

Tomasz TOMASIK

Czynniki ryzyka niedosłuchu u dzieci przedwcześnie urodzonych

Risk factors of hearing impairment in premature infants

Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii
Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik Kliniki i Katedry:
Prof. dr hab. Jacek J. Pietrzyk

Dodatkowe słowa kluczowe:

niedosłuch
czynniki ryzyka
wczesniactwo

Additional key words:

hearing impairment
risk factors
prematurity

Wprowadzenie: Ryzyko niedosłuchu wśród noworodków przedwcześnie urodzonych jest większe niż wśród dzieci urodzonych w fizjologicznym terminie porodu. Powodem tego jest zarówno nie zakończony jeszcze rozwój narządu słuchu, jak i narażenie na liczne czynniki związane z leczeniem w oddziale intensywnej terapii. **Cel pracy:** Ocena czynników ryzyka niedosłuchu u noworodków przedwcześnie urodzonych. **Metodyka:** Prospektywne badanie kohortowe w okresie 2.10.96 - 17.11.02. **Badani:** 218 noworodków z urodzeniową masą ciała 520-3000 g (Me - 1300 g), o wieku płodowym 22 - 36 tygodni (Me - 30). **Opis metody:** 6 miesięczną obserwacją po wypisie z oddziału intensywnej terapii objęto noworodki urodzone przed upływem 36. tygodnia ciąży. Na podstawie badań audiologicznych wyróżniono 2 grupy: A) z niedosłuchem odbiorczym (n=18), B) bez niedosłuchu (n=200). Na podstawie analizy jedno-czynnikowej określono czynniki istotnie odróżniające grupę z niedosłuchem od kontrolnej. W dalszej kolejności przy pomocy regresji logistycznej wyłoniono niezależne czynniki ryzyka niedosłuchu. **Wyniki:** Istotnym czynnikiem ryzyka niedosłuchu okazał się wiek płodowy (OR: 0,74; 95%CI: 0,57-0,97). Pozostałymi czynnikami ryzyka, niezależnymi od wieku płodowego, były: hiperbilirubinemia stanowiąca wskazanie do transfuzji wymiennej (OR: 13,88; 95%CI: 2,98-64,64), hipoglikemia (stężenie glukozy $\leq 2,46$ mmol/l) (OR: 5,23; 95%CI: 1,19-22,92), ciężki stan ogólny wymagający stosowania amin katecholowych > 8 dni (OR: 18,69; 95%CI: 3,64-96,02), przedłużone podawanie aminoglikozydów (w szczególności amikacyny > 15 dni (OR: 8,36; 95%CI: 1,62-43,16)). Zmienną współistniejącą z wiekiem płodowym, istotnie związaną z niedosłuchem, był czas wentylacji mechanicznej > 14 dni (OR: 8,56; 95%CI: 1,12-65,74). Model złożony z powyższych estymatorów pozwalał na wykrycie 13 spośród 18 przypadków niedosłuchu (72%). **Wnioski:** Rozwój niedosłuchu odbiorczego w grupie dzieci przedwcześnie urodzonych jest uwarunkowany wieloma czynnikami takimi, jak: wiek płodowy, czas wen-

Objective: The incidence of sensorineural hearing impairment among premature infants - survivors of intensive care - is high. The purpose of this study was to identify the risk factors of hearing impairment in this group of children. **Methods:** Prospective cohort study (2.10.96 - 17.11.02). **A total of 218 premature infants with birth weight 520-3000g (Me-1300g) and gestational age 22-36 weeks (Me-30) were tested by ABR and divided into 2 groups: with hearing impairment n=18 and control n=200. The logistic regression analysis was performed to identify the independent risk factors of hearing impairment. Results:** Significant risk factors of hearing impairment were: gestation age (OR: 0.7; 95%CI: 0.6-0.97), hyperbilirubinemia qualified for exchange transfusion (OR: 13; 95%CI: 2.9-64), severe general condition and prolonged use of catecholamines > 8 days (OR: 18; 95%CI: 3.6-96), treatment with amikacin > 15 days (OR: 8; 95%CI: 1.6-43), hypoglycaemia ≤ 2.46 mmol/l (OR: 5; 95%CI: 1.2-23). Mechanical ventilation > 14 days was an additional risk factor associated with gestational age (OR: 8; 95%CI: 1.1-65). The model evaluated by logistic regression could predict 13 out of 18 hearing impairment cases (72%). **Conclusion:** The independent risk factors of hearing impairment in premature infants are: low gestational age or associated with it prolonged mechanical ventilation, hyperbilirubinemia, severe general condition, hypoglycaemia and prolonged treatment with amikacin.

Adres do korespondencji:

Dr Tomasz Tomasiak
Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii
Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
0126582011 wew. 1690
e-mail: tomek.tomasik@gmail.com

tylacji mechanicznej, hiperbilirubinemia, ciężki stan kliniczny, hipoglikemia i dłu- gotrwałe leczenie aminoglikozydami.

Wstęp

Niedosłuch jest chorobą prowadzącą do zaburzeń rozwoju mowy, zdolności uczenia i rozwoju intelektualnego dziecka.

Częstość niedosłuchu określona na podstawie badania przesiewowego noworodków wynosi 1/1000 [55]. Połowa przypadków średniego i ciężkiego stopnia obustronnego niedosłuchu od urodzenia lub pojawiającego się w okresie niemowlęcym jest wywołana czynnikami genetycznymi, pozostałe są spowodowane infekcją wrodzoną, komplikacjami okresu okołoporodowego, a aż w 30% nie stwierdza się uchwytnej przyczyny [27,62,63]

W ostatnich latach odnotowuje się wzrost liczby chorych z okołoporodowymi czynnikami ryzyka uszkodzenia słuchu. Odsetek dzieci, u których występuje ciężki niedosłuch, wymagający protezowania i rehabilitacji mowy, wynosi 2-4%, a w niektórych publikacjach nawet do 9% [6,14,17,22,42,46,57,63]. Przyczyna tak wysokiej częstości niedosłuchu u tych pacjentów pozostaje nieznana [2,6,17,49]. Niedosłuch związany z zaburzeniami okołoporodowymi ma charakter odbiorczy i zwykle jest obustronny.

Określenie znaczenia poszczególnych czynników ryzyka niedosłuchu umożliwi wyodrębnienie grupy dzieci szczególnie zagrożonych wystąpieniem tej choroby i objęcie ich systematyczną opieką audiologiczną. Należą do niej noworodki urodzone przedwcześnie. Niedosłuch występuje u nich co najmniej 10 razy częściej niż w całej populacji noworodków. Poprawa opieki okołoporodowej i postęp intensywnej terapii, szczególnie w zakresie techniki wentylacji mechanicznej, zmniejszyły śmiertelność w grupie dzieci skrajnie niedojrzałych o bardzo małej urodzeniowej masie ciała. Dojrzenie struktur ucha i drogi słuchowej przypadające na okres pomiędzy 28. a 33. tygodniem życia płodowego u dzieci tych odbywa się w czasie hospitalizacji. Dziecko zostaje narażone na wiele szkodliwych czynników. Wynikają one zarówno z niedojrzałości organizmu i niewydolności wielu narządów, jak i procedur leczniczych służących utrzymaniu dziecka przy życiu [24,40,49,61]. W licznych pracach na temat czynników ryzyka niedosłuchu prezentowane są jednak sprzeczne wyniki. Uzyskanie jednoznacznych wyników badań jest szczególnie utrudnione przez nakładanie się i współzależność między wieloma czynnikami ryzyka w tej grupie wiekowej [6,17,21,24,32,49,58]

Celem pracy było określenie czynników ryzyka niedosłuchu, związanych z okresem okołoporodowym i noworodkowym, w grupie dzieci przedwcześnie urodzonych hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono wśród 218 noworodków urodzonych przed 37 tygodniem ciąży, hospitalizowanych w Oddziale Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka Instytutu Pediatrii CM UJ w okresie od 2.10.96 do 17.11.02. Wszyscy pacjenci byli przyjmowani do oddziału z ośrodków regionalnych w pierwszych dobach życia

Tabela I

Charakterystyka badanej populacji (n = 218).

Characteristics of patients population (n = 218).

| | Me (zakres) |
|--|-----------------|
| wiek płodowy (tygodnie) | 30 (22-36) |
| masa ciała (g) | 1300 (520-3000) |
| wiek przy przyjęciu (dni) | 1 (1-66) |
| Apgar w 1. minucie (punkty) | 5 (0-10) |
| Apgar w 5. minucie | 6 (1-10) |
| Apgar w 10. minucie | 6 (3-10) |
| Czas hospitalizacji (dni) | 56 (13-249) |
| | n (%) |
| Apgar < 4 punkty w 1. minucie | 79 (36%) |
| Płeć - męska | 113 (52%) |
| Płeć - żeńska | 105 (48%) |
| Rodzaj porodu - siłami natury | 112 (51%) |
| Rodzaj porodu - cięcie cesarskie | 106 (49%) |
| Zespół błon szklistych | 128 (59%) |
| Wentylacja mechaniczna | 150 (69%) |
| Podanie dotchawicze surfaktantu | 53 (24%) |
| Dysplazja oskrzelowo-płucna | 65 (30%) |
| Wylew śródczaszkowy | 80 (37%) |
| Leukomalacja okołokomorowa | 19 (8,7%) |
| Wodogłowie | 8 (3,7%) |
| Posocznica - Gram dodatnia | 122 (56%) |
| Posocznica - Gram ujemna | 22 (10%) |
| Posocznica - grzybicza | 9 (4%) |
| Wstrząs septyczny | 10 (4,6%) |
| Zapalenie opon m.-rdzeniowych | 13 (6%) |
| Cytomegalia (jedyna patologia z grupy TORCH) | 4 (1,8%) |
| Hiperbilirubinemia | 33 (15%) |
| Znieczulenie ogólne | 46 (21%) |
| Reanimacja | 66 (30%) |
| Aminoglikozydy | 169 (77,5%) |
| Niedosłuch | 18 (8%) |

(Me: 1 dzień).

Jako kryterium włączenia do badania przyjęto:

1. Wiek płodowy poniżej 37 tygodnia.
- Kryteria wykluczenia z badania stanowiły:
 1. Wady ucha zewnętrznego, środkowego i wewnętrznego.
 2. Nieprawidłowości twarzowej części czaszki.
 3. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku wrodzonego niedosłuchu.
 4. Zaburzenia genetyczne o typie aberracji chromosomalnych.
 5. Zespoły kliniczne kojarzące się z niedosłuchem.
 6. Wrodzone wady mózgu.

Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli I.

U wszystkich noworodków przy przyjęciu do oddziału określono: wiek płodowy według reguły *Naegele*, stosunek masy ciała do wieku płodowego (za mała masa urodzeniowa – masa poniżej 10 percentyla dla wieku płodowego, za duża masa urodzeniowa - powyżej 90 percentyla dla wieku płodowego), odnotowano występowanie wad wrodzonych oraz przeprowadzono wywiad rodzinny w kierunku niedosłuchu, wywiad ciążyowy i okołoporodowy.

W czasie pobytu dziecka w oddziale noworodkowym w sposób prospektywny gromadzono dane dotyczące rozpoznania, odnotowywano stosowane leki (w tym antybiotyki, diuretyki), jak również codziennie zapisywano w bazie danych wyniki wszystkich badań dodatkowych (laboratoryjnych i obrazowych). Dane zapisywano w komputerowej bazie danych Neonatal Information System (NIS III, Revelation Software, USA).

W niniejszej pracy uwzględniono zmienne identyfikowane w piśmiennictwie jako czynniki ryzyka niedosłuchu. W szczególności wykorzystano informacje dotyczące: niewydolności oddechowej (zespół błon szklistych z uwzględnieniem 4 stopniowej klasyfikacji ciężkości), czasu trwania oraz rodzaju prowadzonej wentylacji mechanicznej: wentylacja konwencjonalna (respiratory: IMV - Bear Cub, SIMV - Bear 750, Draeger Babylog 2000, Stephania), lub wentylacja wysokimi częstotliwościami (respiratory: HFFI- Draeger Babylog 2000, Stephania, HFJV-Bunnel), czasu tlenoterapii, wystąpienia odmy płucnej, rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej, obecności przetrwałego przewodu tętniczego, zespołu przetrwałego krążenia płodowego, wstrząsu z obniżeniem ciśnienia skurczowego poniżej wartości 5. percentyla

odpowiedniego do wieku płodowego, retinopatii wcześniaczej (z uwzględnieniem stopnia ciężkości kwalifikującego do postępowania zabiegowego), zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej i elektrolitowej (najniższe lub najwyższe wartości pH, BE, pCO₂ oraz pO₂, stężenie Na oraz K), hiperbilirubinemii o wartościach będącymi wskazaniem do wykonania transfuzji wymiennej skorygowanych w odniesieniu do masy ciała [56] (analizowana jako zmienna jakościowa):

| masa ciała (g) | stężenia bilirubiny (μmol/l) |
|----------------|------------------------------|
| < 1000 | > 200 |
| 1001-1500 | > 250 |
| 1501-2000 | > 300 |
| > 2000 | > 340 |

niedokrwistości (najniższe wartości hematokrytu i hemoglobiny krwi), małopłytkowości (najniższe wartości liczby płytek krwi, objawy skazy krwotocznej), posocznicy Gram ujemnej, Gram dodatniej i grzybiczej, cytomegalii, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, krwawienia wewnątrzczaszkowego (objawy krwawienia jedno lub obustronnego w badaniu ultrasonograficznym z uwzględnieniem 4 stopniowej klasyfikacji wg *Papile'a*) [28], leukomalacji okołokomorowej, poszerzenia komór mózgowych, wodogłowia (objawy w badaniu ultrasonograficznym mózgu) [28], najniższego i najwyższego stężenia glukozy w krwi; dane dotyczące terapii lekami otoksyicznymi: czas terapii aminoglikozydami, wankomycyną, furosemidem; kumulacyjnej dawki w przeliczeniu na masę ciała leków stosowanych w następujących dawkach dobowych: amikacyna 15 mg/kg 1 lub 2 razy na dobę, netylmocyna 8 mg/kg 1 do 3 razy na dobę, gentamycyna 4 mg/kg 2 do 3 razy na dobę, tobramycyna 4 mg/kg 2 razy na dobę; wankomycyna 10 mg/kg/dawkę 1 do 3 razy w ciągu doby w zależności od wieku postkonceptyjnego, kontrolując podstawowe stężenie tego leku nie przekraczające 10 μg/ml, oraz jego stężenie szczytowe oznaczane po 30 minutach od zakończenia infuzji leku – 40 μg/ml; furosemid 1 mg/kg, w wyjątkowych wypadkach oligurii lub anurii do 10 mg/kg/dobę; znieczulenia ogólnego w czasie zabiegu operacyjnego; konieczności podejmowania czynności reanimacyjnych, obejmujących masaż serca i wentylację mechaniczną; stosowania leków wspomagających krążenie krwi (dopamina, dobutamina); pobytu w inkubatorze zamkniętym - ze względu na bliskie źródło dźwięku (Inkubatory firmy Ohmeda oraz Air Shields).

Przed wypisem z oddziału, lub w krótkim okresie (do 4 tygodni) po wypisie – w wieku zbliżonym do 40 tygodni, licząc od daty ostatniej miesiączki, u wszystkich dzieci wykonano badanie ABR (rejestracja słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu – ang. *Auditory Brainstem Responses*).

Dzieci, u których zaistniało podejrzenie niedosłuchu (na podstawie wyniku badania ABR lub obserwacji klinicznej), kierowano do regionalnego ośrodka audiologicznego, celem dalszej diagnostyki, weryfikacji rozpoznania i leczenia.

Na podstawie danych klinicznych i wyników badań audiologicznych wyróżniono 2 grupy dzieci: 1) z niedosłuchem oraz 2) bez niedosłuchu.

Niedosłuch odbiorczy rozpoznano u 18 dzieci. U 16 z nich, ze względu na wysoki stopień uszkodzenia słuchu, zastosowane były aparaty wzmacniające dźwięk. 14 dzieci ma niedosłuch obustronny, czworo - niedosłuch jednostronny; dwoje z nich rozwinęło niedosłuch ciężkiego stopnia, wymagający leczenia, natomiast dwoje pozostałych ma niedosłuch średniego stopnia i nie posiada do tej pory aparatów słuchowych. U 8 dzieci wykonywano badanie genetyczne mutacji w genie GJB2 i było ono ujemne. U dwójga z 8 badanych rozpoznano cytomegalię. Szczegółową charakterystykę dzieci z niedosłuchem przedstawiono w tabeli II.

Badanie ABR wykonywano przy pomocy przenośnego aparatu „Kuba” (producent: Instytut Systemów Sterowania z Katowic) w czasie snu fizjologicznego, po uprzednim przygotowaniu skóry głowy zgodnie z instrukcją producenta i sprawdzeniu wziernikiem drożności przewodu słuchowego zewnętrznego. Dźwięk – szerokopasmowy trzask o czasie trwania 100 ms – podawany był do ucha z częstotliwością 51/s. Każde ucho badane było oddzielnie. Detekcja artefaktów związanych

Tabela II
Charakterystyka populacji dzieci z niedosłuchem.
Characteristics of patients with hearing loss.

| Pacjent | Rodzaj niedosłuchu (odbiorczy) | Otoemisja akustyczna | Stopień uszkodzenia | | Rodzaj leczenia |
|---------|--------------------------------|----------------------|---------------------|----------------|-----------------|
| | | | 31-60dB średni | 61-90dB ciężki | |
| | | | 91-120dB głęboki | | |
| 1 | obustronny | nieprawidłowa | | | aparaty |
| 2 | obustronny | | 80 dB | | aparaty |
| 3 | jednostronny | nieprawidłowa | 70dB | | aparat |
| 4 | obustronny | | 70/70 dB | | aparaty |
| 5 | obustronny | nieprawidłowa | 80/90 dB | | aparaty |
| 6 | obustronny | nieprawidłowa | 90/100dB | | aparaty |
| 7 | jednostronny | | 60dB | | brak |
| 8 | jednostronny | | 80 dB | | aparat |
| 9 | jednostronny | nieprawidłowa | 50 dB | | brak |
| 10 | obustronny | nieprawidłowa | 70/75 dB | | aparaty |
| 11 | obustronny | | ciężki | | aparaty |
| 12 | obustronny | nieprawidłowa | 100/100dB | | aparaty |
| 13 | obustronny | nieprawidłowa | 60/90 dB | | aparaty |
| 14 | obustronny | nieprawidłowa | 100/100dB | | aparaty |
| 15 | obustronny | nieprawidłowa | głęboki 100/100dB | | aparaty |
| 16 | obustronny | nieprawidłowa | ciężki | | aparaty |
| 17 | obustronny | nieprawidłowa | 60/60dB | | aparaty |
| 18 | obustronny | nieprawidłowa | 90dB | | aparaty |

Tabela III
Istotne czynniki ryzyka niedosłuchu wyłonione na podstawie analizy regresji logistycznej.
Significant predictors of Hearing Loss From Multiple Logistic Regression.

| N=218 | Model 1: regresja logistyczna (logit) Zmienna zależna: sluch 0-1 Końcowa strata 28,63, Chi ² (5) = 66,994 p = ,00000 | | | | | |
|----------------------------------|---|--------------------|-------------------|-----------------------|--------------|-------------------|
| | Stała B0 | Hiperbilirubinemia | Aminy katecholowe | Glikemia ≤2,46 mmol/l | Wiek płodowy | Amikacyna >15 dni |
| Ocena | 3 | 2,63 | 2,928 | 1,655 | -0,298 | 2,124 |
| Błąd standardowy | 4 | 0,78 | 0,830 | 0,750 | 0,135 | 0,833 |
| t (212) | 1 | 3,37 | 3,527 | 2,207 | -2,205 | 2,551 |
| Poziom p | 0 | 0,0009 | 0,001 | 0,028 | 0,029 | 0,011 |
| -95%CL | -4 | 1,09 | 1,291 | 0,177 | -0,564 | 0,482 |
| +95%CL | 11 | 4,168 | 4,565 | 3,132 | -0,032 | 3,765 |
| χ ² Walda | 1 | 11,37 | 12,438 | 4,872 | 4,862 | 6,505 |
| Poziom p | 0 | 0,00075 | 0,000 | 0,027 | 0,027 | 0,011 |
| Iloraz szans zmiany jednostkowej | 27 | 13,886 | 18,691 | 5,231 | 0,743 | 8,362 |
| -95%CL | 0 | 2,983 | 3,638 | 1,194 | 0,569 | 1,620 |
| +95%CL | 47818 | 64,64 | 96,022 | 22,924 | 0,969 | 43,161 |

z poruszaniem się pacjenta lub utratą kontaktu elektrody ze skórą następowała automatycznie. Pomiar natężenia hałasu w otoczeniu odbywał się automatycznie, a w razie przekroczenia poziomu dopuszczalnego urządzenie zatrzymywało proces uśredniania odpowiedzi.

Za wynik prawidłowy uznawano zapis z obecnymi falami: I, III, V, próg słyszalności na poziomie 30 dB, latencje fal przy natężeniu dźwięku 70 dB oraz ich interwały nie przekraczające wartości prawidłowych (wartość średnia + 2 SD) dla danego wieku postkonceptyjnego [47]. Wynik określono jako nieprawidłowy, jeśli wartość progowa wynosiła ≥ 40 dB, brakowało poszczególnych fal lub ich latencje były wydłużone. Latencje fal słucho-

wych i interwały czasowe między falami rejestrowano u każdego pacjenta stosując bodźce o wybranej intensywności 70dB [51]. Wykresy fal wyświetlane na ekranie aparatu oraz wartości latencji były zapisywane w postaci wydruku.

Czynniki ryzyka niedosłuchu wyłonione zostały na podstawie analizy jednoczynnikowej, w której wykorzystano testy: χ² (z poprawką Yatesa), test U *Manna-Whitneya*, iloraz szans (OR) wraz z określeniem 95% przedziału ufności (95%CI) oraz analizy wieloczynnikowej w oparciu o model regresji logistycznej z niedosłuchem jako zmienną zależną.

Analizy statystycznej dokonano przy użyciu kom-

puterowego programu statystycznego STATISTICA 6,0 PL. (StatSoft, Inc. STATISTICA for Windows) oraz programu Stats Direct, wersja 2,3,4.

Test χ^2 z poprawką Yatesa stosowano dla porównania zmiennych jakościowych.

W przypadku zmiennych ilościowych charakter rozkładu analizowano testem *Lillieforsa*, hipotezę o normalności odrzucono przy wartości statystyki D istotnej statystycznie ($p < 0,05$). Rozkład wszystkich analizowanych zmiennych był różny od normalnego. Do porównania zmiennych ilościowych w badanych grupach stosowano nieparametryczny test U *Manna-Whitneya*. Dodatkowo porównywano mediany wartości analizowanych zmiennych testem ważonej różnicy median (WMD) z uwzględnieniem 95% przedziału ufności. Wystąpienie wartości zero w zakresie przedziału ufności dawało podstawę do wykluczenia różnicy między medianami.

Do porównania zmiennych w skali porządkowej (np. ocena skali *Apgar*) stosowano test U *Manna-Whitneya*.

Różnice i zależności uznano za istotne statystycznie, jeżeli prawdopodobieństwo odrzucenia prawdziwej hipotezy zerowej wynosiło mniej niż 5% ($p < 0,05$) (test dwustronny).

W przypadku zmiennych ciągłych w celu wyznaczenia wartości różnicującej obydwie grupy posłużono się analizą krzywej ROC metodą, w której stosunek czułości do swoistości wartości różnicującej jest zbliżony do 1.

Kolejnym etapem pracy było wybranie spośród wielu czynników wyłonionych na podstawie analizy jedno-czynnikowej tych, które są najbardziej niezależne od pozostałych i mają największy wpływ na wystąpienie niedosłuchu.

Do analizy wpływu wielu zmiennych niezależnych na jedną zmienną zależną typu dychotomicznego (1 - niedosłuch występuje lub 0 - nie występuje) wybrano regresję logistyczną [52]. Utworzono model matematyczny, opisujący wartości prawdopodobieństwa określające ryzyko wystąpienia niedosłuchu. Budując model logistyczny korzystano z tzw. podejścia „od ogółu do szczegółu”. Początkowo w modelu umieszczono wszystkie zmienne wyłonione na podstawie analizy jednoczynnikowej. Następnie kolejno usuwano po jednej zmiennej o najmniejszej istotności. Postępowanie takie niosło ze sobą ryzyko odrzucenia zmiennej, która może być istotna w ostatecznym modelu. W związku z tym konieczne było testowanie modelu poprzez dołączanie i usuwanie zmiennych tak, aby model ostateczny był najlepiej dopasowany do analizowanych danych. Estymację równania regresji logistycznej prowadzono metodą *quasi-Newtona*.

Aby określić, który z wyłonionych w analizie regresji logistycznej czynników posiadał największą zdolność przewidywania niedosłuchu, dla każdego z nich oraz ich kombinacji, obliczono czułość, swoistość, wartość predykcji dodatniej i ujemnej oraz wskaźnik LR.

Wyniki

W okresie od 2.10.96 do 17.11.2002 obserwacją kliniczną, trwającą dłużej niż 6 miesięcy, objęto 218 noworodków spełniających kryteria kwalifikacji do badania. Na podstawie obserwacji klinicznej i badań audiologicznych niedosłuch rozpoznano u 18 (8%) dzieci.

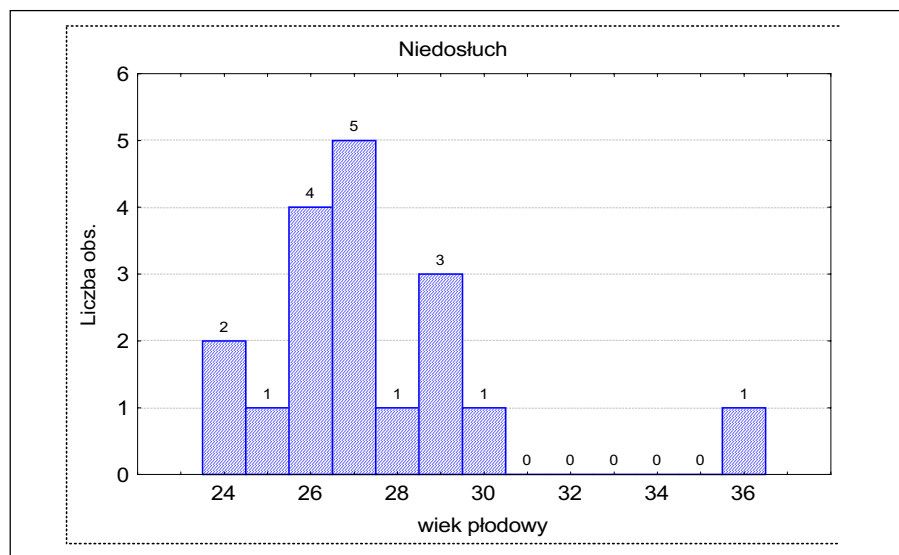
Pierwszą obserwacją było istotne znaczenie wieku płodowego przy urodzeniu dla późniejszego rozwoju niedosłuchu. W grupie z niedosłuchem dominowały dzieci urodzone przed 30. tygodniem ciąży (16/18 vs 73/200, test χ^2 z poprawką Yatesa = 16,6; $p < 0,001$), rycina 1. Tylko u jednego pacjenta z niedosłuchem wiek płodowy wynosił 36 tygodni. Mediana wieku płodowego w tej grupie wynosiła 27 tygodni (zakres: 24-36) i istotnie różniła się od mediany w grupie prawidłowo słyszących (rycina 2.): 30 tygodni (zakres: 22-36), test U *Manna-Whitneya*, $p < 0,001$. Ważona różnica median wynosiła 3 (95%CI: 2-5). Urodzeniowa masa ciała w

Tabela IV

Alternatywny model regresji logistycznej.

Alternative model of Logistic Regression.

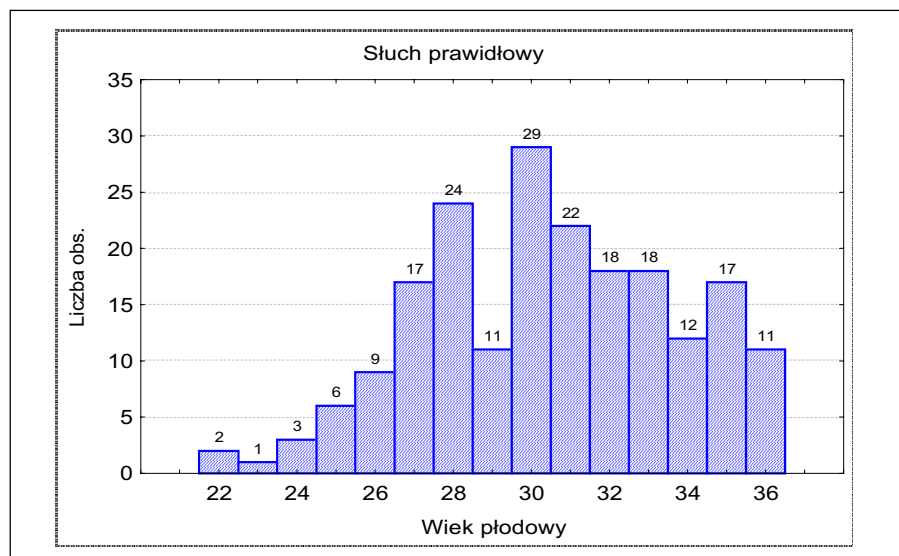
| N=218 | Zmienna zależna: słuch 0-1 Końcowa strata 29,58, Chi 2 (4) = 65,097, p =,00000 | | | | |
|----------------------------------|--|---------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | Stała B0 | Hiperbilirubiniemia | aminy katecholowe | glikemia $\leq 2,46$ mmol/l | wentylacja mechaniczna >14 dni |
| Ocena | -7 | 2,527 | 2,560 | 1,671 | 2,950 |
| Błąd standardowy | 1 | 0,72 | 0,814 | 0,715 | 1,086 |
| t (213) | -6 | 3,335 | 3,145 | 2,337 | 2,716 |
| Poziom p | 0 | 0,001 | 0,002 | 0,020 | 0,007 |
| -95%CL | -9 | 1,034 | 0,955 | 0,262 | 0,809 |
| +95%CL | -4 | 4,021 | 4,165 | 3,081 | 5,091 |
| χ^2 Walda | 31 | 11,128 | 9,889 | 5,463 | 7,378 |
| Poziom p | 0 | 0,0008 | 0,002 | 0,019 | 0,007 |
| Iloraz szans zmiany jednostkowej | 0 | 12,521 | 12,938 | 5,318 | 19,110 |
| -95%CL | 0 | 2,812 | 2,600 | 1,299 | 2,246 |
| +95%CL | 0 | 55,745 | 64,385 | 21,770 | 162,572 |



Rycina 1

Liczebność w grupie z niedosłuchem w zależności od wieku płodowego.

Number of patients with hearing loss according to gestational age.



Rycina 2

Liczebność w grupie słyszących prawidłowo w zależności od wieku płodowego.

Number of patients with normal hearing according to gestational age.

Tabela V

Zestawienie wartości predykcji dodatniej (PPV) i ujemnej (NPV), czułości, swoistości i wskaźników wiarygodności (LR) dla czynników ryzyka niedosłuchu wyłonionych na podstawie analizy wieloczynnikowej (bez uwzględnienia związku czasowego).

The PPV, NPV, sensitivity, specificity, LR for risk factors of hearing loss from Logistic Regression Analysis.

| Czynniki ryzyka | PPV (%) | NPV (%) | Czułość (%) | Swoist (%) | LR+ (95%CI) | LR- (95%CI) |
|--|---------|---------|-------------|------------|----------------|------------------|
| amikacyna >15 dni + aminy katech. > 8 dni | 100 | 93,9 | 27,8 | 100 | → ∞ | 0,72 (0,49-0,87) |
| hiperbilirubinemia + aminy katech. > 8 dni | 100 | 93,5 | 22 | 100 | → ∞ | 0,77 (0,5-0,91) |
| hiperbilirubinemia + amikacyna > 15 dni | 83,3 | 93,9 | 27,8 | 99,5 | 55 (8,87-344) | 0,72 (0,49-0,87) |
| hiperbilirubinemia + hipoglikemia + IMV >14 dni* | 75 | 95,6 | 50 | 98,5 | 33 (10,4-105) | 0,5 (0,29-0,72) |
| hiperbilirubinemia + IMV > 14 dni | 61,1 | 96,5 | 61 | 96,5 | 17,5(7,7-38,4) | 0,4 (0,21-0,63) |
| amikacyna > 15 dni | 47 | 95 | 44,4 | 95,5 | 9,9(4,26-21,5) | 0,58 (0,35-0,8) |
| aminy katecholowe > 8 | 38 | 94 | 44,4 | 93 | 6,8(3,16-13,6) | 0,59 (0,36-0,8) |
| hiperbilirubinemia | 33,3 | 96,2 | 61 | 89 | 5,6 (3,09-9,2) | 0,43 (0,2-0,7) |
| IMV >14 dni | 21 | 99,3 | 94,4 | 68 | 2,95 (2,2-3,7) | 0,08 (0,01-0,38) |
| hipoglikemia | 21 | 96,8 | 72 | 75,5 | 2,94 (1,9-4,1) | 0,36 (0,16-0,67) |
| wiek płodowy < 30 t.c. | 17,9 | 98,5 | 88,8 | 63,5 | 2,47(1,86-3,1) | 0,17 (0,04-0,4) |

* IMV > 14 dni - wentylacja mechaniczna dłuższa niż 14 dni

grupie dzieci z niedosłuchem była mniejsza niż u słyszących prawidłowo (Me: 950g vs 1335g). Iloraz szans (OR) wystąpienia niedosłuchu u dzieci z urodzeniową masą ciała $\leq 1000g$ wynosił 9,22 (95%CI: 3,12-27,26).

Spośród wielu innych zmiennych w analizie jednoczynnikowej na rycinie 3 i rycinie 4 przedstawiono te, które istotnie odróżniały grupę dzieci z niedosłuchem od słyszących prawidłowo.

Na podstawie analizy jednoczynnikowej wykazano, że duża liczba zmiennych może stanowić czynniki ryzyka niedosłuchu. Kolejnym etapem pracy było wyłonienie spośród nich czynników niezależnych, mających największy wpływ na wystąpienie niedosłuchu.

W wyniku analizy regresji logistycznej tylko kilka zmiennych posiadało istotny statystycznie związek z niedosłuchem. Należały do nich: „wiek płodowy”, „hiperbilirubinemia”, „leczenie amikacyną dłuższe niż 15 dni”, „hipoglikemia” oraz „stosowanie amin katecholowych (dopaminy, dobutaminy) przez okres dłuższy niż 8 dni”. Ostatnią z wymienionych zmiennych interpretowano jako kliniczny wskaźnik ciężkiego stanu pacjenta, tabela III. Model złożony z powyższych estymatorów pozwalał na wykrycie 13 spośród 18 przypadków niedosłuchu (72%).

Iloraz szans dla zmiany jednostkowej wskazywał, że wystąpienie hiperbilirubinemii zwiększa ryzyko niedosłuchu 14-krotnie (od 3 do 65 razy z prawdopodobieństwem 95%) (rycina 5), przedłużenie kuracji amikacyną ponad 15 dni – 8,36-krotnie (od 1,6 do 43) (rycina 6), stan kliniczny pacjenta wymagający leczenia aminami katecholowymi dłuższego niż 8 dni – 18,7-krotnie (3,6 do 96), wystąpienie hipoglikemii – 5,23-krotnie (1,2 do 22,9) (rycina 7). Dojrzałość dziecka przy urodzeniu większa o 1 tydzień zmniejsza ryzyko niedosłuchu 0,7-krotnie (0,6 do 0,96).

Gdy umieszczono w modelu regresji logistycznej zmienną ilościową „czas stosowania amikacyny”, jej parametry posiadały

również istotność statystyczną. Współczynnik regresji (ocena) wynosił 0,092 (95%CI: 0,019-0,165), błąd standardowy 0,037, wartość testu t *Studenta* 2,48, poziom p 0,014, test χ^2 *Walda* 6,191, poziom p dla testu *Walda* 0,013, iloraz szans dla zmiany jednostkowej 1,096 (95%CI: 1,019-1,179). Tak więc wydłużenie czasu leczenia amikacyną o 1 dzień zwiększa ryzyko wystąpienia niedosłuchu 1,096-krotnie.

Inne zmienne wprowadzane do modelu nie uzyskiwały istotności statystycznej. Najczęściej były one powiązane z wiekiem płodowym. Również płeć pacjentów nie miała istotnego znaczenia statystycznego w analizie regresji logistycznej. Pozostałe analizowane leki ototoksyczne (inne aminoglikozydy, wankomycyna oraz furosemid) w badanej populacji nie stanowiły niezależnych czynników ryzyka niedosłuchu.

Na uwagę zasługiwała zmienna „czas wentylacji mechanicznej”, ponieważ w wysokim stopniu skorelowana była z „wiekiem płodowym” (współczynnik korelacji wynosił 0,53). Zmienna jakościowa „wentylacja mechaniczna > 14 dni” była skorelowana z wiekiem płodowym (współczynnik korelacji wynosił 0,46) oraz leczeniem amikacyną (0,24). W badanej populacji niedosłuch występował u dzieci o najmniejszym wieku płodowym wymagających długotrwałej wentylacji mechanicznej (rycina 8), w związku z tym trudno było udowodnić, który z tych czynników miał zasadnicze znaczenie w patogenezie niedosłuchu.

Zastąpienie zmiennych „wiek płodowy” i „amikacyna > 15 dni” przez zmienną „wentylacja mechaniczna > 14 dni” doprowadziło do modelu zbliżonego do przedstawionego powyżej, tabela IV.

Porównując poszczególne czynniki ryzyka niedosłuchu (tabela V) duże wartości predykcji dodatniej odnotowano dla zmiennych: „amikacyna > 15 dni”, „aminy katecholowe > 8 dni” oraz „hiperbilirubinemia”. Kombinacje tych czynników wiązały się z bardzo wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia niedosłuchu. Dwie kombinacje czynników:

„amikacyna > 15 dni” + „aminy katecholowe > 8 dni” oraz „hiperbilirubinemia” + „aminy katecholowe > 8 dni” posiadały wartość predykcji dodatniej równą 100%. Można powiedzieć, że u dzieci, u których wystąpią wymienione czynniki, z dużym prawdopodobieństwem pojawi się niedosłuch. Niestety czułość tych czynników była niska (odpowiednio 27,8% oraz 22,2%), a więc występowały u niewielkiej liczby pacjentów z niedosłuchem.

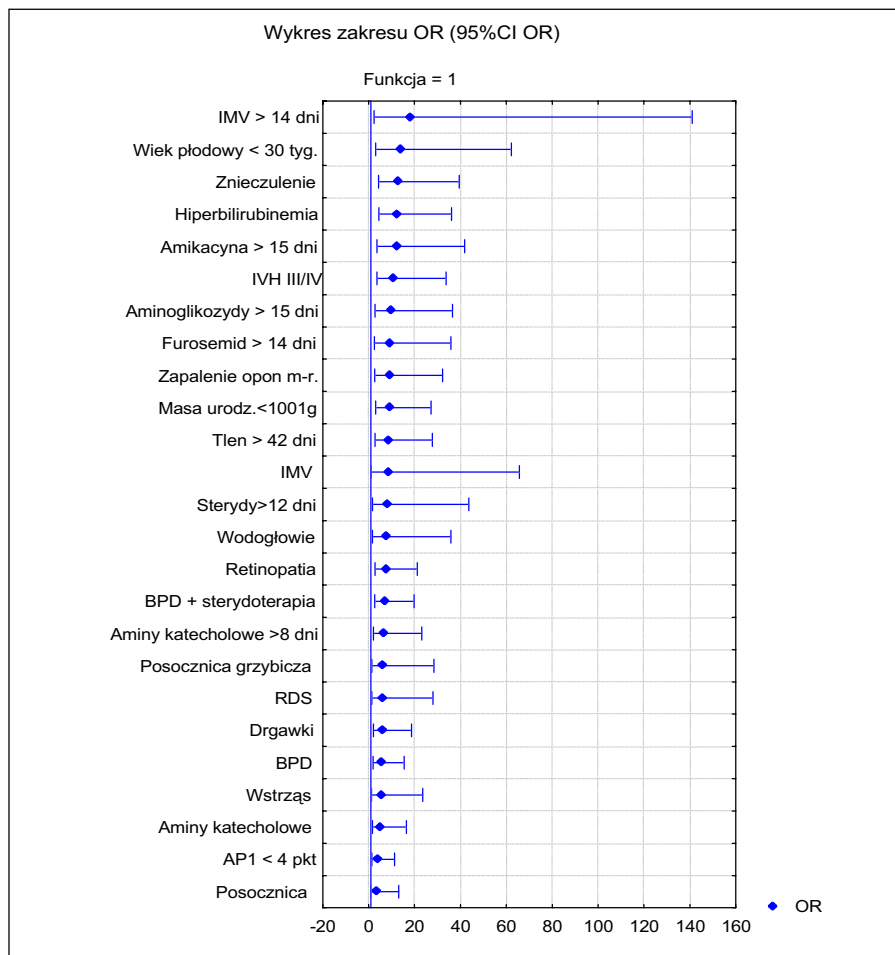
Na podstawie zgromadzonych danych można powiedzieć, że niedosłuch jest chorobą uwarunkowaną wieloma czynnikami. Kilka z nich w sposób niezależny może odpowiadać za rozwój choroby, lub stanowić jej czynnik predykcyjny. Wystąpienie 2 lub 3 czynników u 1 pacjenta zwiększało prawdopodobieństwo wystąpienia choroby.

Omówienie

Badana populacja obejmowała dzieci szczególnie narażone na wystąpienie niedosłuchu. Analiza dotyczyła 218 dzieci o wieku płodowym w zakresie 22-36 tygodni (mediana Me - 30 tygodni) i urodzeniowej masie ciała 520-3000 g (Me - 1300 g). Miejsce badania był oddział intensywnej terapii noworodka szpitala uniwersyteckiego, do którego pacjenci byli przyjęci z ośrodków regionalnych w pierwszych dobach życia. Czas hospitalizacji mieścił się w zakresie 13-249 dni (Me - 56).

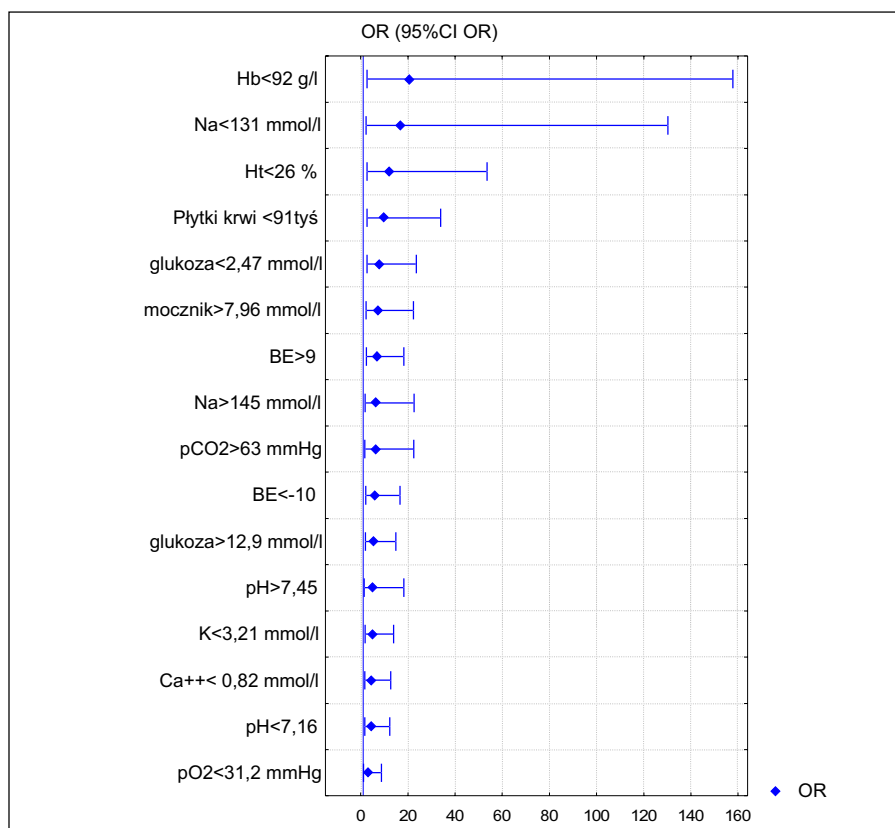
Niedosłuch odbiorczy rozpoznano u 18 dzieci. Częstość niedosłuchu w badanej populacji wynosiła 8%. Podobna częstość spotykana jest w piśmiennictwie: 9% [2,14], 9,4% [15], 9,7% [3].

Ryzyko wystąpienia niedosłuchu jest największe w grupie skrajnie niedojrzałych noworodków urodzonych przed 30. tygodniem ciąży. Choroba występowała praktycznie tylko w tej grupie wieku płodowego. Znaczenie młodego wieku płodowego udowodniano w wielu pracach dotyczących czynników ryzyka niedosłuchu [5,16]. Wielu autorów z niedojrzałością noworodka utożsamiało małą urodzeniową masę ciała. W



Rycina 3
Uszeregowane malejąco wartości ilorazu szans (OR) wystąpienia niedosłuchu dla wybranych czynników ryzyka.

OR for significant risk factors of hearing loss on Univariable Analysis.



Rycina 4
Uszeregowane malejąco wartości ilorazu szans (OR) wystąpienia niedosłuchu dla wybranych laboratoryjnych czynników ryzyka.

OR for significant laboratory risk factors of hearing loss on Univariable Analysis.

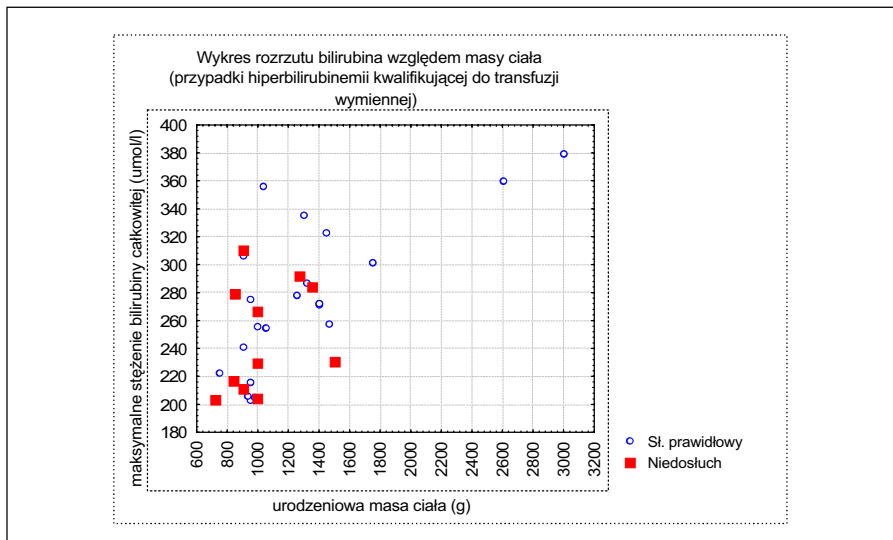
badanej grupie dzieci nie było pacjentów z dystrofią wewnątrzmaciczną, w związku z tym analiza zależności występowania niedosłuchu od masy ciała była wiarygodna. Urodzeniowa masa ciała w grupie dzieci z niedosłuchem była mniejsza niż u słyszących prawidłowo. Podobne dane znajdują się w piśmiennictwie [21,43,45,49]. *Naarden* i *Decoufle* [60] analizując dane z badań populacyjnych w Atlancie udokumentowali, że wśród 169 dzieci z wrodzonym niedosłuchem odbiorczą częstość niedosłuchu była odwrotnie proporcjonalna do urodzeniowej masy ciała (ryzyko względne dla najniższej kategorii masy ciała wynosiło 13,9). *Karen Chu*, badając grupę 64 noworodków z niedosłuchem, na podstawie analizy wieloczynnikowej również potwierdziła istotny związek masy urodzeniowej masy ciała (≤ 1500 g) z niedosłuchem (OR: 7; 95%CI: 3-18) [9]. W badanej populacji wiek płodowy, określony na podstawie daty ostatniej miesiączki, był silniejszym czynnikiem ryzyka niedosłuchu niż mała urodzeniowa masa ciała i został wykorzystany w analizie wieloczynnikowej.

Dojrzewanie struktur ucha i drogi słuchowej przypadające na okres pomiędzy 28. a 33. tygodniem życia płodowego u dzieci tych odbywało się w czasie leczenia na oddziale intensywnej terapii. Narażenie na szkodliwe czynniki, wynikające z niedojrzałości organizmu i niewydolności wielu narządów, jak i procedur leczniczych służących podtrzymaniu dziecka przy życiu zwiększa ryzyko uszkodzenia słuchu [24,40,49,61].

Na podstawie analizy wieloczynnikowej wykazano, że w badanej populacji takimi czynnikami były: hiperbilirubinemia, przedłużone leczenie amikacyną, hipoglikemia, ciężki stan pacjenta wymagający stosowania amin katecholowych.

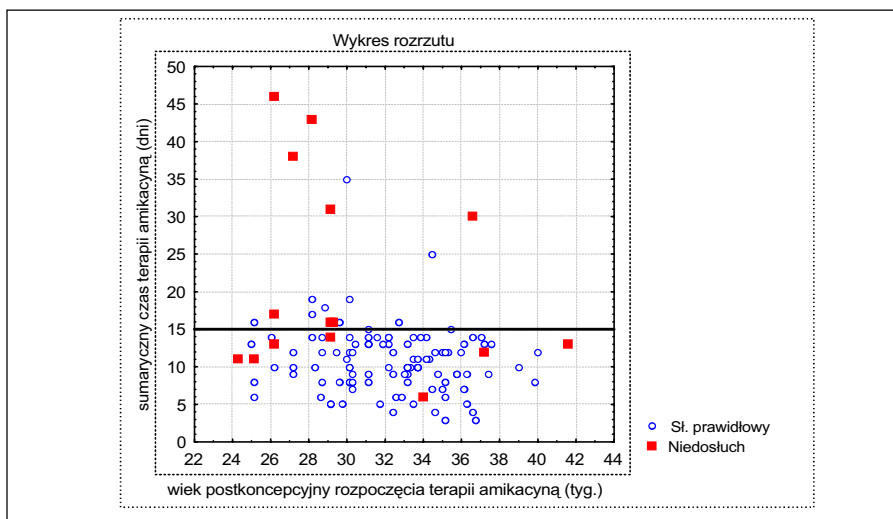
Konieczność stosowania wentylacji mechanicznej dłużej niż 2 tygodnie stanowiła istotny czynnik ryzyka niedosłuchu skorelowany ze stopniem wcześniactwa. Dzieci o mniejszej dojrzałości przy urodzeniu, a także dominowały wśród pacjentów z niedosłuchem, wymagają zwykle długotrwałej terapii oddechowej. Trudno więc te dwa czynniki w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych rozdzielić. Stąd przedstawiono dwa modele regresji logistycznej, porównywalne pod względem zdolności predykcji niedosłuchu: jeden z wiekiem płodowym jako estymatorem, drugi z czasem wentylacji mechanicznej dłuższym niż 2 tygodnie. Choć ryzyko niedosłuchu było większe u pacjentów długotrwanie poddawanych wentylacji mechanicznej, to czynnik ten nie byłby wystarczający aby samodzielnie uszkodzić słuch (PPV - 21%). Nie stwierdzono istotnej zależności między sposobem prowadzenia wentylacji mechanicznej (konwencjonalna lub wysokimi częstotliwościami) a niedosłuchem.

W piśmiennictwie doniesienia o zależności niedosłuchu od wentylacji mechanicznej są niejednoznaczne [15,34]. Wykazano, że zespół niedoboru surfaktantu u dzieci przedwcześnie urodzonych wiążący się z koniecznością dłuższej wentylacji mechanicznej powoduje uszkodzenie słuchu dużo wcześniej niż inne czynniki ryzyka. *Roland Eavey* na podstawie analizy wieloczynni-



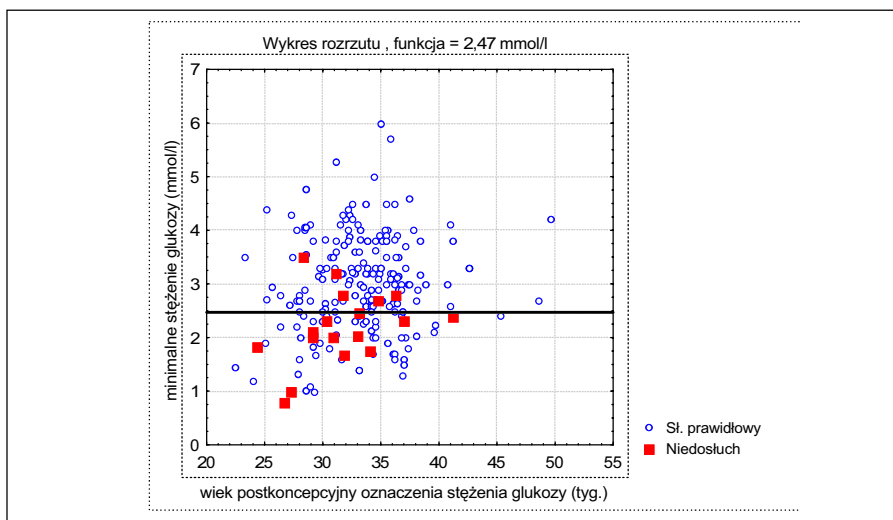
Rycina 5
Wartości stężenia bilirubiny kwalifikujące do wykonania transfuzji wymiennej w zależności od urodzeniowej masy ciała, w badanych grupach pacjentów.

Value of bilirubin concentration requiring exchange transfusion according to birth weight in group of patients (hearing loss vs normal hearing).



Rycina 6
Zależność czasu terapii amikacyną od wieku postkonceptyjnego, w którym podano jej pierwszą dawkę, w badanych grupach pacjentów.

Time of amikacin treatment according to postconceptional age in group of patients (hearing loss vs normal hearing) in whom first dose was given.



Rycina 7
Wartości najniższego stężenia glukozy w zależności od wieku postkonceptyjnego, w którym wykonano ich oznaczenie, w badanych grupach pacjentów.

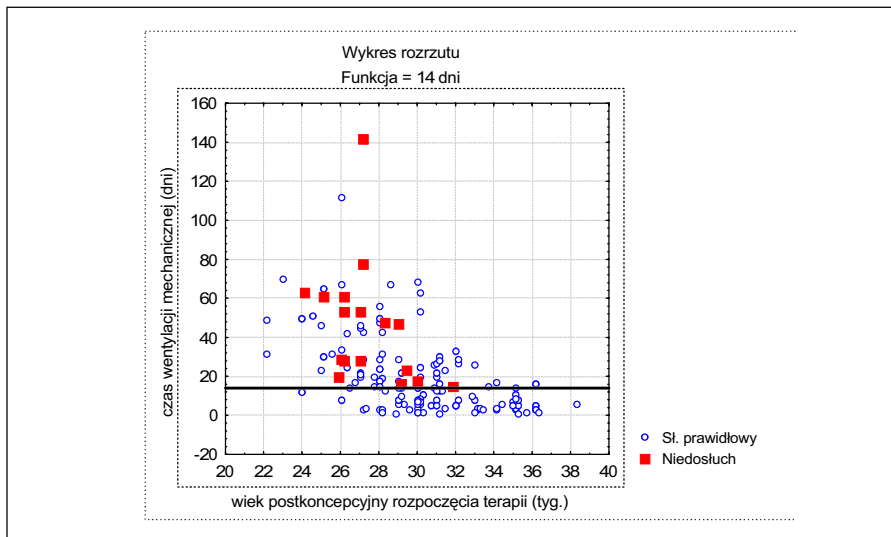
Value of lowest glucose concentration according to postconceptional age in group of patients in whom (hearing loss vs normal hearing) this test was made.

kowej potwierdził, że spośród wielu czynników ryzyka jedynie konieczność i czas wentylacji mechanicznej stanowiły istotny czynnik ryzyka niedosłuchu. Nie stwierdził zależności między typem respiratora, liczbą intubacji, ani sposobem intubacji (przez usta, czy przez nos) [17].

Między potencjalnymi czynnikami szkodliwymi związanymi z respiratoroterapią takimi jak: hałas respiratora, szum przepływu gazów oddechowych [54], u dzieci przedwcześnie urodzonych istnieje ryzyko ropnego zapalenia wysiękowego ucha środkowego spowodowanego infekcją bakteryjną, szczególnie przy długotrwałym utrzymywaniem rurki intubacyjnej w przewodzie nosowym [6].

W przypadku dłużej utrzymujących się zaburzeń krążenia u pacjentów w badanej populacji stosowano aminy katecholowe (dopamina i dobutamina). Okazało się, że leczenie aminami katecholowymi przez okres dłuższy niż 8 dni, stanowiło istotny i niezależny czynnik ryzyka niedosłuchu. W jednym z badań dotyczących dzieci przedwcześnie urodzonych [32] zwrócono uwagę, że dopamina stosowana była częściej wśród pacjentów, u których wystąpił niedosłuch. Wspomniano już, że zmienną „aminy katecholowe > 8 dni” interpretowano jako kliniczny wskaźnik stanu pacjenta. Leki te nie mają bowiem właściwości ototoksycznych. Stosowane były w przypadkach niewydolności krążenia w przebiegu: ciężkiego zespołu błon szklistych (RDS III i IV stopnia), rozległego wylewu śródczaszkowego, infekcji uogólnionej, wstrząsu oraz ciężkiego niedotlenienia okołoporodowego. U 5 spośród 8 pacjentów z niedosłuchem leczonych w ten sposób występowała posocznica. O ile posocznica była częstą chorobą na oddziale intensywnej terapii noworodka, to zapalenie opon zdarzało się dużo rzadziej. Rozpoznanie postawiono u 5/18 pacjentów niedosłyszących i u 8/200 prawidłowo słyszących. Iloraz szans (OR) wystąpienia niedosłuchu obliczony na podstawie analizy jednoczynnikowej wynosił 9,23 (95%CI: 2,64-32,24). Analiza wieloczynnikowa nie potwierdziła istotnej zależności między niedosłuchem a tą chorobą.

U żadnego pacjenta biorącego udział w badaniu nie stwierdzono objawów wrodzonej infekcji wirusem cytomegalii. Nie można jednak wykluczyć przebiegu bezobjawowego, chociaż u dzieci urodzonych przedwcześnie choroba zwykle przebiega z manifestacją kliniczną. Obraz chorobowy u niektórych pacjentów sugerował cytomegalię nabytą. Objawy choroby nie były nasilone, obejmowały nieprawidłowości laboratoryjne (zwiększona aktywność transaminaz) i żółtaczkę o charakterze cholestatycznym. Pojawiły się one po ukończeniu 5. tygodnia życia (w 9. i 12. tygodniu życia u dwojga dzieci niedosłyszących i w 6. tygodniu życia u dwojga dzieci prawidłowo słyszących). W tym okresie wykryto u nich wirusa cytomegalii w moczu. U jednego z dzieci niedosłyszących badanie wykonane 2 tygodnie wcześniej było ujemne. U wszystkich przed wystąpieniem objawów konieczna była transfuzja uzupełniająca preparatu krwi (wielokrotnie powtarzana była u dzieci niedosłyszących). Wykluczenie z analizy statystycz-



Rycina 8
Zależność czasu wentylacji mechanicznej od wieku postkonceptyjnego, w którym rozpoczęto leczenie.
Time of mechanical ventilation according to postconceptional age of ventilation start in group of patients (hearing loss vs normal hearing).

nej dzieci z cytomegalią nie zmieniło wyników dotyczących pozostałych czynników ryzyka. W badanej populacji zarówno analiza jednoczynnikowa, jak i wieloczynnikowa, nie pozwoliły na potwierdzenie udziału tego czynnika w etiologii niedosłuchu.

Według dotychczasowych poglądów na temat aminoglikozydów o ich otoksyczności decyduje przedłużona kuracja lub jej powtórzenie (czas leczenia), całkowita dawka lecznicza, podwyższone stężenia we krwi, uprzednie leczenie aminoglikozydami, zaburzenia funkcji nerek, równoczesne stosowanie innych leków otoksycznych, młody wiek pacjenta (do 3 roku życia) [6,8,18,32,46,49]. Relacja między stężeniem antybiotyku w surowicy krwi a toksycznością nie została jednak wykazana na podstawie badań klinicznych [11,25].

W ostatnich latach udało się zidentyfikować mutację w genie mitochondrialnego DNA kodującym mniejszą podjednostkę rybosomalnego RNA (12S rRNA), polegającą na zamianie adeniny na guaninę w miejscu 1555 (A1555G) i odpowiedzialną za indywidualną wrażliwość pacjenta na otoksyczność aminoglikozydów [36,41,65]. Mutacja ta powoduje takie zmiany konformacyjne mniejszej podjednostki rybosomu, że staje się ona podobna do bakteryjnego rRNA, stanowiącego cel działania aminoglikozydów. W związku z tym uszkodzenie słuchu może pojawić się tylko u niektórych pacjentów leczonych aminoglikozydami. Stopień tego uszkodzenia jest osobniczo zmienny. Moment uszkodzenia słuchu jest nieprzewidywalny i może wystąpić po jednej dawce lub po kilku tygodniach i miesiącach od zakończenia leczenia. W związku z tym, prawidłowe wyniki stężenia aminoglikozydu w surowicy krwi nie wykluczają ryzyka uszkodzenia słuchu [39]. Patomechanizm uszkodzenia słuchu przez aminoglikozydy jest poddawany pod dyskusję od wielu lat. Jest on złożony i wieloczynnikowy.

W badanej populacji stwierdzono, że łączny czas trwania kuracji gentamycyną, amikacyną, netylmycyną i tobramycyną był

znacząco dłuższy w grupie z niedosłuchem w porównaniu z grupą prawidłowo słyszących. Na podstawie analizy jednoczynnikowej iloraz szans (OR) wystąpienia niedosłuchu u dzieci leczonych aminoglikozydami 16 dni lub dłużej wynosił 11,10 (95%CI: 2,79-36,51).

Na podstawie analizy czasu trwania terapii poszczególnymi aminoglikozydami stwierdzono, że badane grupy różniły się jedynie łącznym czasem podawania amikacyny, który był dłuższy w grupie z niedosłuchem. Czas pojedynczego kursu leczenia, a także kumulacyjna dawka w przeliczeniu na masę ciała były podobne w obu grupach. Różnica wynikała z tego, że w grupie dzieci z niedosłuchem kurację powtórzono. Czas podawania pozostałych aminoglikozydów, jak ich kumulacyjne dawki w przeliczeniu na masę ciała były podobne w obu grupach dzieci. Liczba powtórnych kuracji wszystkimi aminoglikozydami przypadająca na 1 pacjenta była istotnie większa w grupie dzieci niedosłyszających. Nie stwierdzono zależności między liczbą dawek podawanych w ciągu doby a niedosłuchem.

Podobne wyniki prezentowali inni autorzy. *Borradori* i wsp. wykazali, że czas trwania leczenia aminoglikozydami i dawka kumulacyjna (powtarzano kurację) były istotnie większe u dzieci z niedosłuchem. Co ciekawe w odniesieniu do gentamycyny nie zaobserwowano różnicy w sposobie leczenia między pacjentami z niedosłuchem i słyszającymi prawidłowo [6]. *Salamy* i wsp. również nie stwierdzili związku pomiędzy całkowitą dawką gentamycyny lub tobramycyny a wystąpieniem niedosłuchu w grupie dzieci o urodzeniowej masie ciała < 1500g [51]. Na podstawie publikowanej w 2003 roku pracy oraz wcześniejszego badania pilotażowego *Matthijs de Hoog* podawał, że tobramycyna nie stanowi czynnika ryzyka niedosłuchu. Na podstawie analizy wieloczynnikowej nie stwierdzono różnic między grupami w odniesieniu do dawki kumulacyjnej w przeliczeniu na masę ciała, stężenia leku w surowicy krwi, jak również kombinacji róż-

nych leków otoksycznych (tobramycyna, wankomycyna, furosemid), przy czym wiek płodowy < 32 tygodnia ciąży nie miał wpływu na wynik analizy. W pracy tej uwzględniono jednak tylko wynik badania ABR a nie ostateczne rozpoznanie niedosłuchu [11,12]. *Terese Finitzo-Hieber* i wsp. w badaniu, opublikowanym w 1978 roku, w którym uczestniczyło 347 noworodków nie stwierdzili istotnej zależności między dawką kumulacyjną gentamycyny oraz kanamycyny w przeliczeniu na masę ciała a niedosłuchem [20]. Dzieci lat później ta sama grupa badaczy nie stwierdziła zależności między leczeniem netylmycyną i amikacyną a niedosłuchem [19]. Z kolei *McCracken* donosił, że u noworodków i dzieci amikacyna jest bardziej toksyczna dla narządu słuchu niż gentamycyna i tobramycyna, a netylmycyna jest najmniej otoksyczna. Gentamycyna i streptomycyna częściej uszkadzają układ równowagi [33]. Odsetek uszkodzenia słuchu w przypadku stosowania amikacyny wynosi 13,9%, gentamycyny – 8,6%, netylmycyny 2,4% [6,39]. Prawdopodobieństwo działania otoksycznego aminoglikozydów zwiększa się w przypadku terapii trwającej dłużej niż 14 dni [39].

Fakt, że o wyniku działania aminoglikozydów na słuch decydują czynniki genetyczne, może tłumaczyć niejednoznaczność wyników cytowanych w wielu wcześniejszych pracach. W publikowanym w 2000 roku konsensusie JCIH [1] zauważono, że na tle innych czynników (przede wszystkim wrodzonych zespołów i anomalii budowy twarzowej części czaszki i ucha) udział procentowy aminoglikozydów w powstawaniu niedosłuchu jest zaskakująco niski i wynosi 1,5%. W niniejszej pracy potwierdzono na podstawie analizy wieloczynnikowej, że leczenie amikacyną przedłużone ponad 15 dni stanowiło istotny i niezależny czynnik ryzyka niedosłuchu.

W piśmiennictwie można spotkać prace wykluczające niekorzystne działanie wankomycyny na słuch na podstawie braku różnic w dawce kumulacyjnej w przeliczeniu na masę ciała, a także w stężeniu leku w surowicy krwi między dziećmi z prawidłowym i nieprawidłowym wynikiem ABR [11]. W innych badaniach możliwość taka była dopuszczona w przypadku skojarzenia tego antybiotyku z aminoglikozydami, w przebiegu niewydolności nerek lub przy przekroczeniu jego dopuszczalnej dawki dobowej [39]. *Salamy* i wsp. wykluczyli związek całkowitej dawki wankomycyny z powstaniem niedosłuchu [51]. Natomiast zwrócono uwagę, że skojarzenie tego antybiotyku z furosemidem lub aminoglikozydami może zwiększać ryzyko wystąpienia niedosłuchu [36].

Furosemid może być odpowiedzialny za przejściowy niedosłuch spowodowany uszkodzeniem prążka naczyniowego lub zaburzeniami elektrolitowymi w endolimfie i pośrednim wpływem na proces depolaryzacji i repolaryzacji komórek rzęsatych, co potwierdziły badania histochemiczne i morfologiczne [6,43,50]. Analiza wieloczynnikowa w badanej populacji nie potwierdziła niezależnego udziału tego czynnika w etiologii niedosłuchu. W piśmiennictwie opisywano związek pomiędzy czasem terapii tym lekiem a niedosłuchem [7,36,51]. Podkreśla-

no, że zastosowanie tego leku w sytuacji obecności innych czynników ryzyka, może być szczególnie niebezpieczne dla narządu słuchu. *Marlow* analizując przyczyny niedosłuchu u dzieci urodzonych przed 33. tygodniem ciąży wykryła istotne ryzyko wystąpienia niedosłuchu pod wpływem terapii furosemidem, jeśli stężenie kreatyniny było podwyższone [32]. W badanej populacji zwrócono uwagę na możliwość synergistycznego działania ototoksycznego furosemidu i aminoglikozydów oraz furosemidu i wankomycyny. Furosemid podawano równocześnie z aminoglikozydem (gentamycyną, lub netylmycyną) istotnie częściej w grupie dzieci z niedosłuchem. Na podstawie analizy wieloczynnikowej nie potwierdzono niezależnego udziału kombinacji tych leków w etiologii niedosłuchu.

Hiperbilirubinemia jest uznanym czynnikiem etiologicznym niedosłuchu. Niedosłuch może być wynikiem zarówno uszkodzenia jądra ślimakowego, wówczas nie muszą mu towarzyszyć inne objawy neurologiczne, jak i uszkodzenia struktur pozaślimakowych drogi słuchowej. W tym drugim wypadku encefalopatia bilirubinowa poza niedosłuchem manifestuje się mózgowym porażeniem o charakterze atetotycznym.

Bilirubina może w sposób przejściowy lub trwały uszkadzać jądra podstawy mózgu, gałkę bładą, skorupę i jądro ogoniaste [3,35,48]. Uszkodzenie słuchu dotyczy przede wszystkim tonów wysokoczęstotliwych [2]. Częstość niedosłuchu na skutek hiperbilirubinemii w okresie noworodkowym na podstawie retrospektywnego badania obejmującego ponad 1000 pacjentów oszacowano na 6,5% [38].

Mechanizm toksycznego działania bilirubiny polega na hamowaniu enzymów mitochondrialnych, wpływie na replikację DNA, białek, enzymów, neuroprzekaźników oraz na wymianę jonów i tym samym na przewodnictwo nerwowe [29]. Zmiany w błonie mitochondrialnej wiodą do apoptozy komórek. Nieprawidłowości metaboliczne oraz strukturalne tkanki mózgowej wywołane wysokimi stężeniami bilirubiny u noworodków zostały potwierdzone nowoczesnymi technikami rezonansu magnetycznego [23,53].

W badanej populacji analizowano stężenia bilirubiny całkowitej oznaczane w pierwszym tygodniu życia. Powinowactwo do neuronów i ich składników posiada frakcja wolna bilirubiny. Rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u noworodka odnoszą się jednak do wyników bilirubiny całkowitej, którą w pierwszych dniach życia noworodka bez wrodzonej cholestazy stanowią w całości bilirubina niesprężona. Maksymalne wartości stężeń bilirubiny u pacjentów uczestniczących w badaniu występowały między 3. a 5. dobą życia. W analizie nie uwzględniono frakcji bilirubiny połączonej z albuminami. W obu badanych grupach maksymalne wartości stężeń bilirubiny nie różniły się istotnie. Zauważono natomiast, że w przypadku noworodków z urodzeniową masą ciała < 1001 g (n=57), u których wystąpił niedosłuch (n=13), stężenia bilirubiny całkowitej były znacząco wyższe w porównaniu z grupą słyszących prawidłowo (n=44). Ze względu na to, że podstawowym czynnikiem ryzyka encefalopatii bilirubino-

wej jest niedojrzałość noworodka [29], konieczne było odniesienie stężenia bilirubiny do masy ciała pacjenta. Przyporządkowanie wykonano zgodnie z rekomendacjami pochodzącymi z polskiego podręcznika neonatologicznego [56], uwzględniając wartość kwalifikującą do wykonania transfuzji wymiennej. Otrzymano zmienną jakościową, która była bardzo silnym i niezależnym predyktorem niedosłuchu w badanej populacji. Na podstawie analizy wieloczynnikowej oraz szans (OR) wystąpienia niedosłuchu dla hiperbilirubinemii wynosił 13,88 (95%CI: 2,98-64,64). Podkreślić należy fakt, że czynnik ten występował prawie wyłącznie u dzieci z masą ciała < 1501 g. Hiperbilirubinemia jako predyktor niedosłuchu posiadała czułość 61%, swoistość 89%, PPV 33%, NPV 96,2%. Wskaźnik wiarygodności dla obecności tego czynnika ryzyka LR (+) = 5,6 świadczył o dość dużej wartości diagnostycznej tego parametru w przewidywaniu niedosłuchu.

Dzieci przedwcześnie urodzone są grupą szczególnie narażoną na toksyczne działanie bilirubiny. Niedojrzała bariera krew-mózg ułatwia przenikanie bilirubiny do ośrodkowego układu nerwowego. Sprzyjają temu kwasica i niedotlenienie w przebiegu zespołu zaburzeń oddychania i zaburzeń krążenia, typowych w tej grupie wiekowej, a także płeć męska [3,4,29,37,59,64].

W kilku pracach udowodniono, że wysokie stężenia – kwalifikujące do wykonania transfuzji wymiennej – stanowiły czynnik ryzyka niedosłuchu [31,43,46,48,49]. Natomiast *Lex Doyle* u dzieci niedosłyszących o masie urodzeniowej poniżej 1000g stwierdził hiperbilirubinemię znacznie mniejszego stopnia, 157-191 $\mu\text{mol/l}$ (około 9,2-11,2 mg%) [14]. Również badania autopsyjne u wcześniaków wykazywały zmiany neuropatologiczne typowe dla encefalopatii bilirubinowej, choć średnie stężenia bilirubiny nie przekraczały 160 $\mu\text{mol/l}$. *Linda De Vries* i wsp. zaobserwowali, że stężenie bilirubiny przekraczające 240 $\mu\text{mol/l}$ u zdrowych dzieci z urodzeniową masą ciała większą niż 1500 g niesie niewielkie ryzyko uszkodzenia słuchu. Przeciwnie u noworodków z masą poniżej 1501 g – u tych pacjentów w przypadku takich poziomów bilirubiny ryzyko niedosłuchu jest znacząco wyższe [13]. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi niedosłuchu były epizody obniżonego pH krwi związane z hiperkapnią ($\text{pCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$). Wpływ wysokiego pCO_2 na toksyczność bilirubiny udowodniano również w pracach eksperymentalnych na zwierzętach [64].

Tak więc hiperbilirubinemia stanowi ważny czynnik ryzyka niedosłuchu. Wczesne prowadzenie fototerapii, uzupełnienie puli albumin [26], korekta maksymalnych dopuszczalnych stężeń bilirubiny do masy ciała, kwalifikacja do transfuzji wymiennej mogą przyczynić się do zmniejszenia liczby dzieci rozwijających niedosłuch.

Glukoza stanowi podstawowe źródło energii dla komórek ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie w grupie dzieci przedwcześnie urodzonych. Mechanizmy, które umożliwiają wykorzystanie alternatywnych źródeł energii takich jak ciała ketonowe, nie są w pełni wykształcone w tej grupie wiekowej. Zaobserwowano, że rejony

drogi słuchowej (wzgórki dolne blaszki czworaczej i kora słuchowa) należą do obszarów mózgu o największej aktywności metabolicznej i największym zużyciu glukozy [5]. Stąd nieprawidłowości glikemii zostały wzięte pod uwagę jako potencjalny czynnik ryzyka niedosłuchu.

Na podstawie analizy wieloczynnikowej w badanej populacji wykazano, że istotnym niezależnym czynnikiem ryzyka niedosłuchu była hipoglikemia z OR: 5,23 (95%CI: 1,19-22,92). Czulość tego czynnika ryzyka wynosiła 72%, swoistość 75,5%, wartość PPV 21%, NPV 96,8%. Wartości wskaźnika wiarygodności dla braku tego czynnika LR(-) = 0,36 i dla jego obecności LR(+) = 2,94 wskazywały na umiarkowanego stopnia przydatność hipoglikemii w przewidywaniu niedosłuchu. Wystąpienie tego czynnika nie było skorelowane z wiekiem chronologicznym lub wiekiem postkonceptyjnym.

W grupie noworodków po ukończeniu pierwszej doby życia za dolną granicę normy glikemii uznawano jest wartość 2,5 mmol/l [30]. Wiadomo, że ciężka hipoglikemia noworodkowa może doprowadzić do uszkodzenia neuronów i komórek glejowych. Nawet niewielkiego stopnia obniżenie stężenia glukozy (<2,6 mmol/l), trwające przez 3 dni, może być przyczyną zaburzeń rozwoju neurologicznego. Przy niskich wartościach glikemii obserwowano nieprawidłowe potencjały wywołane z pnia mózgu (ABR) [10].

W sytuacji klinicznej w jakiej znajduje się dziecko przedwcześnie urodzone, istnienie interakcji pomiędzy różnymi czynnikami jest pewne. W piśmiennictwie podkreślano wieloczynnikowe uwarunkowanie niedosłuchu [32]. W przypadku pacjentów wymagających leczenia w oddziale intensywnej terapii zazwyczaj obserwuje się współistnienie kilku czynników ryzyka uszkodzenia słuchu wzajemnie ze sobą powiązanych [15]. U dzieci z małą urodzeniową masą ciała czynniki te zwykle występują w tym samym czasie. *A. Pruszwicz* [44] na podstawie analizy 110 przypadków niedosłuchu u dzieci z okołoporodowymi czynnikami ryzyka stwierdził, że głęboki niedosłuch jest spowodowany kombinacją kilku czynników, a największe ryzyko jego wystąpienia dotyczy dzieci z bardzo małą urodzeniową masą ciała wymagających intensywnej terapii z powodu ciężkiego stanu. *Maria Drela* [15] zwróciła uwagę na jednoczesne występowanie u niemowląt z niedosłuchem takich czynników ryzyka, jak wiek płodowy < 33 tygodnia ciąży, masa ciała < 1500 g, niewydolność krążeniową oddechową, czynniki okołoporodowe i leki ototoksyczne. *Borradori* i wsp. [6] uważają, że za rozwój niedosłuchu może być odpowiedzialne współdziałanie wielu czynników: ciężkiego zespołu zaburzeń oddychania, przedłużonej wentylacji mechanicznej i dłuższego pobytu w oddziale intensywnej terapii, infekcji, antybiotyków oraz leków moczopędnych.

Dawid Watson i wsp. [63] wykazali, że hiperbilirubinemia, zaburzenia neurologiczne i infekcja posiadają największy związek z niedosłuchem. *Marlow* [32] potwierdziła w grupie dzieci przedwcześnie urodzonych istotne znaczenie współistnienia w czasie takich czynników, jak: hiperbilirubinemia i

aminoglikozydy, hiperbilirubinemia i kwasica, furosemid i podwyższone stężenie kreatyniny, furosemid i aminoglikozyd. W badanej populacji niedosłuch dotyczył głównie dzieci urodzonych przed ukończeniem 29. tygodnia życia płodowego, a największą swoistością odznaczało się współistnienie dwóch czynników takich, jak: „przedłużone stosowanie aminoglikozydów” i „zaburzenia krążenia wymagające leczenia aminami katecholowymi” oraz „hiperbilirubinemia” i „zaburzenia krążenia”, lub trzech czynników: „hiperbilirubinemia”, „hipoglikemia” i „przedłużona wentylacja mechaniczna”.

Wnioski

Wyniki analiz przeprowadzonych w niniejszej pracy, jak i dane z piśmiennictwa świadczą o tym, że etiologia niedosłuchu jest złożona. Do czynników ryzyka należą niedojrzałość pacjenta, ciężki stan z zaburzeniami krążenia, toksyczny wpływ hiperbilirubinemii i amikacyny oraz niedobory energetyczne (hipoglikemia). Żaden pojedynczy czynnik nie jest na tyle silny, aby stanowić jedyny istotny czynnik etiologiczny niedosłuchu.

Piśmiennictwo

1. Joint Committee on Infant Hearing, Year 2001, the Position Statement. 2000,
2. Anagnostakis D., Petmezakis J., Papazissis G. et al.: Hearing loss in low-birth-weight infants. *Am. J. Dis. Child* 1982, 136, 602.
3. Bergman I., Hirsch R.P., Fria T.J. et al.: Cause of hearing loss in the high-risk premature infant. *J. Pediatr.* 1985, 106, 95.
4. Blackmon L.R., Fanaroff A.A., Raju T.N.: Research on prevention of bilirubin-induced brain injury and kernicterus: National Institute of Child Health and Human Development conference executive summary. 2003. *Pediatrics* 2004, 114, 229.
5. Borg E.: Perinatal asphyxia, hypoxia, ischemia and hearing loss. An overview. *Scand. Audiol.* 1997, 26, 77.
6. Borradori C., Fawer C.L., Buclin T. et al.: Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol. Neonate* 1997, 71, 1.
7. Brown D.R., Watchko J.F., Sabo D.: Neonatal sensorineural hearing loss associated with furosemide: a case-control study. *Dev. Med. Child Neurol.* 1991, 33, 816.
8. Buszman E., Wrześniak D., Matusiński B.: [Otoxic drugs. I. Aminoglycoside antibiotics]. *Wiad. Lek.* 2003, 56, 254.
9. Chu K., Elimian A., Barbera J. et al.: Antecedents of newborn hearing loss. *Obstet. Gynecol.* 2003, 101, 584.
10. Cowett R.M., Howard G.M., Johnson J. et al.: Brain stem auditory-evoked response in relation to neonatal glucose metabolism. *Biol. Neonate* 1997, 71, 31.
11. de Hoog M., van Zanten B.A., Hop W.C. et al.: Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. *J. Pediatr.* 2003, 142, 41.
12. de Hoog M., van Zanten G.A., Hoeve L.J. et al.: A pilot case control follow-up study on hearing in children treated with tobramycin in the newborn period. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2002, 65, 225.
13. de Vries L.S., Lary S., Dubowitz L.M.: Relationship of serum bilirubin levels to ototoxicity and deafness in high-risk low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985, 76, 351.
14. Doyle L.W., Keir E., Kitchen W.H. et al.: Audiologic assessment of extremely low birth weight infants: a preliminary report. *Pediatrics* 1992, 90, 744.
15. Drela M., Korbal P., Sinkiewicz A. et al.: [The examinations of hearing in infants treated in neonatal intensive care units]. *Otolaryngol. Pol.* 2002, 56, 611.
16. Duara S., Suter C.M., Bessard K.K. et al.: Neonatal screening with auditory brainstem responses: results of follow-up audiometry and risk factor evaluation. *J. Pediatr.* 1986, 108, 276.
17. Eavey R.D., Bertero M.C., Thornton A.R. et al.: Failure to clinically predict NICU hearing loss. *Clin. Pediatr. (Phila)* 1995, 34, 138.
18. Ertl T., Hadziewicz K., Vincze O. et al.: Hyponatremia and sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol. Neonate* 2001, 79, 109.
19. Finitzo-Hieber T., McCracken G.H., Jr., Brown K.C.: Prospective controlled evaluation of auditory function in neonates given netilmicin or amikacin. *J. Pediatr.* 1985, 106, 129.
20. Finitzo-Hieber T., McCracken G.H., Jr., Roeser R.J. et al.: Ototoxicity in neonates treated with gentamicin and kanamycin: results of a four-year controlled follow-up study. *Pediatrics* 1979, 63, 443.
21. Gajewska E., Lachowski M., Szafranska A., Mazur M.: Czynniki ryzyka uszkodzenia słuchu u płodu i noworodka. *Klinika Pediatria* 2000, 8, 345.
22. Galambos R., Despland P.A.: The auditory brainstem response (ABR) evaluates risk factors for hearing loss in the newborn. *Pediatr. Res.* 1980, 14, 159.
23. Groenendaal F., van der G.J., de Vries L.S.: Cerebral metabolism in severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004, 114, 291.
24. Gulczyńska E., Zjawiona A., Pastuła-Mańko E. i wsp.: Czynniki ryzyka uszkodzenia słuchu w okresie noworodkowym w materiale Kliniki Neonatologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki (ICZMP) w latach 1998-2000. *Postępy Neonatologii* 2001, 1, 84.
25. Hendricks-Munoz K.D., Walton J.P.: Hearing loss in infants with persistent fetal circulation. *Pediatrics* 1988, 81, 650.
26. Hosono S., Ohno T., Kimoto H. et al.: Follow-up study of auditory brainstem responses in infants with high unbound bilirubin levels treated with albumin infusion therapy. *Pediatr. Int.* 2002, 44, 488.
27. Kitamura K., Takahashi K., Tamagawa Y. et al.: Deafness genes. *J. Med. Dent. Sci.* 2000, 47, 1.
28. Kornacka K.M.: Zaburzenia neurologiczne. Neonatologia, Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2000, 1, 533.
29. Kornacka K.M.: Żółtaczki noworodków. Neonatologia, Ośrodek Wydawnictw Naukowych PAN, Poznań 2000, 1, 192.
30. Kornacka K.M.: Hipoglikemia noworodka. Rekomendacje Neonatologiczne, Wielkopolski Oddział Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, Poznań 2003, 13.
31. Kountakis S.E., Psifidis A., Chang C.J., Stientberg C.M.: Risk factors associated with hearing loss in neonates. *Am. J. Otolaryngol.* 1997, 18, 90.
32. Marlow E.S., Hunt L.P., Marlow N.: Sensorineural hearing loss and prematurity. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed* 2000, 82, F141.
33. McCracken G.H., Jr.: Aminoglycoside toxicity in infants and children. *Am. J. Med.* 1986, 80, 172.
34. Meyer C., Witte J., Hildmann A. et al.: Neonatal screening for hearing disorders in infants at risk: incidence, risk factors, and follow-up. *Pediatrics* 1999, 104, 900.
35. Namysłowski G., Bażowska G., Dudkiewicz J. i wsp.: Wstępna ocena emisji otoakustycznej wywołanej trzaskiem (TEOAE) u noworodków w zależności od wybranych parametrów zaburzeń okolorodowych ze szczególnym uwzględnieniem noworodków z hiperbilirubinemią. *Postępy w Neonatologii* 1999, 10, 358.
36. Newton V.: Adverse perinatal conditions and the inner ear. *Semin. Neonatol.* 2001, 6, 543.
37. Oh W., Tyson J.E., Fanaroff A.A., Vohr B.R. et al.: Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003, 112, 773.
38. Oysu C., Aslan I., Ulubil A., Baserer N.: Incidence of cochlear involvement in hyperbilirubinemic deafness. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2002, 111, 1021.
39. Pasternak P.: Leki ototoksyczne stosowane w terapii noworodka. *Przeszkolenie - biuletyn Programu Powszechnych Przesiewowych Badań Słuchu u Noworodków* 2003, 8.
40. Pokrzywnicka M., Kobińska I., Kowalewska M.: Czynniki etiologiczne zaburzeń słuchu u noworodków. *Postępy Neonatologii* 2001, 1, 56.
41. Prezant T.R., Agapian J.V., Bohlman M.C. et al.: Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat. Genet.* 1993, 4, 289.
42. Pruszewicz A.: Foniatria Kliniczna. PZWL Warszawa 1992, 307.
43. Pruszewicz A.: Zarys audiologii klinicznej. Wydawnictwo Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego 1994.
44. Pruszewicz A., Pospiech I.: Low birth weight as a risk factor of hearing loss. *Scand. Audiol. Suppl* 2001, 194.
45. Ratyńska J., Grzanka A., Mueller-Malesińska M. et al.: Correlations between risk factors for hearing impairment and TEOAE screening test outcome in neonates at risk for hearing loss. *Scand. Audiol. (Suppl.)* 2001, 15.
46. Ratyńska J., Mueller-Malesińska M., Senderski A. et al.: Distribution of risk factors for hearing impairment in the group normally hearing and hearing impaired children - an analysis based on the High Risk Questionnaire. *Central and East European Journal of Oto-Rhino-Laryngology and Head and Neck Surgery* 1999, 4, 1.
47. Reroń E.: Badania kliniczne i elektrofizjologiczne narządu słuchu u noworodków. 1990.
48. Rhee C.K., Park H.M., Jang Y.J.: Audiologic evaluation of neonates with severe hyperbilirubinemia using transiently evoked otoacoustic emissions and auditory brainstem responses. *Laryngoscope* 1999, 109, 2005.
49. Roizen N.J.: Etiology of hearing loss in children. Nongenetic causes. *Pediatr. Clin. North Am.* 1999, 46, 49.
50. Rybak L.P., Whitworth C., Scott V., Weberg A.: Ototoxicity of furosemide during development. *Laryngoscope* 1991, 101, 1167.
51. Salamy A., Eldredge L., Tooley W.H.: Neonatal status and hearing loss in high-risk infants. *J. Pediatr.* 1989, 114, 847.
52. Stanis A.: Przystępny kurs statystyki. 2000, 1, 205.
53. Steinborn M., Seelos K.C., Heuck A. et al.: MR findings in a patient with Kernicterus. *Eur. Radiol.* 1999, 9, 1913.
54. Surethiran S.S., Wilbraham K., May J. et al.: Noise levels within the ear and post-nasal space in neonates in intensive care. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed* 2003, 88, F315.
55. Szczapa J., Maruszewski B., Szyfler W.: Badania przesiewowe słuchu noworodków. *Postępy Neonatologii* 2001, 1, 39.
56. Szczapa J., Wojsyk-Banaszak I.: Żółtaczka okresu noworodkowego. Neonatologia, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2000, 1, 382.
57. Thompson D.C., McPhillips H., Davis R.L. et al.: Universal newborn hearing screening: summary of evidence. *JAMA* 2001, 286, 2000.
58. Tomaski S.M., Grundfast K.M.: A stepwise approach to the diagnosis and treatment of hereditary hearing loss. *Pediatr. Clin. North Am.* 1999, 46, 35.
59. van de Bor M., Ens-Dokkum M., Schreuder A. et al.: Hyperbilirubinemia in low birth weight infants and outcome at 5 years of age. *Pediatrics* 1992, 89, 359.
60. Van Naarden K., Decoufle P.: Relative and attributable risks for moderate to profound bilateral sensorineural hearing impairment associated with lower birth weight in children 3 to 10 years old. *Pediatrics* 1999, 104, 905.
61. Volpe J.J.: Neurology of The Newborn. WB Saunders Company 2001, 4, 136.
62. Walch C., Anderhuber W., Kole W. et al.: Bilateral sensorineural hearing disorders in children: etiology of deafness and evaluation of hearing tests. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2000, 53, 31.
63. Watson D.R., McClelland R.J., Adams D.A.: Auditory brainstem response screening for hearing loss in high risk neonates. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1996, 36, 147.
64. Wennberg R.P., Gospe S.M., Jr., Rhine W.D. et al.: Brainstem bilirubin toxicity in the newborn primate may be promoted and reversed by modulating PCO2. *Pediatr. Res.* 1993, 34, 6.
65. Wiszniewski W., Nowakowska-Szyrwińska E., Mazurczak T. i wsp.: Izolowana postać głuchoty wrodzonej. *Zakład Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, Warszawa* 2002, 1, 1, 6.