



# Vazoaktivna terapija kod pacijenata sa sensorineuralnom hipoakuzijom

## Effects of vasoactive therapy in patients with sensorineural hypoacusis

Dejan Rančić<sup>1</sup>, Jovan Todorović<sup>2</sup>, Marija Mladenović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za otorinolaringologiju, Klinički centar Niš, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Srbija

### Apstrakt

Gubitak sluha predstavlja jedan od najčešćih zdravstvenih problema koji se manifestuje subjektivnim osećajem oslabljenog sluha, nemogućnošću slušanja u buci, povremenim ili stalnim osećajem zujanja (tinitusom). Može biti konduktivnog ili sensorineuralnog tipa (SNHL). Sensorineuralno oštećenje sluha nastaje zbog degeneracije kohlee, koja je odgovorna za transdukciju zvučnih stimulusa u nervni impuls.

Cilj rada je bio da se utvrde efekti primenjene vazoaktivne i hemokinetičke terapije kod osoba sa sensorineuralnom hipoakuzijom koji su odbili ugrađivanje slušnih amplifikatora.

Pacijenti i metode: Retrospektivnom studijom je obuhvaćen 51 pacijent, kojima je u trogodišnjem periodu na Kliici za otorinolaringologiju KC Niš postavljena dijagnoza sensorineuralne nagluvosti. Bolesnici su klinički procenjavani na osnovu otoskopskog pregleda i nalaza tonalne audiometrije. Pacijenti su bili na terapiji pentoksifilinom, vitaminima B1 i B6, cinarizinom (stariji od 50 godina) i betahistinom (mlađi od 50 godina), 28 dana. Nakon terapije, koristeći tonalnu audiometriju, pratili smo frekvence od 125–8000 Hz i poboljšanja u decibelima. Kontrole su bile na 3 do 4 nedelje. Za analizu i obradu smo koristili najgori nalaz i najbolji odgovor.

Primenjena terapija je dovela do poboljšanja u svim frekvencama, a naročito u visokim (2–8 kHz) ( $p < 0.001$ ). Subjektivne tegobe, poput zujanja u ušima su bile odsutne, ili su gubile na intenzitetu. Pacijenti su imali subjektivni osećaj bolje slušne funkcionalnosti (bolja komunikacija, bolji slušni doživljaj okoline).

U našoj studiji smo pokazali da primena vazodilatatora i hemokinetika u lečenju SNHL kod bolesnika ima pozitivne efekte u svim frekvencama, pogotovo u visokim (2–8 kHz).

**Ključne reči:** sensorineuralna hipoakuzija, vazodilatatori, hemokinetici, tonalna audiometrija

### Abstract

Hearing loss is one of the most common health problems which is manifested by a subjective feeling of impaired hearing, the impossibility of listening in noise, intermittent or constant tinnitus. It can be conductive or sensorineural type (SNHL). Sensorineural hearing loss is caused by degeneration of the cochlea, which is responsible for the transduction of sound stimuli into nerve impulse.

The aim of this study was to determine the effects of the applied vasoactive and hemokinetic therapy in people with sensorineural hypoacusis who refused embedding hearing aids.

This retrospective study included 51 patients, which were in a three-year period in Clinic of Otorhinolaryngology KC Nis diagnosed with sensorineural hearing loss. Patients were clinically evaluated on the basis of the findings of otoscopy and tonal audiometry. Patients were treated with pentoxifylline, vitamins B1 and B6, cinnarizine (older than 50 years) and betahistine (younger than 50 years), for 28 days. After the treatment, using pure tone audiometry, we monitored the frequency of 125–8000 Hz and improvements in decibels. Controls were in 3 to 4 weeks. For analyzing and processing we used the worst finding and the best answer.

Applied therapy led to improvements in all frequencies, particularly at high frequencies (2–8 kHz) ( $p < .001$ ). Subjective symptoms such as tinnitus were absent, or were losing their intensity. Patients had a subjective feeling of better auditory functionality (better communication, better hearing experience of environment).

In our study, we demonstrated that administration of vasodilators and hemokinetics in the treatment of patients with SNHL has positive effects in all frequencies, especially at high frequencies (2–8 kHz).

**Key words:** SNHL, vasodilators, hemokinetics, tonal audiometry



## Uvod

Oštećenje sluha može biti konduktivno i senzori-neuralno (SNHL). Sensorineuralno oštećenje sluha najčešće nastaje zbog degeneracije kohlee koja ostvaruje transdukciju zvučnih stimulusa u nervni impuls. Stereocilije na vrhu Kortijevog organa konvertuju mehaničko kretanje u akcione potencijale preko svojih kanala, a signal se dalje prenosi do mozga preko bipolarne auditivne neurone (1). Razlike u jonskim koncentracijama između kohlee i endokohlearnog potencijala endolimfe su neophodni za stvaranje akcionog potencijala u kanalima stereocilija. Mezhimske ćelije spiralnog ligamenta lateralnog zida, spiralno postavljene ivične ćelije i epitelne ćelije strije vaskularis predstavljaju izvore provodljivosti preko ATP-zavisnih jonskih pumpi (2,3). Lateralni zid i spiralni limbus su poznati kao vaskularno bogate sredine i istraživanja su utvrdila da kapilari u ovim regijama formiraju esencijalne izvore vode i jona.

Starenje je glavni faktor rizika za gubitak sluha. Uzrokovana starenjem, sensorineuralna naglupost je treći najčešći uzrok invalidnosti starijih ljudi, zahvatajući polovinu populacije preko 75 godina (4). Skorašnja istraživanja SNHL ukazuju na kompleksniju vezu između oštećenja unutrašnjeg uha i SNHL. Gubitak neurona spiralnog gangliona (SGN) bez oštećenja ili smrti stereocilija opisan je od strane (5, 6, 7). Postoji veliki broj raznih ćelijskih tipova u kohlei čiji broj opada sa godinama (8), pa se zato većina SNHL asociiranih sa starenjem mogu se klasifikovati na osnovu tipa degenerisanih ćelija: senzorna (gubitak stereocilija), nervna (gubitak SGN), metabolička (strialna disfunkcija), i kohlearno konduktivna (promene u čvrstini bazilarne membrane) (9). Etiološki faktori poput buke, ishemije, zapaljenja, ekscitoksičnosti (pojačano oslobađanje glutamata), vode u aksonalnu degeneraciju, oksidativni stres i disfunkciju mitohondrija (10). Auditivna neuropatija i auditivna sinaptopatija se opisuje kao uzrok SNHL. Auditivna sinaptopatija je rezultat defekta u sinapsama između SGN-a i ćelija unutrašnjeg uha (11) što vodi u auditivnu neuropatiju koja se karakteriše degeneracijom auditivnog nerva (12). Auditivna neuropatija je odgovorna za 8% slučajeva SNHL i povezuje se sa otežanim razumevanjem govora, pogotovu u bučnim okruženjima (13).

Različiti terapijski modaliteti se koriste u lečenju sluha, poput farmaceutskih, akustičnih, električnih, hirurških, radioloških, kognitivno-bihejvioralnih i alternativnih, ali se optimalni rezultati često postižu kombinacijom pomenutih modaliteta. U okviru sistemske medikamentozne terapije za lečenje SNHL koriste se mineralokortikoidi, glukokortikoidi i reološka terapija (14). Intaktna mikrocirkulacija je neophodna za adekvatno snabdevanje unutrašnjeg uha kiseonikom i energetskim supstratima, kao i za otklanjanje metaboličkih produkata. Unapređenje krvnog protoka koji je određen reološkim parametrima,

viskoznošću plazme, rigidnošću eritrocita, angioarhitekturom, perfuzionim pritiskom i poboljšanjem mikrocirkulacije su terapijski cilj u bolestima unutrašnjeg uha. U okviru reološke terapije primenjuju se lekovi iz grupe vazodilatatora, lekovi za redukciju volumena endolimfe, antioksidansi, inhibitori agregacije trombocita, antagonisti receptora N-metil-D-aspartata (NMDA) i drugi.

## Cilj rada

Cilj našeg istraživanja je bio da se utvrde efekti primenjene vazoaktivne i hemokinetičke terapije kod osoba sa sensorineuralnom hipoakuzijom koji su odbili ugrađivanje slušnih amplifikatora.

## Materijal i metode

Retrospektivnom studijom obuhvatili smo 51 bolesnika, kojima je u trogodišnjem periodu (januar 2012 – decembar 2014.) na Klinici za otorinolaringologiju KC Niš postavljena dijagnoza sensorineuralne nagluposti. Svi pacijenti su klinički procenjeni na osnovu otoskopskog pregleda i nalaza tonalne audiometrije. Od ukupnog broja bolesnika 18 je bilo muškog pola, 33 ženskog pola, prosečne starosti  $58,37 \pm$  SD. Kod svih bolesnika primenjeni su sledeći lekovi:

1. Pentoksifilin (Trental®) u dozi od 400 mg 2x1 / u toku 28 dana
2. Vitamin B1 Tiamin (Milgamma®) u dozi od 100 mg 1x1 /u toku 28 dana
3. Cinarizin (Stugeron®) u dozi od 75mg 1–2x 1/u toku 28 dana. Za starije pacijente (>50 god.)
4. Betahistin (Urutal®) 24 mg/ 1x1 Za mlađe pacijente (<50 god.)

Nakon date terapije koristeći tonalnu audiometriju pratili smo frekvence od 125–250Hz, 0,5–2 kHz i od 2–8kHz. Takođe su praćena i poboljšanja u decibelima (dB). Pacijenti su imali kontrole na 3-4 nedelje.

Statistička obrada prikupljenih podataka vršena je u programskom paketu SPSS 16.0. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički uz tekstualni komentar.

Za testiranje normalnosti podataka korišćen je Shapiro-Wilk-ov test. Za utvrđivanje statistički značajne razlike između vrednosti ispitivanih parametara u dve grupe korišćen je t test ukoliko je zadovoljena normalnost distribucije, ukoliko nije zadovoljena normalnost distribucije korišćen je Mann-Whitney U test. Za utvrđivanje statistički značajne razlike između vrednosti ispitivanih parametara u tri i više grupa korišćena je analiza varijanse (ANOVA) ukoliko je zadovoljena normalnost distribucije, ukoliko nije zadovoljena normalnost distribucije korišćen je Kruskal-Wallis-ov test. Za praćenje promena ispitivanih parametara kroz vreme korišćen je Wilcoxonov test. Za testiranje statističke značajnosti razlika apso-

lutnih frekvencija među uzorcima korišćen je  $\chi^2$  test, ukoliko je apsolutna frekvencija nekog obeležja bila 5 ili manja primenjan je Fisherov test egzaktne verovatnoće. Statistička hipoteza testirana je na nivou signifikantnosti za rizik od  $\alpha = 0,05$ , tj. razlika među uzorcima smatra se značajnom ako je  $p < 0,05$ .

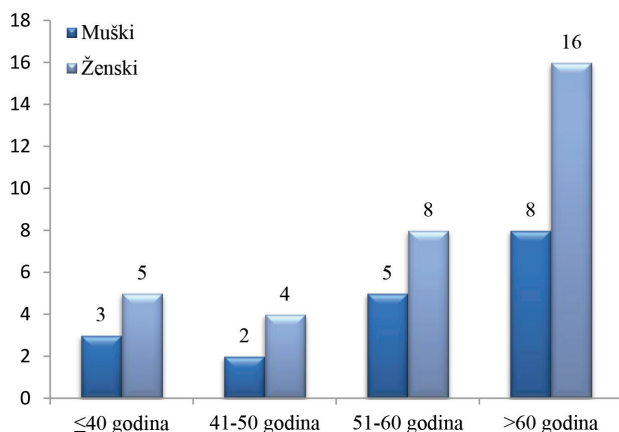
## Rezultati

U istraživanje je uključeno 18 ispitanika muškog pola (35,30%) i 33 ispitanika ženskog pola (64,70%). Prosečna starost u ispitivanoj populaciji bila je  $58,37 \pm 15,90$  godina (Min 23 godine, Max 87 godina). Muški ispitanici su bili mlađi ( $57,89 \pm 14,24$ ) u odnosu na ženske ispitanike ( $58,64 \pm 16,95$ ), ali nije utvrđena statistički značajna razlika ( $t = 0,167$ ,  $p = 0,868$ ). Distribucija ispitanika prema starosti prikazana je na Grafikonu 1. Primenjena terapijska procedura je dovela do poboljšanja u svim frekvencama, a naročito u visokim (2–8 kHz). Za analizu i obradu smo uzeli najgori nalaz i najbolji odgovor.

Svi ispitivani parametri za desno uvo su bili statistički značajno manji na drugom merenju u odnosu na prvo merenje, osim na 1000 gde ne postoji statistički značajna razlika između dva merenja (Tabela 1).

Svi ispitivani parametri za levo uvo su bili statistički značajno manji na drugom merenju u odnosu na prvo merenje, osim na 125 i 250 gde ne postoji statistički značajna razlika između dva merenja (Tabela 2).

Vrednosti svih parametara su statistički značajno pale kroz vreme. Najbolji odgovor se dobija u visokim frekvencama (2–8kHz) ( $p < 0,001$ ) (Tabela 3).



Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema starosti i polu

Tabela 1. Ispitivani parametri za desno uvo u dva merenja

Parametar	Prvo merenje	Drugo merenje	Z*	p
125	35,02±16,74	31,29±16,35	2,071	0,038
250	41,31±18,78	37,14±17,16	2,072	0,038
500	42,96±18,91	37,39±18,87	2,131	0,033
1000	47,90±20,08	45,92±20,54	1,104	0,270
2000	58,16±21,34	53,92±19,95	2,908	0,004
4000	61,76±22,39	56,31±20,19	2,612	0,009
8000	69,45±25,38	61,96±26,41	3,106	0,002

\* Mann-Whitney U test

Tabela 2. Ispitivani parametri za levo uvo u dva merenja

Parametar	Prvo merenje	Drugo merenje	Z*	p
125	32,71±18,75	30,10±17,08	1,426	0,154
250	39,12±19,81	36,84±19,35	1,339	0,181
500	42,04±19,69	38,88±20,40	2,174	0,030
1000	49,51±21,89	47,18±19,79	2,002	0,045
2000	58,39±22,52	55,37±20,55	2,242	0,025
4000	65,05±23,07	58,67±22,14	3,107	0,002
8000	71,90±25,58	65,22±25,72	3,040	0,002

\* Mann-Whitney U test

Tabela 3. Ispitivani parametri za oba uva u dva merenja

Parametar	Prvo merenje	Drugo merenje	Z*	p
125	33,86±17,72	30,70±16,64	2,480	0,013
250	40,22±19,24	36,99±18,20	2,426	0,015
500	42,50±19,22	38,14±15,56	3,119	0,002
1000	48,71±20,92	46,55±20,08	2,225	0,026
2000	58,27±21,83	54,65±20,16	3,633	<0,001
4000	63,41±23,00	57,49±21,11	4,031	<0,001
8000	70,68±25,38	63,59±25,99	4,382	<0,001

\* Wilcoxon-ov test

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima svih ispitivanih parametara za desno uvo u odnosu na starosne kategorije na prvom merenju. Parametar 125 statistički značajno se razlikuje između pacijenata starosti 51–60 godina i pacijenata starijih od 61 godine ( $p = 0,005$ ), kao i između pacijenata starosti 41–50 godina i pacijenata starosti 51–60 godina ( $p = 0,022$ ).

Parametar 250 statistički značajno se razlikuje između pacijenata starosti 41–50 godina i pacijenata starijih od 61 godine ( $p = 0,014$ ), pacijenata starosti 51–60 godina i pacijenata starijih od 61 godine ( $p = 0,002$ ), kao i između pacijenata starosti 41–50 godina i pacijenata starosti 51–60 godina ( $p = 0,009$ ).

Parametar 500 statistički značajno se razlikuje između pacijenata starosti 51–60 godina i pacijenata starijih od 61 godine ( $p = 0,009$ ), kao i između pacijenata starosti 41–50 godina i pacijenata starosti 51–60 godina ( $p = 0,017$ ).

Parametar 1000, 2000, 4000, 8000 statistički značajno se razlikuje između pacijenata starosti 51–60 godina i pacijenata starijih od 61 godine ( $p = 0,005$ ), odnosno  $p = 0,004$ , odnosno  $p = 0,040$  i  $p = 0,013$  (Tabela 4).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima svih ispitivanih parametara za desno uvo u odnosu na starosne kategorije na drugom merenju, izuzev za 8000 Hz.

Parametar 125 statistički značajno se razlikuje između pacijenata mlađih od 40 godina i pacijenata starosti 41–50 godina ( $p = 0,005$ ), između pacijenata starosti 41–50 godina i pacijenata starosti 51–60 godina ( $p = 0,006$ ), između pacijenata starosti 41–50 godina i pacijenata starijih od 61 godine ( $p < 0,001$ ). Parametar 250 statistički značajno se razlikuje između pacijenata mlađih od 40 godina i pacijenata starosti 41–50 godina ( $p = 0,003$ ), između pacijenata starosti 41–50 godina i pacijenata starosti 51–60

**Tabela 4. Vrednosti ispitivanih parametara na drugom merenju za desno uvo u odnosu na starost**

Parametar	<40	41-50	51-60	>61	X <sup>2*</sup>	p
125	27,12±12,70 <sup>a</sup>	19,50±10,43 <sup>b,c</sup>	38,08±16,95	39,88±16,49	12,312	0,006
250	32,00±16,47 <sup>a</sup>	21,67±11,69 <sup>b,c</sup>	43,31±17,11	48,25±17,85	14,687	0,002
500	39,12±19,22 <sup>a</sup>	25,00±17,64 <sup>b,c</sup>	42,15±16,23	49,17±18,17	15,479	0,001
1000	46,62±17,83	31,00±14,62 <sup>b,c</sup>	44,00±20,84	54,67±19,38	8,301	0,040
2000	52,88±21,79	39,17±16,40 <sup>b,c</sup>	55,62±22,11	66,04±18,95	11,685	0,009
4000	52,88±25,26	44,00±27,22 <sup>b</sup>	60,31±20,20	69,96±18,47	8,388	0,039
8000	55,38±21,41	44,83±32,34 <sup>b,c</sup>	72,31±32,52	78,75±20,55	6,899	0,075

<sup>a</sup><40 godina vs >61 godine, <sup>b</sup> vs >61 godine, <sup>c</sup> vs 51-60 godina, \* Kruskal-Wallis-ov test

**Tabela 5. Vrednosti ispitivanih parametara na prvom merenju za desno uvo u odnosu na starost**

Parametar	<40	41-50	51-60	>61	X <sup>2*</sup>	p
125	31,38±12,11 <sup>a</sup>	13,33±5,32 <sup>b,c</sup>	33,54±17,05	34,54±16,56	12,312	0,006
250	36,50±13,37 <sup>a</sup>	15,33±4,88 <sup>b,c</sup>	35,62±14,30	43,62±17,45	14,687	0,002
500	36,00±15,10 <sup>a</sup>	16,17±5,08 <sup>b,c</sup>	34,54±17,79	44,71±18,86	15,479	0,001
1000	45,12±20,54	26,00±9,06 <sup>b,c</sup>	45,00±18,57	51,67±21,26	8,301	0,040
2000	51,38±25,06	32,33±7,03 <sup>b,c</sup>	53,69±19,22	60,29±17,44	11,685	0,009
4000	53,12±24,78	34,67±20,75 <sup>b,c</sup>	55,85±17,29	63,04±16,63	8,388	0,039
8000	57,25±28,36	37,50±32,85 <sup>c</sup>	66,85±27,36	67,00±21,04	6,899	0,075

<sup>a</sup><40 godina vs 41-50 godina, <sup>b</sup> vs 51-60 godina, <sup>c</sup> vs >61 godine, \* Kruskal-Wallis-ov test

**Tabela 6. Vrednosti ispitivanih parametara na prvom merenju za levo uvo u odnosu na starost**

Parametar	<40	41-50	51-60	>61	X <sup>2*</sup>	p
125	35,50±21,04	17,17±4,49 <sup>a,b</sup>	36,69±17,27	33,50±19,85	8,177	0,042
250	40,25±21,44	18,67±6,19 <sup>a,b</sup>	40,69±19,36	43,00±19,57	9,341	0,025
500	43,62±22,98	24,67±10,33 <sup>a</sup>	43,54±19,21	45,04±19,39	5,642	0,130
1000	46,88±24,07	32,17±15,08 <sup>a</sup>	50,00±21,84	54,46±21,46	6,084	0,108
2000	50,12±27,50	39,33±15,41 <sup>a,b</sup>	61,00±17,08	64,50±22,53	8,819	0,032
4000	51,62±30,90	48,17±22,68	70,62±21,36	70,75±19,81	5,716	0,126
8000	54,88±30,45	47,50±26,01 <sup>a,b</sup>	76,08±21,13	81,42±20,00	11,564	0,009

<sup>a</sup>>61 godine, <sup>b</sup> vs 51-60 godina, \* Kruskal-Wallis-ov test

godina ( $p = 0,002$ ), između pacijenata starosti 41-50 godina i pacijenata starijih od 61 godine ( $p < 0,001$ ). Parametar 500 statistički značajno se razlikuje između pacijenata mlađih od 40 godina i pacijenata starosti 41-50 godina ( $p = 0,005$ ), između pacijenata starosti 41-50 godina i pacijenata starosti 51-60 godina ( $p = 0,003$ ), između pacijenata starosti 41-50 godina i pacijenata starijih od 61 godine ( $p < 0,001$ ). Parametar 1000, 2000, 8000 statistički značajno se razlikuje između pacijenata starosti 41-50 godina i pacijenata starosti 51-60 godina ( $p = 0,036$ ), odnosno ( $p = 0,029$ ) i ( $p = 0,036$ ), između pacijenata starosti 41-50 godina i pacijenata starijih od 61 godine ( $p = 0,003$ ), odnosno ( $p < 0,001$ ), ( $p = 0,004$ ) i ( $p = 0,013$ ). Parametar 1000, 2000, 8000 statistički značajno se razlikuje između pacijenata starosti 41-50 godina i pacijenata starosti 51-60 godina ( $p = 0,033$ ), odnosno  $p = 0,029$ , odnosno  $p = 0,036$  (Tabela 5).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima svih ispitivanih parametara za levo uvo u odnosu na starosne kategorije na prvom merenju, izuzev 4000. Parametar 125, 250, 500, 1000, 2000 i 8000 statistički značajno se razlikuje između pacijenata starosti 41-60 godina i pacijenata starijih od 61 godine ( $p = 0,008$ , odnosno  $p = 0,002$ , odnosno

$p = 0,018$ , odnosno  $p = 0,024$ , odnosno  $p = 0,009$  i  $p = 0,005$ ). Parametar 125, 250, 2000 i 8000 statistički značajno se razlikuje između pacijenata starosti 41-50 godina i pacijenata starosti 51-60 godina ( $p = 0,005$ , odnosno  $p = 0,016$ , odnosno  $p = 0,014$ , i  $p = 0,031$ ) (Tabela 6).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima svih ispitivanih parametara za levo uvo u odnosu na starosne kategorije na drugom merenju, izuzev za 4000 i 8000. Parametar 125, 250, 500, 1000, 2000 statistički značajno se razlikuje između pacijenata starosti 41-60 godina i pacijenata starijih od 61 godine ( $p = 0,003$ , odnosno  $p = 0,001$ , odnosno  $p = 0,001$ , odnosno  $p = 0,002$ ). Parametar 125, 250, 500 i 1000 statistički značajno se razlikuje između pacijenata starosti 41-50 godina i pacijenata starosti 51-60 godina ( $p = 0,008$ , odnosno  $p = 0,007$ , odnosno  $p = 0,003$ , i  $p = 0,009$ ) (Tabela 7).

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima ispitivanih parametara u dva merenja u odnosu na pol za desno uvo (Tabela 8).

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima ispitivanih parametara u dva merenja u odnosu na pol za levo uvo (Tabela 9).

**Tabela 7. Vrednosti ispitivanih parametara na drugom merenju za levo uvo u odnosu na starost**

Parametar	<40	41-50	51-60	>61	X <sup>2*</sup>	p
125	30,25±20,43	15,67±10,15 <sup>a,b</sup>	32,38±15,85	32,42±17,04	8,718	0,033
250	37,38±22,29	15,83±10,13 <sup>a,b</sup>	37,54±19,36	41,54±17,16	10,174	0,017
500	42,50±28,58	15,67±7,39 <sup>a,b</sup>	40,15±17,90	42,79±17,74	11,469	0,009
1000	49,80±39,65	27,17±7,11 <sup>a,b</sup>	46,77±17,73	51,50±16,81	9,689	0,021
2000	56,75±32,43	34,00±9,44 <sup>a</sup>	55,08±18,39	60,42±15,99	8,489	0,037
4000	55,25±31,05	42,67±24,48	61,62±22,27	62,21±17,16	3,330	0,343
8000	58,62±34,17	48,00±29,99	67,31±25,42	70,58±20,63	3,535	0,316

<sup>a</sup>>61 godine, <sup>b</sup> vs 51-60 godina, \* Kruskal-Wallis-ov test

**Tabela 8. Vrednosti ispitivanih parametara za desno uvo u dva merenja u odnosu na pol**

Parametar	Prvo merenje		Drugo merenje		F	p
	Muški	Ženski	Muški	Ženski		
125	29,48±13,79	37,88±17,68	29,67±15,83	32,18±16,80	1,870	0,178
250	37,11±17,22	43,61±19,45	35,61±17,55	37,97±17,16	0,896	0,349
500	37,33±13,25	46,03±20,93	38,06±20,55	37,03±18,22	3,6059	0,064
1000	45,17±17,89	49,39±21,30	43,83±22,89	47,06±19,41	0,064	0,801
2000	53,56±18,97	60,67±22,39	51,39±18,10	55,30±21,03	0,839	0,364
4000	61,44±21,38	61,94±23,25	57,50±17,48	55,67±21,75	0,269	0,606
8000	68,83±25,14	69,79±25,88	65,11±25,79	60,24±26,98	0,899	0,348

F – analiza varijanse za ponovljena merenja

**Tabela 9. Vrednosti ispitivanih parametara za levo uvo u dva merenja u odnosu na pol**

Parametar	Prvo merenje		Drugo merenje		F	p
	Muški	Ženski	Muški	Ženski		
125	34,72±17,28	31,61±19,67	31,39±17,66	29,39±16,99	0,085	0,772
250	44,22±18,43	36,33±20,25	37,50±19,06	36,48±19,79	3,825	0,056
500	47,17±18,22	39,24±20,17	41,22±30,65	37,61±20,46	1,585	0,214
1000	53,83±22,13	47,15±21,73	51,72±20,54	44,70±19,23	0,008	0,930
2000	58,89±23,05	58,12±22,59	60,00±19,88	52,85±20,77	2,145	0,149
4000	73,33±19,00	60,55±25,03	67,33±18,34	53,94±22,84	0,026	0,881
8000	79,56±20,95	67,73±27,18	73,22±22,56	60,85±26,61	0,015	0,904

F – analiza varijanse za ponovljena merenja

## Diskusija

U lečenju sensorineuralne gluvoće cirkulacija i snabdevanje kiseonikom imaju bitnu ulogu. Od primenjenih medikamenata pojedini su primenjivani preko 40 godina, međutim nova saznanja o histološkim, metaboličkim, imunološkim i genetskim karakteristikama kohlee daju mogućnost za nove terapijske mogućnosti.

Neki od terapijskih opcija su kohlearni implanti koji omogućavaju direktnu električnu stimulaciju SGN-a premošćavajući oštećene stereocilije. Ovaj terapijski pristup poboljšava produkciju i percepciju govora pacijenata sa teškom SNHL (15).

Neuroni spiralnog ganglionu su ključni za kliničku efikasnost kohlearnih implanata, međutim njihov gubitak umanjuje klinički benefit ovakve vrste lečenja (16). Pored stereocilija i SGN-a postoji više kohlearnih komponenti koje se navode kao moguće terapijske mete. Među njima su strija vaskularis i spiralni ligament lateralnog kohlearnog zida. Ove komponente imaju ključnu ulogu u održavanju visokih koncentracija kalijuma u endolimfi, što je neophodno za depolarizaciju stereocilija (17). Jonski

kanali i ćelijske veze u striji vaskularis i spiralnom ligamentu učestvuju u održavanju jonske homeostaze u kohlearnoj tečnosti (18). Među različitim kanalima i vezama u komponentama kohlee, pukotinaste veze su najvažnije zato što su uključene u održavanje visokog nivoa kalijuma u endolimfi. Mutacije u genima asociranim sa pukotinastim vezama su najčešće prisutne u slučajevima urođenih SNHL (19). Iz ovih razloga SGN su od značaja za razvoj farmakoterapijskih agenasa u lečenju SNHL.

Neurotropna i neuroprotektivna svojstva neurotropina su obećavajuća, ali prva klinička ispitivanja daju različite rezultate zbog loše distribucije i štetnih sekundarnih efekata kao što je abnormalna proliferacija Švanovih ćelija (20), neželjena ćelijska migracija (21) ili gubitak težine (22). Od ostalih trofičkih faktora koji pokazuju korisnost u obnavljanju i zaštiti unutrašnjeg uha navodi se insulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1). Zbog toga je veliki broj novijih istraživanja usmereno ka pronalaženju novih terapijskih mogućnosti za lečenje SNHL. U našoj studiji svi pacijenti odbili su slušne implatante.

Sistemska primena vazodilatatora poput blokatora kalcijumskih kanala iz grupe 1,4-dihidropirina (nife-

dipin), verapamila ili diltiazema dovode do redukcije tonusa glatkih mišića vaskulature i posledične vazodilatacije. U dve prospektivne, randomizovane studije, terapija blokatorima kalcijumskih kanala je imala iste efekte kao i terapija naftidrofurila (23).

Efekti vazodilatatora u koje spadaju redukcija viskoznosti krvi, poboljšanje fluidnosti eritrocita, negativan efekat na agregaciju trombocita su osnovni terapijski principi u lečenju SNHL kojima smo se i mi vodili u našoj studiji.

Različite nokse poput akustičkih trauma, ishemije, zapaljenja, hemijskih materija, ototoksičnih medikamentata koje dovode do disbalansa u količini reaktivnih vrsta kiseonika (RVK), količini azotnih produkata i endogenih antioksidanasa rezultuju pojavom oksidativnog stresa u kohlei (24, 25).

Ovaj podatak opravdava primenu antioksidanasa u lečenju oštećenja sluha poput vitamina (E i C), lipoične kiseline, beta karotena, melatonina, selenia i drugih. U našoj studiji primenjivali smo vitamin B6 i B1 za koje se zna da utiču na promet ugljenih hidrata i proteina, a to je značajno za metabolizam nerava. U studiji koju su sprovedi Sprem i sar. (2001) na 134 pacijenata sa SNHL (26), koji su bili lečeni pentoksilinom, vitaminom B6 i B1 i askorbinskom kiselinom, potvrđen je pozitivan efekat ovakvog terapijskog modaliteta, što je u skladu sa našim istraživanjem.

Unutrašnje uvo, uključujući i kohleu predstavlja imuno-privilegovani organ, slično kao oko ili mozak, usled postojanja tesnih veza (tight junction) (27). U tom kontekstu je ova struktura u striji vaskularis nazvana krvno-labirintalna barijera, i smatra se da blokira imune ćelije, antigene unutrašnjeg uha i antitela (28). Ovaj koncept objašnjava imunski-posredovan gubitak sluha kod autoimunih oštećenja unutrašnjeg uha. Usled postojanja barijere, imuni sistem ne može da prepozna antigene unutrašnjeg uha, i kada se ovi an-

tigeni oslobode usled oštećenja barijere, imuni sistem ih napada kao strane (29). Brojna istraživanja su utvrdila postojanje dve familije makrofaga u lateralnom zidu kohlee: kohlearni makrofagi u spiralnom ligamentu, i perivaskularni melanocitima slični makrofagi (PVM/Ms) u striji vaskularis (30). Spiralni ligament je često mesto inflamacije i kohlearni makrofagi su odgovorni za inflamatorni odgovor usled komunikacije sa fibrocitima spiralnog ligamenta. (31). Strija vaskularis je mesto tesnih veza, i PVM/Ms su odgovorni za kontrolu permeabilnosti barijere kada su inflamatorni/imuni odgovori indukovani lokalnim oslobađanjem citokina i hemokina (30). Dai je sa svojim saradnicima pokazala da su makrofagi u V tipu fibrocitnog regiona, oko spoja laeralnog zida i Rajsnerove membrane (Reissner's membrane) pripojeni za kapilare i utiču na protok tečnosti indukcijom vazospazma, u odgovoru na bukom nastali nadražaj (32). Fujioka i sar. (2006) su dokazali da se proinflamatorni citokini, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6, stvaraju u kohlearnim fibrocitima koji su oštećeni bukom, i nivoi ekspresije ovih citokina su veoma slični nivoima ekspresije u traumatizovanim organima (33). Blokada ovih citokina, pre svega IL-6, značajno smanjuje broj Iba-1 pozitivnih kohlearnih makrofaga, sugerirajući sa infiltracija i inflamacija ovim imunim ćelijama nastaje u odgovoru na pomenute citokine (34). Ova istraživanja ukazuju da novi terapijski agensi, koji ciljano deluju na ove proinflamatorne citokine, kao i na hemokine poput CCL familije (35), pokazuju veliki potencijal u budućem tretmanu SNHL.

## Zaključak

U našoj studiji smo pokazali da primena vazodilatatora i hemokinetika u lečenju bolesnika obolelih od SNHL ima pozitivne efekte u svim frekvencama, pogotovo u visokim (od 2–8 kHz).

## Literatura

1. LeMasurier M, Gillespie PG. Hair-cell mechanotransduction and cochlear amplification. *Neuron* 2005; 48: 403–15.
2. Hibino H, Kurachi Y. Molecular and physiological bases of the K<sup>+</sup> circulation in the mammalian inner ear. *Physiology* 2006; 21: 336–45.
3. Guinan JJ Jr, Salt A, Cheatham MA. Progress in cochlear physiology after Bekeasy. *Hear Res* 2012; 293: 12–20.
4. Gates GA, Mills JH. Presbycusis. *The Lancet* 2005; 366: 1111–20.
5. Ryals BM, Dooling RJ, Westbrook E, Dent ML, Mackenzie A, Larsen ON. Avian species differences in susceptibility to noise exposure. *Hear Res* 1999; 131: 71–88.
6. White JA, Burgess BJ, Hall RD, Nadol JB. Pattern of degeneration of the spiral ganglion cell and its processes in the C57BL/6J mouse. *Hear Res* 2000; 141: 12–18.
7. Linthicum FH Jr, Fayad JN. Spiral ganglion cell loss is unrelated to segmental cochlear sensory system degeneration in humans. *Otol Neurotol* 2009; 30(3): 418–22.
8. Ohlemiller KK, Gagnon PM. Apical-to-basal gradients in age-related cochlear degeneration and their relationship to "primary" loss of cochlear neurons. *J Comp Neurol* 2004; 479: 103–16.
9. Schuknecht HF, Gacek MR. Cochlear pathology in presbycusis. *Ann. Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 1–16.
10. Menardo J, Tang Y, Ladrech S, Lenoir M, Casas F, Michel C, et al. Oxidative stress, inflammation, and autophagic stress as the key mechanisms of premature age-related hearing loss in SAMP8 mouse Cochlea. *Antioxid. Redox Signal* 2012; 16: 263–74.
11. Moser T, Predoehl F, Starr A. Review of hair cell synapse defects in sensorineural hearing impairment. *Otol Neurotol* 2013; 34: 995–1004.
12. Starr A, Picton TW, Sininger Y, Hood LJ, Berlin CI. Auditory neuropathy. *Brain* 1996; 119(Pt 3): 741–53.
13. Kraus N, Bradlow AR, Cheatham MA, Cunningham J, King CD, Koch DB, et al. Consequences of neural asynchrony: a case of auditory neuropathy. *J. Assoc Res Otolaryngol* 2000; 1: 33–45.
14. Plontke S. Therapy of hearing disorders – conservative procedures. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2005; 4: Doc 01.
15. Bond M, Mealing S, Anderson R, Elston J, Weiner G, Taylor RS, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear

- implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. *Health Techno Assess* 2009; 13: 1–330.
16. Merchant SN, Nadol JB. *Schuknecht's Pathology of the Ear*. Shelton: People's Medical Publishing House 2010; 942 p.
  17. Patuzzi R. Ion flow in stria vascularis and the production and regulation of cochlear endolymph and the endolymphatic potential. *Hear Res* 2011; 277: 4–19.
  18. Kikuchi T, Adams JC, Miyabe Y, So E, Kobayashi T. Potassium ion recycling pathway via gap junction systems in the mammalian cochlea and its interruption in hereditary nonsyndromic deafness. *Med Electron Microsc* 2000; 33: 51–6.
  19. Schütz M, Auth T, Gehrt A, Bosen F, Körber I, Strenzke N, et al. The connexin26 S17F mouse mutant represents a model for the human hereditary keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 28–39.
  20. Winkler J, Ramirez GA, Kuhn HG, Peterson DA, Day-Lollini PA, Stewart GR, et al. Reversible Schwann cell hyperplasia and sprouting of sensory and sympathetic neurites after intraventricular administration of nerve growth factor. *Ann Neurol* 1997; 41: 82–93.
  21. Williams LR. Hypophagia is induced by intracerebroventricular administration of nerve growth factor. *Exp Neurol* 1991; 113: 31–7.
  22. Eriksson Jonhagen M, Nordberg A, Amberla K, Backman L, Ebendal T, Meyerson B, et al. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr Cogn Disord* 1998; 9(5): 246–57.
  23. Lenarz T. Treatment of sudden deafness with the calcium antagonist nimodipine. Results of a comparative study. *Laryngorhinootologie* 1989; 68(11): 634–7.
  24. Evans P, Halliwell B. Free radicals and hearing: cause, consequence, and criteria. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884: 19–40.
  25. Kopke R, Allen KA, Henderson D, Hoffer M, Frenz D, Van de Water TR. A radical demise: Toxins and trauma share common pathways in hair cell death. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884: 171–91.
  26. Sprem N, Branica S, Dawidowsky K. Vasodilator and vitamins in therapy of sensorineural hearing loss following war-related blast injury: retrospective study. *Croat Med J* 2001; 42(6): 646–9.
  27. McCabe BF. Autoimmune inner ear disease: therapy. *Am J Otol* 1989; 10: 196–7.
  28. Harris JP. Immunology of the inner ear: response of the inner ear to antigen challenge. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 1983; 91: 18–32.
  29. Harris JP, Low NC, House WF. Contralateral hearing loss following inner ear injury: sympathetic cochleolabyrinthitis? *Am J Otol* 1985; 6: 371–7.
  30. Zhang W, Dai M, Fridberger A, Hassan A, Degagne J, Neng L, et al. Perivascular-resident macrophage-like melanocytes in the inner ear are essential for the integrity of the intrastrial fluid-blood barrier. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 10388–93.
  31. Hirose K, Discolo CM, Keasler JR, Ransohoff R. Mononuclear phagocytes migrate into the murine cochlea after acoustic trauma. *J Comp Neurol* 2005; 489: 180–94.
  32. Dai M, Shi X. Fibro-vascular coupling in the control of cochlear blood flow. *PLoS ONE* 2011; 6(6): e20652.
  33. Fujioka M, Kanzaki S, Okano HJ, Masuda M, Ogawa K, Okano H. Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea. *J Neurosci Res* 2006; 83: 575–83.
  34. Fujioka M, Okamoto Y, Shinden S, Okano HJ, Okano H, Ogawa K, et al. Pharmacological inhibition of cochlear mitochondrial respiratory chain induces secondary inflammation in the lateral wall: a potential therapeutic target for sensorineural hearing loss. *PLoS ONE* 2014; 9(3): e90089.
  35. Wakabayashi K, Fujioka M, Kanzaki S, Okano HJ, Shibata S, Yamashita D, et al. Blockade of interleukin-6 signaling suppressed cochlear inflammatory response and improved hearing impairment in noise-damaged mice cochlea. *Neurosci Res* 2010; 66: 345–52.