

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu održanoj 14.7.2016. broj odluke 5940/06, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom:

**„Ispitivanje u estalosti i karakteristika senzorneuralnog
ošte enja sluha izazvanog infektivnim agensima“**

kandidata Dr Jovane Je menice, specijaliste otorinolaringologije, subspecijaliste audiologije, zaposlene na Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan upi“, Novi Beograd (Klinika za de ju hirurgiju, ORL Služba). Mentor je Profesor Dr Mile Štrbac.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

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

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije, jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Disertacija sadrži sve delove predvi ene principima nau no-istraživa kog rada i izra ena je uz poštovanje savremenih smernica dobre nau ne prakse i etičkih standarda. Napisana je na 97 strana i sastoji se od sedam poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, radne hipoteze, materijal i metode, rezultati rada, diskusija, zaključak i pregled literature. Pored toga sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

Teza sadrži tri slike, 17 tabela, 20 grafikona, 257 citata literature. U tehni kom pogledu, disertacija je izra ena u skladu sa Uputstvom za izradu u Pravilniku o doktorskim studijama. (Tekst je pisan u Microsoft Word 2007, font Times New Roman, veli ina fonta 12 pt).

U **Uvodu** su detaljno navedene osnove anatomije ula sluha, slušnih puteva i centara kao i fiziologije procesa slušanja. Definisan je pojam ošte enja sluha, kao i njegovih vrsta i oblika. Navode se osnovni i najzna ajniji faktori rizika za nastanak trajnog sensorineuralnog ošte enja sluha (SNOS).

Kod svakog deteta sa SNOS neophodno je sprovesti ispitivanje kojim bi se odredio uzrok ošte enja. Identifikacija uzroka je važna za donošenje odluke o le enju i rehabilitaciji, za procenu prognoze, za klini ko pra enje kao i za dalje planiranje porodice. Najšire prihva ena klasifikacija faktora rizika za nastanak ošte enja sluha u svetskoj literaturi jeste lista ameri kog Zajedni kog komiteta za snimanje sluha kod dece (*Joint Committee for Hearing Screening*) i obuhvata osam, od kojih su dva: rubella ili druge nebakterijske intrauterusne infekcije (Citomegalovirus, Herpes simplex) i bakterijski meningitis u novoro ena kom uzrastu. Svega 50% ove dece sa trajnim SNOS ima one faktore rizika koji bi mogli biti koriš eni kao osnova za ciljano posmatranje. Zastupljenost faktora rizika je razli ita u razli itim regionima i periodima posmatranja. Opisani su naj eš i uzro nici SNOS me u infektivnim agensima. Opisana je klini ka slika trajnog sensorineuralnog ošte enja sluha, tretman i prevencija istog. Detaljno su opisane subjektivne, a naro ito objektivne metode audiološke dijagnostike.

Poglavlje **Cilj istraživanja** sadrži precizno navedene namere ovog istraživanja: 1. Da se sagleda relativno u eš e infektivnih bolesti u nastanku SNOS u de jem uzrastu 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 auditivnih evociranih potencijala moždanog stabla u slu ajevima SNOS kod dece izazvanog infektivnim agensima.

Poglavlje **Radne hipoteze** precizno navodi dve pretpostavke: da su infektivni agensi i danas zna ajni faktori rizika za nastanak SNOS kod dece i da sensorineuralno ošte enja sluha izazvano infektivnim agensima ima odre ene audiološke i elektrofiziološke karakteristike koje ga razlikuju od SNOS druge etiologije.

Poglavlje **Materijal i metode** navodi da je istraživanje sprovedeno u Odseku za audiologiju i neurootologiju Službe za otorinolaringologiju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan upi “ tokom perioda od 01. 01. 2000. do 31. 12. 2014. retrospektivno. Dizajnirano je kao studija slu ajeva i kontrola. Populaciju ine svi pacijenti pregledani u Odseku za audiologiju tokom navedenog perioda. U grupi slu ajeva obuhva eni su

svi bolesnici kod kojih je ustanovljeno postojanje SNOS bez obzira na etiologiju. Uzorak ispitanika je formiran od konsektivno upu enih i pregledanih bolesnika tokom ovog perioda kod kojih je verifikovano SNOS. U okviru pomenute, odvojena je grupa dece sa SNOS izložene infektivnom agensu, za koju su precizno odre eni kriterijumi, i grupa dece sa SNOS koja nisu bila izložena infektivnom agensu. Grupu kontrola ine deca urednog sluha od kojih su neka bila izložena infektivnom agensu/bolesti a neka nisu.

U drugom delu istraživani su oblik SNOS i elektrofiziološke karakteristike kod bolesnika sa infektivnom boleš u. Precizno su definisani kriterijumi za uklju ivanje u ispitivanje. U cilju ispitivanja karakteristika AEPMS odgovora podeljeni su ispitanici u dve uzrasne grupe u skladu sa razvojnim promenama: do dve i preko dve godine. Kontrolnu grupu ini 40 ispitanika urednog sluha podeljeno, tako e, u dve uzrasne grupe: do dve godine i preko dve godine. ine ih: zdrava deca urednog sluha uzrasta do dve i preko dve godine godine, hospitalizovana radi izvo enja adenoidektomije/tonziloadenoidektomije.

U cilju postavljanja dijagnoze koriš ene su sve otorinolaringološke i audiološke dijagnosti ke, subjektivne i objektivne procedure, detaljno opisane. Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla snimani su u prirodnom snu ili sedaciji. U analizi njihovih talasa pra ena su slede a obeležja: prisustvo formiranih odgovora, odnosno njihovo odsustvo na odre enom nivou intenziteta zvuka na svakom uvu posebno; dužina apsolutnih talasnih latenci (ATL) i intertalasnih latenci (ITL).

Laboratorija Odseka za audiologiju i neurootologiju ORL Službe IMD ima svoje normativne vrednosti uskla ene sa uzrastom dece.

Ispitivanje u estalosti javljanja SNOS uzrokovanih infektivnim agensima sprovedeno je odre ivanjem odnosa šansi, proporcijom slu ajeva i kontrola. U statisti koj analizi dobijenih rezultata izvedenog istraživanja kao osnovne metode izra unavani su deskriptivni statisti ki parametri (aritmeti ka sredina, standardna devijacija, standardna greška aritmeti ke sredine, koeficijent varijacije i interval varijacije). Ovi parametri su omogu ili opisivanje dobijenih podataka i njihovo tuma enje. Prilikom utvr ivanja statisti kih signifikantnosti koriš eni su pojedina ni test i to Studentov t-test, pomo u koga su ustanovljavane statisti ki signifikantne razlike izme u izra unatih parametara zdrave dece i dece sa ošte enim sluhom. Statisti ka signifikantnost je ustanovljavana sa sigurnoš u od 95 i 99%. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafi ki. U delu ispitivanja gde su pore ene vrednosti latencija, koriš en je ANOVA test, a zatim multipni test po Tuckey.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno tabelarno prikazani svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Koriš ena **literatura** sadrži 59 referenci.

B) Kratak opis dobijenih rezultata

Prikazano je u eš e etioloških kategorija u ukupnom broju kako za jednostrano tako i za obostrano SNOS. Kategorija naslednog SNOS u estvuje sa 35,9%, infekcije sa 7,33%, nepoznati faktor sa 37,22%, ototoksi nost sa 1,32%, riziko bebe sa 17,48% i trauma glave sa 0,75%. U sklopu sindroma i ototoksi nog SNOS prisutno je samo obostrano OS. Kod izolovanog naslednog SNOS, jednostrano se javilo samo kod sedmoro od 191 ispitanika. U slu ajevima infekcije petoro od 17 ispitanika sa meningitisom je imalo jednostrano SNOS, a troje od 19 sa CMV. Kod grupe „riziko beba“ etvoro od 93 ima jednostrano, kod nepoznate etiologije gotovo jedna etvrtina dece. Trauma je davala samo jednostrano SNOS. Dobijen je podatak o tome koliko je me u ispitanicima onih koji imaju izolovano nasledno SNOS (33,08%) a u okviru sindroma 2,82%. Dakle, izolovano SNOS se u ispitivanom uzorku javilo skoro 12 puta eš e od sindromskog. Me u infekcijama 0,54% zbog rubele, meningitisa 3,20%, CMV 3,57%. Ispitanici sa SNOS u odnosu na ispitanike sa preležanim meningitisom iz uzorka ine 34%.

Utvr eno je da postoji povezanost izme u SNOS i izloženosti pretpostavljenom faktoru rizika, infekciji. Unakrsni odnos koji je dobijen iznosi 30,36 i ukazuje na injenicu da postoji 30 puta ve a šansa za dobijanje SNOS me u decom koja su imala kongenitalni infekciju ili bakterijski meningitis. Infektivni agensi doveli su do nastanka razli itih oblika SNOS, kao i do SNOS razli itog stepena. Sensorineuralno OS nastalo zbog infekcija koje je istraživano razlikuje se po svojim elektrofiziološkim karakteristikama od SNOS iz drugih etioloških kategorija i od nalaza kod dece urednog sluha. Posebno je interesantno da je ustanovljeno da ove karakteristike (zna ajno produžena ve ina latenci) postoje i u grupi dece koja su preležala infektivnu bolest, bakterijski meningits i CMV infekciju, a koja imaju uredan sluh.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Postavljanje dijagnoze trajnog SNOS nije potpuno ako se ne otkrije uzrok, odnosno etiološki aspekt. Podaci iz literature govore o 36.5% etiološki nerazjašnjenih gluvo a, a od poznatih uzroka ima najviše genetskih (28%), a slede perinatalni (14.6%), meningitis (6.1%) i infekcija virusom rubele (5.5%). U estalost pojedinih etioloških faktora u razli itim sredinama

varira, ali redosled uglavnom ostaje isti. Tako je i sa našom sredinom, podaci su u skladu sa literaturnim podacima.

Prema podacima svetske literature, izmedju 1966. i 1992, meningitis je bio uzrok gubitka sluha u 6% do 13 % sve dece koja su imala ošte enje sluha. Od 1966. do 1972. meningitis je bio u 6% slu ajeva uzrok ošte enja sluha, a od 1973. do 1982. u eš e meningitisa kao uzroka je raslo do ta ke koja je brojala 13% slu ajeva ošte enja sluha u dece. Bakterijski meningitis je bio vode i uzrok ste enih SNOS u dece. Napredak u antibiotskoj terapiji rezultirao je padom mortaliteta od BM. Sada, zbog svih tipova BM, stopa mortaliteta je 5% do 10%. Zna ajan morbiditet, koji je naj eš e SNOS, i dalje je problem. U studiji od 185 slu ajeva BM u dece, ustanovljeno je da je preko 10,3% svih pacijenata imalo perzistentno obostrano i jednostrano SNOS, sa *Streptococcus pneumoniae* koji ima najve u incidencu (31%) pra en *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 dramati nim padom incidencije invazivne bakterijske bolesti, uklju uju i meningitis. Rezultati ovog rada se veoma poklapaju sa rezultatima iz literature, uklju uju i i detektovanje odsustva SNOS kod dece zbog meningitisa izazvanog *Haemophilusom influenzae* tip B od momenta kada je vakcina uvedena u obavezni program vakcinacije u Srbiji, 2006. godine.

Pre razvoja vakcine protiv rubelle, 0,1% do 0,4% dece je ra ano sa kongenitalnom rubellom, ali od uvo enja vakcine, kongenitalna rubela je postala retka. Ošte enje sluha je naj eš a trajna manifestacija i poga a 68% do 93% dece sa kongenitalnom rubelom. Ošte enje sluha je naj eš e duboko i bilateralno, aficira sve frekvencije podjednako, i u nekim slu ajevima je progresivno. U ispitivanoj grupi pacijenata, rubelom je izazvano obostrano SNOS kod tri bolesnika. Sva tri imaju obostrano duboko SNOS. Ovi podaci su u skladu sa literaturnim.

Sagledavanje u eš a infektivnih bolesti u nastanku SNOS u de jem uzrastu u populaciji bolesnika tercijarne pedijatrijske ustanove u našoj zemlji u sadašnjem vremenu pokazalo je potpuni sklad sa podacima iz literature.

U skladu sa ciljem istraživanja koji se odnosi na ispitivanje audioloških karakteristika SNOS kod dece izazvanog infektivnim agensima, dobijeni su slede i reziltati: infektivni agensi doveli su do nastanka razli itih oblika SNOS, kao i do SNOS razli itog stepena. Ovaj podatak ne odstupa od onoga što kaže neobimna literatura na ovu temu.

Fowler je prospektivno evaluirao 307 dece sa dokumentovanom asimptomatskom kongenitalnom CMV i našao da je 22 (7,2%) imalo SNOS. Me u decom sa ošte enjem sluha, dalja deteriorizacija sluha javila se u 50,5%, i odloženi po etak SNOS opserviran je u 18,2% dece sa srednjim uzrastom od 27 meseci do 60 meseci starosti. Osim toga, fluktuiraju e

ošte enje sluha je dokumentovano u 22,7% dece sa istim. Prospektivna studija 108 dece sa kongenitalnom CMV infekcijom ukazuje da deca sa kongenitalnom CMV predstavljaju približno 12% sve dece sa kongenitalnim ošte enjem sluha. U ispitivanom uzorku u ovom radu je dijagnostikovano 19 dece sa CMV infekcijom i SNOS, od toga troje ima jednostrano SNOS i to svi duboko. Me u bolesnicima sa obostranim SNOS 12 ih je sa dubokim, a etvoro sa teškim simetri nim ošte enjem. Ni za jedno od njih nema podataka o progresivnosti tokom vremena, kao ni o postojanju fluktuacija. Pretpostavljeni razlog za ovo jeste mogu nost da jednostavno nemaju ni jednu od ovih osobina, ili, pak, da smo mi postavili dijagnozu u momentu kada je sluh ve bio u stabilnoj fazi. Infekcija CMV je kod troje dece dala jednostrano (dva duboka i jedno teško), 16 obostranih (12 dubokih i etiri teška). Bakterijskim meningitisom izazvana SNOS, su bila veoma razli itog oblika i stepena, kao i njihovi AEPMS odgovori.

Tre i deo ispitivanja se odnosio na ispitivanje karakteristika AEPMS odgovora u dece sa SNOS izazvanim infektivnim agansom. Rezultati ispitivanja dr Jovane Je menice su u velikoj meri podržani podacima iz literature, autora kao što su Roopakala i Angrisani sa saradnicima koji su objavili svoja komparativna istraživanja o vrednostima AEPMS kod dece ro ene u terminu i one ro ene zna ajno pre i ustanovili postojanje zna ajnih razlika u trajanju latencija. Tako e, K. B. Singh je sproveo istraživanje na grupi odoj adi mla e 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 zna ajno produžene u pore enju sa istim merenjima u drugoj grupi. Kapoor RK je istraživao AEPMS odgovore kod 50 dece sa bakterijskim meningitisom i kod 50 zdrave dece istog uzrasta. Abnormalni AEPMS na en je kod 32 (64%) pacijenata sa BM. Ove abnormalnosti su uklju ivale postojanje produženih latenci (56,2%); jednostrano odsustvo odgovora u (25%); obostrano odsustvo odgovora (25%) i produžene intertalasne intervale (25%). Pra enje je moglo biti ura eno kod 23 pacijenta od 46 preživelih. 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% izme u šest meseci i dve godine, i 19% posle dve godine. Naj eš a bakterija je bila Hemophilus influenzae 49%, zatim Pneumococcus 22% i Neisseria meningitidis 15 %. Neurološke komplikacije su na ene u 30% slu ajeva meningitisa i inile 85% svih na enih komplikacija. U 29% pacijenata AEMPS je bilo abnormalno, od ega 47% je bilo prolazno, 32% endokohlearno i 21% retrokohlearno ošte enje.

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

U literaturi se sreće veliki broj radova koji se odnosi na genetske mutacije koje su dovele do različitih tipova SNOS. Međutim, mnogo manje ima istraživanja o infektivnim agensima kao uzročnicima SNOS. Takođe, postoje istraživanja o maturaciji slušnih puteva tokom odrastanja, a retka su o ponašanju istih tokom infekcija. Dosadašnja istraživanja u pravcu elektrofizioloških karakteristika auditivnih evociranih potencijala moždanog stabla postoje, ali je prostor za njihovo dalje istraživanje, kada su u pitanju infektivni agensi, prilično veliki. U našoj sredini nisu vršena istraživanja o povezanosti infekcija i oštećenja sluha kod dece ni u kom smislu.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Characteristics of Brain Stem Auditory Evoked Potentials in Children With Hearing Impairment Due to Infectious Diseases. Je menica JR¹, Opanina AA². J Child Neurol. 2014 Jun 17. pii: 0883073814536467.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Ispitivanje uestalosti i karakteristika senzorneuralnog oštećenja sluha izazvanog infektivnim agensima**“, dr Jovane Je menice, predstavlja originalni naučni doprinos u dijagnostikovanju SNOS u detem uzrastu. Smatramo da je ovaj rad dokazao sledeće:

- a. Da su infektivni agensi i danas značajni faktori rizika za nastanak SNOS kod dece i
- b. Da senzorneuralno oštećenje sluha izazvano infektivnim agensima ima određene audiološke i elektrofiziološke karakteristike koje ga razlikuju od SNOS druge etiologije
- c. Da ovo saznanje može biti od koristi u otkrivanju novih dijagnostičkih mogućnosti u etiološkoj evaluaciji SNOS kod dece. Danas, kada genetska ispitivanja još uvek nisu na raspolaganju u etiološkoj evaluaciji svakog SNOS, kod nas ni u strogo odabranim slučajevima, primena istog može biti od koristi u procesu etiološke evaluacije SNOS kod dece.

Ova doktorska disertacija je urađena u skladu sa principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili definisani, naučni pristup originalan i pažljivo odabran, a metodologija rada savremena. Rezultati su pregledno prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, Komisija predlaže Naučnom veću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, da prihvati doktorsku

disertaciju dr Jovane Je menice, i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20. 7. 2016.

Mentor:

Profesor dr Mile Štrbac

Komisija:

Profesor dr Snežana Ješi

Profesor dr Rade Kosanovi

Profesor dr Zoran Komazec