

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Kelava**

**Dijagnostička vrijednost  
širokopojasne timpanometrije u  
pacijenata oboljelih od otoskleroze**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Kelava**

**Dijagnostička vrijednost  
širokopojasne timpanometrije u  
pacijenata oboljelih od otoskleroze**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena u Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Vladimir Bedeković

Zahvaljujem mentoru prof. Bedekoviću na poticaju, dobroj volji, trudu, strpljenju i potpori tijekom nastajanja ovog doktorskog rada.

Zahvaljujem doc. Riesu na savjetima i trudu tijekom izrade ovog doktorskog rada.

Zahvaljujem svim djelatnicima Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice na pomoći u prikupljanju podataka i savjetima.

Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci i brizi.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. OTOSKLEROZA .....	1
1.2. JEDNOFREKVENTNA TIMPANOMETRIJA.....	2
1.3. MULTIFREKVENTNA TIMPANOMETRIJA .....	3
1.4. ŠIROKOPOJASNA TIMPANOMETRIJA .....	4
1.5. ŠIROKOPOJASNA TIMPANOMETRIJA U DIJAGNOSTICI OTOSKLEROZE.....	10
<b>2. HIPOTEZA RADA .....</b>	<b>12</b>
<b>3. CILJEVI RADA .....</b>	<b>13</b>
<b>4. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>14</b>
4.1. ISPITANICI .....	14
4.2. ISKLJUČUJUĆI KRITERIJI .....	14
4.3. METODE.....	15
4.4. EKSTRAKCIJA PODATAKA MJERENJA ŠIROKOPOJASNE TIMPANOMETRIJE. ....	16
<b>5. REZULTATI.....</b>	<b>19</b>
5.1. GRUPIRANJE PODATAKA I ROC ANALIZE .....	25
5.2. KORISNOST ŠIROKOPOJASNE TIMPANOMETRIJE U PROCJENI STUPNJA OŠTEĆENJA SLUHA I POSTOPERATIVNOG POBOLJŠANJA. ....	32
5.3. USPOREDBA NALAZA EA IZMEĐU OPERIRANOG I NEOPERIRANOG UHA .....	36
<b>6. RASPRAVA .....</b>	<b>40</b>
6.1. NALAZI ŠIROKOPOJASNE TIMPANOMETRIJE NA NEOPERIRANOM UHU .....	43
6.2. USPOREDBA NALAZA ŠIROKOPOJASNE TIMPANOMETRIJE I TONSKE AUDIOMETRIJE.....	44
<b>7. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>45</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>47</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>48</b>
<b>10. POPIS LITERATURE .....</b>	<b>49</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>54</b>

## **POPIS KRATICA**

**TA** Tonski audiogram

**EA** Apsorbirana energija (prema engl. Energy absorbance)

**ER** Reflektirana energija (prema engl. Energy reflectance)

# 1. UVOD

## 1.1. Otokleroza

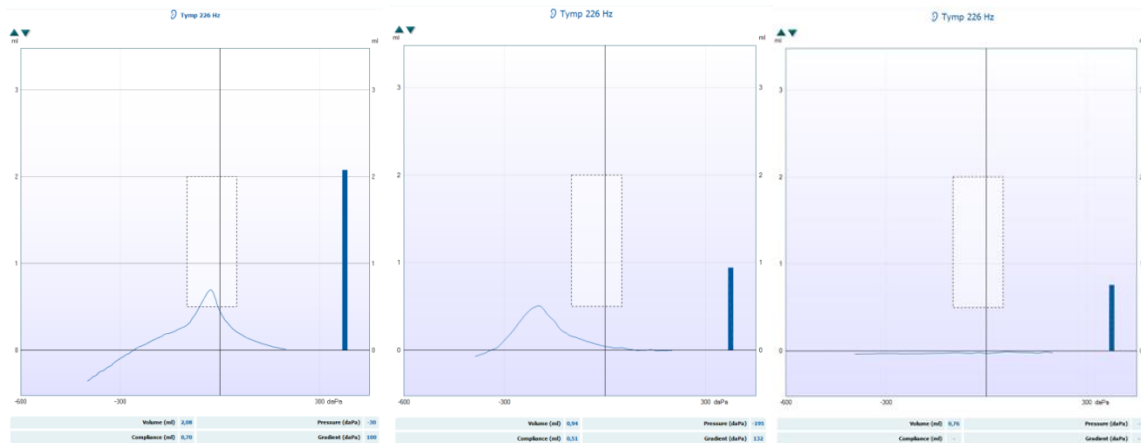
Otokleroza je lokalizirana metabolička koštana bolest koja zahvaća pločicu stremena i labirintnu kapsulu te dovodi do otežane pokretljivosti stremena što uzrokuje oštećenje u provodnom sustavu srednjeg uha. Otokleroza je najčešći uzrok provodnog oštećenja sluha u odraslih s incidencijom od 0,2% do 1% (1). Žene su zahvaćene 2 puta češće od muškaraca, najčešće između drugog i petog desetljeća. Otokleroza najčešće zahvaća oba uha, jednostrana je u oko 10-30% slučajeva (2, 3). O etiologiji bolesti postoji više teorija koje uključuju vaskularne, genetske, traumatske, imunološke i virusne uzročnike no točan uzrok nastanka bolesti za sada je nepoznat (4-6). Liječenje je operativno, najčešće se izvodi stapedotomija odnosno odstranjenje suprastrukture stremena koja se zamjenjuje protezom (7,8). Na temelju anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda i audiološke obrade može se s velikom sigurnošću pretpostaviti dijagnoza otokleroze i postaviti indikacija za operaciju, ali se definitivna dijagnoza postavlja tek u tijeku operacije (9). Od audioloških testova obično se koriste tonski audiogram (TA) i timpanometrijski testovi (jednofrekventni timpanogram i kohleostapesni refleks). Glavni simptom otokleroze je postupni gubitak sluha. Osim toga može se javiti i šum u uhu koji može biti obostran ili jednostran. Otokopski nalaz obično je uredan (10,11). U TA tipičan je nalaz provodnog oštećenja sluha. Razlika između koštane i zračne vodljivosti (air-bone gap) koristi se kao pokazatelj stupnja poremećaja i u predviđanju mogućeg poboljšanja sluha nakon operacije (12). Pretpostavlja se da je prag koštane vodljivosti najviše moguće poboljšanje sluha koje se može postići operacijom. Manjak je pretrage što je subjektivna te ovisi o suradljivosti pacijenta. Mjerenje koštane vodljivosti nepouzdanije je od mjerenja zračne vodljivosti pogotovo u slučajevima jednostrane otokleroze. Također, kod nekih pacijenata dolazi do pojave Carhartovog ureza, odnosno prividnog pogoršanja koštane vodljivosti najizraženije na frekvencijama oko 2000 Hz zbog čega poboljšanje sluha nakon operacije može biti bolje od očekivanog. Zbog toga je nekad predviđanje mogućeg poboljšanja sluha operacijom na temelju razlike zračne i koštane vodljivosti nepouzdan (9).

U otoklerozu se uz provodno oštećenje sluha u TA obično nalazi uredan (A) timpanogram te odsutan kohleostapesni refleks. Kombinacijom tipičnih nalaza TA, timpanometrije i

kohleostapesnog refleksa može se pretpostaviti dijagnoza otoskleroze, međutim provodno oštećenje sluha uz A timpanogram i odsutan kohleostapesni refleks može se naći i kod prekida lanca slušnih košćica (13,14). Dijagnoza također može biti otežana i zbog ovisnosti o nalazu provodnog oštećenja sluha u tonskoj audiometriji koja je subjektivna pretraga te u slučaju slabije suradljivosti pacijenta može ukazivati na pogrešan tip ili stupanj oštećenja sluha.

## 1.2. Jednofrekventna timpanometrija

Timpanometrija je ispitivanje provodnog sustava srednjeg uha zvučnim podražajem uz promjenu tlaka. U standardnoj jednofrekventnoj timpanometriji koristi se zvučni stimulus frekvencije od 226 Hz, a kao mjera prijenosnog sustava uzima se podatljivost koja ovisi o masi i o rigiditetu u srednjem uhu. Rezultat se ispisuje kao krivulja u dvodimenzionalnom grafu koji prikazuje ovisnost podatljivosti o promjeni tlaka. Najviša vrijednost podatljivosti dobiva se kada se izjednače tlakovi u bubnjištu i u zvukovodu. Kod zdravog uha tlak je u bubnjištu približno jednak atmosferskom pa se na atmosferskom tlaku dobiva najviša podatljivost. Prije pedesetak godina opisana su tri osnovna oblika krivulje timpanograma te je pokazana njihova korisnost u dijagnostici nekih poremećaja srednjeg uha (15,16).



**Slika 1.** Različiti oblici krivulje standardnog jednofrekventnog timpanograma koji prikazuje ovisnost podatljivosti o tlaku. Na slici lijevo vidimo A timpanogram, u sredini je C timpanogram, a desno B.

A timpanogram je onaj na kojem najvišu podatljivost dobivamo na tlakovima između 0 i -130 dPa, a predstavlja uredan nalaz. Kod C timpanograma najviša podatljivost nalazi se na tlakovima manjim od -130 dPa, a kod B timpanograma podatljivosti gotovo i nema pa nalazimo ravnu liniju na kojoj se ne može odrediti najviša podatljivost (slika 1). Timpanogrami C i B mogu se koristiti u dijagnostici i praćenju stupnja oštećenja u poremećajima kao što su kronična serozna upala srednjeg uha i disfunkcija Eustahijeve cijevi pri čemu C timpanogram obično ukazuje na blaže smetnje s disfunkcijom Eustahijeve cijevi, a B na izraženije smetnje i ispunjenost srednjeg uha tekućinom. U otosklerozi je tipičan nalaz A timpanogram koji se koristi kako bi se isključili drugi uzroci provodnog oštećenja. Za postavljanje dijagnoze uz A timpanogram nužan je i nalaz provodnog oštećenja sluha te odsutan kohleostapesni refleks. Također, primjećeno je kako se u otosklerozi često nalazi snižena podatljivost A timpanograma, dok se kod prekida lanca slušnih košćica češće nalazi povećana podatljivost. Međutim, obrnuti nalazi također nisu rijetki i studije nisu pokazale zadovoljavajuću osjetljivost i specifičnost snižene podatljivosti u A timpanogramu za dijagnostiku otoskleroze (14).

### **1.3. Multifrekventna timpanometrija**

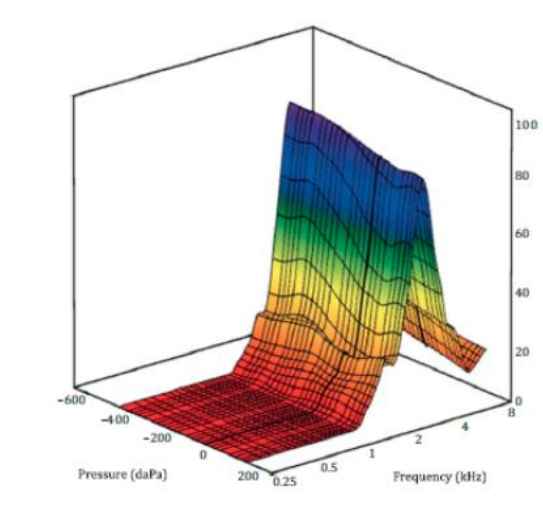
Frekvencija od 226 Hz u standardnoj timpanometriji izabrana je bez jasnog kliničkog razloga, zbog tehničkih mogućnosti prije korištenih uređaja. Napredak tehnologije donio je mogućnost korištenja drugih frekvencija u timpanometrijskim testovima i razvoj multifrekventne timpanometrije. U multifrekventnoj timpanometriji se, kao i u jednofrekventnoj, uho podražuje zvučnim stimulusom jedne frekvencije, ali se provodi više mjerenje u kojima se postupno povisuje frekvencija korištenog podražaja te proučavaju promjene koje se u timpanogramu događaju s porastom frekvencije od 226 Hz do 2000 Hz (17). Primijećeno je da se oblici krivulje timpanograma sistematično mijenjaju s porastom frekvencije. Colleti je 1975. pokazao kako se kod većine zdravih odraslih tipičan A timpanogram nalazi na frekvencijama od 226 do 650 Hz. Nakon toga dolazi do stvaranja dvogrbovog timpanograma oblika obrnutog slova W na frekvencijama do 1400 Hz (18). Na frekvencijama između 1400 i 2000 Hz timpanogram je oblika slova V. Proučavanjem oblika timpanograma u multifrekventnoj timpanometriji može se izračunati rezonantna frekvencija. Na toj frekvenciji masa i rigiditet u srednjem uhu imaju jednak



utjecaj na podatljivost. Rezonantna frekvencija osnovna je mjera kojom se prikazuje rezultat multifrekventne timpanometrije. Istraživanja uporabe multifrekventne timpanometrije pokazala su da je rezonantna frekvencija u oboljelih od otoskleroze i sekretornog otitisa viša od prosjeka dok je kod diskontinuiteta lanca slušnih košćica niža. Međutim, pokazane su velike varijacije u nalazima rezonantne frekvencije. Rezultati studija o korisnosti multifrekventne timpanometrije u dijagnostici otoskleroze razlikuju se. Većina ih pokazuje da je pretraga nešto osjetljivija od jednofrekventne timpanometrije, ali nedovoljno za pouzdanu dijagnostiku otoskleroze (17).

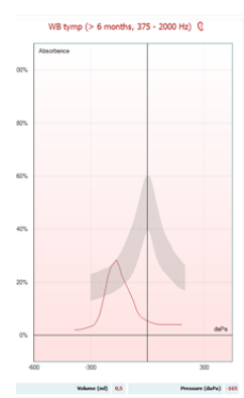
#### 1.4. Širokopojasna timpanometrija

U širokopojasnoj timpanometriji se umjesto jednofrekventnog podražaja koristi stimulus koji sadrži skup frekvencija od 226 do 8000 Hz kojima se istovremeno podražuje srednje uho (19). Rezultat se prikazuje kao trodimenzionalni graf koji pokazuje promjene udjela apsorbirane energije (EA (prema eng. Energy absorbance)- udio akustičke energije apsorbirane u srednjem uhu) u odnosu na promjenu tlaka i frekvencije (slika 2).

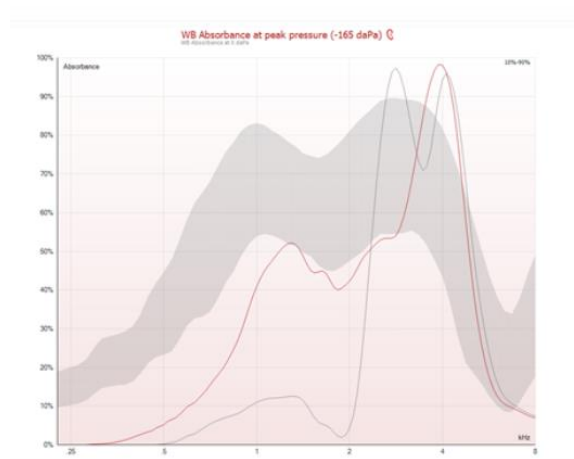


**Slika 2.** Nalaz širokopojasne timpanometrije ispisan u trodimenzionalnom grafu koji prikazuje ovisnost udjela EA o promjeni tlaka i frekvencije.

Rezultati opisani trodimenzionalnim grafom komplicirani su za interpretaciju. Stoga se u uporabu nastoje uvesti jednostavniji prikazi. Tako se npr. iz trodimenzionalnog grafa mogu izolirati dvodimenzionalni timpanogrami za svaku pojedinačnu frekvenciju, može se izračunati rezonantna frekvencija i izolirati odgovarajući timpanogram, izračunati prosječna krivulja timpanograma za neki raspon frekvencija (slika 3) te u dvodimenzionalnom grafu prikazati ovisnost EA o promjeni frekvencije na nekom određenom tlaku pri čemu se najčešće koriste atmosferski i vršni tlak, odnosno tlak na kojem se kod uprosječenog timpanograma u rasponu frekvencija od 226 do 2000 Hz dobiva najviša EA (slika 4). Ovaj posljednji način najčešće se koristi s obzirom da se njime gubi najmanje podataka dobivenih širokopoljnom timpanometrijom.

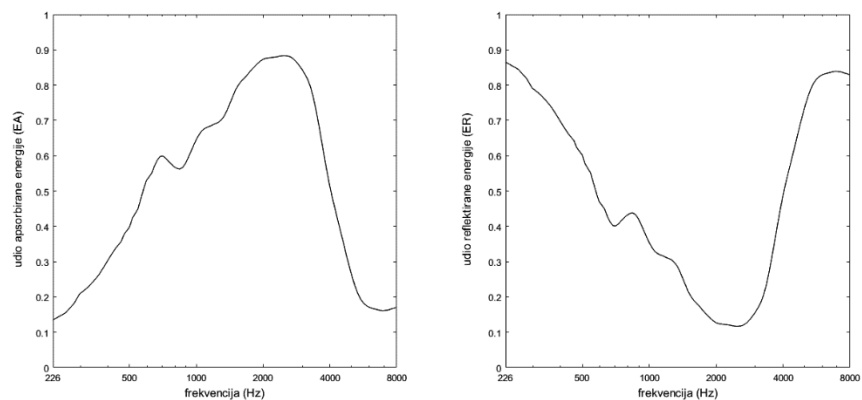


**Slika 3.** Uprosječeni timpanogram za frekvencijski raspon 375-2000 Hz, sivo područje na slici prikazuje normalne vrijednosti, na ovom primjeru vidimo pomak vršne vrijednosti podatljivosti prema negativnom tlaku što upućuje na opstrukciju Eustahijeve cijevi.



**Slika 4.** Nalaz širokopoljasne timpanometrije ispisan kao dvodimenzionalni graf koji prikazuje ovisnost udjela EA o frekvenciji na atmosferskom tlaku (siva linija) i vršnom tlaku (crvena linija), područje između 10. i 90. percentile normalnih vrijednosti kako su zadane u uređaju (sivo područje).

Širokopoljasna timpanometrija prvi put je opisana prije tridesetak godina (20,21). Kao mjera prijenosnog sustava srednjeg uha u mnogim se istraživanjima umjesto EA koristi reflektirana energija (ER- prema eng. Energy reflectance) -udio akustičke energije koji se reflektira od bubnjića (22-24). EA i ER međusobno su ovisne, odnosno  $EA = 1 - ER$  (25,26) i nalazi ispisan u obliku EA zrcalna su slika nalaza ispisanih u obliku ER (slika 5). Preporučeni način prikaza rezultata je u obliku EA (27) zato što je primjećeno kako nalazi koji prikazuju EA podsjećaju na oblik krivulje standardnog timpanograma na koji smo navikli (26).

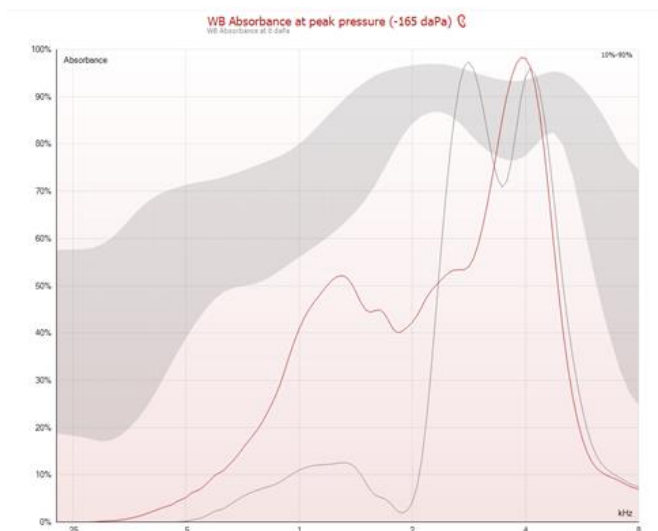


**Slika 5.** Nalaz širokopojasne timpanometrije kod jednog ispitanika, lijevo prikazan kao ovisnost EA o frekvenciji na atmosferskom tlaku, a desno prikazan kao ovisnost ER o frekvenciji na atmosferskom tlaku. Nalazi na apscisi dani su u logaritamskoj skali.

Kako bismo pojednostavili prikaz rezultata različitih studija u daljem tekstu za sve studije u kojima je korištena ER zamijenit ćemo je s EA prema gore navedenoj formuli. Način prikaza kakav vidimo na slici 4 naziva se graf apsorpcije. Pretpostavlja se da za različite poremećaje srednjeg uha postoji tipičan oblik krivulje grafa apsorpcije, kao što različiti oblici krivulje jednofrekvntnog timpanograma govore o stupnju disfunkcije Eustahijeve cijevi. Ako ne želimo samo promatrati oblik krivulje grafa kod pojedinog uha, nego npr. izračunati prosječnu vrijednost EA za neku skupinu ispitanika, numerički prikaz rezultata dan je u Excel tablici koja prikazuje vrijednosti EA na 107 frekvencija koje se postupno povećavaju od 226 Hz do 8000 Hz za 1/24 oktave. To znači da za svako uho dobivamo 107 nalaza EA na atmosferskom i 107 na vršnom tlaku. S obzirom da je toliku količinu rezultata komplicirano za prikazati u istraživanjima su korišteni različiti način grupiranja nalaza s ciljem da se omogući jednostavnija interpretacija uz što manji gubitak korisnih informacija (19).

Više se studija bavilo određivanjem područja normalnih vrijednosti EA kod zdravih ispitanika (21,24,26,28) te su prema njihovim rezultatima u uređaju zadane vrijednosti između 10. i 90. percentile EA kod ispitanika s urednim sluhom za svaku testiranu frekvenciju što vidimo kao sivo područje na grafu apsorpcije (slika 4). Ubrzo je pokazano kako se vrijednosti EA kod djece razlikuje od onih kod odraslih te su određeni različiti rasponi normalnih vrijednosti EA za odrasle

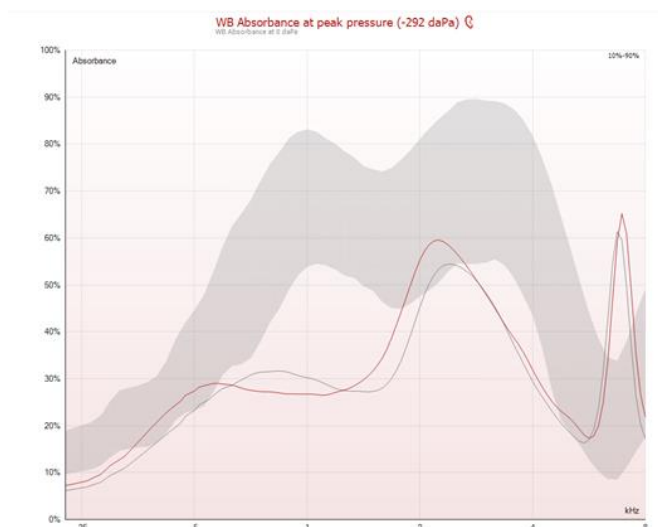
te za djecu dobnih skupina između ½ - 2 mjeseca, 2 -6 mjeseci, 6 mjeseci- 3 godine, 3-11 godina i 11-16 godina (21,29-33).



**Slika 6.** Graf apsorpcije na kojem je sivom bojom označeno područje između 10. i 90. percentile za djecu dobi 2-6 mjeseci.

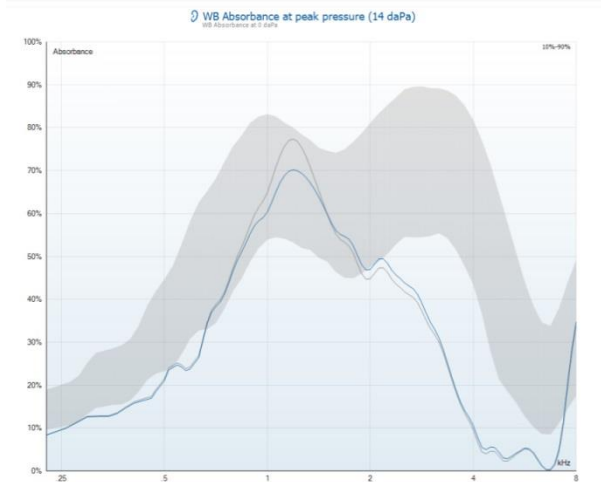
Kasnije su studije pokazale kako kod odraslih također postoje značajne razlike u EA ovisno o dobi, spolu i rasi te da zadane raspone normalnih vrijednosti treba uzeti s rezervom, odnosno da su potrebna dalja istraživanja za točno određivanje normalnih vrijednosti (27,34,35). Većina istraživanja o mogućnostima širokopojasne timpanometrije u dijagnostici bolesti srednjeg uha proučavala su nalaze širokopojasne timpanometrije kod sekretornog otitisa, uglavnom u djece, te je pokazano da je pretraga specifičnija od jednofrekventne timpanometrije (36-40). Kod sekretornog otitisa tipičan je nalaz snižene EA na širokom rasponu frekvencija (slika 7). Takav nalaz jednostavno je razlikovati od normalnog s obzirom da je razlika očita na većini testiranih frekvencija. Isprobane su različite mogućnosti izražavanja rezultata (prosječna vrijednost EA na frekvencijama 1, 2 i 4 kHz, prosječna vrijednost EA na frekvencijama između 375 i 2000 Hz) te je za svaki od tih načina pokazano kako se usporedbom vrijednosti kod zdravih i ušiju sa

sekretornim otitisom postiže veća osjetljivost i specifičnost u odnosu na jednofrekventnu timpanometriju (39, 40).



**Slika 7.** Graf apsorpcije kod pacijenta sa sekretornim otitisom. Vidimo sniženu EA na širokom rasponu frekvencija u odnosu na područje između 10. i 90. percentile kod zdravih ispitanika obilježeno sivom bojom. Vršni tlak je također pomaknut prema nižim vrijednostima ( -292 d Pa).

Dok za sekretorni otitis postoji više istraživanja sa zadovoljavajućim brojem ispitanika te uglavnom sličnim nalazima u različitim studijama, za neke druge bolesti srednjeg uha postoje samo nekoliko primjera nalaza opisanih u literaturi. Tako je primjerice za prekid lanca slušnih košćica u dosadašnjim studijama na 6 kadavera te na još 7 bolesnika opisan tipičan nalaz strmog uspona krivulje s najvišom vrijednosti EA na niskim frekvencijama (22,41).



**Slika 8.** Graf apsorpcije kod pacijentice kod koje je intraoperativno nađen prekid lanca slušnih koščica na razini krura stapesa.

Moguća korisnost širokopojasne timpanometrije u dijagnostici prekida lanca slušnih koščica i otoskleroze zanimljiva je s obzirom da jednofrekventna timpanometrija ima ograničenu mogućnost u dijagnostici i razlikovanju ova dva stanja (14).

### **1.5. Širokopojasna timpanometrija u dijagnostici otoskleroze**

Nalazi dosadašnjih studija o širokopojasnoj timpanometriji u otosklerozi manjkavi su. U početnim istraživanjima prikazani su nalazi ovisnosti EA o frekvenciji na samo nekoliko primjera pacijenata (42). U najvećoj dosadašnjoj studiji, koja je uspoređivala nalaze EA zdravih ispitanika s nalazima 28 pacijenata oboljelih od otoskleroze, Shahnanz i sur. su 2009. pokazali kako postoje statistički značajne razlike između zdravih ispitanika i oboljelih od otoskleroze. Međutim, nalazi su u ovoj studiji varirali tako da je 71% otoskleroza imalo EA nižu od 10. percentile vrijednosti zdravih ispitanika na frekvencijama ispod 1 kHz, 10% je imalo nižu EA od 10. percentile na frekvencijama iznad 1,5 kHz, a 19% EA višu od 90. percentile na frekvencijama iznad 1 kHz. Manjak je ove studije to što se zdrava populacija sastojala uglavnom od studenata te su između kontrolne i ispitivane skupine postojale znatne razlike u dobi, spolu i rasi što su sve faktori za koje je pokazano da mogu utjecati na nalaz širokopojasne timpanometrije. Osim toga, u ovoj

studiji korišten je uređaj Mimosa kojim je mjerena EA do frekvencije 6000 Hz tako da frekvencije  $>6000 \leq 8000$  Hz nisu uzete u obzir. Niemczyk i suradnici su 2018. prikazali nalaze 77 uha s otosklerozom, bez adekvatne kontrolne skupine. U ovoj studiji opisano je pet različitih tipova krivulje grafa apsorpcije koji su se pojavljivali u otosklerozi: 1. tip s dva vrha EA, sličan nalazu normalnih vrijednosti prema dosadašnjim studijama, 2. tip s jednom vršnom vrijednosti EA na visokim frekvencijama, 3. s reduciranom EA na frekvencijama ispod 2000 Hz, 4. s reduciranom EA na svim frekvencijama i 5. s EA reduciranom na frekvencijama iznad 2000 Hz. Prema nalazima ove studije čini se da ne postoji jedinstven oblik krivulje grafa apsorpcije tipičan za otosklerozu.

Prema nalazima dosadašnjih studija može se zaključiti kako su nalazi širokopolasne timpanometrije u otosklerozi varijabilni te da ih je komplicirano za interpretirati s obzirom da, za razliku od nalaza u nekim bolestima kao što je sekretorni otitis, postoje velika preklapanja između vrijednosti EA u otosklerozi i kod zdravih ispitanika na širokom rasponu frekvencija. Još uvijek nije određen najbolji način grupiranja nalaza niti frekvencijski raspon koji bi omogućio najbolje razlikovanje između otoskleroze i zdravih ispitanika. Također, još nije poznato koreliraju li nalazi širokopolasne timpanometrije s nalazom tonske audiometrije.



## **2. HIPOTEZA RADA**

Hipoteza ovog istraživanja jest da se u širokopojasnoj timpanometriji vrijednosti EA u bolesnika s otosklerozom razlikuju od vrijednosti EA u kontrolnoj skupini.

### **3. CILJEVI RADA**

OPĆI CILJ: Procijeniti dijagnostičku vrijednost širokopojasne timpanometrije u otosklerozi

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Odrediti frekvencijsko područje na kojem se može razlikovati pacijente s otosklerozom od zdravih ispitanika na temelju nalaza širokopojasne timpanometrije.
2. Usporediti dobivene rezultate za kontrolnu i ispitivanu skupinu s rezultatima dosadašnjih studija
3. Odrediti korelaciju nalaza širokopojasnog timpanograma sa stupnjem oštećenja sluha te s postoperativnim poboljšanjem.

## **4. MATERIJALI I METODE**

Longitudinalno prospektivno istraživanje provedeno je u Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a Sestre milosrdnice od 11. mj. 2016. do 12. mj. 2018.

### **4.1. Ispitanici**

U istraživanje je uključeno 50 pacijenata hospitaliziranih radi stapedotomije. Pacijentima je prethodno dijagnosticirana otoskleroza na temelju anamnestičkog podatka o postupnom gubitku sluha, urednog otoskopskog nalaza, nalaza provodnog oštećenja sluha u tonskom audiogramu, timpanograma tipa A i odsutnog kohleostapesnog refleksa. Kod uključenih pacijenata operativnim je zahvatom naknadno potvrđeno da se radi o otosklerozi.

Kontrolnu skupinu čini 50 ispitanika koji prema anamnestičkim podacima do sada nisu imali probleme sa sluhom ni sa čestim upalama uha te kod kojih je otoskopski nalaz bio uredan uz uredan sluh prema TA, A timpanogram i prisutan kohleostapesni refleks.

### **4.2. Isključujući kriteriji**

U istraživanje nisu uključeni pacijenti:

1. Kod kojih je ranije bila rađena neka druga operacija na zahvaćenom uhu.
2. S aktualnim drugim bolestima uha (npr. pacijenti s uskim zvukovodima ili cerumenom koji se nije mogao isprati te nije bilo moguće učiniti širokopojasnu timpanometriju, pacijenti kod kojih je tijekom operativnog zahvata isključena otoskleroza).
3. Mjerenja na neoperiranom uhu nisu uzeta u obzir ako je na tom uhu bila aktualna druga bolest uha ili u slučaju ranije učinjene stapedotomije.
4. Pacijenti koji nisu došli na redovite kontrole.

### **4.3. Metode**

Pri uključivanju u studiju ispitanici su potpisali informirani pristanak odobren od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Sestre milosrdnice i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Pacijentima uključenima u studiju je ranije na temelju kliničkog pregleda i standardne audiološke obrade dijagnosticirana otoskleroza te indicirano operativno liječenje. Po uključanju u studiju, dan prije operativnog zahvata, kod svih je pacijenata ponovljen otoskopski pregled, zatim TA, jednofrekventna timpanometrija i kohleostapesni refleksi te na kraju širokopojasna timpanometrija.

U TA mjerena je zračna vodljivost na frekvencijama od 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz i 8000 Hz te koštana vodljivost na frekvencijama od 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz i 4000 Hz.

U jednofrekventnoj timpanometriji korišten je standardni podražaj frekvencije 226 Hz. Kohleostapesni refleksi ispitivani su na ipsilateralnu i kontralateralnu stimulaciju podražajima od 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz i 4000 Hz.

Za širokopojasnu timpanometriju korišten je uređaj Titan (Interacoustics, Assens, Danska) s IMP440 sustavom impedancije. EA je mjerena na frekvenzijskom rasponu 226-8000 Hz.

Za kontrolnu skupinu obrada je učinjena na isti način i istim redoslijedom kao i za ispitivanu skupinu. U kontrolnoj skupini za svakog je ispitanika u obzir uzet nalaz širokopojasne timpanometrije samo na jednom uhu.

#### **Postoperativno praćenje:**

Kod svih pacijenata operacija i rani postoperativni tijek protekli su uredno. Pacijenti su otpušteni iz bolnice između 1. i 4. postoperativnog dana.

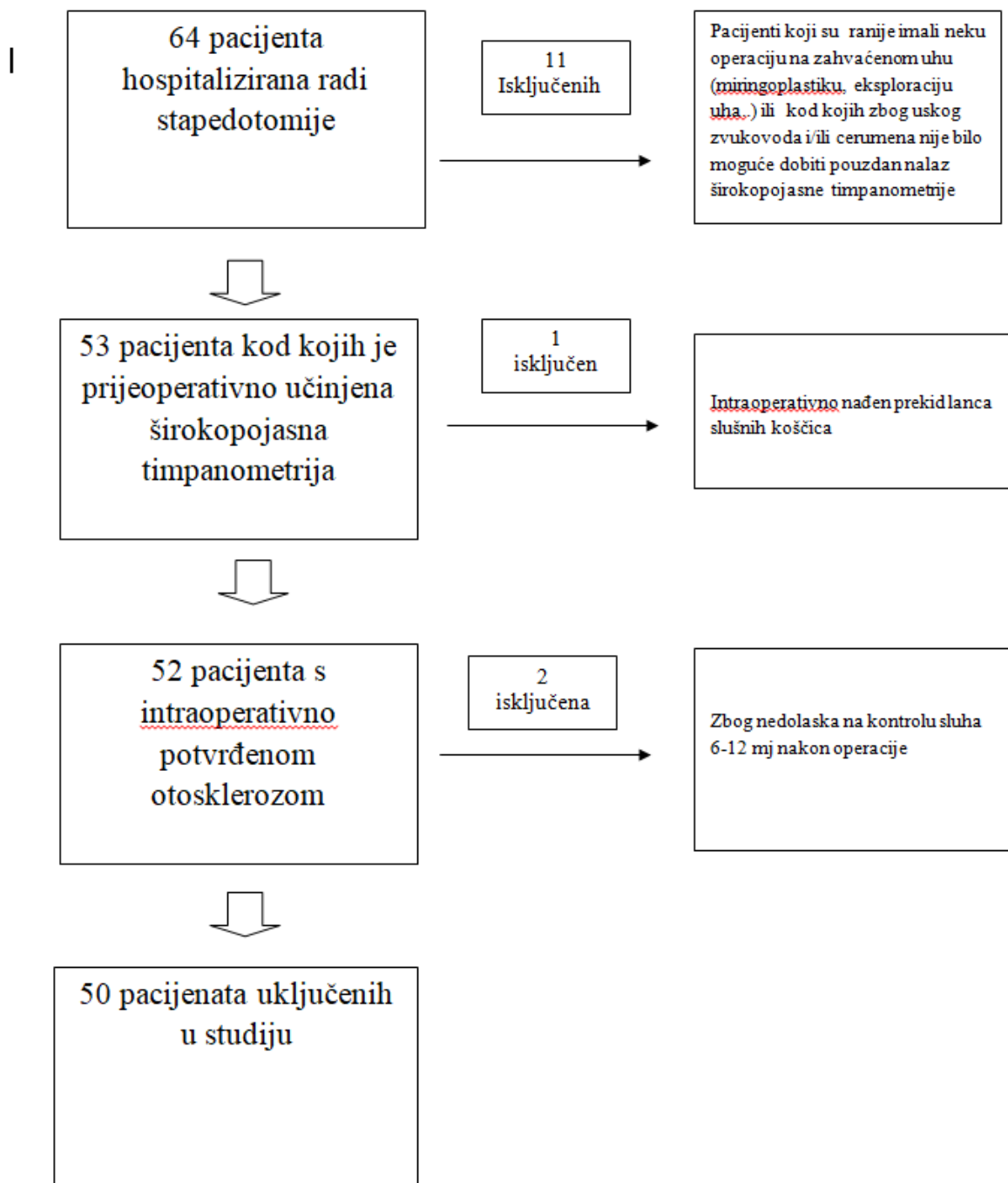
Operirani pacijenti pregledani su mjesec dana i 6-12 mj nakon operacije. Na kontrolnim pregledima učinjen je otoskopski pregled i TA. Kod svih uključenih pacijenata je postoperativno došlo do subjektivnog poboljšanja te do poboljšanja sluha na TA. S obzirom da je kod nekih pacijenata na prvom kontrolnom pregledu otoskopskim pregledom nađen još uvijek neprohodan zvukovod, odnosno zvukovod ispunjen resorptivnim materijalom postavljenim tijekom operativnog zahvata, kao konačan nalaz postoperativnog sluha u TA uzeli smo kasnija mjerenja (mjerena 6-12 mjeseci nakon operacije). Svi operirani pacijenti

došli su na prvi kontrolni pregled. Međutim, dva pacijenta se kasnije nisu javljala na kontrole te njihova mjerenja nismo uzeli u obzir.

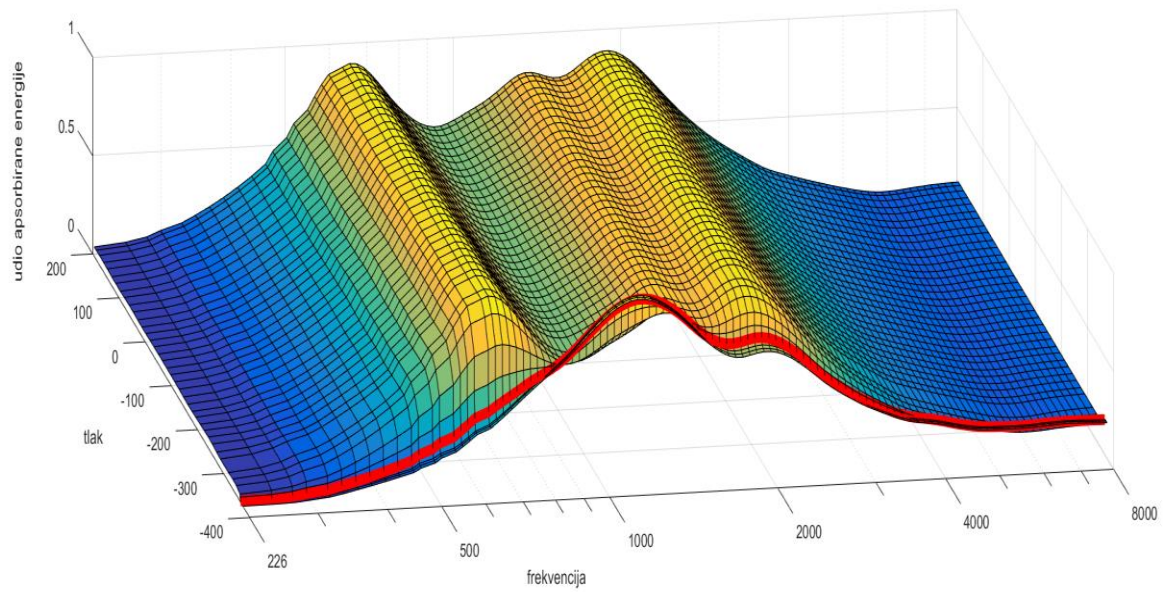
#### **4.4. Ekstrakcija podataka mjerenja širokopojasne timpanometrije.**

Uređaj Titan zapisuje rezultate mjerenja u formatu MATLAB datoteka. MATLAB (kratica od MATrix LABoratory) je programski paket tvrtke MathWorks koji obuhvaća programski jezik visoke razine te interaktivnu okolinu. Zbog svojih karakteristika MATLAB je u inženjerskoj praksi među najkorištenijim platformama za numeričko računanje, simulacije i vizualizacije (43). Kako uporaba MATLAB-a zahtjeva višu razinu matematičkog znanja, MATLAB datoteke nisu pogodne za širu primjenu. Zbog toga uređaj Titan eksportira (zapisuje) dio izmjerenih podataka u obliku Excel datoteke. Za kliničku praksu namijenjeni su upravo podatci izvedeni u Excel datotekama, a oni, uz osnovne podatke o pacijentu, sadrže EA izmjerenu na frekvencijskom rasponu 226 - 8000 Hz i to na atmosferskom i na vršnom tlaku. Na oba tlaka podatci se prikazuju u obliku krivulje koje prikazuje udio EA u ovisnosti o frekvenciji. Za skupinu pacijenata automatski se prikazuje srednja vrijednost EA, kao i 10. i 90. percentila.

Numerički prikaz rezultata ispisan je u Excel tablici u kojoj su dane vrijednosti EA za 107 frekvencija u rasponu od 226 Hz do 8000 Hz za atmosferski i za vršni tlak.



**Slika 9.** Dijagram studije



**Slika 10.** Trodimenzionalni graf kakav dobivamo iz podataka pohranjenih u obliku MATLAB datototeke. Crvena linija označava presjek na vršnom tlaku (za ovog pacijenta -380 dPa) na kojem dobivamo dvodimenzionalni graf čiji se podatci mogu pohraniti i u Excelu.

## 5. REZULTATI

Demografski podatci prikazani su u tablici 1. Prosječna dob u ispitivanoj skupini bila je 50,44 godine, a u kontrolnoj skupini prosječna je dob bila 46,8 godina. U ispitivanoj skupini bilo je 38 žena i 12 muškaraca, a u kontrolnoj 37 žena i 13 muškaraca. Kontrolna i ispitivana skupina nisu se statistički značajno razlikovale prema dobi i spolu.

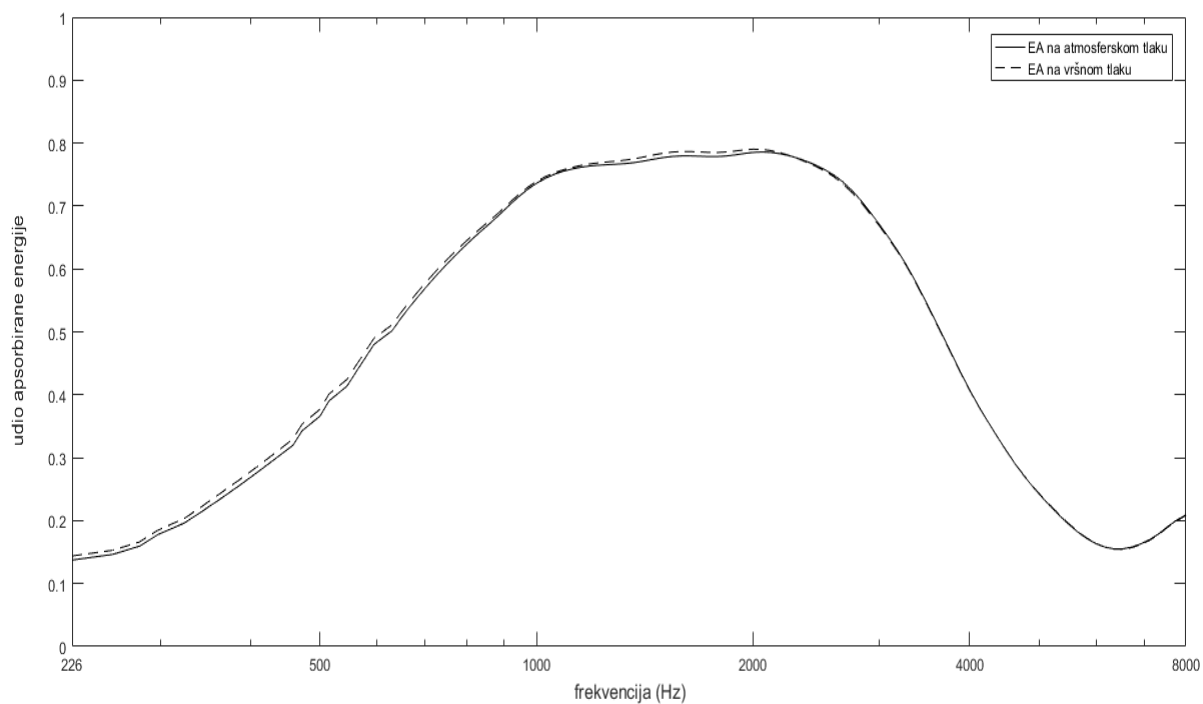
**Tablica 1.** Demografski podatci ispitivane i kontrolne skupine.

	Otoskleroza	Kontrolna skupina	P
Prosječna dob	50,44± 10,84 godine	46,8±9,53 godina	>0,05
Spol			
Muškarci	12 (24%)	13 (26%)	>0,05
Žene	38 (76%)	37 (74%)	

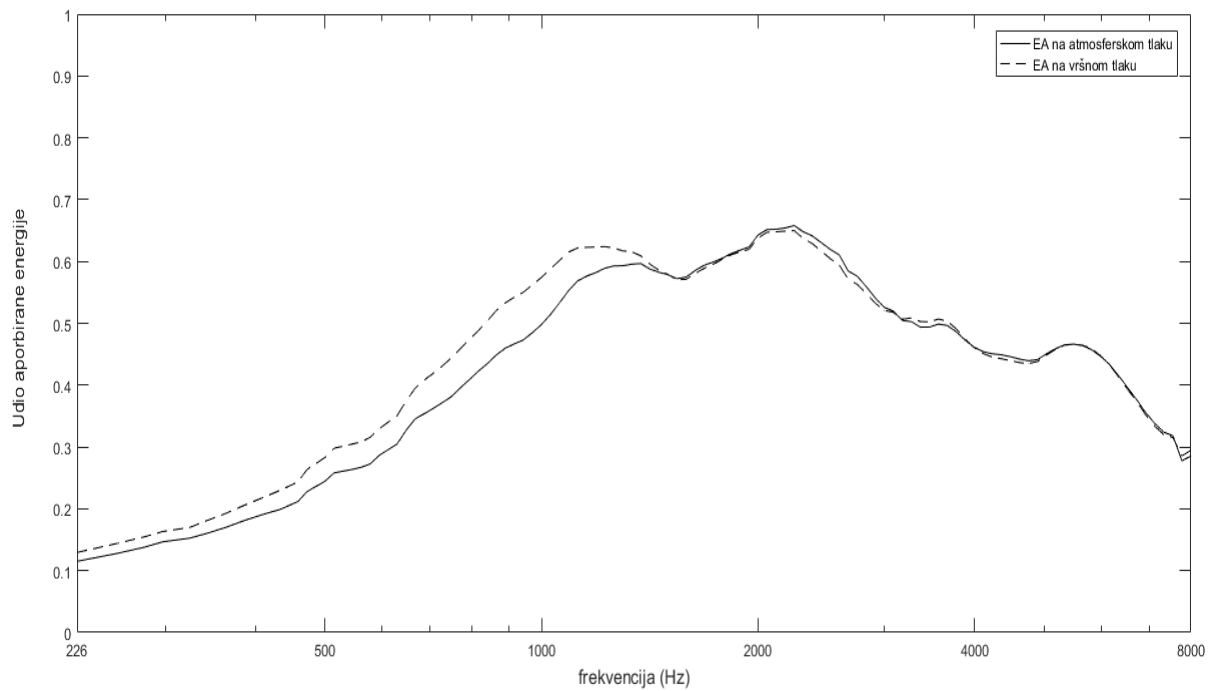
Numeričke varijable prikazane su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, razlike između skupina testirane su Studentovim t testom. Kategoričke varijable prikazane su kao broj s postotkom, razlike između skupina testirane su  $\chi^2$  testom. Za sve usporedbe p vrijednost < 0,05 smatrana je statistički značajnom.

Rezultati širokopolasne timpanometrije prikazani su vrijednostima EA i to tako da je za atmosferski i za vršni tlak u rasponu od 226 Hz do 8000 Hz dana vrijednost EA na 107 različitih frekvencija međusobno udaljenih za 1/24 oktave. Studentovim t-testom pokazano je da ni u kontrolnoj niti u ispitivanoj skupini ne postoje statistički značajne razlike između EA na atmosferskom i na vršnom tlaku niti za jednu od testiranih frekvencija. S obzirom na koreliranje nalaza EA na atmosferskom i na vršnom tlaku u daljim izračunima korištena je samo EA na atmosferskom tlaku kako ne bi bilo nepotrebnog dupliciranja nalaza.





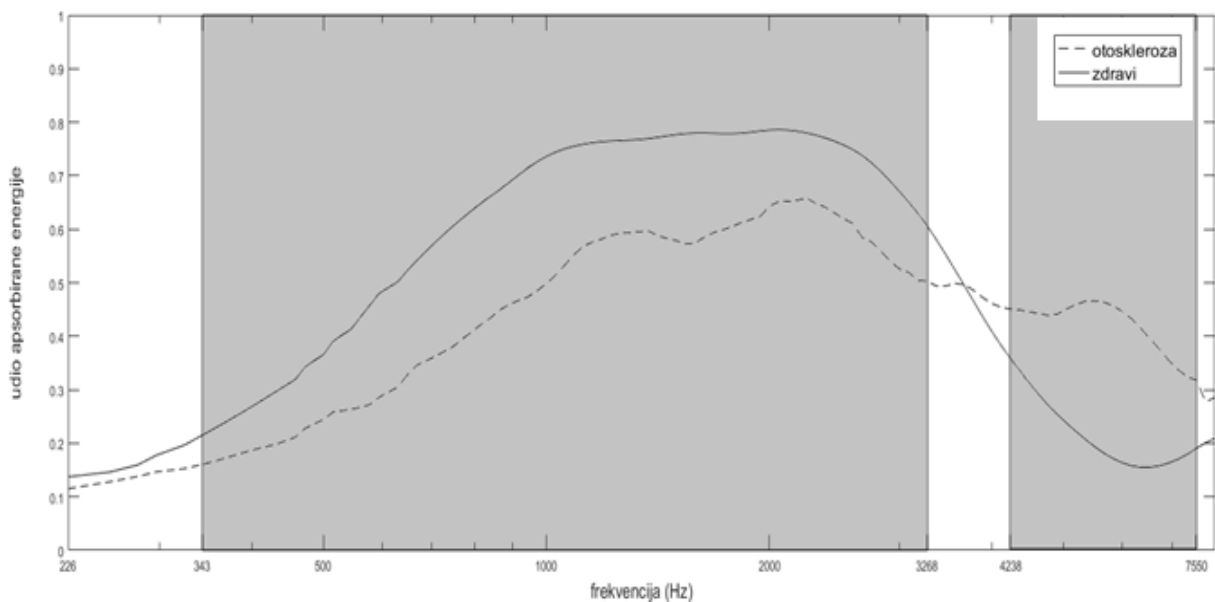
**Slika 11.** Graf prikazuje ovisnost prosječne vrijednosti EA o frekvenciji kod zdravih ispitanika na atmosferskom i na vršnom tlaku. Rezultati na apscisi prikazani su u logaritamskoj skali. Razlika između EA na vršnom i na atmosferskom tlaku testirana je Studentovim t- testom, p vrijednost je bila veća od 0,05 za sve testirane frekvencije.



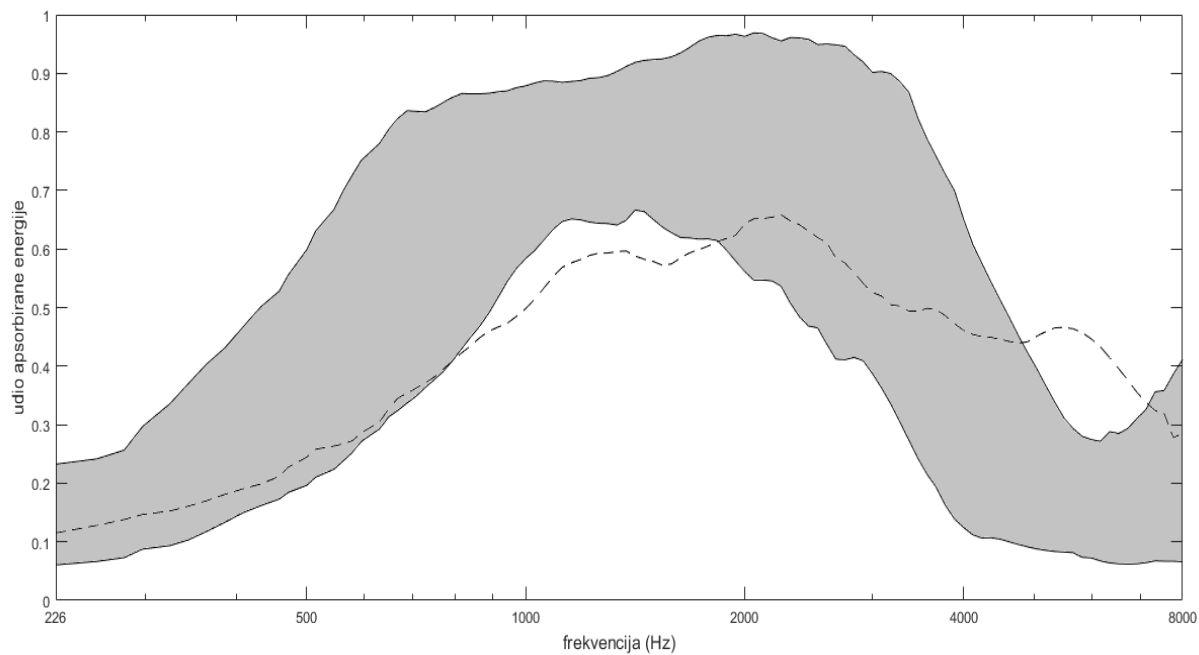
**Slika 12.** Graf prikazuje ovisnost prosječne vrijednosti EA o frekvenciji na atmosferskom i na vršnom tlaku kod ispitivane skupine. Rezultati na apscisi prikazani su u logaritamskoj skali. Razlika između EA na vršnom i na atmosferskom tlaku testirana je Studentovim t- testom, p vrijednost je bila veća od 0,05 za sve testirane frekvencije.

Studentovim t-testom provjerene su razlike između EA kod otoskleroze i kod kontrolne skupine za svaku od 107 frekvencija na atmosferskom tlaku. Statistički značajna razlika nađena je na frekvencijskom rasponu od 343 Hz do 3268 Hz te na frekvencijskom rasponu od 4238 Hz do 7550 Hz (slika13). Na prvom rasponu EA je za otoskleroza bila značajno niža u odnosu na zdrave ispitanike na svim testiranim frekvencijama, dok je na drugom rasponu (4238-7550 Hz) EA za otoskleroza bila viša nego EA za kontrolnu skupinu na svim testiranim frekvencijama.

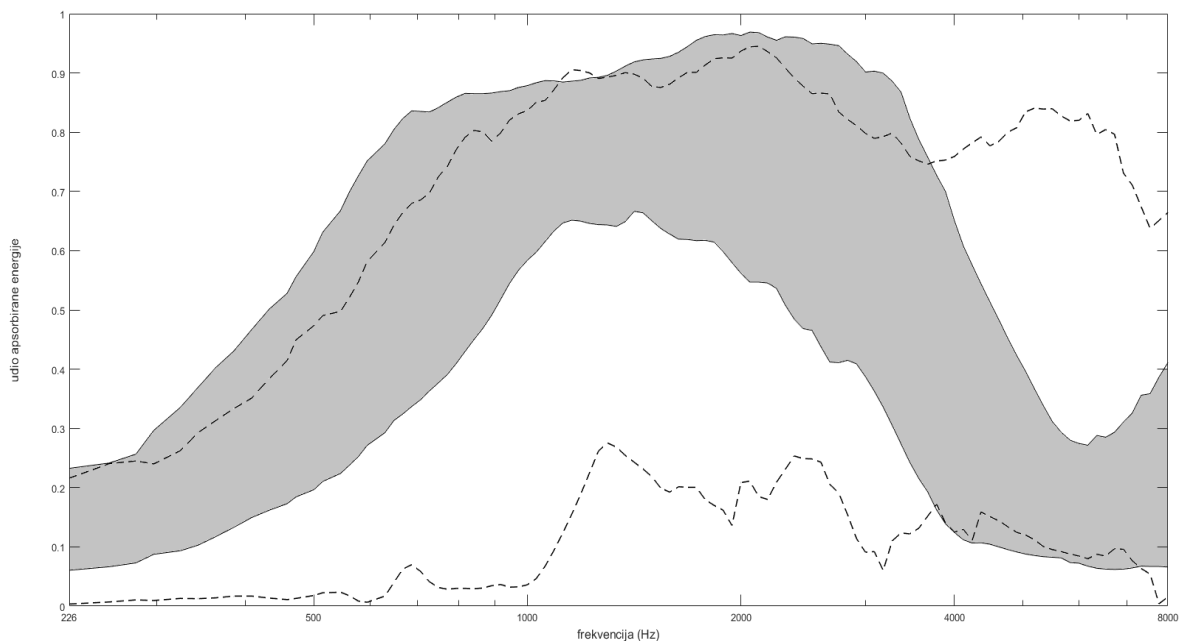
Za ostale testirane frekvencije nije bilo statistički značajne razlike između EA u otosklerozi i u kontrolnoj skupini.



**Slika 13.** Graf prikazuje ovisnost prosječne EA o frekvenciji na atmosferskom tlaku za kontrolnu i za ispitanu skupinu. Rezultati na apscisi prikazani su u logaritamskoj skali. Sivo područje prikazuje raspone frekvencija na kojima je pronađena statistički značajna razlika između EA kontrolne i ispitivane skupine.



**Slika 14.** Graf prikazuje područje između 10. i 90. percentile EA zdravih ispitanika za sve testirane frekvencije (sivo područje), te prosječne vrijednosti EA za otosklerozu (iscrtkana linija). Rezultati na apscisi prikazani su u logaritamskoj skali.



**Slika 15.** Graf prikazuje područje između 10. i 90. percentile EA zdravih ispitanika za sve testirane frekvencije (sivo područje), te područje između 10. i 90. percentile EA kod otoskleroze (područje između iscrtkanih linija). Rezultati na apscisi prikazani su u logaritamskoj skali.

Područje između 10. i 90. percentile za otosklozu šire je, odnosno uključuje veći raspon vrijednosti EA, nego područje između 10. i 90. percentile zdravih ispitanika (slika 15) što ukazuje na veću varijabilnost nalaza EA u otosklozi. Četrdeset (80%) pacijenata s otosklozom imali su EA veću od EA na 90. percentili kod zdravih ispitanika. Kod većine ovih pacijenata, odnosno kod njih 35 (70%), EA je bila veća od EA na 90. percentili kod zdravih ispitanika na frekvencijama iznad 4000 Hz, no kod 4 pacijenta EA je bila iznad 90. percentile vrijednosti kod zdravih ispitanika na frekvencijama između 1000 i 3000 Hz, a kod 1 pacijenta na frekvencijama ispod 1000 Hz. Trideset i pet pacijenata s otosklozom (70%) je imalo EA ispod vrijednosti EA na 10. percentili zdravih ispitanika na nekom rasponu frekvencija. Većina ovih pacijenata, odnosno njih 24 (48%) imalo je EA ispod 10. percentile vrijednosti kod zdravih ispitanika na frekvencijama do 2000 Hz, 9 pacijenata (18%) na

frekvencijama do 4000 Hz, 1 (2%) na frekvencijama iznad 4000 Hz te 1 pacijent na gotovo svim frekvencijama.

### 5.1. Grupiranje podataka i ROC analize

Kako bismo saželi rezultate dobivene na 107 frekvencija grupirali smo ih u u 5 skupina frekvencijskih raspona ( $>226 \text{ Hz} \leq 500 \text{ Hz}$ ,  $>500 \text{ Hz} \leq 1000 \text{ Hz}$ ,  $>1000 \text{ Hz} \leq 2000 \text{ Hz}$ ,  $>2000 \text{ Hz} \leq 4000 \text{ Hz}$ ,  $>4000 \text{ Hz}$ ).

Za svaki od navedenih frekvencijskih raspona Studentovim t- testom provjereno je postoji li razlika između prosječne EA u kontrolnoj i prosječne EA u ispitivanoj skupini te je statistička značajna razlika nađena na svim testiranim frekvencijskim rasponima (tablica 2)

**Tablica 2.** Prosječne vrijednosti EA za otoklerozu i za kontrolnu skupinu na 5 frekvencijskih raspona

	Otoskleroza	Kontrolna skupina	p
Prosječna EA $>226 \text{ Hz} \leq 500 \text{ Hz}$	0,1743±0,15	0,2405±0,11	0,010
Prosječna EA $>500 \text{ Hz} \leq 1000 \text{ Hz}$	0,3768±0,23	0,5857±0,15	<0,001
Prosječna EA $>1000 \text{ Hz} \leq 2000 \text{ Hz}$	0,5862±0,25	0,7706±0,11	<0,001
Prosječna EA $>2000 \text{ Hz} \leq 4000 \text{ Hz}$	0,5617±0,22	0,6597±0,18	0,015
Prosječna EA $>4000 \text{ Hz} \leq 8000 \text{ Hz}$	0,4104±0,21	0,2219±0,12	<0,001

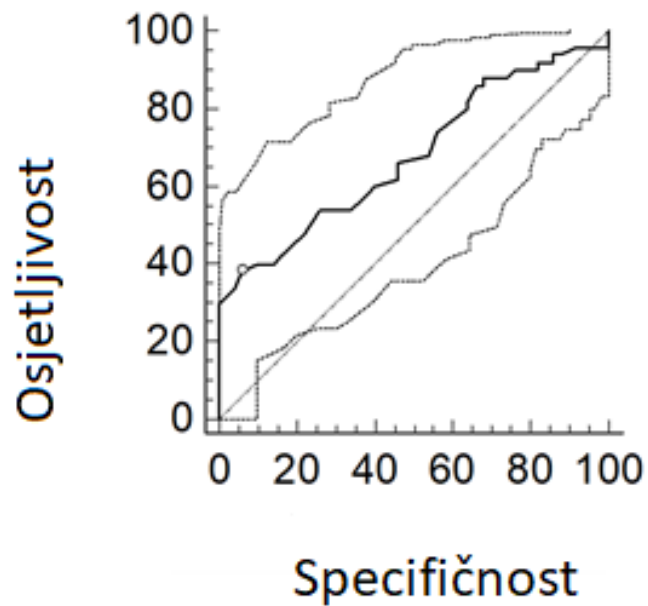
Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ±standardna devijacija, razlika između skupina provjerena je Studentovim t-testom.

**Tablica 3.** Korelacija prosječne EA s dobi za otoskleroza i za zdrave ispitanike.

	Zdravi	Otoskleroza
>226Hz≤ 500Hz	0,048 (0,743)	0,107 (0,461)
>500Hz≤ 1000Hz	0,084 (0,564)	0,234 (0,102)
>1000Hz≤2000Hz	0,235 (0,101)	0,009 (0,952)
>2000Hz≤4000Hz	0,230 (0,108)	0,041 (0,777)
>4000Hz≤ 8000Hz	0,148 (0,305)	0,161 (0,264)

Vrijednosti prikazuju Spearmanov koeficijent korelacije između dobi i prosječne EA na određenom frekvencijskom rasponu, u zagradama su prikazane p vrijednosti.

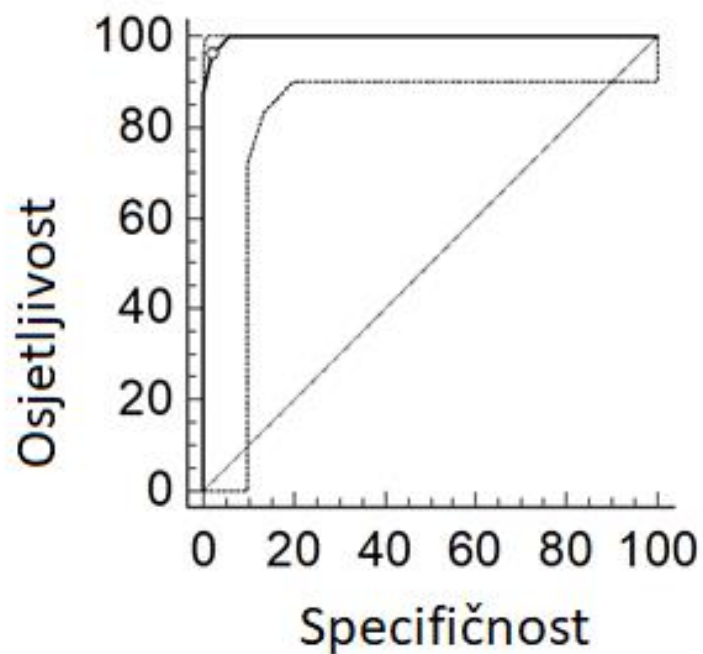
Kako bi se provjerila mogućnost korištenja vrijednosti EA u razlikovanju otoskleroze od zdravih ispitanika za svaki od navedenih frekvencijskih raspona učinjena je ROC analiza (engl. Receiver Operating Characteristic Curve).



**Slika 16.** ROC analizom prikazana je učinkovitost nalaza EA na frekvencijskom rasponu  $>226\text{Hz}\leq 500\text{Hz}$  u razlikovanju otoskleroze od kontrolne skupine.

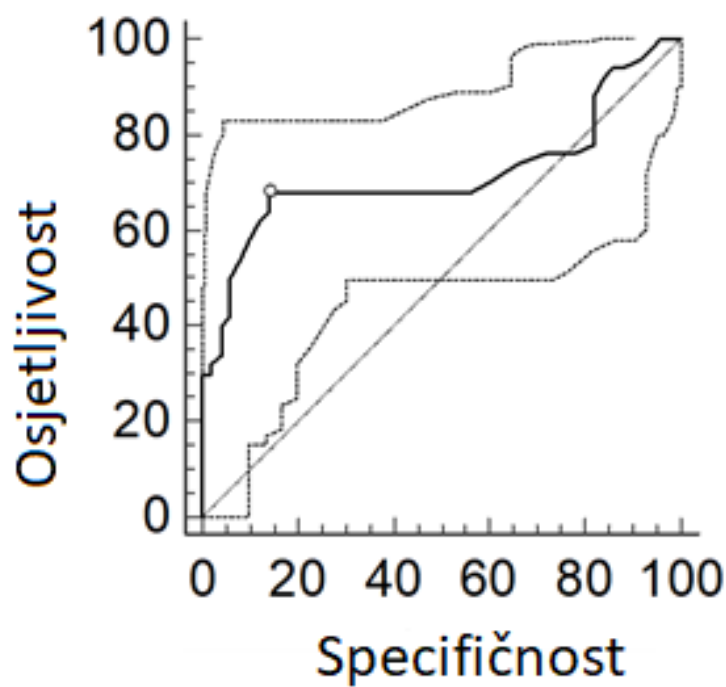
Za frekvencijski raspon  $>226\text{Hz}\leq 500\text{Hz}$  za prijelomnu vrijednost  $EA\leq 0,11$  postiže se osjetljivost 38%, a specifičnost 94% (AUC 0,680; p vrijednost 0,0008; CI 0,579-0,769).





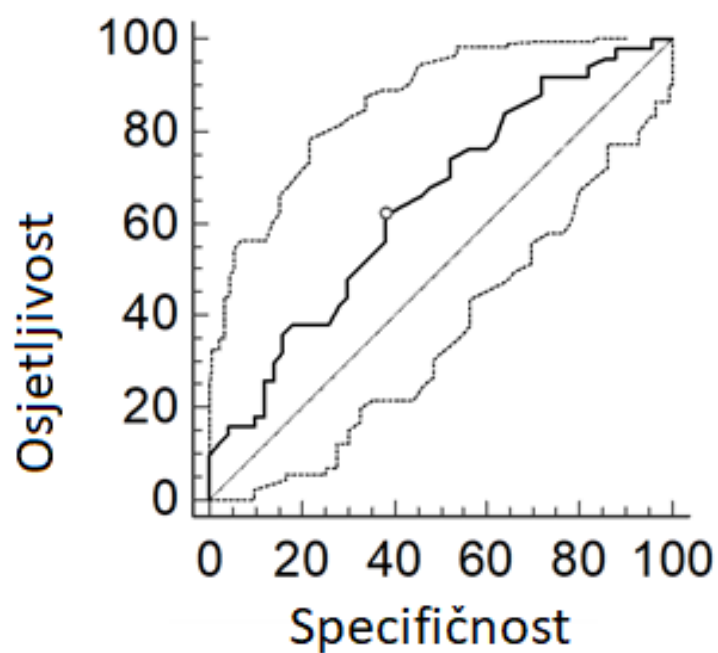
**Slika 17.** ROC analizom prikazana je učinkovitost nalaza EA na frekencijskom rasponu  $>500\text{Hz} \leq 1000\text{Hz}$  u razlikovanju otoskleroze od kontrolne skupine.

Za frekencijski raspon  $>500\text{Hz} \leq 1000\text{Hz}$  za prijelomnu vrijednost  $EA \leq 0,21$  postiže se osjetljivost 96%, a specifičnost 98% (AUC 0,998; p vrijednost 0.0001; CI 0,059-1).



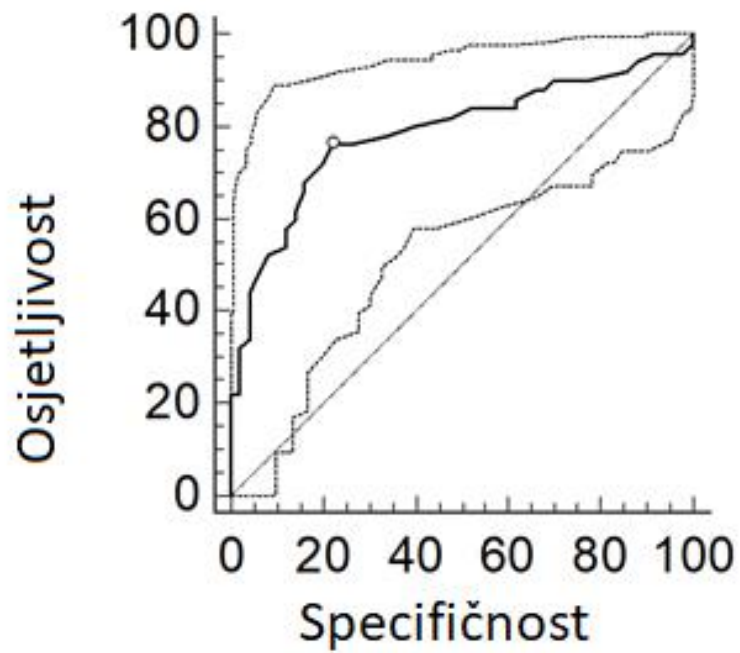
**Slika 18.** ROC analizom prikazana je učinkovitost nalaza EA na frekencijskom rasponu  $>1000\text{Hz} \leq 2000\text{Hz}$  u razlikovanju otoskleroze od kontrolne skupine.

Za frekencijski raspon  $>1000\text{Hz} \leq 2000\text{Hz}$  za prijelomnu vrijednost  $EA \leq 0,69$  postiže se osjetljivost 68%, a specifičnost 86% (AUC 0,717; p vrijednost 0,0001; CI 0,619-0,803).



**Slika 19.** ROC analizom prikazana je učinkovitost nalaza EA na frekencijskom rasponu  $>2000\text{Hz}\leq 4000\text{Hz}$  u razlikovanju otoskleroze od kontrolne skupine.

Za frekencijski raspon  $>2000\text{Hz}\leq 4000\text{Hz}$  za prijelomnu vrijednost  $EA\leq 0,65$  postiže se osjetljivost 62% i specifičnost 62% (AUC 0,646; p vrijednost 0,0079; CI 0,544-0,739).



**Slika 20.** ROC analizom prikazana je učinkovitost nalaza EA na frekvencijskom rasponu  $>4000\text{Hz} \leq 8000\text{Hz}$  u razlikovanju otoskleroze od kontrolne skupine.

Za frekvencijski raspon  $>4000\text{Hz} \leq 8000\text{ Hz}$  za prijelomnu  $EA > 0,27$  postiže se osjetljivost 76%, a specifičnost 78% (AUC 0,789; p vrijednost 0,0001; CI 0,696-0,864).

## **5.2. Korisnost širokopojasne timpanometrije u procjeni stupnja oštećenja sluha i postoperativnog poboljšanja.**

Kako bismo provjerili moguću korisnost širokopojasne timpanometrije u procjeni stupnja oštećenja sluha za svaku od frekvencija korištenih i u širokopojasnoj timpanometriji i u tonskoj audiometriji (250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz i 8000 Hz) izračunali smo Spearmanov koeficijent korelacije između EA na atmosferskom tlaku i praga sluha zračne vodljivosti na toj frekvenciji (tablica 4). Statistički značajno podudaranje između EA i praga sluha nađeno je samo na frekvenciji 250 Hz gdje je snižena EA bila povezana uz lošiji sluh.

Smatra se da je air-bone gap (razlika između zračne i koštane vodljivosti) dobar prediktor postoperativnog poboljšanja sluha. Na tablici 5 prikazana je korelacija između air- bone gapa i postoperativnog poboljšanja sluha na frekvencijama 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz i 4000 Hz (korištene su frekvencije na kojim je mjerena i zračna i koštana vodljivost u tonskoj audiometriji).

S ciljem provjere kvalitete nalaza širokopojasne timpanometrije u predviđanju postoperativnog poboljšanja sluha izračunali smo Spearmanov koeficijent korelacije između EA na atmosferskom tlaku i postoperativnog poboljšanja sluha ( tablica 6). Za ni jednu od testiranih frekvencija nije nađena statistički značajna korelacija.

**Tablica 4.** Korelacija EA i nalaza TA

	Sluh na 250 Hz	Sluh na 500 Hz	Sluh na 1000 Hz	Sluh na 2000 Hz	Sluh na 3000 Hz	Sluh na 4000 Hz	Sluh na 6000 Hz	Sluh na 8000 Hz
EA na 250 Hz	-0,344 (0,017)							
EA na 500 Hz		-0,274 (0,059)						
EA na 1000 Hz			-0,047 (0,750)					
EA na 2000 Hz				-0,021 (0,888)				
EA na 3000 Hz					-0,062 (0,676)			
EA na 4000 Hz						0,128 (0,386)		
EA na 6000 Hz							-0,106 (0,472)	
EA na 8000 Hz								-0,169 (0,250)

Vrijednosti prikazuju Spearmanov koeficijent korelacije, u zagradama su prikazane p vrijednosti.

**Tablica 5.** Korelacija air-bone gapa i postoperativnog poboljšanja sluha.

	Air-bone gap 250 Hz	Air- bone gap 500 Hz	Air- bone gap 1 kHz	Air- bone gap 2 kHz	Air-bone gap 3 kHz	Air-bone gap 4 kHz
Poboljšanje na 250 Hz	0,641 (<0,0001)					
Poboljšanje na 500 Hz		0,708 (<0,0001)				
Poboljšanje na 1000 Hz			0,705 (<.0001)			
Poboljšanje na 2000 Hz				0,708 (<0,0001)		
Poboljšanje na 3000 Hz					0,717 (<0,0001)	
Poboljšanje na 4000 Hz						0,700 (<0,0001)

Vrijednosti prikazuju Spearmanov koeficijent korelacije, u zagradama su prikazane p vrijednosti.

**Tablica 6.** Korelacija EA i postoperativnog poboljšanja sluha.

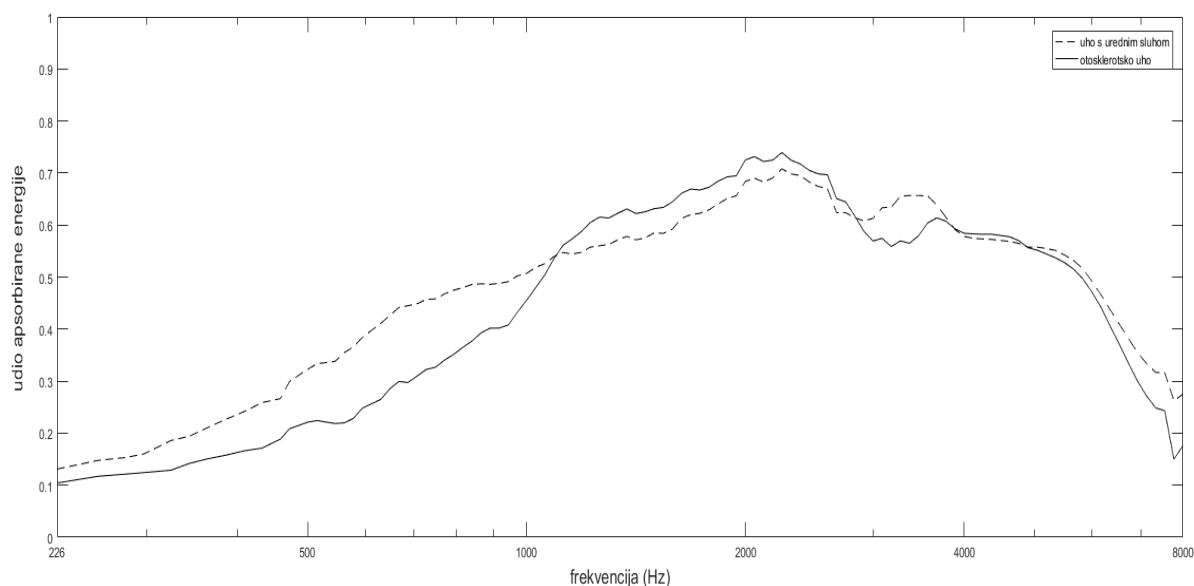
	EA 250 Hz	EA 500 Hz	EA 1000 Hz	EA 2000 Hz	EA 3000 Hz	EA 4000 Hz
Poboljšanje na 250 Hz	-0,018 (0,901)					
Poboljšanje na 500 Hz		-0,129 (0,384)				
Poboljšanje na 1000 Hz			-0,143 (0,331)			
Poboljšanje na 2000 Hz				-0,095 (0,522)		
Poboljšanje na 3000 Hz					-0,115 (0,437)	
Poboljšanje na 4000 Hz						0,077 (0,605)

Vrijednosti prikazuju Spearmanov koeficijent korelacije, u zagradama su prikazane p vrijednosti.

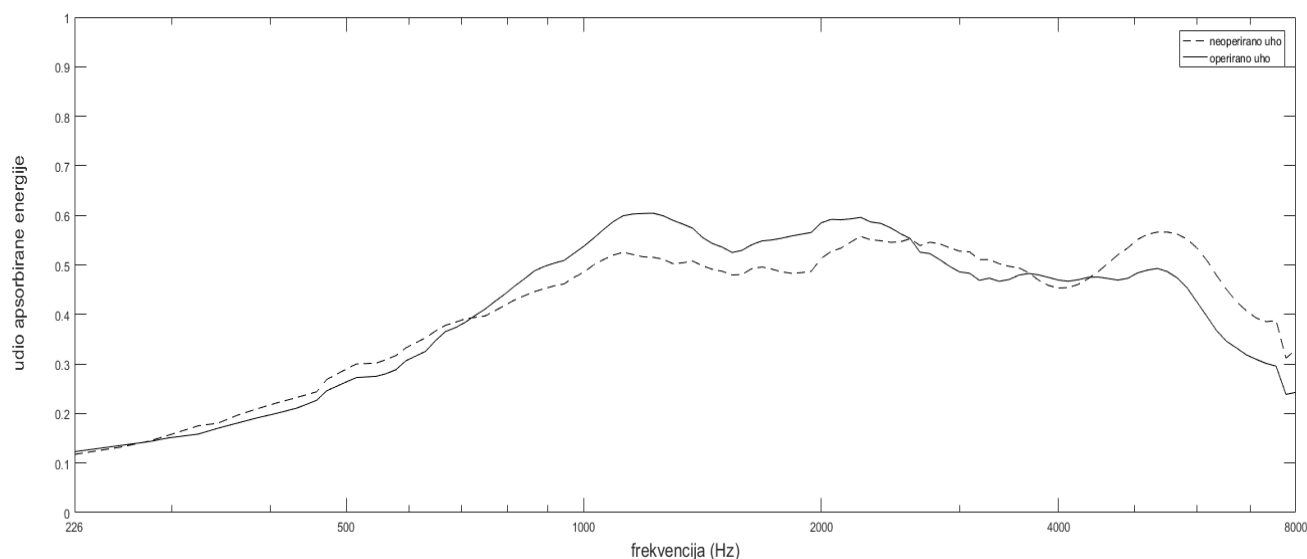


### 5.3. Usporedba nalaza EA između operiranog i neoperiranog uha

Od 50 operiranih pacijenata rezultati širokopojasne timpanometrije za suprotno, neoperirano uho, uzeti su u obzir kod 31 pacijenta. Većina pacijenata, odnosno njih 18, koji su isključeni iz ovog dijela istraživanja već su ranije imali stapedotomiju na drugom uhu, a 1 pacijent je na drugom uhu imao perforaciju bubnjića. Pacijente kod kojih smo proučavali nalaze širokopojasne timpanometrije na oba uha podijelili smo u 2 skupine ovisno o tome jesu li nalazi TA, jednofrekventne timpanometrije i kohleostapesnog refleksa na neoperiranom uhu govorili u prilog otoskleroze. U prvoj skupini bilo je 11 pacijenata kod kojih je nalaz na neoperiranom uhu bio uredan (bez provodnog oštećenja sluha na TA), a u drugoj 20 pacijenata kod kojih su nalazi i na drugom uhu upućivali na otosklerozu (provodno oštećenje sluha na TA, A timpanogram, odsutan kohleostapesni refleks).



**Slika 21.** Graf prikazuje ovisnost prosječne EA za operirano (puna linija) i za neoperirano uho (iscrtkana linija) kod 11 pacijenata kod kojih je TA na neoperiranom uhu bio uredan.



**Slika 22.** Graf prikazuje ovisnost prosječne EA za operirano (puna linija) i za neoperirano uho (iscrtkana linija) kod 20 pacijenata kod kojih su nalazi TA, jednofrekventnog timpanograma i kohleostapesnog refleksa na oba upućivali na otosklerozu.

Za obje ove skupine nalazi EA grupirani su u 5 ranije navedenih frekvencijskih raspona ( $>226 \text{ Hz} \leq 500 \text{ Hz}$ ,  $>500 \text{ Hz} \leq 1000 \text{ Hz}$ ,  $>1000 \text{ Hz} \leq 2000 \text{ Hz}$ ,  $>2000 \text{ Hz} \leq 4000 \text{ Hz}$ ,  $>4000 \text{ Hz}$ ) te je za svaki od tih raspona parnim t testom provjereno koreliraju li nalazi EA kod operiranog i neoperiranog uha. Ni u prvoj (11 pacijenata sa zdravim neoperiranim uhom) niti u drugoj skupini (20 pacijenata kod kojih je nalaz standardne audiološke obrade na oba uha upućivao na otosklerozu) nije nađena statistički značajna razlika između prosječne EA operiranog uha i prosječne EA neoperiranog uha ni na jednom od 5 frekvencijskih raspona (tablice 7 i 8).

**Tablica 7.** Usporedba prosječne EA operiranog i neoperiranog uha za 5 frekvencijskih razreda u skupini od 11 pacijenata sa zdravim neoperiranim uhom

	Operirano uho	Supotno, zdravo uho	p
Prosječna EA >226Hz≤ 500Hz	0,1540± 0,09906	0,2152±0,11704	0,191
Prosječna EA>500Hz≤ 1000	0,3260±0,19424	0,4425±0,21261	0,065
Prosječna EA >1000Hz≤2000Hz	0,6231±0,18984	0,5866±0,20129	0,435
Prosječna EA >2000Hz≤4000Hz	0,6408±0,19866	0,6495±0,23130	0,855
Prosječna EA >4000Hz≤ 8000Hz	0,4425±0,19921	0,4701±0,18049	0,400

Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ±standardna devijacija. Razlika između skupina provjerena je Studentovim t-testom za parne uzorke.

**Tablica 8.** Usporedba prosječne EA operiranog i neoperiranog uha za 5 frekvencijskih razreda u skupini od 20 pacijenata kod kojih je nalaz standardne audiološke obrade na oba uha govorio u prilog otoskleroze.

	Operirano uho	Supotno, uho s otosklerozom	p
Prosječna EA >226Hz≤ 500Hz	0,1847±0,17792	0,1975 ±0,11384	0,745
Prosječna EA >500Hz≤ 1000	0,4036±0,24660	0,3951±0,21701	0,880
Prosječna EA >1000Hz≤2000Hz	0,5676±0,25123	0,5002±0,23838	0,060
Prosječna EA >2000Hz≤4000Hz	0,5218±0,21931	0,5210±0,23862	0,987
Prosječna EA >4000Hz≤ 8000Hz	0,4064±0,18585	0,4751±0,20041	0,096

Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ±standardna devijacija. Razlika između skupina provjerena je Studentovim t-testom za parne uzorke.

## 6. RASPRAVA

Širokopojasna timpanometrija koristi se zadnjih tridesetak godina (20,21). Pretpostavlja se kako bi ova pretraga mogla donijeti znatne prednosti u diferencijalnoj dijagnostici bolesti srednjeg uha u odnosu na jednofrekventnu timpanometriju, ali njene mogućnosti nisu još sasvim istražene (44-47). Iako se prema nalazima početnih istraživanja pretpostavljalo kako postoje razlike u nalazima širokopojasne timpanometrije između ispitanika s urednim sluhom i oboljelih od otoskleroze još nisu određene normativne vrijednosti EA za otosklozu tako da se pretraga u kliničkoj praksi još uvijek ne koristi u dijagnostici ove bolesti (17,19).

Jedan od osnovnih problema u očitavanju nalaza širokopojasne timpanometrije je velika količina podataka koje dobivamo ovom pretragom, a koji su slikovno prikazani u trodimenzionalnom grafu koji je nepregledan i nepraktičan za interpretaciju. Zbog toga je nužno naći prikladniji način prikaza rezultata koji bi omogućio jednostavniju upotrebu u kliničkoj praksi, bez gubitka značajnih podataka. Uređaj Titan koji smo koristili u našem istraživanju kao moguće pojednostavljenje nudi ispis nalaza u dvodimenzionalnom grafu, odnosno grafu apsorpcije koji prikazuje ovisnost EA o frekvenciji na atmosferskom i na vršnom tlaku (17). Ovakav je način prikaza korišten u gotovo svim dosadašnjim studijama. Sivo područje u ovom grafu prikazuje vrijednosti EA između 10. i 90. percentile vrijednosti EA kod zdravih ispitanika dobivenih prema nalazima dosadašnjim studijama. S obzirom da su neke studije opisale ovisnost vrijednosti EA o dobi, spolu i rasi (34) zaključeno je kako su potrebna dalja istraživanja kako bi se što točnije odredile normativne vrijednosti (27). Ako usporedimo vrijednosti između 10. i 90. percentile EA kod zdravih ispitanika iz naše studije s vrijednostima zadanim u uređaju (slika 4 i 14) vidimo da na sličan način prate promjene EA duž frekvencijskog područja, ali je prema našim rezultatima vrijednost EA na 90. percentili nešto viša, a na 10. niža od vrijednosti zadanih u uređaju što ukazuje na nešto veću varijabilnost nalaza.

Naši rezultati su pokazali (slika 15) kako vrijednosti EA za otosklozu pokazuju veću varijabilnost na cijelom frekvencijskom području nego vrijednosti EA u zdravoj populaciji, odnosno područje između 10. i 90. percentile vrijednosti EA za otosklozu je šire nego područje između 10. i 90. percentile vrijednosti EA kod zdravih ispitanika. Također, utvrđeno je da postoje velika preklapanja između navedenih percentilnih raspona za otosklozu i za zdrave ispitanike (slika 15). Ova varijabilnost nalaza u otosklozi i preklapanje s normalnim vrijednostima opisana je i u ranijim istraživanjima. Tako su primjerice Shahnanz i suradnici

opisali kako je većina njihovih pacijenata imala EA ispod 10. percentile vrijednosti zdravih ispitanika na frekvencijama ispod 1 kHz, no 10% pacijenata je imalo nižu EA od 10. percentile na frekvencijama iznad 1,5kHz, a 19% EA višu od 90. percentile na frekvencijama iznad 1 kHz. Ova tendencija snižene EA na niskim frekvencijama, a povišene na visokim u odnosu na zdravu populaciju vidljiva je i iz naših rezultata, ali se u našem istraživanju povišenje EA na visokim frekvencijama u otosklerozi čini izraženije. Tako je većina naših pacijenata, odnosno njih 70% imalo EA veću od 90. percentile vrijednosti EA zdravih ispitanika na frekvencijama iznad 4000 Hz, no 2 su pacijenta na ovom frekvencijskom području imala EA ispod 10. percentile zdravih vrijednosti. Na frekvencijama ispod 4000 Hz većina je pacijenata s otosklerozom odnosno njih 33 (66%) imala EA ispod 10. percentile no na tom je frekvencijskom području 5 (10%) pacijenata imalo EA iznad 90. percentile zdravih vrijednosti. Ova varijabilnost nalaza EA u otosklerozi sugerira nedostatke u pokušaju da se otoskleroza dijagnosticira samim promatranjem grafa apsorpcije. Na to također upućuju i nalazi studije koji su proveli Niemczyk i suradnici, a u kojoj je na 77 uha s otosklerozom opisano čak pet različitih tipova krivulje grafa apsorpcije koji su se pojavljivali u otosklerozi od kojih jedan odgovara obliku krivulje kod normalnih vrijednosti, a neki od opisanih oblika se čine međusobno proturječni (primjerice tip 2 s jednom vršnom vrijednosti EA na visokim frekvencijama u odnosu na tip 5 s EA reduciranom na frekvencijama iznad 2000 Hz). Naši i rezultati drugih studija ukazuju da, iako se prikaz nalaza putem grafa apsorpcije pokazao korisnim u dijagnosticiranju nekih drugih poremećaja srednjeg uha kao što je sekretorni otitis, njegova primjena u otosklerozi ima ograničenu ulogu.

Ako nalaze širokopojasne timpanometrije želimo iskazati broičano, uređaj nam nudi mogućnost pohranjivanja nalaza u programu Matlab, odnosno kao jednostavniju verziju korištenu u dosadašnjim studijama u Excelu (17). Međutim i uz ovakvo pojednostavljenje dobivamo tablicu koja prikazuje vrijednosti EA na 107 frekvencija za atmosferski i 107 frekvencija za vršni tlak te je i dalje potrebno proučiti koji su od ovih podataka bitni u diferencijalnoj dijagnostici poremećaja srednjeg uha te grupirati nalaze kako bi se smanjio broj podataka i eventualno omogućila primjena u kliničkoj praksi. U našem istraživanju na ni jednoj od 107 testiranih frekvencija nije nađena statistički značajna razlika između EA na vršnom i EA na atmosferskom tlaku ni za kontrolnu niti za ispitivanu skupinu (slike 11 i 12) te izgleda kako je u otosklerozi dovoljno promatrati nalaze EA za jedan od ta dva tlaka. Kako bismo izbjegli nepotrebno dupliciranje nalaza mi smo koristili samo nalaze na atmosferskom tlaku.

Statistički značajne razlike između EA kod otoskleroze i EA kod zdravih ispitanika u našem istraživanju nađene su na rasponima od 343 Hz do 3268 Hz gdje je EA bila niža kod otoskleroze nego kod zdravih ispitanika na svim frekvencijama u tom rasponu te na frekvencijskom rasponu od 4238 Hz do 7550 Hz gdje je EA kod otoskleroze bila viša nego kod zdravih ispitanika (slika 13). Kako bismo dodatno saželi rezultate EA dobivene na 107 frekvencija, grupirali smo nalaze u 5 skupina ( $>226 \text{ Hz} \leq 500 \text{ Hz}$ ,  $>500 \text{ Hz} \leq 1000 \text{ Hz}$ ,  $>1000 \text{ Hz} \leq 2000 \text{ Hz}$ ,  $>2000 \text{ Hz} \leq 4000 \text{ Hz}$ ,  $>4000 \text{ Hz}$ ). U svim smo ovim skupinama frekvencija našli statistički značajnu razliku između EA u otosklerozi i EA u zdravih ispitanika (slike 16-20). Na frekvencijskim rasponima  $>226 \text{ Hz} \leq 500 \text{ Hz}$ ,  $>500 \text{ Hz} \leq 1000 \text{ Hz}$ ,  $>1000 \text{ Hz} \leq 2000 \text{ Hz}$  i  $>2000 \text{ Hz} \leq 4000 \text{ Hz}$  prosječna EA kod otoskleroze bila je niža od prosječne EA kod zdravih ispitanika, a na rasponu  $>4000 \text{ Hz} \leq 8000 \text{ Hz}$  prosječna EA kod otoskleroze bila je viša od prosječne EA kod zdravih ispitanika (tablica 2). Nalazi dosadašnjih studija također upućuju na sniženu EA kod otoskleroze na niskim frekvencijama (23,41). U Shahnanzovoj studiji statistički značajna razlika između EA kod otoskleroze i EA kod zdravih ispitanika nađena je na frekvencijskom rasponu 400-1000 Hz s najizraženijim razlikama na frekvencijama 315 i 500 Hz. U usporedbi s ovom studijom naši rezultati slični su s obzirom na sniženu EA na niskim frekvencijama. Međutim, u našem istraživanju najveće razlike između otoskleroze i zdravih ispitanika nađene su na nešto višim frekvencijama, odnosno na rasponima  $>500 \text{ Hz} \leq 1000 \text{ Hz}$  i  $>1000 \text{ Hz} \leq 2000 \text{ Hz}$ . ROC analize pokazale su najbolju osjetljivost i specifičnost za prosječnu EA na frekvencijskom rasponu  $>500 \text{ Hz} \leq 1000 \text{ Hz}$  (za prijelomnu vrijednost  $EA \leq 0,21$  postiže se osjetljivost 96%, a specifičnost 98%). Osim ovog frekvencijskog raspona dosta dobri rezultati dobiveni su i na rasponu  $>1000 \text{ Hz} \leq 2000 \text{ Hz}$  (za prijelomnu vrijednost  $EA \leq 0,69$  osjetljivost 68%, specifičnost 86%) te na rasponu  $>4000 \text{ Hz} \leq 8000 \text{ Hz}$  (za prijelomnu vrijednost  $EA > 0,27$  postiže se osjetljivost 76%, specifičnost 78%).

Prema našim rezultatima važnost EA na visokim frekvencijama u dijagnostici otoskleroze naglašenija je nego u dosadašnjim istraživanjima u kojima se puno više pažnje posvećivalo nalazima na niskim frekvencijama. U Shahnanzovoj studiji EA nije mjerena na frekvencijama iznad 6000 Hz. U ovoj studiji nije nađena statistički značajna razlika na visokim frekvencijama ali je opisano da je 19% otoskleroza imalo EA iznad 90. percentile na frekvencijama iznad 1000 Hz. U Niemzikovoj studiji također je za jedan od tipova krivulje grafa apsorpcije, odnosno za tip 2 opisano kako ima vršnu vrijednost EA na visokim frekvencijama. Ovi podatci također govore u prilog povišene EA na visokim frekvencijama u otosklerozi. Snižena EA na niskim frekvencijama može se objasniti povišenim rigiditetom

srednjeg uha u otosklerozi što najviše utječe na niske frekvencije te je i u TA za otosklerozi tipično najizraženije oštećenje sluha na niskim frekvencijama (9). Sukladno tome, za prekid lanca slušnih koščica opisana je tipična visoka vršna vrijednost EA na niskim frekvencijama što možemo objasniti sniženim rigiditetom (22,41). Međutim, nije jasan uzrok povišene EA na visokim frekvencijama u otosklerozi. Kod 1 naše pacijentice, kod koje su nalazi standardne audiološke obrade govorili u prilog otoskleroze no koja je naknadno isključena iz ove studije jer je intraoperativno nađen prekid lanca slušnih koščica, na prijeoperativnom nalazu širokopojasne timpanometrije vidi se vršna vrijednost EA na niskim frekvencijama kao što je opisano u literaturi (slika 8). Kod ove pacijentice također je primjećeno sniženje EA na višim frekvencijama za razliku od nalaza u većine otoskleroza.

### **6.1. Nalazi širokopojasne timpanometrije na neoperiranom uhu**

Od 50 operiranih pacijenata ispitivane skupine kod njih 38 (76%) otoskleroza je bila obostrana što je usporedivo s nalazima dosadašnjih studija (2,3). Od 38 pacijenata s obostranom otosklerozom kod njih 20 prilikom ulaska u studiju još nije operirano ni jedno uho tako da je širokopojasna timpanometrija učinjena na oba uha. Parnim t testom kod ovih pacijenata pokazano je kako nema značajnih razlika između EA na ušima kod kojih je naknadno operativno potvrđena dijagnoza otoskleroze i suprotnim ušima tih istih pacijenata na kojima je standardnom audiološkom obradom također dijagnosticirana otoskleroza (tablica 8). Dok je ovaj rezultat očekivan, s obzirom da su međusobno uspoređivane uši s otosklerozom, teže je objasniti zašto kod 11 operiranih pacijenata koji su na suprotnom uhu imali uredan sluh također nije nađena statistički značajna razlika između EA na ušima na kojima je kasnije operacijom dijagnosticirana otoskleroza i ušima sa zdravim sluhom (tablica 7). Ove rezultate mogli bismo objasniti ili početnim otosklerotskim promjenama na ušima s još uvijek urednim sluhom ili kao mogući pokazatelj manjkavosti širokopojasne timpanometrije. Također, riječ je o relativno malom broju pacijenata u skupini sa zdravim suprotnim uhom pa postoji mogućnost da u ovom dijelu istraživanja nismo imali zadovoljavajuću snagu studije.



## **6.2. Usporedba nalaza širokopojasne timpanometrije i tonske audiometrije**

U literaturi smo uspjeli pronaći samo nekoliko istraživanja koja su proučavala povezanost nalaza EA i stupnja oštećenja sluha na TA. Ellison i suradnici proučavali su razlike u nalazima širokopojasne timpanometrije između 22 ispitanika sa zdravim sluhom i 63 ispitanika sa zamjedbenim oštećenjem sluha i našli korelaciju samo na frekvenciji od 8000 Hz. S obzirom da širokopojasnom timpanometrijom proučavamo srednje uho nije jasna važnost ove korelacije u zamjedbenom tipu oštećenja sluha. Treba napomenuti da je u ovoj studiji prosječna dob kontrolne skupine bila 28,7 godina, a ispitivane 54,7 pa je moguće da je na dobivenu korelaciju utjecala razlika u dobi ispitivanih skupina. Yüksel i suradnici uspoređivali su nalaze TA i širokopojasne timpanometrije u pacijenata kod kojih je rađena miringoplastika hrskavičnim graftom te je nađeno kako je i kod ušiju s urednim postoperativnim sluhom i kod onih sa zaostalim provodnim oštećenjem EA bila niža nego kod zdravih ispitanika odnosno nalaz širokopojasne timpanometrije nije korelirao s nalazom tonske audiometrije.

Na slici 13 vidimo kako područje snižene EA u otosklerozi nalazimo na nižim frekvencijama što je pokazano i u dosadašnjim studijama. Tipičan nalaz TA u otosklerozi također pokazuje najveće provodno oštećenja na niskim frekvencijama što sugerira moguću povezanost između nalaza EA i TA. Prema našim rezultatima korelacija između EA i praga zračne vodljivosti u tonskoj audiometriji nađena je samo na frekvenciji 250 Hz gdje je snižena vrijednost EA bila povezana uz veće oštećenje sluha. U procjeni postoperativnog poboljšanja sluha širokopojasna timpanometrija nije se pokazala korisnom s obzirom da ni na jednoj od frekvencija koje smo koristili u tonskoj audiometriji nije nađena korelacija između poboljšanja sluha i nalaza EA dok je na svim testiranim frekvencijama pokazana korelacija između air-bone gapa i postoperativnog poboljšanja sluha. Ovi nalazi upućuju na to da širokopojasna timpanometrija u otosklerozi ne može zamijeniti tonsku audiometriju u procjeni stupnja oštećenja sluha i očekivanog postoperativnog poboljšanja.

## 7. ZAKLJUČAK

Nalaz širokopojasne timpanometrije u otosklerozi razlikuje se od nalaza zdravih ispitanika.

Značajne razlike između EA kod otoskleroze i EA kod zdravih ispitanika nađene su na frekvencijskom intervalu od 343 Hz do 3268 Hz i na intervalu od 4238 Hz do 7550 Hz. Na svim testiranim frekvencijama u intervalu od 343 Hz do 3268 Hz u otosklerozi je EA bila niža nego u kontrolnoj skupini, a na svim testiranim frekvencijama u intervalu od 4238 Hz do 7550 Hz u otosklerozi je EA bila viša nego u kontrolnoj skupini. Nalazi EA i kod otoskleroze i kod zdravih ispitanika na atmosferskom tlaku korelirali su s nalazima na vršnom tlaku te je u dijagnostici otoskleroze dovoljno proučavati vrijednosti na jednom od ovih tlakova. Ako promatramo graf apsorpcije postoje velika preklapanja na područjima između 10. i 90. percentile vrijednosti EA kod otoskleroze i kod kontrolne skupine.

Kako bi pojednostavili prikaz vrijednosti EA na 107 različitih frekvencija, možemo ih grupirati u 5 frekvencijskih raspona ( $>226 \text{ Hz} \leq 500 \text{ Hz}$ ,  $>500 \text{ Hz} \leq 1000 \text{ Hz}$ ,  $>1000 \text{ Hz} \leq 2000 \text{ Hz}$ ,  $>2000 \text{ Hz} \leq 4000 \text{ Hz}$ ,  $>4000 \text{ Hz}$ ) i za svaki od njih izračunati prosječnu EA. Značajne razlike između otoskleroze i zdravih ispitanika dobili smo na svakom od ovih raspona. Na frekvencijskim rasponima  $>226 \text{ Hz} \leq 500 \text{ Hz}$ ,  $>500 \text{ Hz} \leq 1000 \text{ Hz}$ ,  $>1000 \text{ Hz} \leq 2000 \text{ Hz}$  i  $>2000 \text{ Hz} \leq 4000 \text{ Hz}$  prosječna EA kod otoskleroze bila je niža od prosječne EA kod zdravih ispitanika, a na rasponu  $>4000 \text{ Hz} \leq 8000 \text{ Hz}$  prosječna EA kod otoskleroze bila je viša od prosječne EA kod zdravih ispitanika.

ROC analiza pokazala je kako najbolju osjetljivost i specifičnost dobivamo ako promatramo prosječnu EA na frekvencijskom rasponu  $>500 \text{ Hz} \leq 1000 \text{ Hz}$  (za prijelomnu vrijednost EA  $\leq 0,21$  postiže se osjetljivost 96%, a specifičnost 98%) te na rasponima  $>1000 \text{ Hz} \leq 2000 \text{ Hz}$  (za prijelomnu vrijednost EA  $\leq 0,69$  osjetljivost 68%, specifičnost 86%) i na  $>4000 \text{ Hz} \leq 8000 \text{ Hz}$  (za prijelomnu vrijednost EA  $> 0,27$  postiže se osjetljivost 76%, specifičnost 78%).

Korelacija između nalaza EA i stupnja oštećenja sluha kod otoskleroze nađena je samo na frekvenciji od 250 Hz.

Dok je prijeoperativni air bone gap u otosklerozi dobro korelirao s postoperativnim poboljšanjem sluha na svim testiranim frekvencijama, nije nađena korelacija između EA i postoperativnog poboljšanja sluha niti na jednoj testiranoj frekvenciji.

Rezultati naše studije upućuju kako bi širokopojasna timpanometrija mogla biti korisna u dijagnostici otoskleroze, ali kako ne može zamijeniti tonsku audiometriju u procjeni stupnja oštećenja sluha i očekivanog postoperativnog poboljšanja.

## 8. SAŽETAK

UVOD: Širokopojasna timpanometrija relativno je nova pretraga u kojoj se umjesto standardnim jednofrekventnim zvučnim podražajem srednje uho istovremeno podražuje frekvencijama u intervalu od 226 do 8000 Hz. Prema dosadašnjim istraživanjima čini se kako bi ova pretraga mogla pridonijeti diferencijalnoj dijagnostici bolesti srednjeg uha no njezine mogućnosti u dijagnostici otoskleroze još nisu dokazane.

METODE: U longitudinalno prospektivno istraživanje uključeno je 50 pacijenata hospitaliziranih radi stapedotomije kojima je kasnije intraoperativno potvrđeno da se radi o otosklerozi. Pacijentima je prijeoperativno učinjena standardna audiološka obrada i širokopojasna timpanometrija. Kontrolnu skupinu čini 50 ispitanika s urednim sluhom, A timpanogramom i prisutnim kohleostapsnim refleksom. Kontrolna i ispitivana skupina nisu se statistički značajno razlikovale prema dobi i spolu.

REZULTATI: Značajne razlike između EA za otosklozu i EA za kontrolnu skupinu nađene su na frekvencijskom intervalu od 343 Hz do 3268 Hz s EA nižom u otosklerozi te na intervalu od 4238 Hz do 7550 Hz s EA višom u otosklerozi nego u kontrolnoj skupini. Nalazi EA i kod otoskleroze i kod zdravih ispitanika na atmosferskom tlaku korelirali su s nalazima na vršnom tlaku te je u dijagnostici otoskleroze dovoljno proučavati vrijednosti na jednom od ovih tlakova. Grupiranjem nalaza EA u 5 frekvencijskih raspona ( $>226 \text{ Hz} \leq 500 \text{ Hz}$ ,  $>500 \text{ Hz} \leq 1000 \text{ Hz}$ ,  $>1000 \text{ Hz} \leq 2000 \text{ Hz}$ ,  $>2000 \text{ Hz} \leq 4000 \text{ Hz}$ ,  $>4000 \text{ Hz}$ ) značajne razlike između otoskleroze i zdravih ispitanika dobivamo na svakom od ovih raspona. ROC analiza pokazala je kako najbolju osjetljivost i specifičnost dobivamo ako promatramo prosječnu EA na frekvencijskom rasponu  $>500 \text{ Hz} \leq 1000 \text{ Hz}$ . Korelacija između nalaza EA i stupnja oštećenja sluha kod otoskleroze nađena je samo na frekvenciji od 250 Hz. Nije nađena korelacija između EA i postoperativnog poboljšanja sluha ni na jednoj testiranoj frekvenciji.

ZAKLJUČAK: Rezultati naše studije upućuju kako bi širokopojasna timpanometrija mogla biti korisna u dijagnostici otoskleroze, ali kako ne može zamijeniti tonsku audiometriju u procjeni stupnja oštećenja sluha i očekivanog postoperativnog poboljšanja.

## 9. SUMMARY

Diagnostic value of wideband tympanometry in patients with otosclerosis

Iva Kelava, 2019

**INTRODUCTION:** Wideband tympanometry is a new technique for assessing middle ear transfer function in which probe tone of 226 Hz is replaced by a probe “click” that covers the 226 to 8000 Hz range. It is still not clear if otosclerosis could be diagnosed based on wideband tympanometry findings.

**METHODS:** Longitudinal prospective study included 50 patients with surgically confirmed otosclerosis and 50 normal hearing persons.

**RESULTS:** Significant differences between EA in otosclerosis and EA in the control group were found at frequency range 343 Hz-3268 Hz with EA lower in otosclerosis and at frequency range 4238 Hz -7550 Hz with EA higher in otosclerosis than in control group.

ROC analysis showed that the best sensitivity and specificity in differentiating otosclerosis from healthy subjects was obtained by observing the average EA at frequency range  $> 500\text{Hz} \leq 1000\text{Hz}$ . There was no correlation between EA and postoperative hearing improvement.

**CONCLUSIONS:** The results of our study suggest that wideband tympanometry may be useful in the diagnosis of otosclerosis, but it can not replace pure tone audiometry in assessing the degree of hearing impairment and the expected postoperative improvement.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Chen W, Campbell CA, Green GE, Van Den Bogaert K, Komodikis C, Manolidis LS i sur. Linkage of otosclerosis to a third locus (OTSC3) on human chromosome. *J Med Genet.* 2002 Jul;39(7):473-7.
2. Crompton M, Cadge BA, Ziff JL, Mowat AJ, Nash R, Lavy JA i sur. The Epidemiology of Otosclerosis in a British Cohort. *Otol Neurotol.* 2019 Jan;40(1):22-30. doi: 10.1097/MAO.0000000000002047.
3. Szymański M, Gołabek W, Siwiec H. Change in otosclerosis presentation over two decades. *Otolaryngol Pol.* 2002;56(5):557-60.
4. Karosi T, Sziklai I. Etiopathogenesis of otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Sep;267(9):1337-49. doi: 10.1007/s00405-010-1292-1.
5. Karosi T, Szekanez Z, Sziklai I. Otosclerosis: an autoimmune disease?. *Autoimmun Rev.* 2009 Dec;9(2):95-101. doi: 10.1016/j.autrev.2009.03.009.
6. Komune N, Ohashi M, Matsumoto N, Kimitsuki T, Komune S, Yanagi Y. No evidence for an association between persistent measles virus infection and otosclerosis among patients with otosclerosis in Japan. *J Clin Microbiol.* 2012 Mar;50(3):626-32. doi: 10.1128/JCM.06163-11.
7. Strömbäck K, Lundman L, Bjorsne A, Grendin J, Stjernquist-Desatnik A, Dahlin-Redfors Y. Stapes surgery in Sweden: evaluation of a national-based register. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Jun;274(6):2421-2427. doi: 10.1007/s00405-017-4510-2.
8. Kolo ES, Ramalingam R. Hearing results in adults after stapedotomy. *Niger Med J.* 2013 Jul-Aug;54(4):236–9. doi:10.4103/0300-1652.119617.
9. Probst R. Audiological evaluation of patients with otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol.* 2007;65:119-26. doi:10.1159/000098754.

10. Foster MF, Backous DD. Clinical Evaluation of the Patient with Otosclerosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Apr;51(2):319-326. doi: 10.1016/j.otc.2017.11.004.
11. Deggouj N, Castelein S, Gerard JM, Decat M, Gersdorff M. Tinnitus and otosclerosis. *B-ENT.* 2009;5(4):241-4.
12. Kishimoto M, Ueda H, Uchida Y, Sone M. Factors affecting postoperative outcome in otosclerosis patients: Predictive role of audiological and clinical features. *Auris Nasus Larynx.* 2015 Oct;42(5):369-73. doi: 10.1016/j.anl.2015.03.001.
13. Fujino K, Kanemaru S, Hiraumi H, Ito J. Bilateral congenital ossicular chain disruption mimicking otosclerosis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2007 Feb;(557):41-3. doi: 10.1080/03655230601065399.
14. Tabuchi K, Murashita H, Okubo H, Takahashi K, Wada T, Hara A. Preoperative evaluation of ossicular chain abnormality in patients with conductive deafness without perforation of the tympanic membrane. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Aug;131(8):686-9. doi: 10.1001/archotol.131.8.686.
15. Lidén G. The scope and application of current audiometric tests. *Journal of Laryngology and Otology.* 1969 Jun;83(6):507-20.
16. Jerger J. (1970). Clinical experience with impedance audiometry. *Archives of Otolaryngology.* 1970 Oct;92(4):311-24.
17. Sanford CA, Schooling T, Frymark T. Determining the presence or absence of middle ear disorders: an evidence-based systematic review on the diagnostic accuracy of selected assessment instruments. *Am J Audiol.* 2012 Dec;21(2):251-68. doi: 10.1044/1059-0889(2012/11-0029).
18. Colletti V. Tympanometry from 200 to 2000 Hz probe tone. *Audiology.* 1976;15(2):106-19.
19. <http://www.interacoustics.com/webinars> [pristupljeno 10.1.2019.].
20. Allen JB. Measurement of eardrum acoustic impedance in Peripheral Auditory Mechanisms. New York: Springer-Verlag; 1985.

21. Keefe DH, Bulen JC, Arehart KH, Burns EM. Ear-canal impedance and reflection coefficient in human infants and adults. *J Acoust Soc Am.* 1993 Nov;94(5):2617-38.
22. Feeney MP, Grant IL, Mills DM. Wideband energy reflectance measurements of ossicular chain discontinuity and repair in human temporal bone. *Ear Hear.* 2009 Aug;30(4):391-400. doi: 10.1097/AUD.0b013e3181a283ed.
23. Shahnaz N, Bork K, Polka L, Longridge N, Bell D, Westerberg BD. Energy reflectance and tympanometry in normal and otosclerotic ears. *Ear Hear.* 2009 Apr;30(2):219-33. doi: 10.1097/AUD.0b013e3181976a14.
24. Feeney MP, Keefe DH, Hunter LL, Fitzpatrick DF, Garinis AC, Putterman DB i sur. Normative Wideband Reflectance, Equivalent Admittance at the Tympanic Membrane, and Acoustic Stapedius Reflex Threshold in Adults. *Ear Hear.* 2017 May/Jun;38(3):142-160. doi: 10.1097/AUD.0000000000000399.
25. Rosowski JJ, Stenfelt S, Lilly D. An overview of wideband immittance measurements techniques and terminology: you say absorbance, I say reflectance *Ear Hear.* 2013 Jul;34(1):9-16. doi: 10.1097/AUD.0b013e31829d5a14.
26. Liu YW, Sanford CA, Ellison JC, Fitzpatrick DF, Gorga MP. Wideband absorbance tympanometry using pressure sweeps: System development and results on adults with normal hearing. *J Acoust Soc Am.* 2008 Dec;124(6): 3708–19. doi: 10.1121/1.3001712.
27. Feeney MP, Hunter LL, Kei J, Lilly DJ, Margolis RH, Nakajima HH i sur. Consensus statement: Eriksholm workshop on wideband absorbance measures of the middle ear. *Ear Hear.* 2013 Jul;34(1):78-79. doi: 10.1097/AUD.0b013e31829c726b.
28. Voss SE, Allen JB. Measurement of acoustic impedance and reflectance in the human ear canal. *J Acoust Soc Am.* 1994 Jan;95(1):372-84.
29. Sanford CA, Feeney MP. Effects of maturation on tympanometric wideband acoustic transfer functions in human infants. *J Acoust Soc Am.* 2008 Oct;124(4):2106-22. doi: 10.1121/1.2967864.



30. Aithal S, Kei J, Driscoll C, Khan A. Normative wideband reflectance measures in healthy neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Jan;77(1):29-35. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.09.024.
31. Aithal S, Aithal V, Kei J. Effect of ear canal pressure and age on wideband absorbance in young infants. *Int J Audiol*. 2017 May;56(5):346-355. doi: 10.1080/14992027.2017.1284352.
32. *J Int Adv Otol*. 2016 Apr;12(1):82-6. doi: 10.5152/iao.2015.1408. Wideband Tympanometry Normative Data for Different Age Groups in Turkish Population. Özgür A1, Müjdecı B, Terzi S, Özergin Coşkun Z, Yiğit E, Dursun E
33. Aithal S, Kei J, Driscoll C. Wideband absorbance in Australian Aboriginal and Caucasian neonates. *J Am Acad Audiol*. 2014 May;25(5):482-94. doi: 10.3766/jaaa.25.5.7.
34. Feeney MP, Stover B, Keefe DH, Garinis AC, Day JE, Seixas N. Sources of variability in wideband energy reflectance measurements in adults. *J Am Acad Audiol*. 2014 May;25(5):449-61. doi: 10.3766/jaaa.25.5.4.
35. Shahnaz N, Feeney MP, Schairer KS. Wideband acoustic immittance normative data: ethnicity, gender, aging, and instrumentation. *Ear Hear*. 2013 Jul;34(1):27-35. doi: 10.1097/AUD.0b013e31829d5328.
36. Ellison JC, Gorga M, Cohn E, Fitzpatrick D, Sanford CA, Keefe DH. Wideband acoustic transfer functions predict middle-ear effusion. *Laryngoscope*. 2012 Apr; 122(4):887-94. doi: 10.1002/lary.23182.
37. Hunter LL, Bagger-Sjoberg D, Lundberg M. Wideband reflectance associated with otitis media in infants and children with cleft palate. *Int J Audiol*. 2008;47(1):57-61. doi: 10.1080/14992020802294057.
38. Keefe DH, Sanford CA, Ellison JC, Fitzpatrick DF, Gorga MP. Wideband Aural Acoustic Absorbance Predicts Conductive Hearing Loss in Children. *Int J Audiol*. 2012 Dec;51(12):880-91. doi: 10.3109/14992027.2012.721936.

39. Terzi S, Ozgur A, Celebi Erdivanli O, Ozergin Coskun Z, Ogurlu M, Demirci M i sur. Diagnostic value of the wideband acoustic absorbance test in middle-ear effusion. *J Laryngol Otol*. 2015 Nov;129(11):1078-84. doi: 10.1017/S0022215115002339.
40. Taiji H, Kanzaki J. Detection of the Presence of Middle-ear Effusion with Wideband Absorbance Tympanometry. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2016 May;119(5):727-33.
41. Nakajima HH, Pisano DV, Roosli C, Hamade MA, Merchant GR, Mahfoud L i sur. Comparison of ear-canal reflectance and umbo velocity in patients with conductive hearing loss: a preliminary study. *Ear Hear*. 2012 Jan-Feb;33(1):35-43. doi: 10.1097/AUD.0b013e31822ccba0.
42. Niemczyk E, Lachowska M, Tataj E, Kurczak K, Niemczyk K. Wideband tympanometry and absorbance measurements in otosclerotic ears. *Laryngoscope*. 2018 Dec 27. doi: 10.1002/lary.27747. [Epub ahead of print]
43. <https://www.mathworks.com>, pristupljeno 21.12.2018.
44. Feeney MP, Grant IL, Marryott LP. Wideband energy reflectance measurements in adults with middle-ear disorders. *J Speech Lang Hear Res*. 2003 Aug;46(4):901-11.
45. Sanford CA, Brockett JE. Characteristics of wideband acoustic immittance in patients with middle-ear dysfunction. *J Am Acad Audiol*. 2014 May;25(5):425-40. doi: 10.3766/jaaa.25.5.2.
46. Prieve BA, Feeney MP, Stenfelt S, Shahnaz N. Prediction of conductive hearing loss using wideband acoustic immittance. *Ear Hear*. 2013 Jul;34(1):54-59. doi: 10.1097/AUD.0b013e31829c9670.
47. Nakajima HH, Rosowski JJ, Shahnaz N, Voss SE. Assessment of Ear Disorders Using Power Reflectance. *Ear Hear*. 2013 Jul;34(1):48-53. doi: 10.1097/AUD.0b013e31829c964d.
48. Yüksel Asher NG, Gürkan S, Asher M, Kirkim G, Güneri EA, İkiz AÖ. Sound energy absorbance characteristics of cartilage grafts used in type 1 tympanoplasty. *Auris Nasus Larynx*. 2018 Oct;45(5):985-993. doi: 10.1016/j.anl.2018.02.007.

## 11. ŽIVOTOPIS

Iva Kelava rođena je 29.7.1986. u Zagrebu. Osnovnu i srednju školu pohađala je u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala je 2004. godine te uspješno završila 2010. godine. Pripravnički staž odradila je u Klinici za infektivne bolesti "Fran Mihaljević" od rujna 2010. do rujna 2011. Od ožujka 2012. do prosinca 2012. radila je u Zavodu za hitnu medicinu Grada Zagreba, a od prosinca 2012. zaposlena je u Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice. Poslijediplomski doktorski studij iz područja biomedicine i zdravstva upisala je 2014. godine, a Poslijediplomski specijalistički studij iz područja otorinolaringologije završila je 2018.

### POPIS PUBLIKACIJA AUTORA

1. Yentz S, Klein RJ, Oliverio AL, Andrijašević L, Likić R, Kelava I, Kokić M. The impact of tobacco cessation training of medical students on their attitude towards smoking. *Med Teach.* 2012;34(11):1000. doi: 10.3109/0142159X.2012.716555.
2. Kelava I, Tomičić K, Kokić M, Čorušić A, Planinić P, Kirac I, Murgić J, Kuliš T, Znaor A. Breast and gynecological cancers in Croatia, 1988-2008. *Croat Med J.* 2012 Apr;53(2):100-8.
3. Košec A, Kelava I, Ajduk J, Ries M, Trotić R, Bedeković V. Significance of intraoperative findings in revision tympanomastoidectomy. *Am J Otolaryngol.* 2017 Jul - Aug;38(4):462-465. doi: 10.1016/j.amjoto.2017.04.006.
4. Kelava I, Ajduk J, Ries M, Trotić R, Penezić A, Bedeković V. A rare case of middle ear myxoma. ( prihvaćeno za publikaciju u ENT Journal).

5. Kelava I, Grgić MV, Čupić H, Ries M, Gregurić T, Hazurović A, Bedeković V.  
Inverted papilloma: a single institution experience with 91 cases (prihvaćeno za publikaciju u B-ENT).