

**Tatiana Gierek, Jarosław Markowski, Jolanta Kieda-Szurkowska,
Jarosław Paluch, Ireneusz Bielecki**

Z Katedry i Kliniki Laryngologii Śląskiej A.M. w Katowicach
Kierowniki Kliniki: Prof. dr hab. n. med. T. Gierek
Z Oddziału Chorób Płuc i Gruźlicy Szpitala Specjalistycznego im. A. Koźnego w Chorzowie
Ordynator: Dr n. med. J. Kieda – Szurkowska

WARTOŚCI PROGOWE PRZEWODNICTWA POWIETRZNEGO W ROZSZERZONYM ZAKRESIE CZĘSTOTLIWOŚCI WYSOKICH (9-18 KHZ) U CHORYCH NA GRUŻLICĘ PŁUC LECZONYCH SKOJARZENIEM STREPTOMYCYNY, IZONIAZYDU, RYFAMPICYNY, PYRAZINAMIDU

THE EVOLUTION OF THRESHOLD VALUES OF AIR CONDUCTION IN THE EXTENDED HIGH FREQUENCY RANGE (9 – 18 KHZ) IN PATIENTS SUFFERING FROM THE PULMONARY TUBERCULOSIS TREATED WITH THE COMBINATION OF SM, INH, RFM, PZA

Summary: The evolution of threshold values of air conduction in the extended high frequency range (9 – 18 kHz) at patients suffering from the active pulmonary tuberculosis treated with the combined therapy (SM, INH, RFM, PZA).

There were audiologicaly examined 13 patients (the average age 41.2) suffering from the active pulmonary tuberculosis and treated with the combined therapy (SM, INH, RFM, PZA).

In 13 tuberculosis patients the full range of audiometric tests and measurements including: the pure tone audiometry, acoustic impedance and the extended high frequency range threshold audiometry (9 – 18 kHz) have been applied before starting the treatment with SM, INH, RMP and PZA and in the two months later – after its completion. The reference group was composed of 10 audiologicaly healthy individuals (the average age 40,2).

A significant hearing loss with respect to air conduction within the extended range of high frequencies (9 – 17 kHz) was stated. The said hearing pathology can be diagnosed at earlier stages by the use of the extended high frequency range audiometry than through applying methods of conventional audiometry.

Key words: tuberculosis, ototoxic treatment, hearing loss, high-frequency audiometry

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2002, 70, 5-6, 296-304

Wstęp Działanie ototoksyczne jest niepożądanym, ubocznym skutkiem uszkadzającym tkanki ucha wewnętrznego lub dalsze odcinki drogi słuchowej lub przedsionkowej pod wpływem leków stosowanych ogólnie lub miejscowo, który zależy od właściwości farmakokinetycznych leku, jego dawki i osobniczo zmiennych czynników predysponujących pacjenta. Szczególnie ryzyko uszkodzenia słuchu występuje u chorych otrzymujących więcej niż jeden lek ototoksyczny, u kobiet w ciąży, u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, u chorych z zaburzeniami narządu ślimakowo – przedsionkowego stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia, osób przewlekle narażonych na hałas oraz u osób po 65 r.ż. Głównymi objawami toksycznego działania leków na ucho są szumy uszne, fluktuacyjne lub postępujące odbiorcze upośledzenie słuchu oraz zawroty głowy i zaburzenia równowagi (8,11,12).

Po raz pierwszy kliniczne i morfologiczne objawy polekowego uszkodzenia ucha wewnętrznego opisali Kirchner (1883) oraz Wittmack (1903) (cyt. wg 11). Obecnie znanych jest ponad 100 leków uszkadzających ucho wewnętrzne (2,18,21). Najczęściej stosowane leki ototoksyczne to antybiotyki aminoglikozydowe i polipeptydowe, salicylany, niesterydowe leki przeciwzapalne, diuretyki pętlowe, cytostatyki, hormonalne leki antykoncepcyjne (9, 11, 19).

Polekowe uszkodzenia słuchu z reguły dotyczą struktur odpowiedzialnych za percepcję tonów wysokich.

Większość leków ototoksycznych występuje w płynach ucha wewnętrznego w wyższym stężeniu niż w osoczu (ze względu na dłuższy okres półroczu), powodując nieodwracalne zmiany w komórkach rzęsatych ślimaka oraz nabłonka zmysłowego przedsionka.

Antybiotyki aminoglikozydowe (streptomycyna, neomycyna, kanamycyna, amikacyna, gentamycyna, tobramycyna) uszkadzają komórki rzęstate ucha wewnętrznego, przede wszystkim w obrębie zakrętu podstawnego, a następnie zakręty wyższe, przesuając się w kierunku szczytu ślimaka. Uszkodzenie ślimaka jest zwykle nieodwracalne i klinicznie charakteryzuje się odbiorczym uszkodzeniem słuchu, najczęściej obustronnym, o różnym nasileniu, od niewielkiego niedosłuchu aż do całkowitej głuchoty. Patomechanizm ototoksyczności antybiotyków aminoglikozydowych polega na kompetycyjnym wiązaniu się z jonami wapnia i magnezu na zewnątrz komórki, wykorzystaniu energozależnego transportu do wnętrza komórki, trwałym łączeniu się z podjednostką 30S rybosomu, co zaburza proces translacji w syntezie białek komórkowych i jest przyczyną nieodwracalnego uszkodzenia komórek zmysłowych ucha wewnętrznego (3, 5, 6, 8, 13).

Prawdopodobieństwo wystąpienia głuchoty lub niedosłuchu oraz objawów uszkodzenia narządu przedsionkowego znacznie zmniejsza prawidłowe dawkowanie leków, określanie ich klirensu i prowadzenie monitorowania audiologicznego.

Powstające ubytki słuchu dotyczą początkowo wysokich częstotliwości (WCz), progresywnie przechodząc na niższe czemu towarzyszy szum uszny. Objawy polekowego uszkodzenia układu przedsionkowego są rzadko manifestowane ze względu na występowanie zjawiska kompensacji (11).

Dotychczas nie opracowano standardowej metody wczesnego wykrywania ototoksycznego uszkodzenia słuchu, mimo współcześnie istniejącej dokładnej i obiektywnej diagnostyki czynności neuronu obwodowego oraz poszczególnych odcinków drogi słuchowej (1, 19)

Badania wykonane u 975 dzieci jugosłowiańskich leczonych streptomycyną z powodu gruźlicy wykazały aż u 36% tej grupy uszkodzenie narządu słuchu (18).

Mimo, iż ucho ludzkie słyszy dźwięki o zakresie częstotliwości 16 Hz do 20000 Hz dotychczas nie wprowadzono do rutynowych badań słuchu pomiarów dla częstotliwości powyżej 8000 Hz. Jest to spowodowane 2 przyczynami; po pierwsze najważniejszy dla człowieka sygnał akustyczny – mowa ludzka składa się z tonów niższych od 8000 Hz, po drugie przez wiele lat dużym problemem było skonstruowanie aparatury pomiarowo – kontrolnej o takich parametrach aby uzyskane wyniki można było uważać za miarodajne. Badania słuchu

w paśmie częstotliwości powyżej 8000 Hz wzbudziły zainteresowanie audiologów od czasu gdy Rosen w 1964r. stwierdził u chorych na zapalenie opon mózgowo – rdzeniowych ubytki słuchu w paśmie powyżej 8000 Hz przy prawidłowym poziomie słuchu w paśmie konwencjonalnym (20). Również badania Jacobsena z 1969r. wykazały, że w wyniku stosowania leków ototoksycznych ubytki słuchu w paśmie WCz występowały 76 dni wcześniej niż w paśmie konwencjonalnych (10) częstotliwości (KCz). McDermott i Osterhammel u chorych na cukrzycę stwierdzili, iż wcześniej pojawiają się ubytki dla WCz niż w zakresach konwencjonalnych (15, 17).

Zainteresowanie zaburzeniami słuchu w rozszerzonym zakresie WCz wynika z faktu iż wszelkie procesy chorobowe w uchu wewnętrznym najwcześniej manifestują się upośledzeniem słyszenia takich tonów. Wprowadzenie w 1990r. do seryjnej produkcji audiometru do badań WCz przez duńską firmę Interacoustics (model AS 10 HF wyposażony w słuchawki Koss HV 1A Plus) stworzyło możliwość do porównawczej analizy badań wykonanych w różnych ośrodkach.

Celem pracy była ocena wydolności narządu słuchu za pomocą audiometrii tonalnej progowej w konwencjonalnym (250 – 8000 Hz) i rozszerzonym zakresie częstotliwości (9000 – 18000) oraz audiometrii impedancyjnej u chorych na czynną gruźlicę płuc leczonych metodą skojarzoną – Streptomycyną (SM) + Isoniazidem (INH) + Ryfampicyną (RMP) + Pirazynamidem (PZA).

Materiał i metoda

Badaniami objęto 13 chorych mężczyzn, średnia wieku 41,2 lat leczonych w Oddziale Chorób Płuc i Gruźlicy w Chorzowie z powodu czynnej gruźlicy płuc (potwierdzonej badaniem bakteriologicznym płwociny i obrazem radiologicznym klatki piersiowej). Prowadzono leczenie przeciwprątkowe metodą skojarzoną stosując SM (1g/dobę im.), INH (300 mg/dobę p.o.), RMP (600mg/dobę p.o.) i PZA 20 – 30 mg/kg m.c./dobę. Leczenie to stosowano przez 2 miesiące a następnie stosowano leczenie podtrzymujące INH + RMP. Do badań zakwalifikowano osoby, u których w wyniku przeprowadzonego wywiadu wykluczono zatrudnienie w hałasie przekraczającym dopuszczalne normy, przebyte lub współistniejące choroby ucha środkowego i wewnętrznego oraz choroby metaboliczne. Grupę kontrolną stanowiło 10 mężczyzn o średniej wieku 40,2 lat. Badania audiometryczne przeprowadzono w Pracowni Otoneurologicznej Katedry i Kliniki Laryngologii spełniającej normy ISO 9002 według następującego protokołu: audiometria tonalna w konwencjonalnym i rozszerzonym zakresie wysokich częstotliwości oraz audiometria impedancyjna w celu określenia stanu czynnościowego ucha środkowego (w celu wykluczenia ewentualnego współistnienia niedosłuchu przewodzeniowego). Badanie wykonano przed podjęciem leczenia oraz po zakończeniu leczenia SM (tzn. po 8 tygodniach). W grupie kontrolnej wykonano badania również dwukrotnie w odstępie 8 tygodni.

Wartości progowe słuchu, zgodnie z obowiązującymi zasadami w zakresie częstotliwości konwencjonalnych, przedstawiono w dB HL (Hearing Level – poziom słyszenia), natomiast w rozszerzonym zakresie częstotliwości przedstawiono w jednostkach fizycznych dB SPL (Sound Pressure Level – poziom ciśnienia dźwięku).

W celu statystycznego opracowania materiału posłużono się testem „t” tzn. testem statystycznym dla dwóch średnich w przypadku porównywania grupy kontrolnej i badanej oraz testem „t” dla par obserwacji w przypadku badania w obrębie jednej grupy – badanej, przed i po leczeniu skojarzonym.

Wyniki Przed rozpoczęciem leczenia nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w poziomach progów słuchu dla przewodnictwa powietrznego (PP) zarówno w zakresie KCz jak i ECz pomiędzy grupą kontrolną i badaną ($p > 0,05$ dla całego zakresu badanych częstotliwości). (tab. I, II).

Tabela I. Porównanie wartości progowych PP w konwencjonalnym zakresie częstotliwości między grupą kontrolną i badaną przed i po zakończeniu leczenia.

Table I. Comparison of thresholds values air conduction in conventional range frequency between examined and control group before and after treatment.

Observacja Observation	Częstotliwość Frequency	Grupa badana Examined group n=26		Grupa badana Examined group n=26		Test T	
		Średnia/Mean	SD	Średnia/Mean	SD	t	p
Przed leczeniem Before treatment	250	17,3	4,1	20,3	7,2	1,67	>0,05
	500	16,5	4,4	20,1	9,3	1,581	>0,05
	1000	16,9	6,3	16,2	11,3	0,25	>0,05
	2000	20,8	18,5	18,3	12,4	0,54	>0,05
	4000	39,4	25,4	32,4	16,4	1,14	>0,05
	6000	52,3	27,6	41,6	15,8	1,65	>0,05
	8000	45,6	25,7	35,7	19,2	1,44	>0,05
Po leczeniu After treatment	250	17,3	6,0	20,3	7,2	1,53	>0,05
	500	16,5	6,7	20,1	9,3	1,51	>0,05
	1000	15,6	7,7	16,2	11,3	0,21	>0,05
	2000	23,1	17,9	18,3	12,4	1,02	>0,05
	4000	40,4	25,3	32,4	16,4	1,30	>0,05
	6000	54,2	28,7	41,6	15,8	1,90	<0,05
	8000	47,7	27,1	35,7	19,2	1,68	>0,05

n – liczba pomiarów/ number of measurements.

Natomiast po zakończeniu 8 tygodniowego leczenia skojarzeniem SM, INH, RFM, PZA stwierdzono znamienne statystycznie różnice pomiędzy poziomami progów słuchu PP między grupą badaną (leczoną) a kontrolną (nieleczoną)

W zakresie częstotliwości konwencjonalnych stwierdzono znamieny statystycznie wyższy poziom progów słuchu u chorych leczonych SM w porównaniu z nie leczonymi przy jednej częstotliwości – 6000 Hz ($p < 0,05$), chociaż należy zauważyć, iż większość uśrednionych wartości progowych PP osób poddanych leczeniu skojarzonemu uległo nieznacznemu ($p > 0,05$) podwyższeniu tzn. wydolność ich narządu słuchu pogorszyła się.

Tabela II. Porównanie wartości progowych p.p. w rozszerzonym zakresie częstotliwości wysokich między grupą badaną i kontrolną przed i po zakończeniu leczenia.

Table II. Comparison of thresholds values air conduction in high –frequency range between examined and control group before and after treatment.

Observacja Observation	Częstotliwość Frequency	Grupa badana Examined group n=26			Grupa badana Examined group n=26			Test T	
		Średnia/Mean	SD	n	Średnia/Mean	SD	n	t	p
Przed leczeniem Before treatment	9000	62,9	26,1	26	59,2	22,2	20	0,506	>0,05
	10000	67,4	22,6	25	63,1	23,1	19	0,62	>0,05
	11000	72,7	20,3	24	67,8	25,1	19	0,71	>0,05
	12000	81,9	18,1	24	79,3	22,7	17	0,40	>0,05
	13000	86,3	19,7	23	81,7	19,4	15	0,71	>0,05
	14000	93,3	18,4	20	87,4	22,1	12	0,81	>0,05
	15000	97,8	12,9	18	94,2	16,2	9	0,63	>0,05
	16000	103,4	7,0	16	98,4	13,7	8	0,98	>0,05
	17000	103,3	5,8	12	100,9	9,2	7	0,71	>0,05
	18000	106,0	3,9	10	105,7	9,7	7	0,08	>0,05
Po leczeniu After treatment	9000	68,5	26,9	26	59,2	22,2	20	1,246	>0,05
	10000	76,3	21,9	26	63,1	23,1	19	1,96	<0,05
	11000	81,6	20,3	25	67,8	25,1	19	2,02	<0,05
	12000	90,6	14,2	24	79,3	22,7	17	1,82	<0,05
	13000	93,7	13,9	23	81,7	19,4	15	2,22	<0,05
	14000	101,0	12,8	20	87,4	22,1	12	1,94	<0,05
	15000	105,0	6,7	19	94,2	16,2	9	1,92	0,05
	16000	109,1	3,8	16	98,4	13,7	8	2,16	<0,05
	17000	110,0	4,3	12	100,9	9,2	7	2,47	<0,05
	18000	110,6	1,7	9	105,7	9,7	7	1,309	>0,05

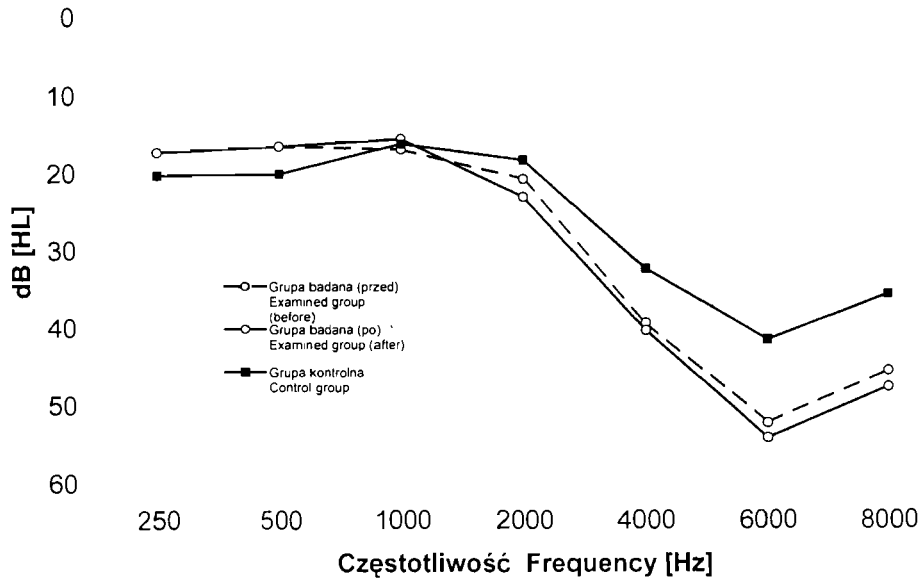
n – liczba pomiarów/ number of measurements

Natomiast w zakresie WCz wartości progowe PP uzyskane w grupie badanej po zakończeniu 8 – tygodniowego leczenia skojarzonego były znamienne wyższe w stosunku do grupy kontrolnej w całym zakresie WCz (10-17 kHz, $p < 0,05$). Ryc 1 i 2. Brak znamienności statystycznej w różnicy poziomów progu słuchu PP dla 18 kHz należy tłumaczyć faktem, iż znaczna część osób zarówno z grupy kontrolnej jak i badanej nie słyszała tonów o tej częstotliwości a tym samym liczebność próby była mniejsza (jest to związane z fizjologicznym ograniczeniem słyszalności tonów o WCz w populacji ludzkiej, w tym również u osób zdrowych – tzw. „otologicznie normalnych”).

Porównanie wartości progowych PP w obrębie samej grupy chorych przed i po zakończeniu leczenia SM wykazało znamienne statystycznie podwyższenie podwyższenie progu PP dla pełnego zakresu WCz (9000 – 18000 Hz) po leczeniu. (tab. III)

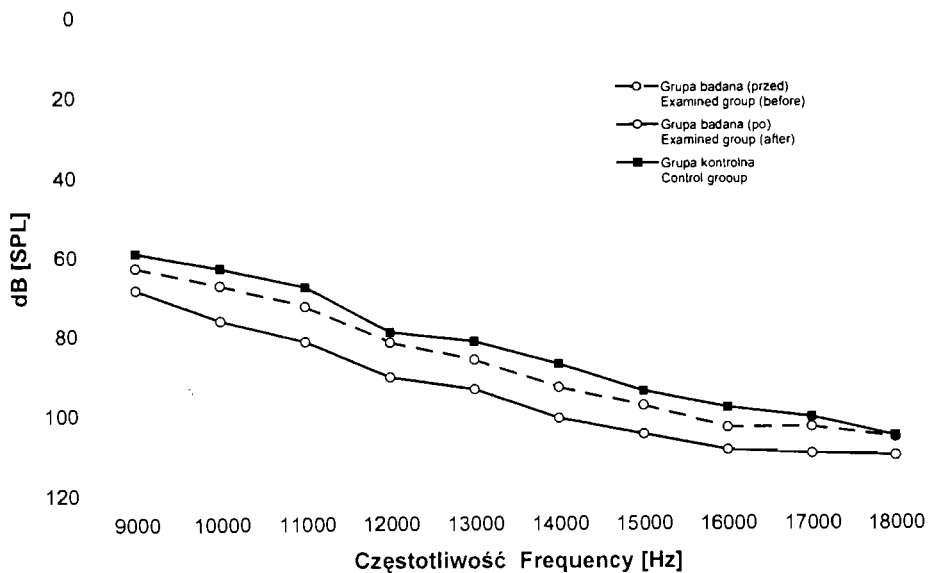
Audiometria impedancyjna wykazała u wszystkich chorych grupy kontrolnej i badanej przed i po leczeniu prawidłowy stan aparatu przewodzącego ucha środkowego.

Audiometria (9-18 kHz) – upośledzenie słuchu po Streptomycynie



Ryc. 1. Średnie wartości progowe przewodnictwa powietrznego grupy badanej i kontrolnej w zakresie konwencjonalnych częstotliwości przed i po zakończeniu leczenia.

Fig. 1. Averaged audiograms of examined and control groups in conventional range frequency before and after treatment.



Ryc. 2. Średnie wartości progowe przewodnictwa powietrznego grupy badanej i kontrolnej w rozszerzonym zakresie wysokich częstotliwości przed i po zakończeniu leczenia.

Fig. 2. Averaged audiograms of examined and control groups in extended high – frequency range before treatment.

Tabela III. Porównanie różnic wartości progowych p.p. w rozszerzonym zakresie częstotliwości wysokich grupy badanej przed i po zakończeniu leczenia.
 Table III. Comparison of thresholds values of air conduction in high –frequency range in examined group before and after treatment.

Częstotliwość / Frequency	Różnica między wartościami PP wstępnymi i po leczeniu / Difference between values of air conduction before and after treatment			Test t	
	Średnia/Mean	SD	n	t	p
[Hz]					
9000	5,58	5,54	26	5,136	p<0,001
10000	7,60	5,23	25	7,268	p<0,001
11000	7,71	5,31	24	7,109	p<0,001
12000	8,75	8,63	24	4,968	p<0,001
13000	7,39	9,52	23	3,724	p<0,001
14000	7,75	7,52	20	4,610	p<0,001
15000	6,94	8,25	18	3,571	p<0,01
16000	5,63	6,02	16	3,737	p<0,001
17000	6,67	7,18	12	3,218	p<0,01
18000	5,00	4,63	8	3,055	p<0,01

Omówienie

Przeprowadzone badania audiometryczne potwierdzają obserwacje innych autorów i dane z piśmiennictwa dotyczące występowania niedosłuchu u chorych leczonych lekami przeciwprątkowymi. W analizowanej przez nas grupie chorych niedosłuch odbiorczy w postaci stopniowego spadku krzywej progowej w kierunku tonów wysokich wystąpił u 11 chorych w zakresie W.Cz. co stanowi 84% badanych. We wszystkich przypadkach był to niedosłuch symetryczny, odbiorczy. Żaden z badanych przez nas chorych nie zgłaszał subiektywnie pogorszenia słuchu ani też zaburzeń równowagi. Wykonano audiometria impedancyjna wykazała prawidłowy stan ucha środkowego.

Wykorzystanie audiometrii WCz w badaniach słuchu osób leczonych lekami przeciwprątkowymi pozwala na wcześniejsze rozpoznanie uszkodzenia narządu słuchu.

W chwili obecnej audiometria WCz jest jedynym testem audiologicznym pozwalającym na wczesne wykrycie i monitorowanie polekowego – jatrogenego uszkodzenia słuchu, ponieważ lokalizacja miejsca uszkodzenia w początkowym okresie leczenia leży poza zakresem częstotliwości badanych innymi nowoczesnymi metodami takimi jak emisje otoakustyczne (OAE) czy metodą potencjałów wywołanych z pnia mózgu (ABR). Według zgodnej opinii badaczy audiometria wysokoczęstotliwościowa może tu dostarczyć cenniejszych danych (1,10,15).

Wnioski

1. W badanej grupie chorych na gruźlicę leczonych skojarzeniem SM, INH, RFM, PZA uszkodzenie słuchu po 8 tygodniach leczenia w zakresie wysokich częstotliwości stwierdzono u 11 chorych, co stanowi 84% ogółu badanych.
2. Uszkodzenie to ma charakter obustronnego, symetrycznego, odbiorczego uszkodzenia słuchu o znacznie większym nasileniu w zakresie częstotliwości wysokich.
3. Podwyższenie wartości progowych przewodnictwa powietrznego w zakresie częstotliwości konwencjonalnych (250 – 8000 Hz) było statystycznie znamienne tylko dla jednej częstotliwości – 6000 Hz ($p < 0,05$), natomiast podwyższenie wartości progowych p.p. w zakresie częstotliwości wysokich stwierdzono w pełnym zakresie 10 – 17 kHz ($p < 0,05$).
4. Audiometria wysokich częstotliwości pozwala na wczesne wykrycie niedosłuchu u chorych leczonych streptomycyną i stanowi najbardziej przydatny test audiologiczny w wykrywaniu i monitorowaniu jatrogennych (polekowych) uszkodzeń słuchu.

Piśmiennictwo

1. Bochenek W.: Uszne emisje akustyczne – rodzaje, pomiary i kliniczne zastosowania. *Otoskop*, 1996, 3, 9, 1 – 5.
2. Brummet R., Morrison R.: The incidence of aminoglycoside antibiotic induced hearing loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1990, 116, 406 – 409.
3. Chen J., Kakigi A., Hirakawa H., Mount R., Harrison R.: Middle ear instillation of gentamycin and streptomycin in chinchillas: morphologic appraisal of selective ototoxicity. *J. Otolaryngol.*, 1999, 28, 121 – 128.
4. Cunningham D., Goetzinger C.: Extra – high frequency hearing loss and hyperlipemia. *Audiology*, 1974, 13, 470.
5. Fee W.: Aminoglycoside ototoxicity in the human. *Laryngoscope*, 1980, Suppl. 24, I.
6. Frank T., Dye B., Newlands S., Dickman J.: Streptomycin ototoxicity and hair cell regeneration in the adult pigeon utricle. *Laryngoscope*, 1999, 109, 356 – 361.
7. Gierek T.: Ocena wydolności narządu słuchu dla zakresów częstotliwości od 250 Hz do 20000 Hz w procesie starzenia się organizmu człowieka. *Otolaryng. Pol.*, 1979, 1, 33, 95.
8. Henley C., Schacht J.: Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in blood, inner ear fluids and tissues and their relationship to ototoxicity. *Audiology*, 1988, 27, 137 – 140.
9. Jacobson E., Downs M., Fletcher J.: Clinical findings in high – frequency thresholds during known ototoxic drug usage. *J. Audit. Res.*, 1969, 9, 379.
10. Janaszek M.: Ototoksyczność leków – ciągle wyzwanie dla medycyny. *Otoskop*, 2001, 26, 9-11.
11. Janczewski G., Goździk – Żołnierkiewicz T., Krauze A.: Ototoksyczność leków. *Probl. Lek.*, 1997, 35, 59 – 67.
12. Kubickowa J.: W sprawie ototoksyczności leków. *Post. Nauk Med.*, 1995, 8, 145 – 147.
13. Lima da Costa D., Erre J., Pehourg F., Aran J.: Aminoglycoside ototoxicity and the medial efferent system: comparison of acute effects of different antibiotics. *Audiology*, 1998, 37, 162 – 173.
14. Lopez – Gonzales M., Delgado F., Lucas M.: Aminoglycosides activate oxygen metabolites production in the cochlea of mature and developing rats. *Hear. Res.*, 1999, 136, 165 – 168.
15. McDermott J., Osterhammel P.: Clinical applications of extrahigh – frequency audiometry. *Seminars in hearing*. Thieme Inc., New York 1985, 6, 397.
16. Norris C.: Drugs affecting the inner ear. A review of their clinical efficacy, mechanisms of action, toxicity and place in therapy. *Drugs*, 1988, 36, 754 – 758.
17. Osterhammel D., Christau B.: High – frequency audiometry and stapedius muscle reflex thresholds in juvenile diabetics. *Scand. Audiol.*, 1980, 9, 13.

T. Gierek i wsp.

18. Prazic M., Salaj B.: Ototoxicity with children caused by streptomycin. *Audiology*, 1975, 14, 173.
19. Pruszewicz A.; *Zarys audiologii klinicznej*. Wydawnictwa Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań, 1994.
20. Rosen S., Plester D., El - Mofty A., Rosen H.: High - frequency audiometry in presbycusis. *Arch. Otolaryng.*, 1964, 79, 34.
21. Tator J.; *Kliniczna farmakologia niepożądanego działania leków*. PZWL Warszawa, 1985.
22. Wanamaker H., Slepceky N., Cefaratti L., Ogata Y.: Comparison of vestibular and cochlear ototoxicity from transtympanic streptomycin administration. *Am. J. Otol.*, 1999, 20, 457 - 464.
23. Wang S., Bian Q., Liu Z., Feng Y., Lian N., Chen H., Dong C., Cai Z.: Capability of serum to convert streptomycin to cytotoxin in patients with aminoglycoside - induced hearing loss. *Hear Res.*, 1999, 137, 1 - 7.

Data wysłania pracy; 19.11.2001r.

Adres: Klinika Laryngologii, 40-027 Katowice ul. Francuska 20