obavljano je na aparatu MAICO ERO SCAN.

AEPMS test je sniman na aparatu HORTMAN NEUROOTOMETRY. Snimanje je obavljano u velikom broju slučajeva u prirodnom snu. U slučajevima u kojima ni posle deprivacije sna nismo uspeli da postignemo prirodni san, snimanje je načinjeno u sedaciji hloral-hidratom u obliku klizme u predviđenoj dozi. U pojedinim slučajevima korišćen je

diazepam. Starija deca su adekvatno psihički pripremana. Kod sasvim male dece priprema se sastojala u neuzimanju jutarnjeg obroka i tečnosti i u prisustvu jednog ili oba roditelja tokom snimanja (45).

Korišćena je ipsilateralna stimulacija rarefakcionim klikom liminarnog i supraliminarnog intenziteta uz automatski podešen masking na drugom uvu. Pre svakog snimanja kontrolisani su otpori i, naravno, tek po konstatovanju postojanja prihvatljivih vrednosti otpora pristupalo se snimanju. Korišćeni su sledeći parametri stilmulacije: frekvencija stimulusa od 24 stimulusa u sekundi, sumiranje 2000 odgovora za dobijanje svake krive. Korišćeni su intenziteti od 20 dB do 110 dB.

Merili smo apsolutne talasne (ATL) i intertalasne latencije (ITL) u milisekun-dama. Snimali smo po četiri odgovora na svakom ispitivanom intenzitetu u cilju praćenja njihove reproducibilnosti.

Laboratorija Odseka za audiologiju i neurootologiju ORL Službe IMD ima svoje normativne vrednosti usklađene sa uzrastom dece, gore navedene.

3.3. Statističke metode

Ispitivanje učestalosti javljanja SNOS uzrokovanih infektivnim agensima sprovedi smo određivanjem odnosa šansi, proporcijom slučajeva i kontrola.

U statističkoj analizi dobijenih rezultata izvedenog istraživanja kao osnovne metode izračunavali smo deskriptivne statističke parametre (aritmetičku sredinu, standardnu devijaciju, standardnu grešku aritmetičke sredine, koeficijent varijacije i interval varijacije). Ovi parametri su nam omogućili opisivanje dobijenih podataka i njihovo tumačenje. Prilikom utvrđivanja statističkih signifikantnosti koristili smo pojedinačni test i to Studentov t-test, pomoću koga su ustanovljavane statistički signifikantne razlike između izračunatih parametara zdrave dece i dece sa oštećenim sluhom. Statistička signifikantnost je ustanovljavana sa sigurnošću od 95 i 99%. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

U delu ispitivanja gde smo porediti vrednosti latencija, koristili smo ANOVA test, a zatim multipni test po Tuckey.

4. REZULTATI RADA

4.1. Sagledavanje učešća infektivnih bolesti u nastanku SNOS u dečjem uzrastu u populaciji ispitanika tercijarne pedijatrijske ustanove u našoj zemlji u sadašnjem vremenu

Istraživanje je sprovedeno u Odseku za audiologiju i neurootologiju Službe za otorinolaringologiju IMD tokom perioda od 01. 01. 2000. do 31. 12. 2014. retrospektivno. Dizajnirano je kao studija slučajeva i kontrola.

Evaluacija etiologije SNOS u populaciji i uzorku ispitanika obavljena je na osnovu detaljne lične i porodične anamneze, uvida u medicinsku dokumentaciju o ranijem lečenju i ispitivanju, otorinolaringološkog pregleda, impedancmetrije, određivanja praga sluha metodama objektivne i subjektivne audiometrije, serološkim, virusološkim analizama, radiološkom ispitivanju kod sumnje na postojanje i nekog drugog patološkog procesa osim lezije kohlee.

Etiološki faktori su određeni na osnovu pouzdanih podataka, klinički i laboratorijski dobijenih o preležanoj bolesti ili infekciji majke, na osnovu jasno pozitivne porodične anamneze u odnosu na SNOS, na osnovu klinički jasne povezanosti delovanja ototoksičnih lekova i nastanka SNOS, na osnovu podataka o prematuritetu i boravku u OIN. Određivanje genetskih etioloških faktora u skladu je sa našim dosadašnjim dijagnostičkim mogućnostima, jer konačnu evaluaciju, u smislu genetskog mapiranja, kod nas još uvek nije moguće sprovesti, kao ni u značajnom broju mnogo većih centara u svetu. Oznaku „verovatni hereditet” dobili su oni ispitanici kod kojih imamo krajnje realnu, visoko verovatnu sumnju da se radi o naslednom oštećenju sluha. To su deca iz porodica u kojima postoji pozitivna porodična anamneza na SNOS i ne postoje drugi riziko faktori. U slučajevima gde se SNOS javlja prvi put u porodici i bez drugih faktora rizika opredeli smo se za kategoriju „nepoznati etiološki faktor“. Veoma je verovatno da se u ovoj grupi nalaze i neka deca sa hereditarnim oštećenjem sluha.

Pacijenti sa infektivnom bolešću su kompletno dijagnostikovani od strane pedijatar na IMD i serološki i mikrobiološki potvrđena značajna infekcija nekim od bakterijskih uzročnika, CMV i rubelom. Kao takvi upućivani su na audiološko ispitivanje u naš Odsek. Njihova terapija od strane pedijatar je bila u skladu sa kliničkim i laboratorijskim nalazima.

Svaki pacijent je najpre podvrgnut kompletnom otorinolaringološkom pregledu. Prilikom prvog pregleda kod 24 pacijenta postojala je akutna infekcija gornjih respiratornih

puteva praćena prisustvom sekreta u bubnim dupljama. Ordinirana je konzervativna terapija i na kontrolnom pregledu konstatovan uredan ORL nalaz. Kod osmoro pacijenata je na jednoj od audioloških kontrola konstatovano postojanje sekretornog otitisa medije, praćeno dovoljno dugo i lećeno hirurškim putem (insecija aeracionih cevćica i adenoidektomija). Međutim, u toku audiološke obrade svi ispitivani pacijenti su imali uredan otoskopski nalaz kao i timpanogram. Na ovaj naćin je izbegnuto postojanje konduktivne nagluvosti u momentu ispitivanja sluha.

U određivanju praga sluha poslužili smo se kako navedenim metodama subjektivne tako i metodama objektivne audiometrije. Kod svih ispitivanih pacijenata postojao je sklad između rezultata dobijenih bihejvioralnom i objektivnom audiometrijom, a uz saradnju pacijenata starijih od četiri godine izvedena je i tonalna liminarna audiometrija.

Kod isptanika sa obostranim SNOS stepen oštećenja sluha je određen prema UĆT (usrednjen ćist ton na 500, 1000 i 2000 Hz) na boljem uvu, tamo gde je naćinjena tonalna liminarna audiometrija, odnosno na osnovu javljanja AEPMS odgovora uzimajući u obzir odnos praga javljanja evociranih potencijala i praga sluha za ove frekvencije. Kod ispitanika sa jednostranim SNOS, naravno, određivan je stepen oštećenja sluha na datom uvu na osnovu USĆT.

U određivanju statusa srednjeg uva svakog ispitanika korišćeni su timpanogrami. Kao što je već naglašeno, svi ispitanici su ispitivani audiološki u trenutku odsustva bilo kakve infekcije respiratornih puteva, odsustva sekreta u bubnim dupljama. Kod svih pacijenata je dobijen uredan timpanogram (tip A) u momentu ispitivanja sluha. Ispitivani su i akustićki refleksi. Rezultati ovih snimanja su potpuno u skladu sa ostalim nalazima i sa našim oćekivanjima, te ih nećemo posebno navoditi u prikazivanju rezultata.

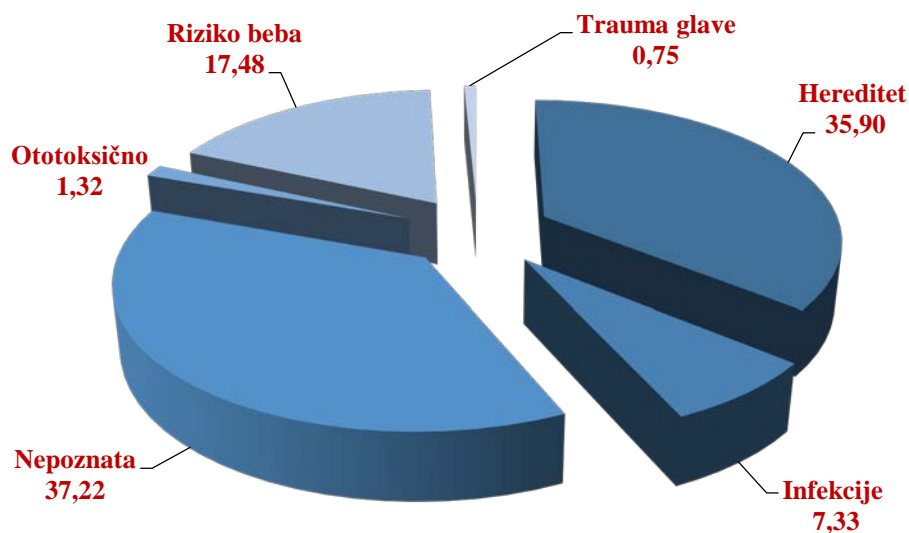
Nalaz TEOAE bio je u skladu sa klinićkim i elektrofizioloćkim nalazom SNOS kod svi ispitanika, što znaći da su bile odsutne, dok su u svim drugim slućajevima TEOAE registrovane. Nije bilo slućajeva AN među našim ispitanicima.

U našem istraćivanju uzorak ćine 532 ispitanika sa SNOS i 35 sa infektivnom bolešću koji nisu dobili SNOS. Populaciju su ćinili svi pregledani i ispitani ispitanici u našem Odseku za audiologiju i neurootologiju tokom ispitivanog perioda, njih 14000.

Tabela 2. Etiološki faktori SNOS

Etiologija	Broj pacijenata	Procenat
Hereditet	191	35.90%
Infekcije	39	7,33%
Nepoznata	198	37.22%
Ototoksično	7	1.32%
Riziko bebe	93	17.48%
Trauma glave	4	0.75%
Ukupno:	532	100%

Grafikon 1. Procentualni prikaz kategorija etiologije



Uvidom u Tabelu 2 i Grafikon 1 uočava se da je kod jedne trećine pacijenata etiološki faktor nepoznat, dok je kod jedne trećine prisutan hereditet. Kod 17,48% pacijenata pripada grupi riziko bebe, a kod 7,33% infekcije. Oko 1% ispitanika ima traumu glave ili je ototoksično.

Tabela 3. Zastupljenost grupa etioloških faktora SNOS i oblik SNOS

Etiologija		Oblik SNOS	Broj pacijenata	Procenat
Hereditet				
	Sindromi	Obostrano	15	2.82%
			15	2.82%
	Izolovano SNOS	Jednostrano	7	1.32%
		Obostrano	169	31.77%
			176	33.08%
			191	35.90%
Infekcije				
	Meningitis	Jednostrano	5	0.94%
		Obostrano	12	2.26%
			17	3.20%
	Rubella	Obostrano	3	0.56%
			3	0.56%
	CMV	Jednostrano	3	0.56%
		Obostrano	16	3.01%
			19	3.57%
			39	7.33%
Nepoznata				
		Jednostrano	44	8.27%
		Obostrano	154	28,95%
			198	37.22%
Ototoksično				
		Obostrano	7	1.32%
			7	1.32%
Riziko bebe				
		Jednostrano	4	0.75%

		Obostrano	89	16.73%
			93	17.48%
Trauma glave				
		Jednostrano	4	0.75%
			4	0.75%
Ukupno:			532	100%

Tabela 3 pokazuje učešće etioloških kategorija u ukupnom broju kako za jednostrano tako i za obostrano SNOS. Kategorija naslednog SNOS učestvuje sa 35,9%, infekcije sa 7,33%, nepoznati faktor sa 37,22%, ototoksičnost sa 1,32%, riziko bebe sa 17,48% i trauma glave sa 0,75%. U sklopu sindroma i ototoksičnog SNOS prisutno je samo obostrano OS. Kod izolovanog naslednog SNOS, jednostrano se javilo samo kod sedmero od 191 ispitanika. U slučajevima infekcije petoro od 17 ispitanika sa meningitisom je imalo jednostrano SNOS, a troje od 19 sa CMV. Kod grupe „riziko beba“ četvero od 93 ima jednostrano, kod nepoznate etiologije gotovo jedna četvrtina dece. Trauma je davala samo jednostrano SNOS.

Tabela 4. Zastupljenost pojedinačnih etioloških faktora SNOS i oblik SNOS

Etiologija	Podgrupe 1	Podgrupe 2	Oblik SNOS	Broj ispitanika	Procentat
Hereditet					
	Sindromi	Marfanov Sy	Obostrano	1	0.19%
		Pierre Robin Sy	Obostrano	1	0.19%
		Sy Akrofacijalni	Obostrano	1	0.19%
		Sy Alport	Obostrano	3	0.56%
		Sy BOR	Obostrano	3	0.56%
		Sy CHARGE	Obostrano	1	0.19%
		Sy Goldenher	Obostrano	1	0.19%
		Sy hipoplazije ponsa	Obostrano	1	0.19%

		Sy Hunter	Obostrano	2	0.38%
		Sy USHER	Obostrano	1	0.19%
				15	2.82%
	Izolovano SNOS		Jednostrano	7	1.32%
			Obostrano	169	31.77%
				176	33.08%
				191	35.90%
Infekcije					
	Meningitis	E. Coli	Obostrano	1	0.19%
		H. Influenzae	Jednostrano	1	0.19%
			Obostrano	8	1,52%
		Nepoznati uzročnik	Jednostrano	1	0.19%
			Obostrano	2	0,38%
		Meningokokni	Jednostrano	2	0.38%
		Neisseria meningitides	Jednostrano	1	0.19%
		TBC	Obostrano	1	0.19%
				17	3,19%
	Rubella		Obostrano	3	0.57%
				3	0.57%
	CMV		Jednostrano	3	0.56%
			Obostrano	16	3.01%
				19	3.57%
				39	7,33%
Nepoznata					
			Jednostrano	44	8.27%
			Obostrano	154	29.51%
				198	37.22%

Ototoksično					
			Obostrano	7	1.32%
				7	1.32%
Riziko bebe					
			Jednostrano	4	0.75%
			Obostrano	89	16.73%
				93	17.48%
Trauma glave					
			Jednostrano	4	0.75%
				4	0.75%
Ukupno:				532	100%

Tabela 4 pokazuje učešće pojedinačnih etioloških faktora u ukupnom broju kako za jednostrano tako i za obostrano oštećenje sluha. Smisao ovog prikaza jeste da ukaže na raznovrsnost patoloških stanja u našem uzorku koja mogu uključivati SNOS.

Tabela 5. Etiološki faktori SNOS – razloženo

Etiologija		Broj ispitanika	Procenat
Hereditet			
	Sindromi	15	2.82%
	Izolovano SNOS	176	33.08%
		191	35.90%
Infekcije			
	Rubella	3	0.54%
	Meningitis	17	3.20%
	CMV	19	3.57%

		39	7,33%
Nepoznata		198	37.22%
Ototoksično		7	1.32%
Riziko bebe		93	17.48%
Trauma glave		4	0.75%
Ukupno:		532	100%

Tabela 5 donosi podatak o tome koliko je među ispitanicima onih koji imaju izolovano nasledno SNOS (33,08%) a u okviru sindroma 2,82%. Dakle, izolovano SNOS se u našem uzorku javilo skoro 12 puta češće od sindromskog. Među infekcijama 0,54% zbog rubele, meningitisa 3,20%, CMV 3,57%.

Tabela 6. Bakterijski uzročnici meningitisa kod ispitanika sa SNOS i oblik SNOS

Etiologija			Oblik SNOS	Broj ispitanika	Procenat
Infekcije	Meningitis	E. Coli	Obostrano	1	2%
		H. Influenzae	Jednostrano	3	6%
			Obostrano	8	16%
		Nepoznati uzročnik	Jednostrano	1	2%
			Obostrano	2	4%
		Neisseria meningitidis	Jednostrano	1	2%
		TBC	Obostrano	1	2%
		Ukupno dece sa SNOS:			
Ukupan broj dece sa meningitisom:				50	100%
Zastupljenost dece sa SNOS u odnosu na ukupan broj dece sa meningitisom:				34%	

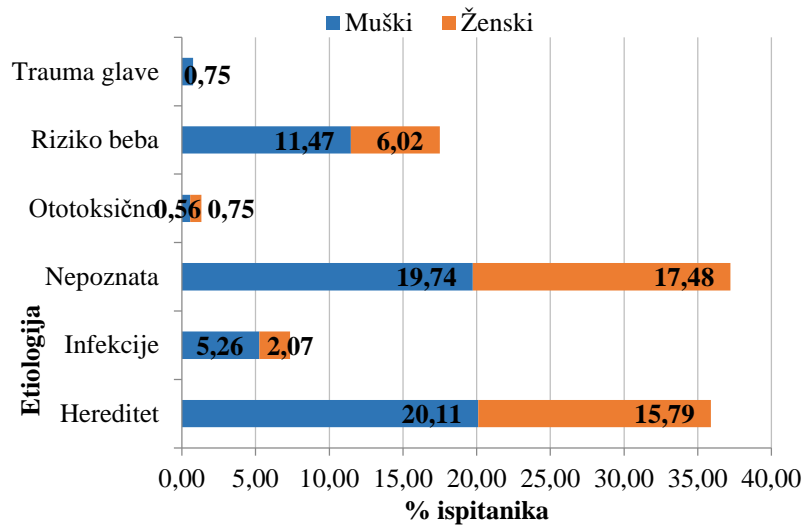
Ispitanici sa SNOS u odnosu na ispitanike sa preležanim meningitisom iz našeg uzorka čine 34% (Tabela 6)

Tabela 7. Etiološki faktori SNOS u odnosu na pol

Etiologija	Pol	Broj ispitanika	Procenat
Hereditet			
	Muški	107	20.11%
	Ženski	84	15.79%
		191	35.90%
Infekcije			
	Muški	28	5,26%
	Ženski	11	2.07%
		39	7,33%
Nepoznata			
	Muški	105	19,74%
	Ženski	93	17.48%
		198	37.22%
Ototoksično			
	Muški	3	0.56%
	Ženski	4	0.75%
		7	1.32%
Riziko bebe			
	Muški	61	11.47%
	Ženski	32	6.02%
		93	17.48%
Trauma glave			
	Muški	4	0.75%
		4	0.75%
Ukupno:	Muški 308 57,89%	532	100%
	Ženski 224 42,11%		

Tabela 7 pokazuje da je među ispitanicima sa SNOS bilo je 57,89% muškog pola i 42,11% ženskog.

Grafikon 2. Procentualni prikaz učešća etioloških kategorija u odnosu na pol ispitanika



Uvidom u Tabelu 7 i Grafikon 3 uočava se da je veći broj ispitanika muškog pola u svim kategorijama. Razlike su posebno izražene kada se radi o kategoriji *Riziko beba* i *Infekcije*, gde je duplo više dečaka.

Tabela 8. Ispitanici sa preležanim meningitisom u odnosu na pol bez obzira na postojanje SNOS

Meningitis	M	Ž	M + Ž
Ukupno	29	21	50
%	58	42	100

Odnos pacijenata koji su preležali meningitis bez obzira na postojanje SNOS u odnosu na pol je sledeći: 55,56% je bilo dečaka i 44,44 % devojčica, odnosno (1: 0,8) u korist dečaka (Tabela 8).

Grafikon 3. Ispitanici sa preležanim meningitisom u odnosu na pol bez obzira na postojanje SNOS

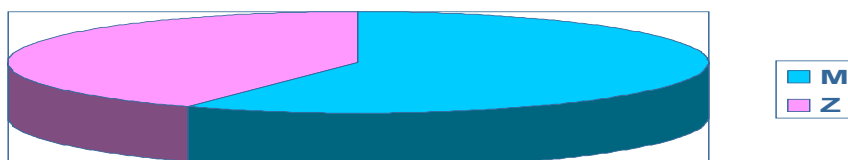
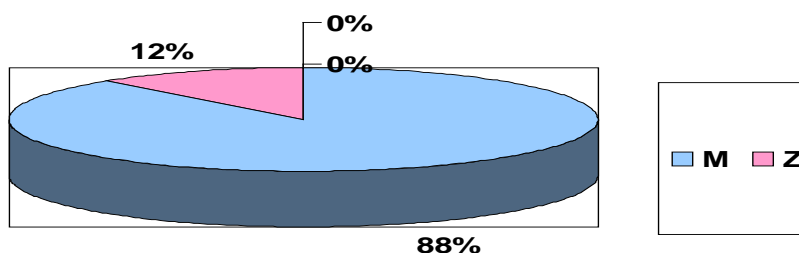


Tabela 9. Ispitanici sa SNOS izazvanim meningitisom u odnosu na pol

Ispitanici sa SNOS	M	Ž	M + Ž
Ukupno	15	2	17
%	88,24	11,76	100

Od ukupnog broja ispitanika sa SNOS izazvanim meningitisom muškog je pola 15 (88,24%) a ženskog dva (11,76%) (Tabela 9).

Grafikon 4. Ispitanici sa SNOS izazvanim meningitisom u odnosu na pol



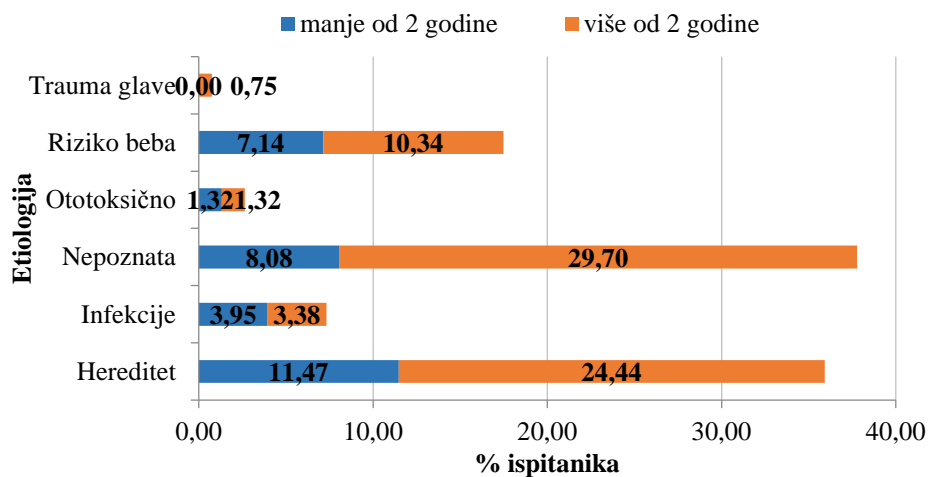
Od ukupnog broja ispitanika sa SNOS izazvanim meningitisom 15 (88,24%) muškog je pola a dvoje (11,76%) ženskog pola, odnosno (7,5 : 1). Jasno je da je 7,5 puta više ispitanika muškog pola imalo SNOS kao sekvelu posle meningitisa (Tabela 9 i Grafikon 4).

Tabela 10. Etiološki faktori SNOS i uzrast

Etiologija	Starost	Broj pacijenata	Procentat
Hereditet			
	Manje od 2 god	61	11.47%
	Više od 2 god	130	24.44%
		191	35.90%
Infekcije			
	Manje od 2 god	18	3.38%
	Više od 2 god	18	3.38%
		39	7,33%

Nepoznata			
	Manje od 2 god	43	8.08%
	Više od 2 god	158	29.70%
		201	37.22%
Ototoksično			
	Više od 2 god	7	1.32%
		7	1.32%
Riziko bebe			
	Manje od 2 god	38	7.14%
	Više od 2 god	55	10.34%
		93	17.48%
Trauma glave			
	Više od 2 god	4	0.75%
		4	0.75%
	Manje od 2 god	372	69,2%
	Više od 2 god	160	30,08%
Ukupno:		532	100%

Grafikon 5. Procentualni prikaz etiologije u odnosu na uzrast ispitanika



Iz Tabele 10 i Grafikona 5 vidi se da ukupno ispitanika starijih od dve godine ima 160, odnosno skoro jedna trećina, a mlađih od dve godine 372, odnosno dve trećine. Uočava se da je u kategorijama *Nepoznata etiologija* i *Hereditet* značajno veći broj ispitanika starijih od dve godine.

Želeli smo da utvrdimo da li postoji povezanost između SNOS izloženosti pretpostavljenom faktoru rizika, infekciji. Unakrsni odnos je dobra aproksimacija relativnog rizika kada je u pitanju retka bolest kao što je SNOS.

Slučajevi i kontrole. Populaciju su činili svi ispitanici koji su pregledani u našem Odseku za audiologiju tokom ispitivanog perioda, njih 14000, dakle pacijenti tercijarne ustanove. Obuhvaćeni su svi ispitanici upućeni na otorinolarigološki pregled zbog sumnje na postojanje oštećenja sluha. Najvećim delom radi se o pacijentima sa sekretornim otitisom koja imaju tranzitornu nagluvost ili uredan sluh. Među njima je i uzorak ispitanika kod kojih smo dijagnostikovali trajno SNOS i iznosi 532. Među njima ih je 39 koji su bili izloženi infekciji, gore definisanoj, zbog koje su dobili SNOS. Još 35 je imalo infekciju ali nisu dobili SNOS. Dakle, izloženih infekciji je ukupno 74. Kontrolnu grupu izloženih infekciji čine oni koji su bili izloženi infekciji ali nisu dobili SNOS. Grupu kontrola čine svi pregledani pacijenti osim onih sa SNOS (14000 -567), dakle zdravi u smislu odsustva SNOS i neizloženi infekciji.

Tabela 11. Računanje unakrsnog odnosa

Ekspozicija u prošlosti	Grupa obolelih	Kontrolna grupa
Bili izloženi	39	35
Nisu bili izloženi	493	14.000 -567 =13433
Izloženi + neizloženi	532	13468
Proporcije izloženih	7,33%	0,26%

$$UO = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

$$UO = 39 \times 13433 : 35 \times 493 = 30,36$$

Unakrsni odnos koji smo dobili iznosi 30,36. To ukazuje na činjenicu da postoji 30 puta veća šansa za dobijanjem SNOS među decom koja su imala kongenitalni infekciju ili bakterijski meningitis. Naravno, ovaj odnos šansi se odnosi na ispitanike koji su ispitivani, pregledani u Odseku za audiologiju i neurootologiju IMD, dakle na mestu na koje su se javljali zbog sumnje na sve vrste SNOS. Ne može se primeniti na čitavu populaciju, ali odlikava značaj infekcija u etiologiji SNOS.

4.2. Ispitavanje audioloških karakteristika SNOS kod ispitanika izazvanog infektivnim agensima

Tabela 12. Ispitanicij sa SNOS izazvanim infektivnim agensima prema uzročniku, pragu odziva na svakom uvu, formiranosti AEPMS odgovora

Uzročnik	Stepen	AEPMS levo	AEPMS desno	Broj pacijenata	
Escherichia coli					
	srednje tesko obostrano	jasno formirani odgovori	nepotpuno formiran talas	1	0,39%
Haemophilus influenza					
	srednje tesko obostrano	jasno formirani odgovori	jasno formirani odgovori	2	0,78%
	Teško obostrano	jasno formirani odgovori	jasno formirani odgovori	3	1,17%
	Teško jednostrano	jasno formirani odgovori	nepotpuno formiran talas	1	0,39%
	Teško jednostrano	nepotpuno formiran talas	jasno formirani odgovori	1	0,39%
	Duboko jednostrano	nepotpuno formiran talas	jasno formirani odgovori	1	0,39%
	Duboko obostrano	nepotpuno formiran talas	nepotpuno formiran talas	3	1,17%
Kochov bacil					
	Duboko obostrano	nepotpuno formiran talas	nepotpuno formiran talas	1	0,39%
Neisseria meningitides					
	srednje tesko obostrano	jasno formirani odgovori	jasno formirani odgovori	1	0,39%

Rubella					
	Duboko obostrano	prisutan nepotpuno formiran talas	prisutan nepotpuno formiran talas	3	1,17%
CMV					
	Teško obostrano	jasno formirani odgovori	jasno formirani odgovori	4	1,56%
	Duboko obostrano	Prisutan nepotpuno formiran talas	Prisutan nepotpuno formiran talas	12	4,68%
	Duboko jednostrano	Prisutan nepotpuno formiran talas	Jasno formirani odgovori	2	0,78%
	Teško jednostrao	Jasno formirani odgovori	Jasno formirani odgovori	1	0,39%
Nepoznat uzročnik meningitisa					
	srednje teško obostrano	jasno formirani odgovori	jasno formirani odgovori	1	0,39%
	Duboko obostrano	nepotpuno formiran talas	jasno formirani odgovori	1	0,39%
	Duboko obostrano	nepotpuno formiran talas	nepotpuno formiran talas	1	0,39%
				39	100%

Tabela 12 pokazuje da kod ispitanika sa SNOS zbog infekcije postoje svi oblici SNOS: jednostrano sa i bez formiranih odgovora, obostrano sa i bez formiranih odgovora. Više od polovine su bez formiranih odgovora, tj. duboka SNOS na tom uvetu, a u slučaju rubele kod sva tri ispitanika. Tamo gde nije reč o dubokom stepenu oštećenju sluha prisutni su jasno formirani odgovori pri različitim intenzitetima. Kod 17 ispitanika SNOS je posledica preležanog meningitisa. U našem ispitivanju meningitis izazvan E. colli doveo je kod jednog ispitanika do srednje teškog obostranog SNOS, asimetričnog pri čemu su odgovori na levoj strani jasno formirani pri intenzitetu stimulusa od 60 dB a desno su nepotpuno formirani i pri najvećem intenzitetu stimulusa, 110 dB. Haemophilus influenzae tip b kao uzročnik meningitisa doveo je kod dvoje ispitanika do srednje teškog SNOS sa prisutnim jasno formiranim odgovorima AEPMS pri intenzitetima od 60, odn. 70 dB. Kod četvero ispitanika doveo je do teškog OSNOS i to su sva asimetrična, sa nepotpuno formiranim odgovorima pri intenzitetu od 110 dB na po jednom uhu kod dvoje ispitanika, dok su na ostalih šest ušiju jasno formirani odgovori pri sledećim intenzitetima: 40, 70, 90

i 100 dB. Kod jednog pacijenta izazvao je teško JSNOS sa jasno formiranim talasima na čujućem uvu, kao i na uvu sa SNOS pri intenzitetu od 90 dB. Kod jednog ispitanika izazvao je jednostrano duboko SNOS sa jasno formiranim odgovorima na čujućem uvu i nepotpuno formiranom odgovoru pri intenzitetu od 110 dB na drugom uvu. Troje ispitanika ima obostrano duboko SNOS sa nepotpuno formiranim odgovorima na 110 dB. Od svih SNOS izazvanih infektivnim agensima Hib je doveo do oštećenja sluha kod 11 ispitanika. TBC meningitis je kod jednog našeg ispitanika doveo do obostranog dubokog SNOS sa obostrano nepotpuno formiranim odgovorima pri intenzitetu od 110 dB. Neisseria meningitidis je dovela kod jednog pacijenta do jednostranog srednje teškog SNOS sa jasno formiranim odgovorima obostrano (70 i 30 dB). Nepoznat bakterijski uzročnik je doveo do srednje teškog obostranog SNOS kod jednog ispitanika sa jasno formiranim talasima pri intenzitetima od 60 i 80 dB, kod jednog duboko obostrano SNOS sa nepotpuno formiranim odgovorima pri intenzitetu od 110 dB i, takođe kod jednog ispitanika do jednostranog dubokog SNOS sa nepotpuno formiranim odgovorom na 110 dB i potpuno formiranim odgovorom na 20 dB.

Tabela 13. Oblik, stepen SNOS izazvanog CMV infekcijom

Pacijenti	Oblik SNOS	Etiologija	Etiologija	Stepen	Oštećenja
1	jednostrano	infekcije	CMV	Uredan	Duboko
2	jednostrano	infekcije	CMV	Uredan	Teško
3	jednostrano	infekcije	CMV	Uredan	Duboko
4	Obostrano	infekcije	CMV	Duboko	Duboko
5	Obostrano	infekcije	CMV	Duboko	Duboko
6	Obostrano	infekcije	CMV	Duboko	Duboko
7	Obostrano	infekcije	CMV	Duboko	Duboko
8	Obostrano	infekcije	CMV	Duboko	Duboko
9	Obostrano	infekcije	CMV	Duboko	Duboko
10	Obostrano	infekcije	CMV	Duboko	Duboko
11	Obostrano	infekcije	CMV	Teško	Teško
12	Obostrano	infekcije	CMV	Teško	Teško

13	Obostrano	infekcije	CMV	Teško	Teško
14	Obostrano	Infekcije	CMV	Teško	Teško
15	Obostrano	Infekcije	CMV	Duboko	Duboko
16	Obostrano	Infekcije	CMV	Duboko	Duboko
17	Obostrano	Infekcije	CMV	Duboko	Duboko
18	Obostrano	Infekcije	CMV	Duboko	Duboko
19	Obostrano	Infekcije	CMV	Duboko	Duboko

Tabela 13 donosi informaciju o obliku, stepenu SNOS kod bolesnika sa CMV infekcijom. Ukupno ih je 19, od toga troje ima jednostrano SNOS i to svi duboko. Među bolesnicima sa obostranim SNOS 12 ih je sa dubokim simetričnim, a četvero sa teškim simetričnim oštećenjem.

Tabela 14. Etiološki faktori SNOS, oblik i stepen SNOS

Etiologija	Oblik	Stepen SNOS	Broj pacijenata	Procenat
Hereditet				
	Jednostrano	Duboko	4	0.19%
		Srednje teško	2	0.09%
		Teško	2	0.19%
			8	0.75%
	Obostrano	Duboko	95	9.96%
		Srednje teško	48	4.98%
		Teško	40	4.61%
			183	19.55%
			191	35.91%
Infekcije				
	Jednostrano	Duboko	3	0.09%
		Srednje teško	2	0.19%
		Teško	3	0.19%
			8	0.94%
	Obostrano	Duboko	24	2.54%

		Srednje teško	2	0.47%
		Teško	6	0.75%
			39	3.76%
			39	7,33%
Nepoznata				
	Jednostrano	Duboko	23	1.03%
		Srednje teško	5	0.28%
		Teško	16	0.75%
			44	4.13%
	Obostrano	Duboko	91	
		Lako	1	
		Srednje teško	29	2.82%
		Teško	31	2.82%
			157	
			198	37.22%
Ototoksično				
	Obostrano	Duboko	7	0.38%
		Teško	1	0.19%
			8	0.57%
		Duboko	6	0.56%
		Teško	2	0.19%
			8	0.75%
			14	1.32%
			14	1.32%
Riziko bebe				
	Jednostrano	Teško	2	0.19%
		Duboko	2	0.19%
			4	0.38%
	Obostrano	Duboko	52	5.36%
		Srednje teško	11	1.50%
		Teško	26	4.23%
			89	11.09%

Trauma glave				
	Jednostrano	Duboko	2	0.19%
		Srednje teško	2	0.19%
			4	0.75%
Ukupno:			532	100%

Tabela 14 pokazuje pojedinačno oblik i stepen SNOS u odnosu na etiološke kategorije. Hereditet je dao osmoro sa JSNOS i to četvero sa dubokim, dvoje teškim i dvoje srednje teškim. Obostrano SNOS ima 182 dece i to 92 duboko (od toga u dva slučaja asimetrično, 39 teško (jedno asimetrično) i 48 teško. Trauma je izazvala četiri JSNOS i to dva duboka i dva srednje teška. Ototoksičnih ima u sedam slučajeva i to pet dubokih i dva teška OSNOS. Nepoznati etiološki faktor je izazvao ukupno kod 198 ispitanika SNOS, od toga jednostrano kod 44, od kojih 23 duboka, 16 teških i pet srednje teških JSNOS. Obostranih je 154, od toga 91 duboko (dva asimetrična), teških 30 (jedno asimetrično), srednje teških 33 i jedno lako. Ispitanika iz grupe riziko beba sa JSNOS ima četiri, dve sa dubokim dve sa teškim. Sa OSNOS ih ima 89. Od toga duboko ima 51 ispitanik iz grupe riziko beba (četiri asimetrična), teško ima 26, i srednje teško 11 ispitanika. Infekcijom izazvanog SNOS ima kod 39 dece. Meningitis je izazvao JSNOS kod petoro dece i to kod jednog duboko, kod dvoje teško i kod dvoje srednje teško. Obostrano SNOS kod 12 dece i to duboko kod 10 (kod četvero asimetrično), kod jednog teško i kod dvoje srednje teško. Infekcija CMV je dala OS kod 19 dece, tri jednostrana, dva duboka i jedno teško i kod 16 OSNOS, duboko kod 12 i teško kod četvero. Rubela je izazvala duboko obostrano SNOS kod troje dece.

Tabela 15. Oblik SNOS i AEPMS status

BERA	Levo	Desno	Broj ispitanika	Procenat
Jednostrano				
	Prisutan nepotpuno formiran talas	Prisutan nepotpuno formiran talas	14	2.47%
	Prisutni jasno formirani odgovori	Prisutan nepotpuno formiran talas	18	3.17%

	Prisutni jasno formirani odgovori	Prisutni jasno formirani odgovori	35	6.17%
			67	11.81%
Obostrano				
	Prisutan nepotpuno formiran talas	Prisutan nepotpuno formiran talas	250	44.09%
	Prisutan nepotpuno formiran talas	Prisutni jasno formirani odgovori	8	1.42%
	Prisutni jasno formirani odgovori	Prisutan nepotpuno formiran talas	13	2.29%
	Prisutni jasno formirani odgovori	Prisutni jasno formirani odgovori	194	34.22%
			465	82.02%
Nema oštećenja				
	Prisutni jasno formirani odgovori	Prisutni jasno formirani odgovori	35	6.17%
Ukupno:			567	100%

Odgovori AEPMS su odsutni na jednom uvu kod 32 ispitanika sa JSNOS, kod 35 su prisutni. Kod ispitanika sa OSNOS su obostrano odsutni kod 250 ispitanika, a jednostrano kod 21 ispitanika, a prisutni obostrano kod 194. Kod ispitanika sa urednim sluhom su prisutni obostrano u 35 slučajeva pokazuje Tabela 15.

Tabela 16. Oblik SNOS i AEPMS status

BERA	Oblik	Levo	Desno	Oba uha
Prisutni jasno formirani odgovori				
	Jednostrano	53	49	102
		9.35%	8.64%	8.99%
	Obostrano	207	202	409
		36.51%	35.63%	36.07%

	Nema oštećenja	35	35	70
		6.17%	6.17%	6.17%
		295	286	581
		52.03%	50.44%	51.23%
Prisutan nepotpuno formiran talas				
	Jednostrano	14	18	32
		2.47%	3.17%	2.82%
	Obostrano	258	263	521
		45.50%	46.38%	45.94%
		272	281	553
		47.97%	49.56%	48.77%
Ukupno:		567	567	1134

Tabela 16 prikazuje postojanje jasno formiranih odgovora na 581 uvetu i kod ispitanika sa jednostranim, obostranim SNOS i sa urednim sluhom, i nepotpuno formirane odgovore, praktično odsutne kod ispitanika sa JSNOS i OSNOS na 553 uвета.

Istraživanje prisustva pridruženog hendikepa kod naših ispitanika sa SNOS nije navedeno u ciljevima istraživanja, ali se nametnulo kao jedan zanimljiv momenat na koji smo naišli tokom rada.

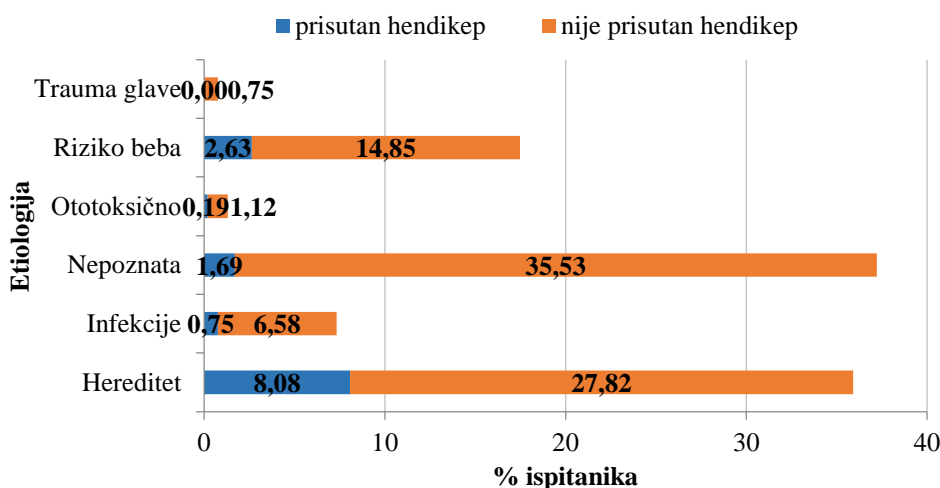
Tabela 17. Etiološki faktori SNOS u odnosu na pridruženi hendikep

Etiologija	Pridruženi hendikep	Broj ispitanika	Procenat
Hereditet			
	Da	43	8,08%
	Ne	148	27,82%
		191	35.90%
Infekcije			
	Da	4	0.75%
	Ne	35	6,58%

		39	7,33%
Nepoznata			
	Da	9	1,69%
	Ne	189	35,53%
		198	37,22%
Ototoksično			
	Da	1	0,19%
	Ne	6	1,12%
		7	1,32%
Riziko bebe			
	Da	14	2,63%
	Ne	79	14,85%
		93	17,48%
Trauma glave			
	Ne	4	0,75%
		4	0,75%
Ukupno:	Da 71	532	100%
	13,35%		

Tabela 17 pokazuje postojanje pridruženog hendikepa kod ispitanika sa SNOS u zavisnosti od etiološke kategorije. Kod dece sa hereditarnim SNOS postojao je kod 43 što čini 8,08% od ukupnog broja ispitanika sa SNOS, kod infekcije samo kod četvoro (0,75%), kod nepoznate etiologije kod devetoro (1,69%), kod ototoksičnog kod jednog (0,19%), kod riziko beba kod 14 (2,63%). Posmatrano unutar etioloških kategorija među ispitanicima sa naslednim SNOS ima 43 sa pridruženim hendikepom (22,5%), među onima sa SNOS zbog infekcije ih je četvoro (11%), među ispitanicima sa SNOS nepoznate etiologije ih je devetoro (4,5%). Među ototoksičnim svega jedan (14,3%), među riziko bebama (15%).

Grafikon 6. Procentualni prikaz etiologije u odnosu na pridruženi hendikep



Na Grafikonu 6 uočava se da je u svakoj od kategorija značajno veći broj ispitanika kod kojih nije prisutan pridruženi hendikep. Ipak, nešto veći procenat ispitanika sa hendikepom je u kategoriji *Hereditet* (njih 8,08%).

4.3. Sagledavanje elektrofiziološke karakteristike odgovora AEPMS u slučajevima SNOS kod dece izazvanog infektivnim agensima

Dobijene odgovore AEPMS smo analizirali, određivali njihovo prisustvo na određenim intenzitetima zvuka, formiranost, merili vrednosti ATL i ITL tamo gde su one bile merljive, i to na najvišem supraliminarnom intenzitetu, i poredili ih sa kontrolnom grupom dece urednog sluha.

S obzirom da postoje različiti normativi za dužinu latenci dece do dve godine i dece starije od dve godine poređenje, tj. testiranje smo radili u ovim dvema uzrasnim grupama pojedinačno, za svako uvo (levo i desno) posebno.

Uzorak čini 567 ispitanika. Od toga 532 ima SNOS. Razliku od 35 ispitanika čine oni koji su imali infektivnu bolest ali nisu dobili SNOS.

Posmatrano po polu, u uzorku je 330 dečaka (58%) i 237 devojčica (42%). Ispitanici su, u odnosu na starost, podeljeni u dve grupe – one koji imaju do dve godine (32% ispitanika) i one koji imaju preko dve godine (68% ispitanika).

Ispitanici sa i bez SNOS izloženi

Tabela 18. Prikaz prosečnih vrednosti ATL i ITL na agregiranim podacima prema varijabli etiologija kod dece uzrasta do dve godine – levo uvo

uzrast do 2 godine													
Etiologija	N	L-ATL-I	N	L-ATL-III	N	L-ATL-V	N	L-ITL(I-III)	N	L-ITL(III-V)	N	L-ITL(I-V)	N
Hereditet	61	2,01	14	4,18	14	5,98	14	2,16	14	1,8	14	3,97	14
Infekcija	39	2,06	28	4,12	28	6,3	28	2,06	28	2,18	28	4,24	28
Nepoznata	44	1,96	5	4,18	5	6,16	5	2,22	5	1,98	5	4,2	5
Riziko beba	39	2	14	4,24	14	6,09	14	2,24	14	1,85	14	4,09	14

Tabela 19. Prikaz prosečnih vrednosti ATL i ITL na agregiranim podacima prema varijabli etiologija kod dece uzrasta do dve godine – desno uvo

uzrast do 2 godine													
Etiologija	N	L-ATL-I	N	L-ATL-III	N	L-ATL-V	N	L-ITL(I-III)	N	L-ITL(III-V)	N	L-ITL(I-V)	N
Hereditet	61	1,98	14	4,25	14	5,99	14	2,27	14	1,74	14	4,01	14
Infekcija	39	2,12	24	4,1	24	6,29	24	1,98	24	2,19	24	4,17	24
Nepoznata	44	1,93	6	4,24	6	6,2	6	2,31	6	1,96	6	4,27	6
Riziko beba	39	1,99	13	4,19	13	6,05	13	2,21	13	1,85	13	4,06	13

Tabela 20. Prikaz prosečnih vrednosti ATL i ITL na agregiranim podacima prema varijabli etiologija kod dece uzrasta preko dve godine – levo uvo

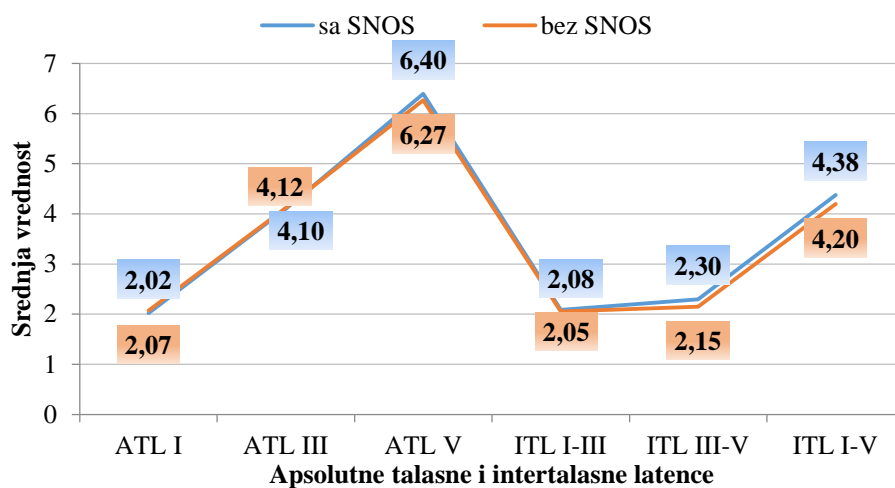
uzrast preko 2 godine													
Etiologija	N	L-ATL-I	N	L-ATL-III	N	L-ATL-V	N	L-ITL(I-III)	N	L-ITL(III-V)	N	L-ITL(I-V)	N
Hereditet	130	1,99	84	4,04	84	5,96	84	2,05	84	1,92	84	3,97	84
Infekcije	30	1,99	23	4,26	23	6,19	23	2,27	23	1,93	23	4,2	23
Nepoznata	158	2	93	4,06	93	5,93	93	2,06	93	1,87	93	3,93	93
Ototoksično	7	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0
Riziko beba	55	2	28	4,06	28	5,96	28	2,07	28	1,89	28	3,96	28
Trauma glave	4	1,97	3	4	3	5,98	3	2,03	3	1,98	3	4	3

Tabela 21. Prikaz prosečnih vrednosti ATL i ITL na agregiranim podacima prema varijabli etiologija kod dece uzrasta preko dve godine – desno uvo

Etiologija	uzrast preko 2 godine												
	N	L-ATL-I	N	L-ATL-III	N	L-ATL-V	N	L-ITL(I-III)	N	L-ITL(III-V)	N	L-ITL(I-V)	N
Hereditet	130	1,99	79	4,06	79	5,96	79	2,07	79	1,9	79	3,97	79
Infekcije	30	1,96	24	4,34	24	6,24	24	2,38	24	1,91	24	4,28	24
Nepoznata	158	1,99	88	4,05	88	5,95	88	2,06	88	1,89	88	3,95	88
Otoksično	7	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0
Riziko beba	55	1,99	33	4,06	33	5,94	33	2,06	33	1,88	33	3,95	33
Trauma glave	4	2,01	3	4,04	3	5,85	3	2,03	3	1,81	3	3,84	3

Od ukupnog broja ispitanika do dve godine starosti sa SNOS (17), samo njih šestoro ima podatke o vrednostima latenci na levom uvu (imaju formirane odgovore evociranih potencijala moždanog stable). Od ukupnog broja ispitanika do dve godine starosti bez SNOS (22), svi imaju podatke o latencama na levom uvu.

Grafikon 7. Prikaz dužine latenci ATL i ITL kod dece sa SNOS i bez SNOS uzrasta do dve godine na levom uvu



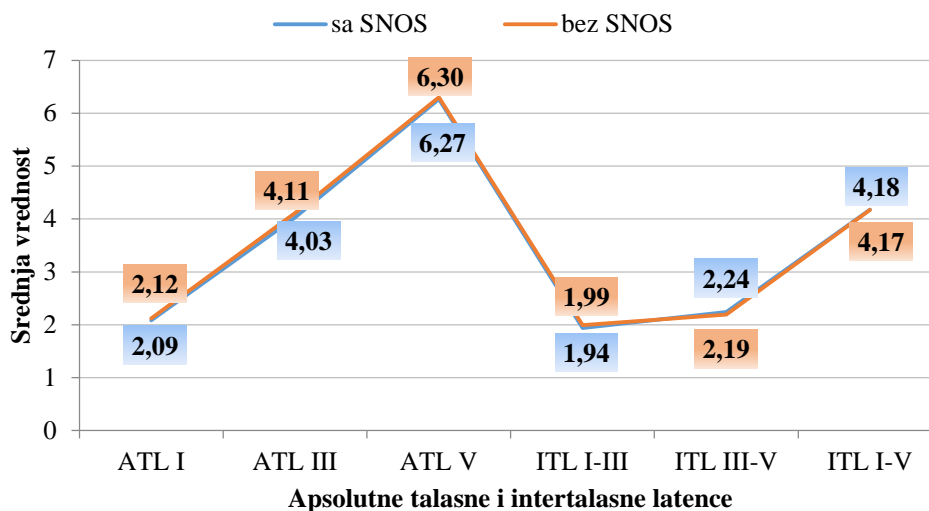
T-testom nezavisnih uzoraka procenjen je uticaj pripadnosti grupi ispitanika do dve godine starosti (sa i bez SNOS) na dužine latenci na levom uvu. Utvrđeno je da ne postoji statistička značajna razlika u dužinama latenci između ove dve grupe ispitanika na levom uvu (Tabela 22).

Tabela 22. Poređenje dužine latenci ATL i ITL kod dece sa SNOS i bez SNOS uzrasta do dve godine na levom uvu

Latence	T	Df	P
ATL I	-1,114	26	0,275
ATL III	-0,409	26	0,686
ATL V	1,033	26	0,311
ITL I-III	0,394	26	0,697
ITL III-V	0,993	26	0,330
ITL I-V	1,381	26	0,179

Od ukupnog broja ispitanika do dve godine starosti sa SNOS (17), samo njih dvoje ima formirane odgovore, a samim tim latence na desnom uvu. Od ukupnog broja ispitanika do dve godine starosti bez SNOS (22), svi imaju vrednosti latenci na desnom uvu.

Grafikon 8. Prikaz dužine latenci ATL i ITL kod dece sa SNOS i bez SNOS uzrasta do dve godine na desnom uvu



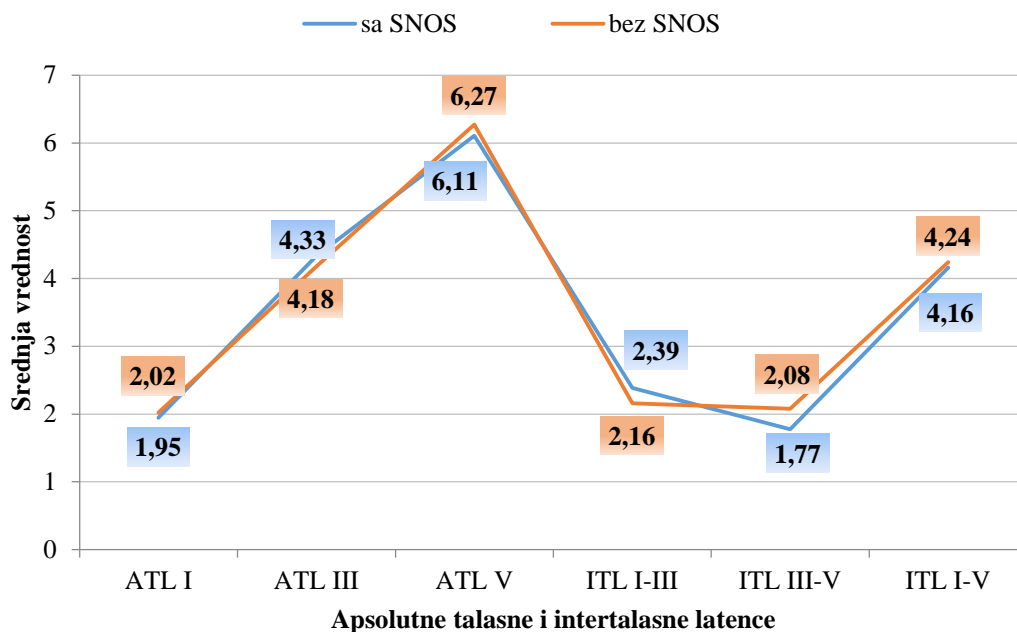
T-testom nezavisnih uzoraka procenjen je uticaj pripadnosti grupi ispitanika do dve godine starosti (sa i bez SNOS) na dužine latenci na desnom uvu. Utvrđeno je da ne postoji statistička značajna razlika u dužinama latenci između ove dve grupe ispitanika na desnom uvu (Tabela 23).

Tabela 23. Poređenje dužine latenci ATL i ITL kod dece sa SNOS i bez SNOS uzrasta do dve godine na desnom uvu

Latence	T	df	P
ATL I	-0,418	22	0,680
ATL III	-1,024	22	0,317
ATL V	-0,149	22	0,883
ITL I-III	-0,475	22	0,639
ITL III-V	0,255	22	0,801
ITL I-V	0,027	22	0,978

Od ukupnog broja ispitanika preko dve godine starosti sa SNOS (18), njih 11 ima podatke na levom uvu. Od ukupnog broja ispitanika preko dve godine starosti bez SNOS (12), svi imaju vrednosti latenci na levom uvu.

Grafikon 9. Prikaz dužine latenci ATL i ITL kod dece sa SNOS i bez SNOS uzrasta preko dve godine na levom uvu



T-testom nezavisnih uzoraka procenjen je uticaj pripadnosti grupi ispitanika preko dve godine starosti (sa i bez SNOS) na dužine latenci na levom uvu. Utvrđeno je da postoji statistička značajna razlika u dužini latenci **ITL I-III** između ove dve grupe ispitanika na

levom uvu $t(21)=2,297$, $p=0,032$. Na ostalim latencama nisu utvrđene statistički značajne razlike između pomenute dve grupe ispitanika (Tabela 24).

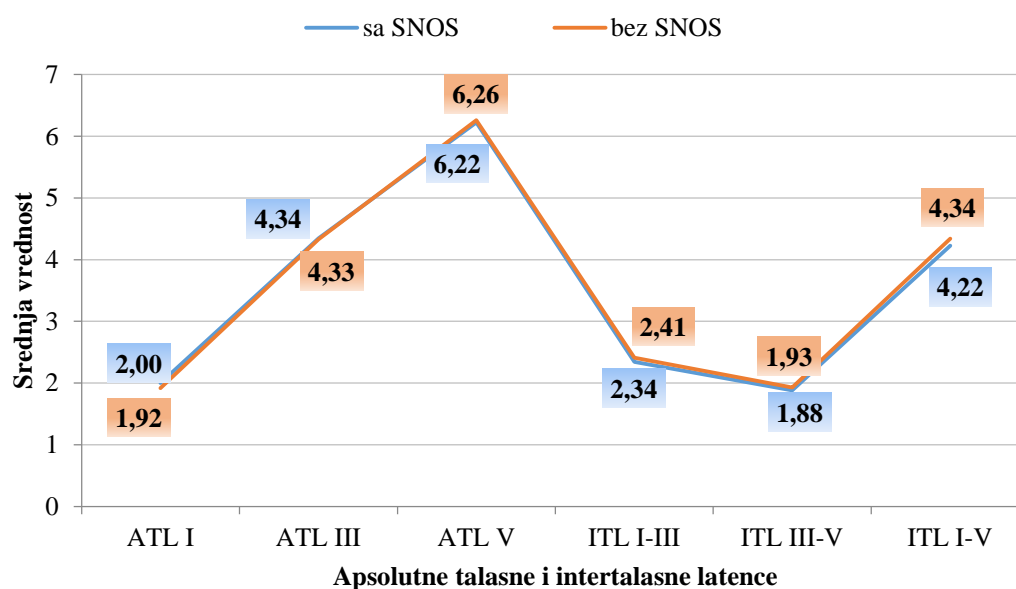
Tabela 24. Poređenje dužine latenci ATL i ITL kod dece sa SNOS i bez SNOS uzrasta preko dve godine na levom uvu

Latence	T	df	p
ATL I	-1,538	21	0,139
ATL III	1,900	21	0,071
ATL V	-1,170	21	0,255
ITL I-III	2,297	21	0,032*
ITL III-V	-1,872	21	0,075
ITL I-V	-0,535	21	0,598

Napomena: * statistička značajnost na nivou 0,05

Od ukupnog broja ispitanika preko dve godine starosti sa SNOS (18), njih 12 imaju podatke na desnom uvu. Od ukupnog broja ispitanika preko dve godine starosti bez SNOS (12), svi imaju podatke na desnom uvu.

Grafikon 10. Prikaz dužine latenci ATL i ITL kod dece sa SNOS i bez SNOS uzrasta preko dve godine na desnom uvu



T-testom nezavisnih uzoraka procenjen je uticaj pripadnosti grupi ispitanika preko dve godine starosti (sa i bez SNOS) na dužine latenci na desnom uvu. Utvrđeno je da ne postoji statistička značajna razlika u dužinama latenci između ove dve grupe ispitanika na desnom uvu (Tabela 25).

Tabela 25. Poređenje dužine latenci ATL i ITL kod dece sa SNOS i bez SNOS uzrasta preko dve godine na desnom uvu

Latence	T	df	P
ATL I	1,562	22	0,133
ATL III	0,127	22	0,900
ATL V	-0,292	22	0,773
ITL I-III	-0,630	22	0,535
ITL III-V	-0,322	22	0,750
ITL I-V	-0,866	22	0,396

Jednofaktorskom analizom varijanse istražen je uticaj pripadnosti grupi ispitanika na dužinu latenci ATL i ITL za decu uzrasta do dve i preko dve godine, posebno za levo i desno uvo.

Pošto nije bilo podataka o ATL i ITL za svih 144 (sa SNOS neizloženi uzrasta do dve godine) i 354 (sa SNOS neizloženi uzrasta preko dve godine), uzeti su svi SNOS neizloženi mlađi od dve godine koji imaju formirane odgovore, tj. vrednosti latenci (njih 30), a za SNOS neizložene starije od dve godine je randomiziran isti broj ispitanika.

Budući da ima jako malo ispitanika u grupama 1 i 2 (sa SNOS izloženi i bez SNOS izloženi), grupe su u pogledu veličine dosta neujednačene, pa su sažete u jednu.

Dakle, **grupu 1** čine ispitanici sa SNOS izloženi i bez SNOS izloženi. **Grupu 2** čini kontrolna grupa od 40 ispitanika. **Grupu 3** čine ispitanici sa SNOS neizloženi.

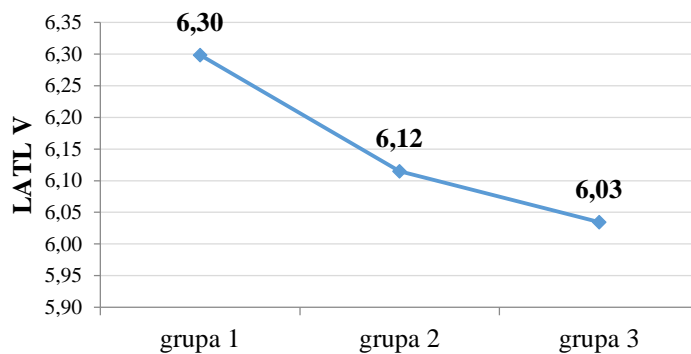
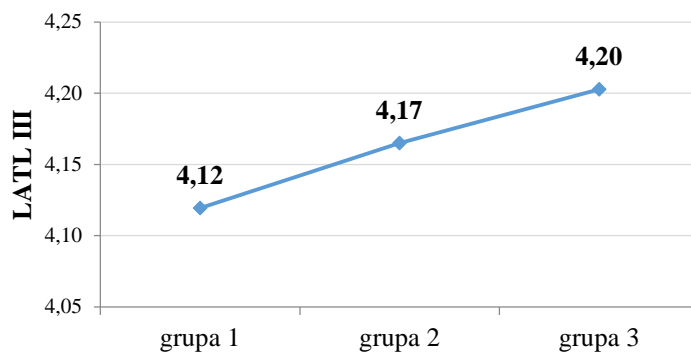
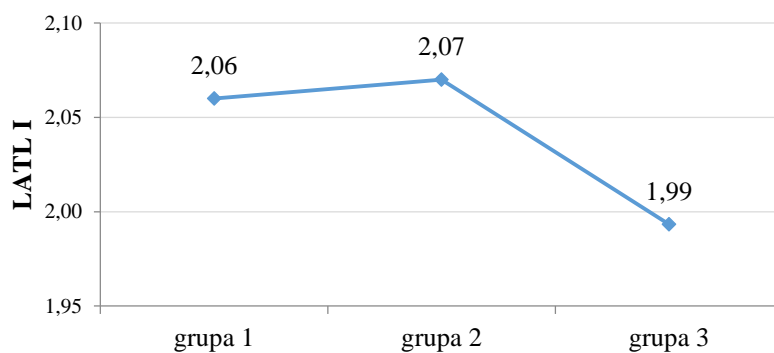
Broj ispitanika uzrasta do dve godine starosti iznosi 39 u prvoj, 20 u drugoj i 30 u trećoj grupi.

Broj ispitanika uzrasta preko dve godine starosti iznosi 30 u prvoj, 20 u drugoj i 30 u trećoj grupi.

Međutim, nisu svi ispitanici koji pripadaju prvoj grupi imali podatke o dužinama latenci, zbog dubokog SNOS, pa su u analizirani podaci samo za one ispitanike koji su ih imali.

Sledi prikaz podataka za decu **uzrasta do dve godine za levo uvo.**

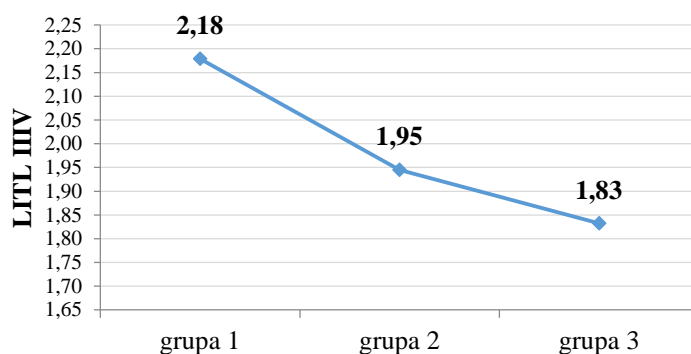
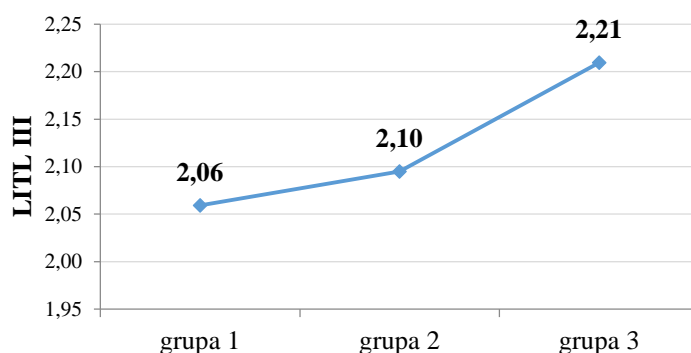
Grafikon 11. Prikaz prosečnih vrednosti na **LATL I, LATL III i LATL V** za tri grupe ispitanika

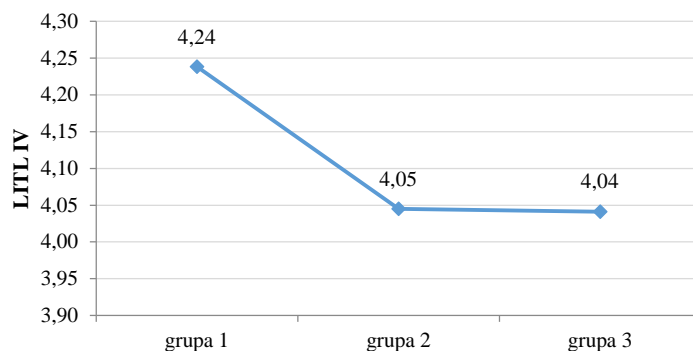


Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci ATL tri grupe ispitanika: **LATL I** $F(2,75) = 4,106$, $p = 0,020$, **LATL III** $F(2,75) = 3,488$, $p = 0,036$, **LATL V** $F(2,75) = 10,633$, $p = 0,000$.

Naknadna poređenja pomoću Tukeyevog HSD testa pokazuju da se za **LATL I** srednja vrednost grupe 2 ($M=2,07$, $SD=0,09$) značajno razlikuje od srednje vrednosti grupe 3 ($M=1,99$, $SD=0,12$). Kada je reč o **LATL III** utvrđeno je da se srednja vrednost grupe 1 ($M=4,12$, $SD=0,12$) značajno razlikuje od srednje vrednosti grupe 3 ($M=4,20$, $SD=0,13$), dok se za **LATL V** srednja vrednost grupe 1 ($M=6,30$, $SD=0,26$) značajno razlikuje od srednje vrednosti grupe 2 ($M=6,12$, $SD=0,12$) i grupe 3 ($M=6,03$, $SD=0,23$).

Grafikon 12. Prikaz prosečnih vrednosti na **LITL III**, **LITL IIIV** i **LITL IV** za tri grupe ispitanika



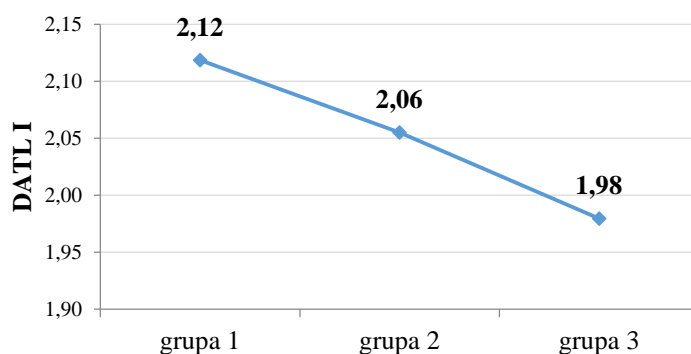


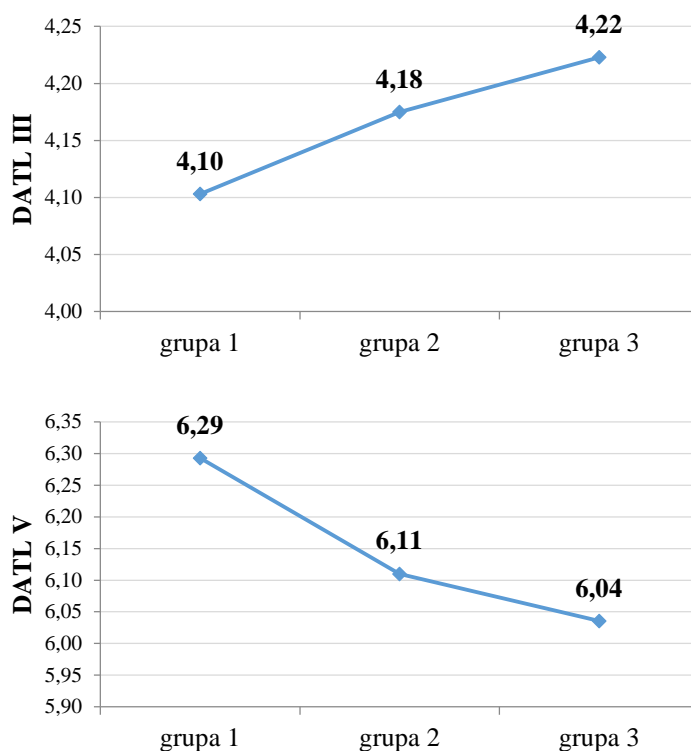
Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci ITL tri grupe ispitanika: **LITL III** $F(2,75) = 7,450$, $p = 0,001$, **LITL IIIV** $F(2,75) = 12,944$, $p = 0,000$ i **LITL IV** $F(2,75) = 6,634$, $p = 0,002$.

Naknadna poređenja pomoću Tukeyevog HSD testa pokazuju da se za **LITL III** srednja vrednost grupe 1 ($M=2,06$, $SD=0,17$) i grupe 2 ($M=2,10$, $SD=0,89$) značajno razlikuje od grupe 3 ($M=2,21$, $SD=0,17$). Kada je u pitanju **LITL IIIV** srednja vrednost grupe 1 ($M=2,18$, $SD=0,32$) značajno se razlikuje od grupe 2 ($M=1,95$, $SD=0,09$) i grupe 3 ($M=1,83$, $SD=0,28$). Dužina latence **LITL IV** ukazuje da se srednja vrednost grupe 1 ($M=4,24$, $SD=0,29$) značajno razlikuje od grupe 2 ($M=4,05$, $SD=0,10$) i grupe 3 ($M=4,04$, $SD=0,23$)

Sledi prikaz podataka za decu **uzrasta do dve godine za desno uvo**.

Grafikon 13. Prikaz prosečnih vrednosti na **LATL I**, **LATL III** i **LATL V** za tri grupe ispitanika

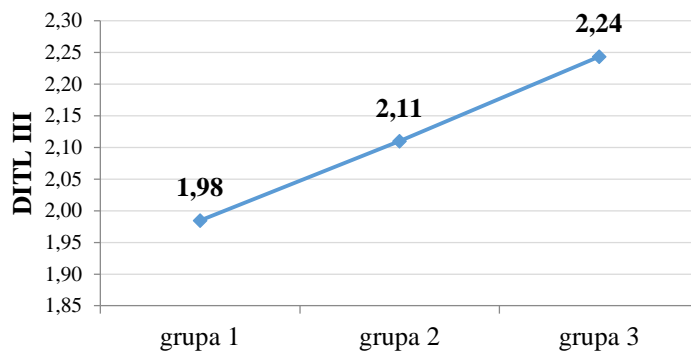


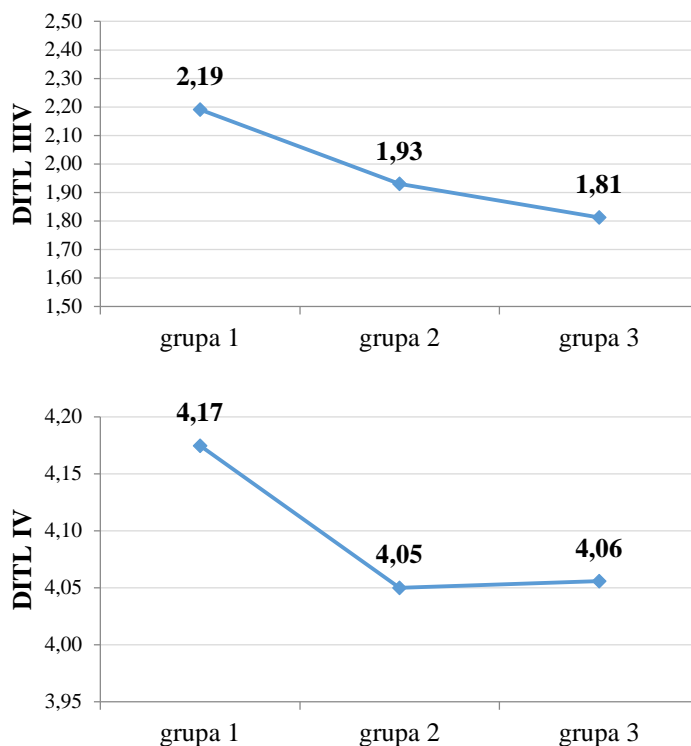


Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci ATL tri grupe ispitanika: **DATL I** $F(2,71) = 10,583$, $p = 0,000$, **DATL III** $F(2,71) = 8,235$, $p = 0,001$, **DATL V** $F(2,71) = 9,858$, $p = 0,000$.

Naknadna poređenja pomoću Tukeyevog HSD testa pokazuju da se za **DATL I** srednja vrednost grupe 1 ($M=2,12$, $SD=0,12$) značajno razlikuje od srednje vrednosti grupe 3 ($M=1,98$, $SD=0,11$). Kada je reč o **DATL III** utvrđeno je da se srednja vrednost grupe 1 ($M=4,10$, $SD=0,11$) značajno razlikuje od srednje vrednosti grupe 3 ($M=4,22$, $SD=0,10$). Za **DATL V** srednja vrednost grupe 1 ($M=6,29$, $SD=0,27$) značajno se razlikuje od srednje vrednosti grupe 2 ($M=6,11$, $SD=0,16$) i grupe 3 ($M=6,04$, $SD=0,20$).

Grafikon 14. Prikaz prosečnih vrednosti na **DITL III**, **DITL IIIV** i **DITL IV** za tri grupe ispitanika



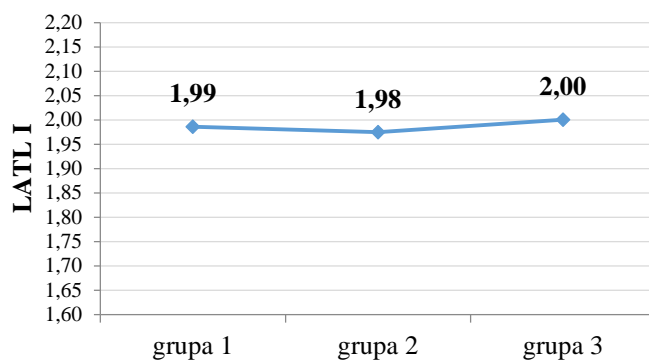


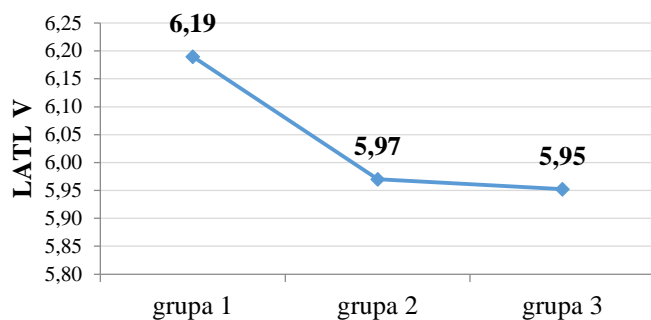
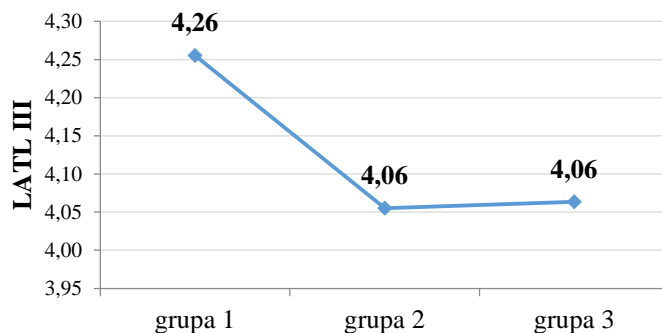
Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci ITL tri grupe ispitanika: **DITL III** $F(2,71) = 23,813$, $p = 0,000$ i **DITL IIIV** $F(2,71) = 20,785$, $p = 0,000$, ali nije za **DITL IV** $F(2,71) = 2,273$, $p = 0,110$.

Naknadna poređenja pomoću Tukeyevog HSD testa pokazuju da se za **DITL III** srednja vrednost 1 grupe ($M=1,98$, $SD=0,14$) značajno razlikuje od grupe 2 ($M=2,11$, $SD=0,13$) i grupe 3 ($M=2,24$, $SD=0,14$), kao i da se grupa 2 značajno razlikuje od grupe 3. Kada je u pitanju **DITL IIIV** srednja vrednost grupe 1 ($M=2,19$, $SD=0,28$) značajno se razlikuje od grupe 2 ($M=1,93$, $SD=0,12$) i grupe 3 ($M=1,81$, $SD=0,20$).

Sledi prikaz podataka za decu **uzrasta preko dve godine za levo uvo**.

Grafikon 15. Prikaz prosečnih vrednosti na **LATL I**, **LATL III** i **LATL V** za tri grupe ispitanika

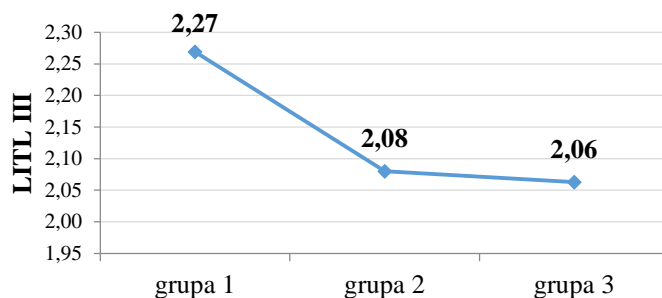


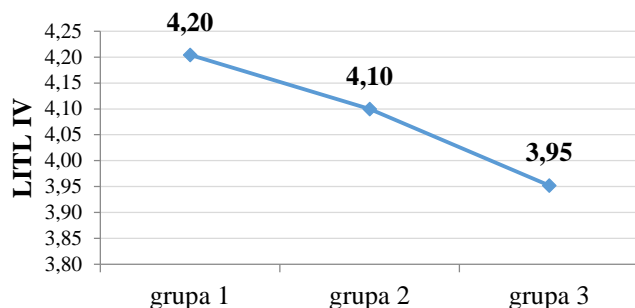
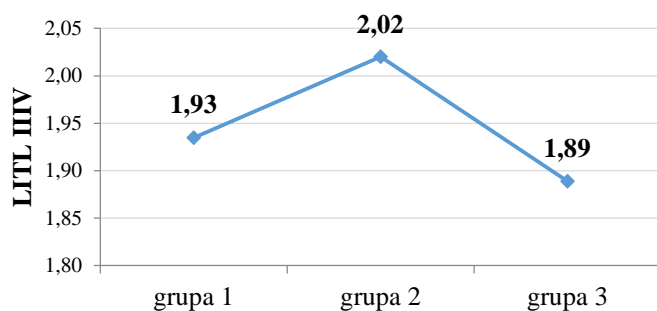


Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci ATL tri grupe ispitanika: **LATL III** $F(2,70) = 12,605$, $p = 0,000$ i **LATL V** $F(2,70) = 10,721$, $p = 0,000$, dok nije utvrđena značajnost za **LATL I** $F(2,70) = 0,507$, $p = 0,604$.

Naknadna poređenja pomoću Tukeyevog HSD testa pokazuju da se za **LATL III** srednja vrednost grupe 1 ($M=4,26$, $SD=0,20$) značajno razlikuje od srednje vrednosti grupe 2 ($M=4,06$, $SD=0,11$) i grupe 3 ($M=4,06$, $SD=0,14$). Za **LATL V** srednja vrednost grupe 1 ($M=6,19$, $SD=0,32$) značajno se razlikuje od srednje vrednosti grupe 2 ($M=5,97$, $SD=0,11$) i grupe 3 ($M=5,95$, $SD=0,08$).

Grafikon 16. Prikaz prosečnih vrednosti na **LITL III**, **LITL IIIV** i **LITL IV** za tri grupe ispitanika



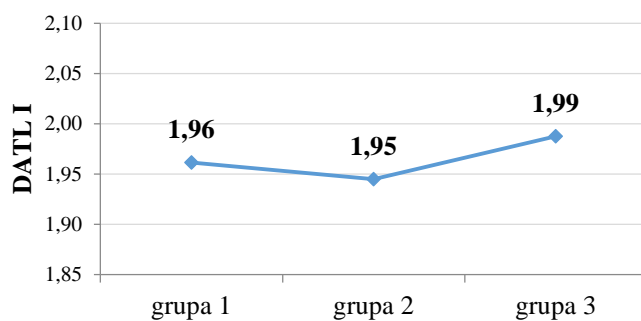


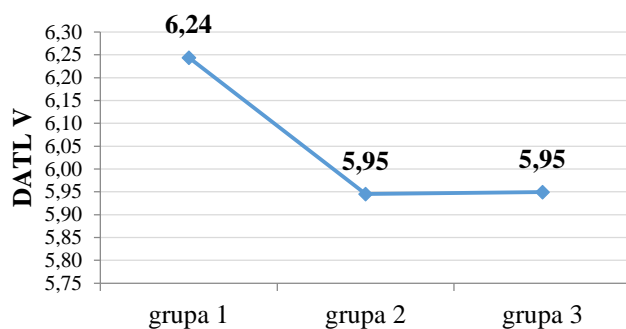
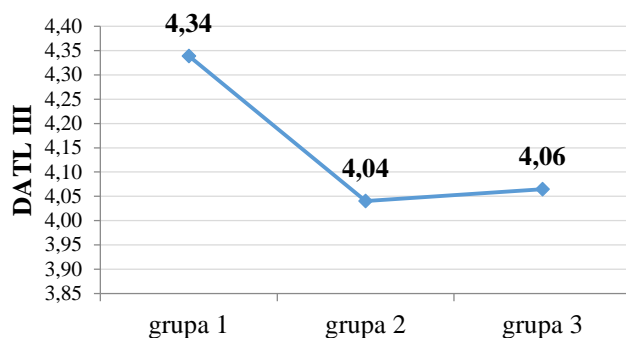
Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci ITL tri grupe ispitanika: **LITL III** $F(2,70) = 9,291$, $p = 0,000$ i **LITL IV** $F(2,70) = 4,115$, $p = 0,020$, ali nije za **LITL IIIIV** $F(2,70) = 0,815$, $p = 0,447$.

Naknadna poređenja pomoću Tukeyevog HSD testa pokazuju da se za **LITL III** srednja vrednost 1 grupe ($M=2,27$, $SD=0,26$) značajno razlikuje od grupe 2 ($M=2,08$, $SD=0,12$) i grupe 3 ($M=2,06$, $SD=0,15$). Kada je u pitanju **LITL IV** srednja vrednost grupe 1 ($M=4,20$, $SD=0,36$) značajno se razlikuje od grupe 3 ($M=3,95$, $SD=0,09$).

Sledi prikaz podataka za decu **uzrasta preko 2 godine** za **desno uvo**.

Grafikon 17. Prikaz prosečnih vrednosti na **DATL I**, **DATL III** i **DATL V** za tri grupe ispitanika

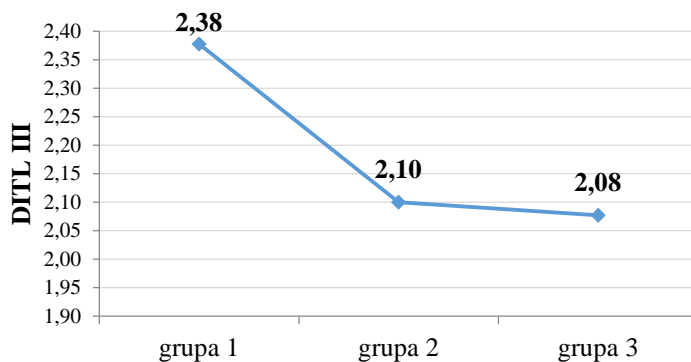


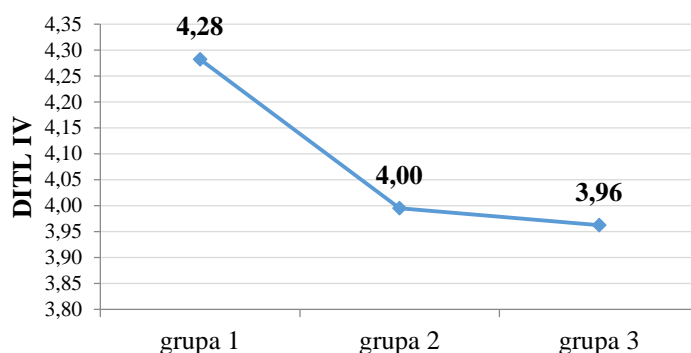
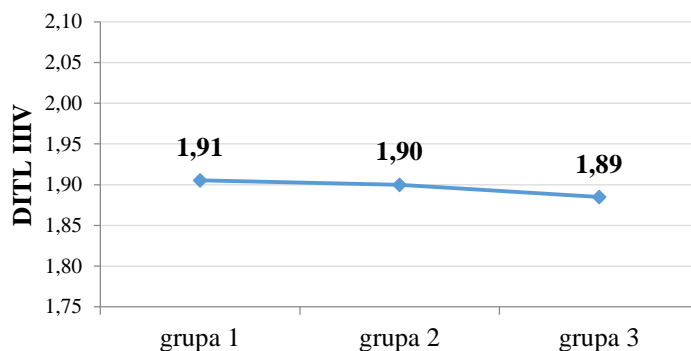
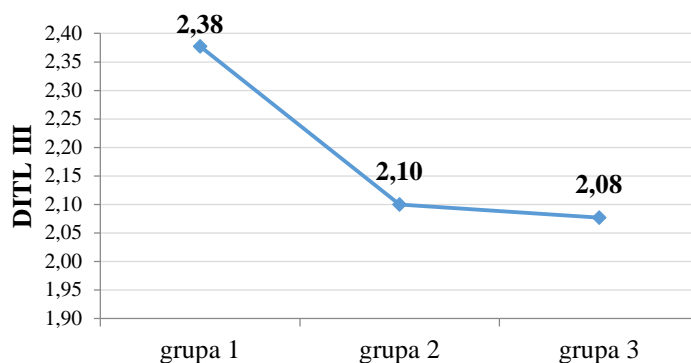


Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci ATL tri grupe ispitanika: **DATL III** $F(2,71) = 29,252$, $p = 0,000$ i **DATL V** $F(2,71) = 16,997$, $p = 0,000$, ali značajnost nije utvrđena za **DATL I** $F(2,71) = 1,528$, $p = 0,224$.

Naknadna poređenja pomoću Tukeyevog HSD testa pokazuju da se za **DATL III** srednja vrednost grupe 1 ($M=4,34$, $SD=0,17$) značajno razlikuje od srednje vrednosti grupe 2 ($M=4,04$, $SD=0,12$) i grupe 3 ($M=4,06$, $SD=0,15$). Za **DATL V** srednja vrednost grupe 1 ($M=6,24$, $SD=0,33$) značajno se razlikuje od srednje vrednosti grupe 2 ($M=5,95$, $SD=0,10$) i grupe 3 ($M=5,95$, $SD=0,10$).

Grafikon 18. Prikaz prosečnih vrednosti na **DITL III**, **DITL IIIV** i **DITL IV** za tri grupe ispitanika





Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci ITL tri grupe ispitanika: **DITL III** $F(2,71) = 18,252$, $p = 0,000$ i **DITL IV** $F(2,71) = 17,708$, $p = 0,000$, ali nije za **DITL IIIIV** $F(2,71) = 0,051$, $p = 0,950$.

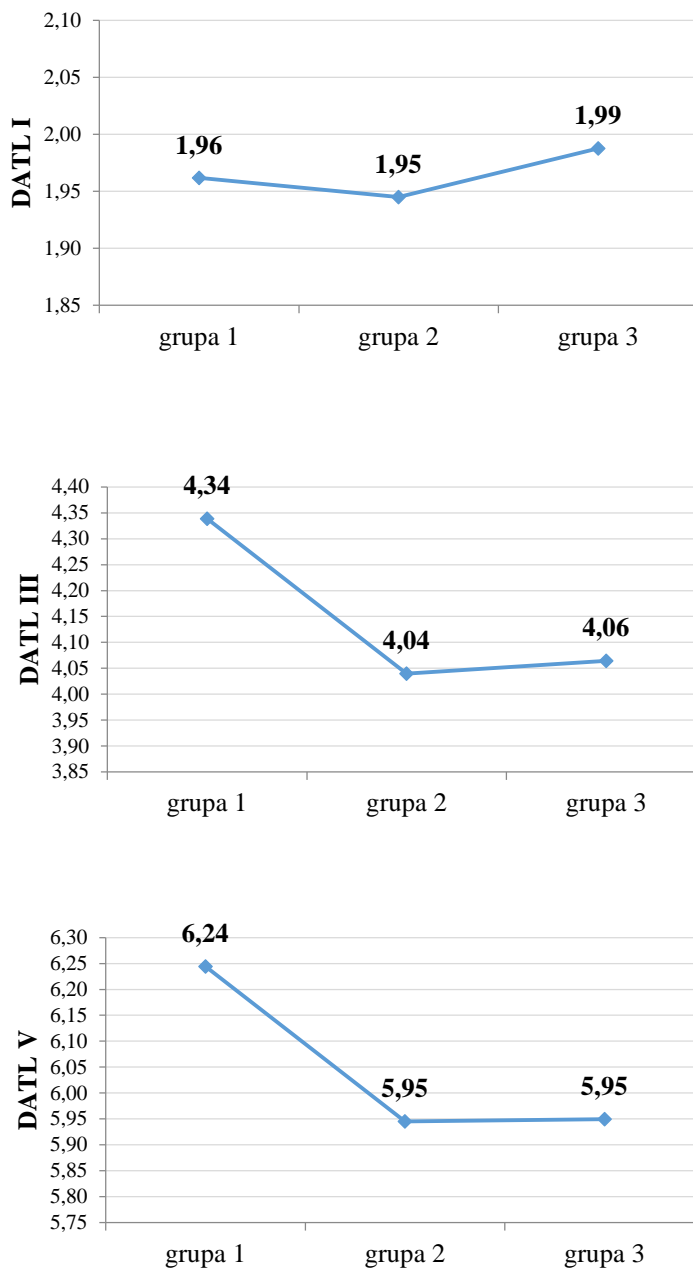
Naknadna poređenja pomoću Tukeyevog HSD testa pokazuju da se za **DITL III** srednja vrednost 1 grupe ($M=2,38$, $SD=0,26$) značajno razlikuje od grupe 2 ($M=2,10$, $SD=0,12$) i grupe 3 ($M=2,08$, $SD=0,17$). Kada je u pitanju **DITL IV** srednja vrednost grupe 1 ($M=4,28$, $SD=0,33$) značajno se razlikuje od grupe 2 ($M=4,00$, $SD=0,09$) i grupe 3 ($M=3,96$, $SD=0,12$).

Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci ITL tri grupe ispitanika: **LITL III** $F(2,70) = 9,291$, $p = 0,000$ i **LITL IV** $F(2,70) = 4,115$, $p = 0,020$, ali nije za **LITL IIIIV** $F(2,70) = 0,815$, $p = 0,447$.

Naknadna poređenja pomoću Tukeyevog HSD testa pokazuju da se za **LITL III** srednja vrednost 1 grupe ($M=2,27$, $SD=0,26$) značajno razlikuje od grupe 2 ($M=2,08$, $SD=0,12$) i grupe 3 ($M=2,06$, $SD=0,15$). Kada je u pitanju **LITL IV** srednja vrednost grupe 1 ($M=4,20$, $SD=0,36$) značajno se razlikuje od grupe 3 ($M=3,95$, $SD=0,09$).

Sledi prikaz podataka za decu **uzrasta preko 2 godine za desno uvo.**

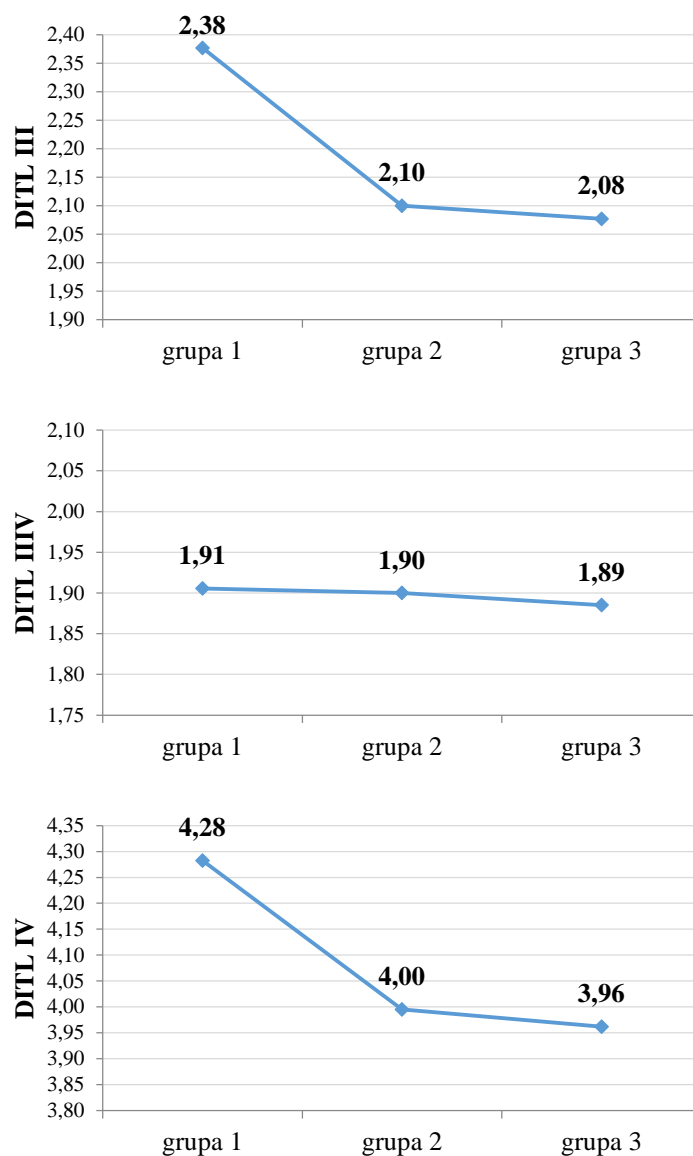
Grafikon 19. Prikaz prosečnih vrednosti na DATL I, DATL III i DATL V za tri grupe ispitanika



Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci ATL tri grupe ispitanika: DATL III $F(2,71) = 29,252$, $p = 0,000$ i DATL V $F(2,71) = 16,997$, $p = 0,000$, ali značajnost nije utvrđena za DATL I $F(2,71) = 1,528$, $p = 0,224$.

Naknadna poređenja pomoću Tukeyevog HSD testa pokazuju da se za DATL III srednja vrednost grupe 1 ($M=4,34$, $SD=0,17$) značajno razlikuje od srednje vrednosti grupe 2 ($M=4,04$, $SD=0,12$) i grupe 3 ($M=4,06$, $SD=0,15$). Za DATL V srednja vrednost grupe 1 ($M=6,24$, $SD=0,33$) značajno se razlikuje od srednje vrednosti grupe 2 ($M=5,95$, $SD=0,10$) i grupe 3 ($M=5,95$, $SD=0,10$).

Grafikon 20. Prikaz prosečnih vrednosti na DITL III, DITL IIIV i DITL IV za tri grupe ispitanika



Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci ITL tri grupe ispitanika: DITL III $F(2,71) = 18,252$, $p = 0,000$ i DITL IV $F(2,71) = 17,708$, $p = 0,000$, ali nije za DITL IIIIV $F(2,71) = 0,051$, $p = 0,950$.

Naknadna poređenja pomoću Tukeyevog HSD testa pokazuju da se za DITL III srednja vrednost 1 grupe ($M=2,38$, $SD=0,26$) značajno razlikuje od grupe 2 ($M=2,10$, $SD=0,12$) i grupe 3 ($M=2,08$, $SD=0,17$). Kada je u pitanju DITL IV srednja vrednost grupe 1 ($M=4,28$, $SD=0,33$) značajno se razlikuje od grupe 2 ($M=4,00$, $SD=0,09$) i grupe 3 ($M=3,96$, $SD=0,12$).

5. DISKUSIJA

Postavljanje dijagnoze trajnog SNOS nije potpuno ako se ne otkrije uzrok, odnosno etiološki aspekt. Određivanje uzroka je značajno kako za procenu prognoze, odlučivanje za vrstu tretmana, i naravno, za planiranje porodice roditelja, a jednog dana i dece sa SNOS. Međutim, i kada se preduzmu sve raspoložive procedure nije uvek moguće odrediti uzrok koji je doveo do nastanka SNOS. Na žalost, i u najrazvijenijim zemljama odgovor ostaje tajna i za profesionalce u oko 30 do 40 % slučajeva. Naime, genetska ispitivanja za veliki broj SNOS se ne rade nigde rutinski, a i ne postoji mogućnost, odnosno genetska „šifra“ za veliki broj oštećenja. Veliki broj infekcija prođe inaparentno, ne dajući glasa o sebi. Otežava i činjenica da sam audiološki nalaz ne donosi u većini slučajeva nikakvu informaciju o uzročniku, često ni o vremenu nastanka SNOS. Lična i porodična anamneza nas, takođe, mogu ostaviti bez korisnih saznanja.

Među svim navedenim uzrocima SNOS u dečjem uzrastu jedna trećina, a u nekim zemljama, polovina je genetski uslovljena, a kod znatnog broja metabolički izazvanih oštećenja sluha postoji takođe genetska predodređenost (13,15). Genetska SNOS veoma variraju u različitim regionima. Brojni su razlozi za to, kako u samoj genetskoj strukturi, odn. genetskom materijalu naroda, broju nosilaca određenih gena, migracijama, mešanju, postojanju konsagviniteta itd. Podaci iz literature govore o 36.5% etiološki nerazjašnjenih gluvoća, a od poznatih uzroka ima najviše genetskih (28%), a slede perinatalni (14.6%), meningitis (6.1%) i infekcija virusom rubele (5.5%). Učestalost pojedinih etioloških faktora u različitim sredinama varira, ali redosled uglavnom ostaje isti (14,18,19,36).

Između 1966. i 1992, meningitis je bio uzrok gubitka sluha u 6% do 13 % sve dece koja su imala oštećenje sluha. Od 1966. do 1972. meningitis je bio u 6% slučajeva uzrok oštećenja sluha, a od 1973. do 1982. učešće meningitisa kao uzroka je raslo do tačke koja je brojala 13% slučajeva oštećenja sluha u dece. Ovo verovatno nije bilo prouzrokovano isključivo samo porastom broja slučajeva meningitisa, već verovatno izuzetnim padom broja slučajeva rubeole uvodjenjem vakcine protiv rubeole. Bakterijski meningitis je bio vodeći uzrok stečenih SNOS u dece. Serijska audiološka obrada počinjala je unutar 24 sata od prijema. Pokazala je rano javljanje gubitka sluha, sa mogućim oporavkom ili pogoršanjem koje se javlja tokom prve dve nedelje bez slučajeva „kasne“ gluvoće ili kasnog „oporavka“. Nije dokazano postojanje korelacije između broja dana pre hospitalizacije i uvodjenja antibakterijskog lečenja, i razvoja SNOS. Neke studije ukazuju da su oštećenja

sluha koja komplikuju meningitis imala tendenciju da budu defekt izolovan od ostalih neuroloških sekvela meningitisa, dok su, pak, druge studije pokazale visoku povezanost sa ozbiljnim neurološkim deficitom. Od sedamdesetih godina 20. veka, napredak u antibiotskoj terapiji rezultirao je padom mortaliteta od BM. Sada, zbog svih tipova BM, stopa mortaliteta je 5% do 10%. Značajan morbiditet, koji je najčešće SNOS, i dalje je problem. U studiji od 185 slučajeva BM u dece, ustanovljeno je da je preko 10,3% svih pacijenata imalo perzistentno obostrano i jednostrano SNOS, sa *Streptococcus pneumoniae* koji ima najveću incidencu (31%) praćen *Neisseriom meningitidis* (10,5%) i *H. influenzae* (6%). Uvodjenje prve vakcine protiv *H. influenzae* tip B (Hib) 1985. godine u pojedinim državama u okviru SAD rezultiralo je dramatičnim padom incidence invazivne bakterijske bolesti, uključujući meningitis. Incidencija hospitalnih prijema zbog meningitisa opala je sa 34 na 100 000 u 1982. na 1 na 100 000 dece rodjene do četiri godine starosti u 1992. godini. Tokom 1983. do 1992, incidencija meningitisa je opala i brojala 7% slučajeva sve dece sa oštećenjem sluha (52).

Smatramo da je visok procenat nepoznatog uzročnika u našem uzorku ispitanika posledica promptno započete terapije, najčešće u sekundarnim ustanovama bez zasejavanja likvorske kulture pre slanja u IMD. Naravno, da je potvrđen nalaz infekcije lumbalnom punkcijom i klinički, ali uzročnik nije izolovan. Takođe, pedijatri koji su lečili ove bolesnike su mišljenja da se u većini slučajeva, verovatno, radilo o *Pneumokoku* osetljivom na prvu liniju antibiotske odbrane. No, to, naravno ostaje u domenu pretpostavke.

Od žena koje su seropozitivne 3,4% prenese CMV na svoje fetuse. Do 10% ove dece sa kongenitalnom CMV infekcijom pokazuje sistemske i neurološke simptome na rođenju i 61% ove dece razvije SNOS (36).

U našem uzorku je dijagnostikovano 19 dece sa CMV infekcijom i SNOS. Ukupno ih je 19, od toga troje ima jednostrano SNOS i to svi duboko. Među bolesnicima sa obostranim SNOS 12 ih je sa dubokim simetričnim, a četvoro sa teškim simetričnim oštećenjem. Ni za jedno od njih nemamo podataka o progresivnosti tokom vremena, kao ni o postojanju fluktuacija. Pretpostavljeni razlog za ovo jeste mogućnost da jednostavno nemaju ni jednu od ovih osobina, ili, pak, da smo mi postavili dijagnozu u momentu kada su već bili u stabilnoj fazi.

Klasičan trijas kongenitalne rubele uključuje kongenitalnu bolest srca, probleme sa vidom i SNOS. Pre razvoja vakcine protiv rubelle, 0,1% do 0,4% dece je rađano sa kongenitalnom rubellom, ali od uvođenja vakcine, kongenitalna rubela je postala retka. Oko

60% novorođenčadi sa kongenitalnom rubelom je imalo subkliničke infekcije u neonatalnom periodu, ali 71% od ove dece je razvilo manifestacije ove infekcije unutar sledećih pet godina. Oštećenje sluha je najčešća trajna manifestacija i pogađa 68% do 93% dece sa kongenitalnom rubelom. Oštećenje sluha je najčešće duboko i bilateralno, aficira sve frekvencije podjednako, i u nekim slučajevima je progresivno (14,36).

U našoj grupi pacijenata rubelom je izazvano obostrano SNOS kod tri bolesnika. Sva tri imaju obostrano duboko SNOS sa nepotpuno formiranim talasima pri intenzitetu od 110 dB.

Slučajevi i kontrole. Populaciju su činili svi pacijenti koji su pregledani u našem Odseku za audiologiju tokom ispitivanog perioda, dakle pacijenti tercijarne ustanove.

U studijama slučajeva i kontrola nije moguće direktno izračunati relativni rizik, kao što je to slučaj kod kohortnih studija, jer nismo u stanju da izračunamo incidenciju bolesti među izloženim i neizloženim osobama. Međutim, moguće je izračunati aproksimaciju relativnog rizika, tj. unakrsni odnos ili *odnos šansi* koji se dobija deljenjem šanse da su oboleli bili izloženi (a/c) sa šansom da su kontrole da su kontrole bile izložene (b/d).

Unakrsni odnos je dobra aproksimacija relativnog rizika kada je u pitanju retka bolest kao što je SNOS. Želeli smo da utvrdimo da li postoji povezanost između SNOS i izloženosti pretpostavljenom faktoru rizika, infekciji.

Unakrsni odnos koji smo dobili iznosi 30,36. To ukazuje na činjenicu da postoji 30 puta veća šansa za dobijanjem SNOS među decom koja su imala kongenitalni infekciju ili bakterijski meningitis. Naravno, ovaj odnos šansi se odnosi na ispitanike koji su pregledani u Odseku za audiologiju i neurootologiju IMD, dakle na mestu na koje su se javljali zbog sumnje na sve vrste SNOS. Takođe, potrebno je naglasiti da su u tercijarnoj ustanovi lečeni bolesnici sa teškim formama bolesti koji nisu mogli biti zbrinuti u manjim zdravstvenim centrima. Stoga ovaj odnos šansi sigurno ima veću vrednost od stvarnog, u realnim okolnostima opšte populacije. Ne može se primeniti na čitavu populaciju, ali odslikava značaj infekcija u etiologiji SNOS.

U skladu sa ciljem istraživanja koji se odnosi na **ispitivanje audioloških karakteristika SNOS kod dece izazvanog infektivnim agensima**, dobijeni su sledeći rezultati: Infektivni agensi doveli su do nastanka različitih oblika SNOS, kao i do SNOS različitog stepena.

Najčešća sekvela kongenitalne rubele je SNOS (58%) i najčešće se viđa kada se infekcija majke javi unutar prvih 16 nedelja gestacije. Vestibularna funkcija je oštećena.

Oštećenje sluha se tipično manifestuje tokom prvih šest do 12 meseci života, mada može biti prisutno na rođenju. Neki autori navode da audiogram obično pokazuje ravno, podjednako lako do teško SNOS, ali ima podataka i o izolovano visokofrekventnom oštećenju sluha. Oštećenje sluha je, prema drugim autorima, najčešće duboko i bilateralno, aficira sve frekvencije podjednako, i u nekim slučajevima je progresivno. Centralna auditorna impercepcija (nesposobnost da odgovori na zvuk na kortikalnoj bazi) može kompromitovati evaluaciju i tretman oštećenja sluha (3,4,18,19,36).

U našoj grupi pacijenata rubelom je izazvano obostrano SNOS kod tri bolesnika. Sva tri imaju obostrano duboko SNOS sa nepotpuno formiranim talasima pri intenzitetu od 110 dB.

Fowler je prospektivno evaluirao 307 dece sa dokumentovanom asimptomatskom kongenitalnom CMV i našao da je 22 (7,2%) imalo SNOS. Među decom sa oštećenjem sluha, dalja deteriorizacija sluha javila se u 50,5%, i odloženi početak SNOS opserviran je u 18,2% dece sa srednjim uzrastom od 27 meseci do 60 meseci starosti. Osim toga, fluktuirajuće oštećenje sluha je dokumentovano u 22,7% dece sa istim. Jedanaestoro dece je imalo unilateralne gubitke i 12 ušiju je imalo teško do duboko oštećenje sluha. Autori su spekulisali da će više dece sa asimptomatskim CMV verovatno razviti oštećenje sluha sa kasnim početkom i preporučuju da deca sa kongenitalnim CMV imaju kontinuirani monitoring slušnog statusa. Prospektivna studija 108 dece sa kongenitalnom CMV infekcijom ukazuje da deca sa kongenitalnom CMV predstavljaju približno 12% sve dece sa kongenitalnim oštećenjem sluha (36,53).

Uopšteno, SNOS kod dece sa inicijalno asimptomatskom CMV infekcijom uključuje visoke frekvencije i fluktuiraju. Oštećenje sluha kod dece koja su inicijalno bila simptomatska, ima tendenciju da bude bilateralno, teže i verovatnije progresivno (36, 54). Prema podacima iz literature klinička slika, ozbiljnost, progresivnost i audiometrijski model SNOS nastalog zbog kongenitalne CMV infekcije su visoko varijabilne. Praćenje ove dece je neophodno zbog česte progresije SNOS (36).

U našem uzorku je dijagnostikovano 19 dece sa CMV infekcijom i SNOS. Ukupno ih je 19, od toga troje ima jednostrano SNOS i to svi duboko. Među bolesnicima sa obostranim SNOS 12 ih je sa dubokim simetričnim, a četvoro sa teškim simetričnim oštećenjem. Ni za jedno od njih nemamo podataka o progresivnosti tokom vremena, kao ni o postojanju fluktuacija. Pretpostavljeni razlog za ovo jeste mogućnost da jednostavno

nemaju ni jednu od ovih osobina, ili, pak, da smo mi postavili dijagnozu u momentu kada su već bili u stabilnoj fazi.

Infekcija CMV je kod troje dece dala jednostrano (dva duboka i jedno teško), 16 obostranih (12 dubokih i četiri teška). Bakterijskim meningitisom izazvana SNOS, su bila veoma različitog oblika i stepena, kao i njihovi AEPMS odgovori.

Poznata je činjenica da nalaz elektrofizioloških testova predstavlja podatak o ponašanju određenih senzorneuralnih struktura u odnosu na stimulus, i da u ovom slučaju, prag sluha nije isto što i prag javljanja evociranih potencijala moždanog stabla. Naravno, veza između ova dva praga postoji a prema različitim podacima u literaturi, stepen podudarnosti se kreće se od 76 % do 94%. Izrazito strme krive audiograma ili pak udubljene u nivou govornih frekvencija, mogu dovesti do loše korelacije između praga javljanja evociranih potencijala i praga sluha na tonalnom liminarnom audiogramu. Upravo to daje na značaju ostalim metodama objektivne audiometrije kao i bihejvioralnoj audiometriji (4, 13, 15).

Roopakala i Angrisani sa saradnicima su objavili svoja komparativna istraživanja o vrednostima AEPMS kod dece rođene u terminu i one rođene značajno pre. Ustanovljeno je postojanje značajnih razlika u trajanju latencija (55, 56).

K. B. Singh je sproveo istraživanje na grupi odojčadi mlade od tri meseca koja su preležala meningitis i one koja su imala septikemiju. Ustanovio je da su ATL V i ITL (I-III) i (III-V) u prvoj grupi značajno produžene u poređenju sa istim merenjima u drugoj grupi (57).

Kapoor RK je istraživao AEPMS odgovore kod 50 dece sa bakterijskim meningitisom i kod 50 zdrave dece istog uzrasta. Abnormalni AEPMS nađen je kod 32 (64%) pacijenata sa BM. Ove abnormalnosti su uključivale postojanje produženih latenci (56,2%); jednostrano odsustvo odgovora u (25%); obostrano odsustvo odgovora (25%) i produžene intertalasne intervale (25%). Praćenje je moglo biti urađeno kod 23 pacijenta od 46 preživelih. Svi pacijenti sa produženim latencama su se popravljali ili postajali normalni. Kod svih pacijenata sa odsutnim odgovorima, abnormalnosti perzistiraju (58).

Kulahli je ispitivao AEPMS kod 116 dece starosti od nekoliko dana do sedam godina, koja su preležala BM. 26% se javilo u prvih šest meseci, 55% između šest meseci i dve godine, i 19% posle dve godine. Najčešća bakterija je bila Hemophilus influenzae 49%, zatim Pneumococcus 22% i Neisseria meningitidis 15 %. Neurološke komplikacije

su nađene u 30% slučajeva meningitisa i činile 85% svih nađenih komplikacija. U 29% pacijenata AEMPMS je bilo abnormalno, od čega 47% je bilo prolazno, 32% endoko-hlearno i 21% retrokohlearno oštećenje (59).

Poredili smo vrednosti ATL i ITL na supraliminiranim intenzitetima kod zdrave, dece urednog sluha sa vrednostima ATL i ITL dece koja su preležala meningitis ili pak rođena sa kongenitalnom infekcijom nezavisno od toga da li su imali SNOS kao sekvelu ili ne.

S obzirom da postoje različiti normativi za dužinu latenci dece do dve godine i dece starije od dve godine poređenje, tj. testiranje smo radili u ovim dvema uzrasnim grupama pojedinačno, za svako uvo (levo i desno) posebno.

Testirali smo i dokazali pripadnost grupi vrednosti njihovih elektrofizioloških AEPMS karakteristika sa i bez SNOS koja su bila izložena infekciji: bakterijskom meningitisu, CMV i rubelli. Poredili smo njihove vrednosti latenci sa vrednostima sve dece sa SNOS i sa vrednostima kontrolne grupe, zdrave dece, urednog sluha. Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci svih ATL i ITL tri grupe ispitanika osim u ITL I-V za desno uvo kod dece uzrasta manjeg od dve godine.

Za decu uzrasta preko dve godine utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u dužini latenci svih ATL i ITL tri grupe ispitanika osim u ATL I i ITL III-V za levo i za desno uvo.

Ovo nam donosi saznanje da se SNOS nastalo zbog infekcija koje smo istraživali razlikuje po svojim elektrofiziološkim karakteristikama od SNOS iz drugih etioloških kategorija i od nalaza kod dece urednog sluha. Posebno je interesantno da smo ustanovili da ove karakteristike (značajno produžena većina latenci) postoji i u grupi dece koja su preležala infektivnu bolest, bakterijski meningitis i CMV infekciju. Za CMV smo imali mogućnosti da pratimo odgovore u slučajevima jednostranih oštećenja i kod četvoro dece sa teškim SNOS gde postoje formirani AEPMS.

6. ZAKLJUČCI

I. U skladu sa ciljem istraživanja koji se odnosi na ispitivanje učešća infektivnih bolesti u nastanku SNOS u dečjem uzrastu u populaciji bolesnika tercijarne pedijatrijske ustanove u našoj zemlji u sadašnjem vremenu dobijeni su sledeći rezultati:

1. U našem istraživanju ispitana su **532 ispitanika sa SNOS**. Ustanovljeno je da je kod jedne trećine pacijenata etiologija nepoznata, dok je kod jedne trećine prisutan hereditet. Kod 17,48% pacijenata u pitanju su riziko faktori prevremeno rođene novorođenčadi, a **kod 7,33% infekcije**. Oko 1% ispitanika je imalo traumu glave ili ototoksično oštećenje.

2. **Izolovano hereditarno SNOS** se u našem uzorku javilo skoro **12 puta češće od sindromskog**.

3. Od 50 ispitanika iz našeg uzorka koji su preležali **meningitis 17 (34%) njih dobilo je oštećenje sluha u toku bolesti**. Najveći broj SNOS izazvan je meningitisom čiji je uzročnik Hib (64,71%), zatim sledi nepoznati uzročnik (17,65%). i podjednako E. coli, Neisseria meningitidis i Kochov bacil po 5,88%. Pet je imalo jednostrano (29,31 %), a 12 (60,59%) obostrano oštećenje sluha.

4. **Senzorineuralno OS kao sekvelu posle meningitisa je imalo 7,5 puta više dečaka nego devojčica**.

5. **Meningitis, rubella i CMV, zajedno, kao infektivni agensi, učestvuju sa 7,33% u nastanku SNOS u našoj grupi ispitanika. Učešće infektivnih agenasa u etiologiji SNOS još uvek je značajno.**

6. **Izračunali smo unakrsni odnos (odds ratio) u populaciji za uzorak naših ispitanika i kontrola. Njegova vrednost iznosi 30,36.** To ukazuje na činjenicu da postoji 30 puta veća šansa za dobijanje SNOS među ispitanicima koja su imala kongenitalni infekciju ili bakterijski meningitis. Naravno, ovaj odnos šansi se odnosi na ispitanike koji su ispitivani, pregledani u Odseku za audiologiju i neurootologiju IMD, dakle na mestu na koje su se javljali zbog sumnje na sve vrste SNOS. Ne može se primeniti na čitavu populaciju, ali odslkava značaj infekcija u etiologiji SNOS.

7. **Infekcije kao etiološki faktori za nastanak SNOS su preventabilne i smatramo stoga da je uvođenje vakcine protiv Hib u obavezni program vakcinacije u našoj zemlji dovelo do značajnog smanjenja sekvela u smislu SNOS. Iako se efekti imunizacije ne javljaju preko noći, mi zaista nismo imali ni jednog pacijenta sa Hib meningitisom i SNOS od početka 2007.**

II. U skladu sa ciljem istraživanja koji se odnosi na ispitivanje audioloških karakteristika SNOS kod dece izazvanog infektivnim agensima, dobijeni su sledeći rezultati:

1. Infektivni agensi doveli su do nastanka različitih oblika SNOS, kao i do SNOS različitog stepena.

Rubela je dovela kod svo troje dece do obostranog dubokog SNOS. Infekcija CMV je kod troje dece dao jednostrano (dva duboka i jedno teško), 16 obostranih (12 dubokih i četiri teška). Bakterijskim meningitisom izazvana SNOS, su bila veoma različitog oblika i stepena, kao i njihovi AEPMS odgovori.

III. U skladu sa ciljem istraživanja koji se odnosi na ispitivanje elektrofizioloških karakteristika odgovora AEPMS u slučajevima SNOS kod ispitanika izazvanog infektivnim agensima, dobijeni su sledeći rezultati:

Ustanovili smo odstupanje vrednosti (produžene) ATL i ITL kod dece koja su preležala meningitis i imala CMV infekciju od vrednosti kod dece sa SNOS svih drugih etioloških kategorija kao i od vrednosti kod zdrave dece urednog sluha. Za CMV smo imali mogućnosti da pratimo odgovore u slučajevima jednostranih oštećenja i kod četvoro ispitanika sa teškim SNOS gde postoje formirani AEPMS. Za ispitanike sa rubelom nije bilo te mogućnosti jer su svo troje imali obostrano duboko SNOS. Prethodno je statistički dokazana pripadnost istoj grupi, značajna sličnost između dužine latenci kod svih ispitanika koji su imali infektivnu bolest, i sa i bez SNOS. Drugim rečima, **SNOS nastalo zbog infekcija koje smo istraživali razlikuje se po svojim elektrofiziološkim karakteristikama od SNOS iz drugih etioloških kategorija i od nalaza kod dece urednog sluha.**

Posebno je interesantno da smo ustanovili da **ove karakteristike** (značajno produžena većina latenci) **postoje i u grupi dece koja su preležala infektivnu bolest, bakterijski meningits i CMV infekciju, a koja imaju uredan sluh.**

Postojanje produženih latenci ukazuje na usporeno retrokohlearno provođenje impulsa.

Ovo razlikovanje AEPMS odgovora po elektrofiziološkim karakteristikama može imati praktičnu primenu u proširivanju mogućnosti za postavljanje etiološke dijagnoze, odnosno u trijaži pacijenta koji se upućuju na genetsku analizu.

7. LITERATURA

1. Simonović M. Audiologija, Savremena administracija, Beograd, 1977)
2. Mikić B. Uticaj rane rehabilitacije na evocirane potencijale dece sa teškim oštećenjem sluha (doktorska disertacija). Beograd: Medicinski fakultet, 1995.
3. Davies A R. Clinical and audiometric assessment of hearing. In: Linda Luxon editor. Textbook of Audiological Medicine – Clinical aspects of hearing and balance. 1st ed. London: Martin Dunitz Taylor Francis Group, 2003. p. 349-373
4. Gacek RR, Gacek RM. Anatomy of the Auditory and Vestibular Systems, In Snow BJ, Ballenger JJ. editors Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 16th ed Hamilton Ontario: BC Decker Inc, 2003. p. 1-25)
5. Slika 4. Kortijev organ iz: Lonsbury – Martin LB, Martin KG, Luebke EA. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems, In Snow BJ, Ballenger JJ. editors Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 16th ed Hamilton Ontario: BC Decker Inc, 2003. p. 112
6. Lonsbury – Martin LB, Martin KG, Luebke EA. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems, In Snow BJ, Ballenger JJ. editors Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 16th ed Hamilton Ontario: BC Decker Inc, 2003. p. 68-134
7. Slika 5. Električni potencijal kohlee iz: Lonsbury – Martin LB, Martin KG, Luebke EA. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems, In Snow BJ, Ballenger JJ. editors Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 16th ed Hamilton Ontario: BC Decker Inc, 2003. p. 78
8. Evans FE. Physiology of the auditory system, In: Linda Luxon editor. Textbook of Audiological Medicine – Clinical aspects of hearing and balance. 1st ed. London: Martin Dunitz Taylor Francis Group, 2003. p. 157-179
9. Durrant DJ. Physical and Physiologic Bases of hearing, In: Bluestone CD. Ed. Pediatric Otolaryngology, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Science 2003. p. 146-172
10. Salvi JR, Boettcher AF, Evans NB. Electrophysiology of the Peripheral Auditory System, In: Paparella MM, ed. Otolaryngology, 2nd ed, Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1991. p. 219-255

11. Slika 6. Slušni putevi iz: Evans FE. Physiology of the auditory system, In: Linda Luxon editor. Textbook of Audiological Medicine – Clinical aspects of hearing and balance. 1st ed. London: Martin Dunitz Taylor Francis Group, 2003. p. 167
12. Brugge FJ. Neurophysiology of the Central Auditory and Vestibular Systems, In: Paparella MM, ed. Otolaryngology, 2 nd ed, Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1991. p. 281-315) (Lonsbury – Martin LB, Martin KG, Luebke EA. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems, In Snow BJ, Ballenger JJ. editors Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 16th ed Hamilton Ontario: BC Decker Inc, 2003. p. 68-134
13. Grundfast MD. Hearing Loss, In: Bluestone CD. Ed. Pediatric Otolaryngology, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Science 2003. p. 306-51
14. Davis CA, Padma Moorjani, The epidemiology of hearing and balance disorders; In: Linda Luxon editor. Textbook of Audiological Medicine – Clinical aspects of hearing and balance. 1st ed. London: Martin Dunitz Taylor Francis Group, 2003. p. 89-101
15. Joint Committee on Infant Hearing (2007). Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Pediatrics, 120(4), 898-921. doi:10.1542/peds.2007-2333.
16. Speleman K¹, Kneepkens K, Vandendriessche K, Debruyne F, Desloovere C. Prevalence of risk factors for sensorineural hearing loss in NICU newborns. B-ENT. 2012; 8(1):1-6.
17. Grandori F, Lutman L. The European Consensus Development Conference on Neonatal Hearing Screening (Milan, May 15–16, 1998). Am J Audiol 1999; 8: 19-20
18. Paparella MM, Schachern PA. Sensorineural hearing loss in children – nongenetic. In: Paparella MM, ed. Otolaryngology, 2nd ed., Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1991. pp. 1561-78
19. Paparella MM, Schachern PA. Sensorineural hearing loss in children – genetic. In: Paparella MM, ed. Otolaryngology, 2nd ed, Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1991. pp. 1579-1600.

20. Karanja BW¹, Oburra HO, Masinde P, Wamalwa D. Risk Factors for Hearing Loss in Children following Bacterial Meningitis in a Tertiary Referral Hospital. *Int Otolaryngol.* 2013;2013:354725. doi: 10.1155/2013/354725. Epub 2013 May 15.
21. Tan YC¹, Gill AK, Kim KS. Treatment strategies for central nervous system infections: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Feb; 16(2):187-203. doi: 10.1517/14656566.2015.973851. Epub 2014 Oct 18.
22. Snyder R. Bacterial Infections of the Nervous System. In: Swaiman KF, Ashwal S., editors *Pediatric Neurology Principles and Practice*, St. Louis Mosby Inc; 1999. p. 981-1000.
23. Marjanović B. Infekcije centralnog nervnog sistema, In Velisavljev M. Korać D. Juretić M. urednici, *Klinička pedijatrija*, 2. izdanje, Medicinska knjiga Beograd – Zagreb, 1988, s. 938-947
24. Chan Pc, Lu CY, Lee PI, Yang TY, Chen RT, HoYH, Yang SC, Lee CY, Huang L. *Haemophilus influenzae* type b meningitis with subdural effusion; a case report. *Microbiol Immunol Infect* 2002 Mar; 35 (1): 61-4
25. Murray R. P., Rosenthal S. Ken., Kobayashi S. G., Pfaller A. M. Pasteurellaceae; In: Murray R.P., Rosenthal S.K., Kobayashi S. G., Pfaller A. M, 4th edition, *Medical Microbiology*, St Louis: Mosby Inc, 2002. p. 317-322.
26. Murray R. P., Rosenthal S. Ken., Kobayashi S. G., Pfaller A. M. *Streptococcus pneumoniae*; In: Murray R.P., Rosenthal S.K., Kobayashi S. G., Pfaller A. M, 4th edition, *Medical Microbiology*, St Louis: Mosby Inc, 2002. p. 230-5.
27. Murray R. P., Rosenthal S. Ken., Kobayashi S. G., Pfaller A. M. *Neisseria meningitidis*; In: Murray R.P., Rosenthal S.K., Kobayashi S. G., Pfaller A. M, 4th edition, *Medical Microbiology*, St Louis: Mosby Inc, 2002. p. 261-265
28. Murray R. P., Rosenthal S. Ken., Kobayashi S. G., Pfaller A. *Escherichia coli*; In: Murray R.P., Rosenthal S.K., Kobayashi S. G., Pfaller A. M, 4th edition, *Medical Microbiology*, St Louis: Mosby Inc, 2002. p. 268-273
29. Murray R. P., Rosenthal S. Ken., Kobayashi S. G., Pfaller A. M. *Listeria* and *Erysipelothrix*; In: Murray R.P., Rosenthal S.K., Kobayashi S. G., Pfaller A. M, 4th edition, *Medical Microbiology*, St Louis: Mosby Inc, 2002. p. 245-247

30. Murray R. P., Rosenthal S. Ken., Kobayashi S. G., Pfaller A. Streptococcus agalactiae; In: Murray R.P., Rosenthal S.K., Kobayashi S. G., Pfaller A. M, 4th edition, Medical Microbiology, St Louis: Mosby Inc, 2002. p. 225-228
31. Murray R. P., Rosenthal S. Ken., Kobayashi S. G., Pfaller A. M. Mycobacterium tuberculosis; In: Murray R.P., Rosenthal S.K., Kobayashi S. G., Pfaller A. M, 4th edition, Medical Microbiology, St Louis: Mosby Inc, 2002. p. 368-377
32. Jit M¹ The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2010 Jul;61(2):114-24. doi: 10.1016/j.jinf.2010.04.008. Epub 2010 Apr
33. Rodenburg-Vlot MB¹, Ruytjens L, Oostenbrink R, Goedegebure A, van der Schroeff MP Systematic Review: Incidence and Course of Hearing Loss Caused by Bacterial Meningitis: In Search of an Optimal Timed Audiological Follow-up. Otol Neurotol. 2016 Jan;37(1):1-8.
34. Murray R. P., Rosenthal S. Ken., Kobayashi S. G., Pfaller A. M. Citomegalovirus; In: Murray R.P., Rosenthal S.K., Kobayashi S. G., Pfaller A. M, 4th edition, Medical Microbiology, St Louis: Mosby Inc, 2002. p. 492-6.
35. Sheetal Manicklal,^{a,*} Vincent C. Emery,^{b,*} Tiziana Lazzarotto,^{c,*} Suresh B. Boppana,^{*} and Ravindra K. Gupta^{b,*} The “Silent” Global Burden of Congenital Cytomegalovirus, Clin Microbiol Rev. 2013 Jan; 26(1): 86-102.doi: 10.1128/CMR.00062-12
36. Brandon E. Cohen,¹ Anne Durstenfeld,² and Pamela C. Roehm³ Viral Causes of Hearing Loss: A Review for Hearing Health Professionals Trends Hear. 2014; 18: 2331216514541361 Published online 2014 Jul 22. doi: 10.1177/2331216514541361
37. Esposito S¹, Semino M, Picciolli I, Principi N. Should corticosteroids be used in bacterial meningitis in children? Eur J Paediatr Neurol. 2013 Jan;17(1):24-8. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.06.008. Epub 2012 Jul 11.
38. Liu CC¹, Sweeney M, Booth TN, Lee KH, Kutz JW, Roland P, Isaacson B. The Impact of Postmeningitic Labyrinthitis Ossificans on Speech Performance After Pediatric Cochlear Implantation. Otol Neurotol. 2015 Dec;36(10):1633-7. doi:10.1097/MAO.0000000000000877.

39. Robert JN. The Assessment of Hearing and Middle Ear Function in Children, In: Bluestone CD. Ed. Pediatric Otolaryngology, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Science 2003. p. 187-230
40. Hinchcliffe R. The threshold of hearing. In: Linda Luxon editor. Textbook of Audiological Medicine – Clinical aspects of hearing and balance. 1st ed. London: Martin Dunitz Taylor Francis Group, 2003. p. 213-249
41. Rumstadt JW¹, am Zehnhoff-Dinnesen A, Knief A, Deuster D, Matulat P, Rosslau K, Schmidt CM. [Pedaudiological diagnostics in the first year of life. Clinical follow-up, risk factors, and middle ear function]. HNO. 2012 Oct;60(10):919-26. doi: 10.1007/s00106-012-2570-6.
42. Brackman ED, Don M, Selters AW. Electric Response Audiometry, In: Paparella MM, ed. Otolaryngology, 2 nd ed, Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1991. p. 993 – 1005
43. Radeloff A¹, Cebulla M¹, Shehata-Dieler W¹. [Auditory evoked potentials: basics and clinical applications]. Laryngorhinootologie. 2014 Sep;93(9):625-37. doi: 10.1055/s-0034-1385868. Epub 2014 Aug 25.
44. Tsukamoto K [Specific examinations for infants and children]. Rinsho Byori. 2014 Aug;62(8):761-5.
45. Avlonitou E¹, Balatsouras DG, Margaritis E, Giannakopoulos P, Douniadakis D, Tsakanikos M Use of chloral hydrate as a sedative for auditory brainstem response testing in a pediatric population. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011 Jun;75(6):760-3. doi: 10.1016/j.ijporl.2011.02.010. Epub 2011 Apr 29.
46. Lemajić-Komazec S¹, Komazec Z, Vlaski L The role of current audiological tests in the early diagnosis of hearing impairment in children Med Pregl. 2007 May-Jun;60(5-6):261-6.
47. Esteves MC¹, Dell' Aringa AH, Arruda GV, Dell' Aringa AR, Nardi JC Brainstem evoked response audiometry in normal hearing subjects. Braz J Otorhinolaryngol. 2009 May-Jun;75(3):420-5.
48. Konrad-Martin D¹, Dille MF, McMillan G, Griest S, McDermott D, Fausti SA, Austin DF. Age-related changes in the auditory brainstem response. J Am Acad Audiol. 2012 Jan;23(1):18-35; quiz 74-5. doi: 10.3766/jaaa.23.1.3.
49. Porto MA¹, Azevedo MF, Gil D. Auditory evoked potentials in premature and full-term infants. Braz J Otorhinolaryngol. 2011 Sep-Oct;77(5):622-7.

- 50.** Čeranic B. Otoacoustic emissions. In: Linda Luxon editor. Textbook of Audiological Medicine – Clinical aspects of hearing and balance. 1st ed. London: Martin Dunitz Taylor Francis Group, 2003. p. 259 -271
- 51.** Richardson MP, Williamson TJ, Reid A, Tarlow MJ, Rudd PT; Otoacoustic emissions as a screening test for hearing impairment in children recovering from acute bacterial meningitis; *Pediatrics*. 1998 Dec; 102 (6): 1364-8.
- 52.** Noorbakhsh S¹, Farhadi M, Tabatabaei A, Mohamadi S, Jomeh E. Infection in childhood sensory hearing loss. *Saudi Med J*. 2008 Oct;29(10): 1470-4.
- 53.** Misono S¹, Sie KC, Weiss NS, Huang ML, Boeckh M, Norton SJ, Yueh B S. Congenital cytomegalovirus infection in pediatric hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jan;137(1):47-53. doi: 10.1001/archoto.2010.235.
- 54.** Goderis J¹, Keymeulen A², Smets K², Van Hoecke H², De Leenheer E², Boudewyns A³, Desloovere C⁴, Kuhweide R⁵, Muylle M⁵, Royackers L⁴, Schatteman I⁶, Dhooge I² Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study. *J Pediatr*. 2016 Feb 5. pii: S0022-3476(16)00026-3. doi: 10.1016/j.jpeds. 2016.01.024. [Epub ahead of print]
- 55.** Roopakala MS¹, Dayananda G, Manjula P, Konde AS, Acharya PT, Srinivasa R, Nirmala KS. A comparative study of brainstem auditory evoked potentials in preterm and full-term infants. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2011 Jan-Mar; 55(1): 44-52.
- 56.** Angrisani RM, Azevedo MF, Carvalho RM, Diniz EM, Ferraro AA, Guinsburg R, Matas CG. Electrophysiological characterization of hearing in small for gestational age premature infants *Codas*. 2013; 25(1): 22-8
- 57.** K.B. Singh, A.K. Gupta, S. B.S. Mann, Narang Comparative ABR profile in high risk infants, *A. Auris Nasus Larynx* Volume 25, Issue 2, May 1998, Pages 143
- 58.** Kapoor RK, Kumar R, Misra PK, Sharma B, Shukla R, Dwivedee S. Brainstem auditory evoked response (BAER) in childhood bacterial meningitis. *Indian J Pesiatr*. 1996 Mar-Apr;63(2): 217-25
- 59.** Kulahli I, Ozturk M, Bilen C, Cureoglu S, Merhametsiz A, Cagil N, Evaluation of hearing loss with auditory brainstem responses in the early and late period of bacterial meningitis in children, *J Laryngol Otol*. 1997 Mar; 111(3):22

Spisak skraćenica:

- SNOS – Senzorineuralno oštećenje sluha
- TOSD – trajno oštećenje sluha kod dece
- KO – Kortijev organ
- KP – kohlearni potencijal
- EP – električni /endokohlearni potencijal
- USĆ – unutrašnje slušne ćelije
- SSĆ – spoljašnje slušne ćelije
- KJ – kohlearno jedro
- RS – retikulani system
- AVKJ – anteroventralno kohlearno jedro
- PVKJ – posteroventralno kohlearno jedro
- DKJ – dorzalno kohlearno jedro
- IJ – intermedijarno jedro
- DAS – dorzalna akustička strija
- LSO – lateralno superiorno olivarno jedro
- MSO – medijalno superiorno olivarno jedro
- MJTT – onda u medijalno jedro trapezoidnog tela
- SOK – superiorni olivarni kompleks
- POJ – periolivarno jedro
- LL – lateralni lemniskus
- SOK – Superiorni olivarni kompleks
- CI – donji kolikulus
- GM – Geniculum mediale
- BM – bakterijski meningitis
- Hib – Haemophilus influenza tip B

SP – Streptococcus pneumoniae

NM – Neisseria meningitidis

TBC – tuberkulozni

AN – auditivna neuropatija

AEPMS – auditivni evocirani potencijali moždanog stabla

CMV – citomegalovirus

KR – kongenitalna rubeola

ATL – apsolutne talasne latence

ITL – intertalasne latence

- (CT/NMR) – kompjuterizovana tomografija/nuklearna magnetna rezonanca

BIOGRAFIJA AUTORA

Jovana Ječmenica, rođena je 15. 10. 1963. u Beogradu. Završila Osmu beogradsku gimnaziju. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala 1982. godine a završila 1988. godine sa srednjom ocenom 8,14. Naredne godine obavila obavezni lekarski staž u Kliničko bolničkom centru „Bežanijska Kosa“ i položila stručni ispit. Započela specijalizaciju otorinolaringologije 1991. godine u KBC ”Zvezdara. Položila specijalistički ispit iz otorinolaringologije 1995. godine sa odličnom ocenom. Školske 2002/2003. godine upisala užu specijalizaciju iz oblasti audiologije i položila usmeni ispit 2004. godine sa odličnom ocenom. Rad uže specijalizacije uspešno odbranila 2007. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Od 1996. radi u Službi za otorinolaringologiju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, a od 2007. na mestu šefa Odseka za audiologiju i neurootologiju. Upisala doktorske studije 2011/12. godine na Katedri za epidemiologiju i uspešno položila planom i programom predviđene ispite.

Polje rada je pedijatrijska otorinolaringologija a uže, pedijatrijska audiologija. U smislu stručnog usavršavanja pohađala brojne otorinolaringološke i audiološke, kurseve u Srbiji, u Pragu i Nottinghamu u više navrata se obučavala za rad sa kohlearnim implantima, u Lisabonu na istraživačkom programu „Inner ear“ itd. Učestvuje aktivno na brojnim domaćim i inostranim stručnim skupovima.

Objavljuje radove u domaćim i stranim časopisima. Aktivno učestvuje u radu jednog od timova za kohlearnu implantaciju na polju selekcije kandidata. Tesno saraduje sa ustanovama za rehabilitaciju dece sa oštećenjem sluha i u jednoj od njih je pokretač rane rehabilitacije.

Član je Srpskog lekarskog društva, ORL sekcije i Aktiva audiologa Srbije.

Govori engleski i ruski jezik, poseduje pasivno znanje francuskog.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Jovana Ječmenica

broj upisa EP-08 /11

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**„Ispitivanje učestalosti i karakteristika senzorneuralnog
oštećenja sluha izazvanog infektivnim agensima“**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 21.07.2016.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Jovana Ječmenica

Broj upisa EP-08/11

Studijski program **doktorske studije**

Naslov rada „Ispitivanje učestalosti i karakteristika senzorineuralnog oštećenja sluha izazvanog infektivnim agensima“

Mentor ___Profesor dr Mile Štrbac_

Potpisana Jovana Ječmenica

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, ___21. 7. 2016.___



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Ispitivanje učestalosti i karakteristika senzorneuralnog oštećenja sluha izazvanog infektivnim agensima“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, __20. 7. 2016.__



-
1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
 2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
 3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
 4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
 5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
 6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.