

Stan narządu słuchu u dzieci leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w przebiegu chorób tkanki łącznej

Hearing organ function in children treated for inflammatory connective tissue diseases with non-steroid anti-inflammatory drugs

PIOTR MUSZYŃSKI^{1/}, ZBIGNIEW ŻUBER^{2/}, MAGDALENA DUTSCH-WICHEREK^{1/}, SEBASTIAN KOCON^{1/}, PAWEŁ STRĘK^{1/}, JACEK SKŁADZIEN^{1/}, ELŻBIETA REROŃ^{1/}, BARBARA RYBA^{1/}

^{1/} Katedra i Klinika Otolaryngologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

^{2/} Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. Św. Ludwika w Krakowie

Wprowadzenie. Zapalne układowe choroby tkanki łącznej (ZUChTŁ) zaliczane są do immunopatii. W przebiegu samej choroby, jak i jej leczenia notuje się przejściowe lub trwałe uszkodzenia słuchu.

Cel pracy. Ocena stanu narządu słuchu u dzieci leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi z powodu ZUChTŁ.

Materiał i metody. Grupę badaną stanowiło 62 dzieci hospitalizowanych z powodu chorób tkanki łącznej, a grupę kontrolną – 40 dzieci zdrowych. U wszystkich przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe i audiometryczne (audiometria tonalna, impedancyjna, słowna i emisje otoakustyczne wywołane trzaskiem – TEOAE).

Wyniki. Wszystkie badane dzieci miały prawidłowe zapisy audiometrii progowej tonalnej, audiometrii wysokich częstotliwości oraz audiometrii słownej. Zarówno w grupie dzieci chorych jak i kontrolnej uzyskano odruchy z mięśnia strzemiączkowego i prawidłowe wartości ciśnienia statycznego. W grupie dzieci chorych parametry wartości gradientu i podatności statycznej były niższe – aż 85% dzieci miało krzywą tympanometryczną typu As. W badaniu TEOAE powtarzalność zapisu całkowita i dla 4 kHz była istotnie mniejsza, a poziom odpowiedzi całkowitej istotnie niższy u dzieci chorych w porównaniu ze zdrowymi. Podobna zależność obserwowana była u dzieci leczonych od 4 do 6 tygodni w porównaniu z dziećmi leczonymi krócej (do 4 tygodni).

Wnioski. TEOAE i tympanometria wydają się być bardziej czułymi testami oceny zaburzeń w narządzie słuchu u dzieci leczonych z powodu przewlekłych chorób tkanki łącznej w porównaniu z audiometrią tonalną, w tym również wysoko-częstotliwościową.

Słowa kluczowe: otoemisja, ślimak, choroby tkanki łącznej

Introduction. Chronic inflammatory connective tissue diseases are classified as immunopathies. Transient or permanent hearing loss resulting from the disease itself or the treatment has been well documented.

Aim. To evaluate the function of the hearing organ in children treated with non-steroid anti-inflammatory drugs for chronic connective tissue diseases.

Materials and methods. The test group included 62 children hospitalised for connective tissue disease, while the control group consisted of 40 healthy children. Subjective and objective examinations and audiometric tests (pure tone, impedance, speech and transient-evoked otoacoustic emission – TEOAE) were performed in all participants.

Results. The thresholds of pure tone and speech audiometry as well as high frequency audiometry results were normal in all examined children. The stapedial reflex was present, and the static pressure results were normal in both groups. In the children with the disease, the values of the gradient and of the static impedance were lower; the tympanometric curve was of the As type in as much as 85% of the children. In TEOAE test, both total and 4 kHz, repeatability was significantly smaller, and the total response level was significantly lower in the children with the disease compared to healthy ones and in those treated for 4 to 6 weeks compared with the children treated for shorter time (up to 4 weeks).

Conclusions. TEOAE and tympanometry seem to be more sensitive in assessing hearing organ abnormalities than pure tone, including high frequency pure tone audiometry, in children treated for chronic inflammatory diseases of the connective tissue.

Key words: otoacoustic emission, cochlear, chronic inflammatory connective tissue diseases

WSTĘP

Zapalne układowe choroby tkanki łącznej (ZUCHTŁ) należą do immunopatii. Patogeneza tej grupy schorzeń nie została do końca poznana, a obraz kliniczny nie zawsze pozwala na postawienie rozpoznania. W przebiegu tych chorób dochodzi do powikłań narządowych, dotyczących serca, płuc, nerek, narządu ruchu. Cechy te składają się na obraz choroby układowej [1]. Rola infekcji w zapoczątkowaniu procesu zapalnego nadal stanowi istotną hipotezę, jednakże nie została w sposób przekonujący udowodniona. Niewątpliwie zaburzenia immunologiczne stanowią podłoże rozwoju przewlekłego procesu zapalnego, będącego istotą tego typu choroby. Nieznane mechanizmy stoją u podłoża zachorowania, a reakcje autoimmunizacyjne zapoczątkowują i następnie przez wiele lat podtrzymują procesy zapalne [1,2].

Zapalne układowe choroby tkanki łącznej nie należą do rzadkości. Najlepiej opracowaną z punktu widzenia epidemiologicznego jest reumatoidalne zapalenie stawów na którą zachorowalność oceniono odpowiednio 6,4-7 przypadków na 100 tys. dzieci na rok [1]. Drugie miejsce, bezpośrednio po reumatoidalnym zapaleniu stawów, zajmuje pierwotny zespół Sjögrena, którego występowanie szacowane jest w populacji dorosłych na 1-3%, z czego 5,5% stanowią dzieci [1]. Z innych postaci ZUCHTŁ należy wymienić: toczeń rumieniowaty układowy (zachorowalność – 0,5 na 100 tys. dzieci/rok), zapalenie skórno-mięśniowe (zachorowalność – 2 na 100 tys. dzieci/rok), twardzina układowa (zachorowalność – 0,2 na 100 tys. dzieci/rok) [1].

Leczenie w zapalnych układowych chorobach tkanki łącznej jest zawsze długotrwałe i nie pozbawione działań ubocznych. Ma to szczególne znaczenie, gdy prowadzi się je u chorego w okresie rozwojowym. Leczenie następczo zazwyczaj dużo trudności, czego przyczyną tego jest nieznanostwo etiologii i niedostateczna znajomość mechanizmów patogenetycznych choroby. Z zasady do czasu ustalenia ostatecznego rozpoznania, a w niektórych jednostkach po jego ustaleniu, wprowadza się leczenie objawowe (przeciwzapalne, przeciwbólowe), stosując niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [2,3]. Najczęściej są to: związki salicylowe (w dawce 50 mg/kg mc/dobę), naproksen (ok. 10 mg/kg mc/dobę), diklofenak sodu (10 mg/kg mc/dobę), indometacyna (1-2 mg/kg mc/dobę) [3,4]. Dziś bardzo rzadko stosowanymi lekami są chinina i chlorchinina, po których zastosowaniu opisywano wystąpienie trwałego lub przejściowego uszkodzenia słuchu [4]. W przebiegu ZUCHTŁ i jej leczeniu występować mogą objawy ze strony narządu słuchu. Salicyłaty mogą powodować intensywne szumy uszne, które obserwuje się u 0,3-1,7% przyjmujących go chorych wraz z,

najczęściej odwracalnym, upośledzeniem słuchu. Objawy te są zależne od dawki i wysokiego stężenia leków w surowicy krwi i ustępują najczęściej po ich odstawieniu [5-7]. Najprawdopodobniej związane jest to z zahamowaniem produkcji cytoprotekcyjnych prostaglandyn i tromboksanu, a tym samym produkcji mediatorów podtrzymujących proces zapalny. Prowadzi to do zaburzenia przepływu krwi przez ślimak oraz przejściowych, odwracalnych zaburzeń procesów metabolicznych w tym narządzie [4-6].

Ponieważ połączenia kosteczek ucha środkowego mają budowę anatomiczną podobną do budowy innych połączeń stawowych ciała, mogą być one objęte zmianami reumatycznymi. W 1963 roku Copeman po raz pierwszy opisał niedosłuch przewodzeniowy u trzech chorych leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, który nazwał „*otoarthritis*”. Od tego czasu w wielu kolejnych badaniach potwierdzono występowanie zarówno niedosłuchu przewodzeniowego, jak i czuciowo-nerwowego u chorych z tym schorzeniem [9-14]. Goodwill i wsp. w 1972 roku zauważyli jednak znacząco częstsze występowanie niedosłuchu o charakterze czuciowo-nerwowym niż przewodzeniowym, który jak się spodziewano powinien występować częściej z uwagi na zmiany zapalne w obrębie stawów łańcucha kosteczek słuchowych [12]. Zgodnie z opinią wielu autorów zajmujących się problematyką narządu słuchu w przebiegu chorób tkanki łącznej u osób dorosłych najczęściej, bo aż w 26-47% przypadków obserwowane jest czuciowo-nerwowe upośledzenie słuchu [9,12,14-16]. Fakt ten wiązany z długotrwałym leczeniem choroby związkami ototoksycznymi.

Celem pracy była ocena stanu funkcjonalnego ślimaka u dzieci leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi z powodu chorób zapalnych tkanki łącznej. Wyniki badań poddano analizie, która była wykonywana w korelacji: z postacią choroby tkanki łącznej, jej aktywnością, czasem trwania procesu chorobowego i leczenia.

MATERIAŁ I METODY

W pracowni audiologicznej Krakowskiej Kliniki Otolaryngologii CMUJ przebadano grupę 62 dzieci hospitalizowanych z powodu chorób tkanki łącznej. W grupie tej było: 48 dzieci leczonych z powodu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, 4 dzieci z twardziną układową, 3 z toczniem układowym, 3 dzieci z zespołem Sjögrena i 4 z zapaleniem skórno-mięśniowym. Kwalifikacja do programu badawczego następowała po ustaleniu końcowego rozpoznania. Średni czas trwania procesu chorobowego tj. od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia ostatecznej diagnozy wynosił od 2-12 tygodni, w trakcie którego pacjenci poddani byli monitoracji z zastosowaniem niesteroidowych leków

przeciwzapalnych. U wszystkich dzieci badania wykonano w trakcie aktywnego procesu chorobowego, podczas którego badania laboratoryjne wskazywały na prawidłową funkcję nerek i wątroby. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 40 dzieci otologicznie zdrowych w wieku 4,5-17 lat. W grupie tej było 16 chłopców i 24 dziewcząt. U dzieci tych nie stwierdzono objawów układowej choroby tkanki łącznej.

U wszystkich dzieci zakwalifikowanych do analizy wykonano:

- badanie podmiotowe (wywiad uzyskany u rodziców),
- badanie przedmiotowe – tj. badanie narządów otologicznych ze szczególnym uwzględnieniem otoskopii,
- badania audiometryczne:
 - audiometrię progową tonalną,
 - audiometrię mowy,
 - audiometrię wysokich częstotliwości,
 - audiometrię impedancyjną.
- emisję otoakustyczną wywołaną trzaskiem.

W audiometrii impedancyjnej analizowano następujące parametry:

1. ciśnienie w jamie bębnekowej,
2. podatność statyczną,
3. odruch z mięśnia strzemiączkowego,
4. tympanogram.

W ocenie otoemisji analizowano następujące parametry:

1. całkowitą powtarzalność,
2. powtarzalność dla częstotliwości 4 kHz,
3. amplituda całkowitej odpowiedzi.

Charakterystykę grupy badanej oraz grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli I.

Do analizy wartości wyników badań użyto testu Fishera (dającego wartość testu F) występującego w literaturze pod nazwą testu analizy wariancji. Testem tym bada się wpływ czynnika klasyfikującego na wartości wyników przeprowadzonego badania. Test weryfikuje hipotezę zerową o braku efektów poszczególnych czynników.

WYNIKI

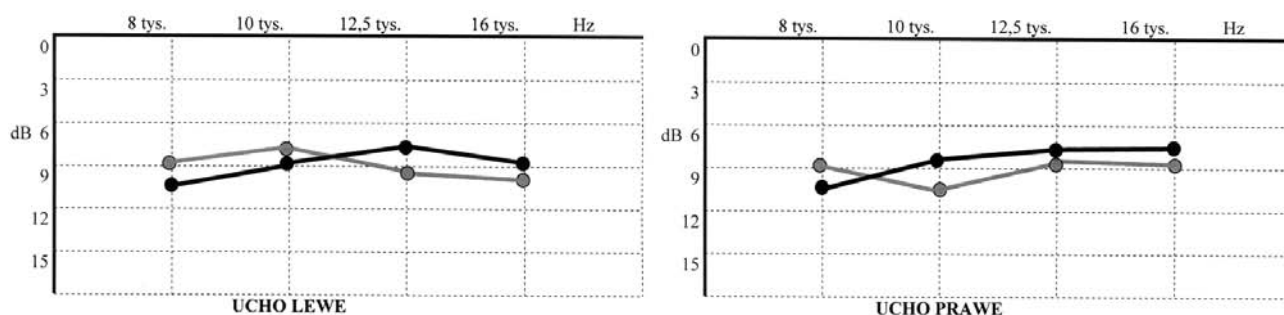
U wszystkich dzieci uzyskano prawidłowe zapisy zarówno audiometrii progowej tonalnej, jak i słownej. Podobnie, prawidłowe wyniki uzyskano w audiometrii wysokich częstotliwości (ryc. 1). W audiometrii impedancyjnej analizowano u wszystkich dzieci zarówno z grupy dzieci chorych jak i grupy kontrolnej uzyskano odruchy z mięśnia strzemiączkowego i prawidłowe wartości ciśnienia statycznego. Analiza średnich wartości gradientu i podatności dotyczącej grupy dzieci leczonych z powodu układowych chorób tkanki łącznej wykazała, że parametry te są zdecydowanie niższe w porównaniu z wynikami, które uzyskano w grupie kontrolnej. Miało to odzworowanie w zapisie tympanometrycznym. Typ As zapisu uzyskano u 53 dzieci co stanowi 85,5% grupy badanej (ryc. 2).

U wszystkich dzieci leczonych z powodu układowych chorób tkanki łącznej uzyskano odpowiedzi otoemisji wywołanej trzaskiem (TEOAE). Jednakże dzieci z grupy kontrolnej miały statystycznie zna-

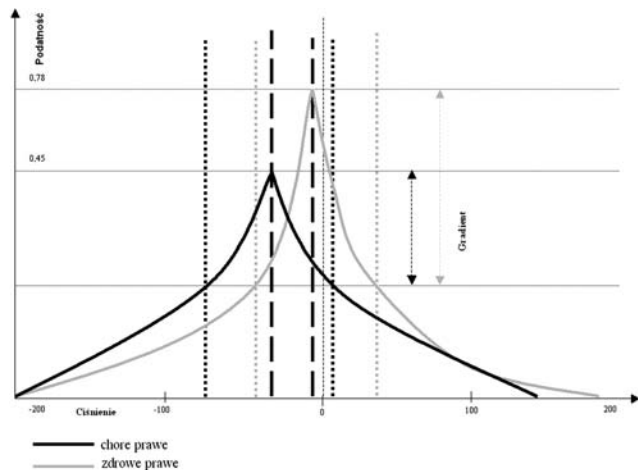
Tabela I. Ogólna charakterystyka badanych grup

	Grupa chorych n=62		Grupa kontrolna n=40	
Wiek: $\bar{x} \pm SD$ [min – max] (w latach)	12,09 \pm 3,80 [5 – 18]		12,47 \pm 3,13 [5,5 – 17]	
Płeć:	Chłopcy	Dziewczęta	Chłopcy	Dziewczęta
Liczebność (N) (%)	n=24 (31,1%)	n=38 (68,9%)	n=11 (36,7%)	n=29 (63,3%)
Wiek: $\bar{x} \pm SD$ [min – max] (w latach)	12,0 \pm 3,14 [7 – 17]	12,13 \pm 4,11 [5 – 18]	12,41 \pm 3,89 [5,5 – 17]	12,50 \pm 2,72 [5,5 – 16]

$\bar{x} \pm SD$ – średnie \pm odchylenie standardowe



Ryc. 1. Audiometria wysokich częstotliwości w zakresie częstotliwości 8000-16000 Hz w grupie dzieci zdrowych i chorych. Linia czarna – grupa dzieci chorych; linia szara – grupa dzieci zdrowych



Ryc. 2. Porównanie uśrednionych tympanogramów w grupie dzieci zdrowych i chorych

miennie większy procent powtarzalności zapisu ($F=421 \alpha=0.01$) (tab. II).

Analiza powtarzalności zapisu TEOAE wykazała, że dla grupy dzieci chorych uzyskano istotną statystycznie różnicę ($F=14,48 \alpha=0.01$) w grupie dzieci leczonych poniżej 4 tygodni w porównaniu z dziećmi leczonymi od 4 do 6 tygodni. Powtarzal-

ność zapisu była większa u dzieci chorych leczonych krócej niż 4 tygodnie (tab. III).

Kolejnym parametrem, który poddano analizie była powtarzalność sygnału TEOAE dla 4kHz. Podobnie jak w przypadku całkowitej powtarzalności, wartość ta była w grupie dzieci chorych statystycznie znacznie niższa w porównaniu z grupą kontrolną ($F=135,73 \alpha=0.01$) (tab. II). Wykazano również różnicę istotną statystycznie powtarzalność zapisu TEOAE dla tej częstotliwości przy porównaniu grupy dzieci chorych leczonych krócej niż 4 tygodnie w porównaniu z dziećmi leczonymi od 4 do 6 tygodni ($F = 21,90 \alpha= 0.01$) (tab. III).

Poziom całkowity odpowiedzi u dzieci leczonych z powodu układowych chorób tkanki łącznej był statystycznie znacznie mniejszy w porównaniu z grupą kontrolną ($F = 145,52 \alpha= 0.01$) (tab. IV). Analizując poziom całkowitej odpowiedzi w grupie dzieci chorych stwierdzono istotną statystycznie różnicę ze względu na czasu leczenia. Dzieci leczone poniżej 4 tygodnia miały znacznie statystycznie większy poziom całkowitej odpowiedzi w porównaniu z pozostałymi chorymi dziećmi ($F=19,40 \alpha=0.01$) (tab. V).

Tabela II. Powtarzalność sygnału TEOAE dla odpowiedzi całkowitej i w paśmie 4 kHz w grupie badanej i kontrolnej

Powtarzalność sygnału TEOAE (%)	Grupa badana n=62		Grupa kontrolna n=40		P
	UP	UL	UP	UL	
całkowita	66% ± 6,8*	66% ± 7,1*	92% ± 5,3	91% ± 6,2	p=0,001
dla 4 kHz	62,6% ± 9,7*	61,3% ± 10,2*	84,1% ± 8,07	84% ± 9,3	p=0,001

* p – istotność statystyczna różnic między grupami, UP – ucho prawe, UL – ucho lewe

Tabela III. Powtarzalność sygnału TEOAE dla odpowiedzi całkowitej i w paśmie 4 kHz w grupie dzieci chorych w zależności od czasu trwania leczenia

Powtarzalność sygnału TEOAE (%)	Czas leczenia <4 tygodni		Czas leczenia 4-6 tygodni		P
	UP	UL	UP	UL	
całkowita	68% ± 30*	68% ± 31*	62% ± 52,7	62% ± 51,3	p=0,001
dla 4 kHz	66,1% ± 6,11*	66,5% ± 7,12*	55,6% ± 11,62	55,2% ± 12,6	p=0,001

* p – istotność statystyczna różnic między grupami, UP – ucho prawe, UL – ucho lewe

Tabela IV. Poziom całkowitej odpowiedzi TEOAE w grupie badanej i kontrolnej

Poziom całkowity [dB SPL]	Grupa badana n=62		Grupa kontrolna n=40		P
	UP	UL	UP	UL	
	18,5 ± 8,3*	18 ± 10,2*	28 ± 7,02	27 ± 11,4	p=0,001

* p – istotność statystyczna różnic między grupami, UP – ucho prawe, UL – ucho lewe

Tabela V. Porównanie poziomu całkowitej odpowiedzi TEOAE (dB SPL) w grupie dzieci chorych (n=62) w zależności od czasu leczenia

Poziom całkowity [dB SPL]	Czas leczenia <4 tygodni		Czas leczenia 4-6 tygodni		P
	UP	UL	UP	UL	
	66,1 ± 6,11*	66,5 ± 7,12	55,6 ± 11,62*	55,2 ± 12,6	p=0,001

* p – istotność statystyczna różnic między grupami, UP – ucho prawe, UL – ucho lewe

DYSKUSJA

Użycie po raz pierwszy terminu *rheumatismus* przypisuje się Galenowi [1]. Jednak już w 1880 roku laryngolog Morell Mackenzie zwrócił uwagę na to, że procesem chorobowym mogą być objęte tak małe stawy jak staw pierścienno-nalewkowy w krtani [14]. Fakt, że zmiany zwyrodnieniowe mogą również dotyczyć połączeń stawowych ucha środkowego potwierdzili w swoich badaniach histopatologicznych Gussen oraz Goodwill [12,13]. Znalazło to także potwierdzenie w badaniach tympanometrycznych. W badaniach własnych u wszystkich dzieci leczonych z powodu tkanki łącznej, jak i grupy kontrolnej uzyskano odruch z mięśnia strzemiączkowego. Jednakże w grupie dzieci chorych parametry wartości gradientu i podatności statycznej były znamienne statystycznie niższe niż w grupie kontrolnej, w konsekwencji czego uzyskano nieprawidłowe zapisy tympanometryczne typu As [9,10,17].

W przedstawionej analizie u wszystkich dzieci uzyskano prawidłowe wyniki badań w audiometrii tonalnej i słownej, co nie wyklucza patologii układu transmisyjnego przewodzącego dźwięki w uchu środkowym, która jednakże nie prowadzi do niedosłuchu przewodzeniowego.

Dobrze udokumentowany jest fakt występowania obustronnego pogorszenia słuchu dla częstotliwości wysokich oraz szumów usznych u chorych leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [18]. Dolegliwości te najczęściej pojawiają się przy długotrwałej terapii dużymi dawkami NLPZ (powyżej 4g/24h u osób dorosłych), zwłaszcza gdy towarzyszą im niewydolność nerek, wątroby czy też hypoalbuminemia [4,19,20]. Jest to efekt najprawdopodobniej zmian morfologicznych, które zaobserwowano w komórkach rzęsatych oraz w prążku naczyniowym zakrętu podstawnego ślimaka. Niesteroidowe leki przeciwzapalne hamują cyklooksygenazę, a nieprawidłowy poziom metabolitów kwasu arachidonowego, wyrażający się obniżonym poziomem prostaglandyn i podwyższonym poziomem leukotrienów, może być odpowiedzialny za ich ototoksyczność [21-23]. W grupie dzieci badanych, zarówno leczonych NLPZ, jak i z grupy kontrolnej, uzyskano prawidłowe progi słyszenia dla przewodnictwa powietrznego w zakresie częstotliwości 8-16 kHz. Stan ten można tłumaczyć faktem krótkotrwałego prowadzenia terapii, monitorowanej badaniami serologicznymi wydolności nerek i wątroby [23].

Wielu autorów uważa, że zmiany w uchu wewnętrznym spowodowane przez NLPZ są związane ze zwolnieniem przepływu krwi przez ślimak oraz przejściowymi, odwracalnymi zaburzeniami procesów metabolicznych w tym narządzie [24]. Prowadzi to do zahamowania izoenzymów cyklooksygenazy

kwasu arachidonowego COX1 i COX2 [25,26]. Uważa się, że przeciwzapalne działanie NLPZ wywołane jest zahamowaniem COX2. Zjawisko zmniejszenia przepływu krwi jest konsekwencją hamowania aktywności COX1 i zmniejszenia produkcji prostaglandyn o działaniu rozszerzającym na naczynia, co może prowadzić do uszkodzenia komórek rzęsatych zewnętrznych [23,24,27]. To tutaj dochodzi do zamiany energii mechanicznej na impulsy nerwowe przekazywane dalej do ośrodkowego układu nerwowego. Komórki te są również oscylatorem drgań akustycznych oraz pełnią kluczową funkcję w fizjologii ucha wewnętrznego odpowiadając za jego wysoką selektywność częstotliwościową [28]. Miarą procesów aktywnych zachodzących w zewnętrznych komórkach rzęsatych ślimaka jest emisja otoakustyczna [29]. Dla właściwej rejestracji otoemisji niezbędna jest prawidłowa funkcja aparatu transmisyjnego ucha środkowego [30,31]. Według Kempa otoakustyczna emisja wywołana trzaskiem może być rejestrowana u prawie 100% prawidłowo słyszących osób, jednakże może być zredukowana jeżeli próg słyszenia jest wyższy od 30 dB HL [19,32-35]. Badanie to jest stosowane u noworodków i niemowląt jako wykładnik procesów patologicznych toczących się zarówno w uchu środkowym jak i w ślimaku [18,30]. W przeprowadzonej analizie u wszystkich badanych dzieci zarówno w grupie chorych na ZUChTŁ, jak i w grupie kontrolnej uzyskano odpowiedzi w otoemisji akustycznej wywołanej trzaskiem. Powtarzalność zapisu TEOAE była jednakże większa w grupie dzieci zdrowych, w porównaniu z dziećmi chorymi. Różnica między grupami zdecydowanie wzrastała przy porównaniu grupy dzieci chorych leczonych NLPZ przez okres od 4-6 tygodni z grupą kontrolną. Podobne wyniki uzyskano poddając analizie wartości procentowej powtarzalności dla 4000 Hz oraz parametr poziomu całkowitej odpowiedzi. Powyższe wyniki pozostają w korelacji z nieprawidłowymi zapisami tympanometrycznymi typu As.

WNIOSKI

1. Zmiany w podatności ucha środkowego u dzieci leczonych NLPZ w przebiegu ZUChTŁ nie są wystarczające do wywołania istotnych zmian progu słyszenia.
2. Czas trwania procesu chorobowego, a co za tym idzie jego leczenia wpływa na pogorszenie parametrów w badaniu TEOAE.
3. Przeprowadzone badania nie dają odpowiedzi na ile osłabione parametry badania TEOAE w grupie dzieci chorych na ZUChTŁ wynikało z zaburzeń przetwarzania dźwięku w uchu środkowym, a na ile z pogorszenia funkcji ucha wewnętrznego.

Piśmiennictwo

1. Romicka AM. Zapalne choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. Redakcja naukowa Anna M. Romicka Katarzyna Rostropowicz-Denisiewicz. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
2. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47(3): 111-5.
3. Tuszkiewicz-Misztal E, Olesińska E. Postępy w reumatologii dziecięcej w 2005 i 2006 roku. *Med Prakt Pediatr* 2007; 3: 90-94.
4. Śliwińska-Kowalska M. *Audiologia Kliniczna*. Wydawnictwo Mediton, Łódź 2005.
5. Wrześniok D, Buszman E, Matusiński B. Ototoxyczność substancji leczniczych. Część II. Diuretyki pętlowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwnowotworowe i przeciwmalaryczne. *Wiad Lek* 2003; 56: 369-74.
6. Walker EM, Fazekas-May MA, Bowen WR. Nephrotoxic and ototoxic agents. *Clin Lab Med* 1990; 10: 323-54.
7. Tange RA. Ototoxicity. *Adverse drug react. Toxi-col Rev* 1998; 17: 75-89.
8. Seligmann H, Podoshin L, Ben-David J. Drug – induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf* 1996; 14: 198-212.
9. Muszyński P, Składzień J, Reroń E, Stręk P, Popielski L, Dutsch-Wicherek M, Kocoń S, Bartnik J. Otoemisja akustyczna wywołana trzaskiem u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów Katedra i Klinika Otolaryngologii CMUJ. *Otolaryngol Pol* 2007; 61: 972-8.
10. Muszyński Piotr. Funkcja ucha środkowego i ostrość słuchu u dzieci z młodzieńczym przewlekłym zapaleniem stawów. Katedra i Klinika Otolaryngologii CMUJ, Praca doktorska 2004.
11. Copeman WSC. Rheumatoid Oto-arthritis? *British Med* 1963; 14: 1526-7.
12. Goodwill CJ, Lord I, Knill Jones RP. Hearing in rheumatoid arthritis. A clinical and audiometric survey. *Ann Rheum Dis* 1972; 31: 170.
13. Gussen P. Polyarteritis nodosa and deafness: a human temporal bone study. *Arch Otorhinolaryngol* 1977; 217: 263-71.
14. Jenkins HA, Pollak AM, Fisch U. Polyarteritis nodosa as a cause of sudden deafness: a human temporal bone study. *Laryngoscope* 1987; 97: 345-52.
15. Biasi D, Fiorino F, Carletto A, Carmaschi P, Zeminian S, Bambara L. Middle ear function in rheumatoid arthritis: a multiple frequency tympanometric study. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 243-7.
16. Brooker DS. Rheumatoid arthritis: oto-rhino-laryngological manifestations. *Clin Otolaryngol* 1988; 13: 239-49.
17. Dekker PJ, Isdale AH. Sensorineural hearing loss in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 711-13.
18. Raut W, Cullen J, Cathers G. Hearing loss in arthritis. *Otolaryngol* 2001; 30: 289-94.
19. Ikiz AO, Unsal E, Kirkim G, Erdag TK, Guneri EA. Hearing loss and middle ear involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 1079-85.
20. Rybak LP. Hearing: the effects of chemicals. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106: 677-86.
21. Puel JL, Bobbin RP, Fallon M. Salicylate, mefenamate, meclofenamate, and Quinine on cochlear potentials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102: 66: 73.
22. Jung TT, Rhee CK, Lee CS, Park YS, Choi DC. Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and quinine. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 791-810.
23. Chiodo AA, Alberti PW. Experimental, clinical and preventive aspects of Ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994; 251: 375-92.
24. Koivunen P, Uhari M, Laitakari K, Alho OP, Luotonen J. Otoacoustic emissions and tympanometry in children with otitis media. *Ear Hear* 2000; 21: 212-17.
25. Rainsford KD. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999; 107: 27S-35S.
26. Whittie BJ. Mechanism underlying intestinal injury induced by anti-inflammatory COX inhibitors. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 427-39.
27. Abdo MH, Feghali JG, Stapells DR. Abdo MH, Feghali JG, Stapells DR. Transient evoked otoacoustic emissions: clinical applications and technical considerations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; 25: 61-71.
28. Zenner HP. Kurzliwość A.C i D.C. czuciowych komórek słuchowych u ssaków-nowe poglądy na fizjologię procesu słyszenia. *Otolaryngol Pol* 1992; 4: 333-49.
29. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978; 64: 1386-91.
30. Benito-Orejas JI, Ramirez B, Morais D, Almaraz A, Fernández-Calvo JL. Comparison of two-step transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and automated auditory brainstem response (AABR) for universal newborn hearing screening programs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 1193-1201.
31. Bray P, Kemp D. An advanced cochlear echo technique suitable for infant screening. *Br J Audiol* 1987; 21: 191-6.
32. Kemp D. Stimulated acoustic emission from the human auditory system, *J Acoust Soc Am* 1978: 1386-91.
33. Kemp DT, Bray P, Alexander L, Brown AM. Acoustic emission cochleography practical aspects. *Scand Audiol* 1986; (Suppl 25): 71-95.
34. Kvaeraer KJ, Engdahl B, Amesén AR, Mair IWS. Temporary threshold shift and otoacoustic emissions after industrial noise exposure. *Scand Audiol* 1995; 24: 137-41.
35. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Coats AC. Otoacoustic emissions in ears with hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1987; 8: 73-81.