



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ- СКОПЈЕ
КАТЕДРА ПО ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЈА

НАУЧНОИСТРАЖУВАЧКИ ПРОЕКТ

НАСЛОВ

“СКРИНИНГ НА СЛУХОТ КАЈ НОВОРОДЕНИ”

Скопје,

2021

НАСЛОВ НА НАУЧНОИСТРАЖУВАЧКИ ПРОЕКТ:“СКРИНИНГ НА СЛУХОТ КАЈ НОВОРОДЕНИ“

НАУЧНА ОБЛАСТ: ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЈА

ПОТЕСНО ПОДРАЧЈЕ: АУДИОЛОГИЈА

НОСИТЕЛ НА ПРОЕКТОТ : КАТЕДРА ПО ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЈА

ДРУГИ СОРАБОТНИЦИ ВО ИСТРАЖУВАЊЕТО:

УК ЗА ГИНЕКОЛОГИЈА И АКУШЕРСТВО

**ИСТРАЖУВАЧКИ ЦЕНТАР ЗА ГЕНЕТСКИ ИНЖИЊЕРИНГ И БИОТЕХНОЛОГИЈА “ЃОРЃИ
Д.ЕФРЕМОВ ”МАНУ**

ГЛАВЕН ИСТРАЖУВАЧ: ПРОФ.Д-Р МАРИНА ДАВЧЕВА-ЧАКАР

ТРАЕЊЕ НА ПРОЕКТОТ: 2-3 години

ЛИЦЕ ЗА КОНТАКТ: МАРИНА ДАВЧЕВА -ЧАКАР (070330553)

ГЛАВЕН ИСТРАЖУВАЧ: Проф. Д-р Марина Давчева -Чакар

Истражувачи : проф.д-р Јане Нетковски, проф.д-р Никола Николовски, доц.д-р Габриела Копачева Барзова, науч.сов. д-р Билјана Ширговска, асс.д-р Ирена Дума Васовска, асс.д-р Марија Докоска, доц.д-р Викторија Јовановска

Истражувачи – доктори од пракса

прим.д-р Елена Богеска, д-р Валентина Ивановска, д-р Тања Тодевска

СОДРЖИНА

1. АПСТРАКТ

2. ВОВЕД И ЗНАЧЕЊЕ НА ПРОБЛЕМОТ

3. МОТИВ

4. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

5.1 Дизајн на студијата

5.2 Примерок на испитаници

5.2.1 Критериуми за вклучување во студијата

5.2.2 Критериуми за исклучување од студијата

5.3 МЕТОДОЛОГИЈА НА РАБОТА

5.3.1 Процедура на скрининг на слухот

5.3.2 Методи на скрининг на слухот

5.3.3 Генетски скрининг

5.3.4 Медицинска евалуација

6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

7. РЕЗУЛТАТИ

8. ДИСКУСИЈА

9. ЗАКЛУЧОК

10. ЛИТЕРАТУРА

ABSTRACT

Introduction: Hearing loss or severe sensorineural reduction of hearing is one of the most prevalent sensory defects present at birth. The American Academy of Pediatrics after introducing hearing screening in 1999, announced that there was a bilateral severe hearing reduction in 1-3 out of 1,000 newborn infants and in 2-4 out of 1,000 newborns in intensive care units. Maturation of auditory system in normal conditions is most intensive in the first 6 months and it finishes at 18 months of age, so the missed/lost time in deaf children could have never be compensated. Seriousness of the effects of decreased hearing is generally attributed to the duration of an untreated hearing loss. Hence, the “wait and watch” strategy cannot be applied in these types of decreased hearing conditions hoping that the child will start to hear. Technological advancement of electrophysiological methods for objective estimation of hearing in newborns has opened the door for early detection and timely intervention in children with hearing impairment.

Aim: Early detection of deafness in newborns with or without risk factors for hearing loss.

Materials and methods: The investigation comprised 595 newborn infants of whom 395 from the Intensive care unit and 200 infants from the Unit for healthy newborns at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics. In the period from 2018 to 2020 screening of hearing was carried out by doctors, otorhinolaryngologists, from Audiology unit at the University Clinic for Ear, Nose and Throat using the method of otoacoustic emissions. The newborns who did not pass the first screening were retested and in case the obtained results were positive again, they were referred to an audiologist for definitive diagnosis and treatment. The newborns with confirmed deafness, without risk factors for hearing reduction and other clinical signs for syndrome deafness were referred to the Research Center for Genetic Engineering and Biotechnology “Gjorgji D. Efremov” at the Macedonian Academy of Sciences and Arts in Skopje in order to make genetic screening for presence of pathological variants of GJB2 gene.

Results:

In the initial examination, 358 (90.63) newborn infants from Intensive care unit passed the test, while 37 (9.37) of them failed the first screening test. From all those who did not pass the first test, 31 newborn infants (7.8%) passed the second test, whereas 6 (1.5%) did not pass it. Rescreening was carried out before one month of age. In newborns with possible hearing reduction Brain Stem Evoked Response Audiometry test (BERA) was performed. Out of 6 newborns one had bilateral sensorineural hearing reduction, two of them had one-sided/unilateral hearing loss, two had disordered morphology of BERA record and one had conductive hearing reduction. From the group of 200 healthy newborn infants, 9 (4.5%) did not pass the first screening and the second screening was not made in one newborn, which means the prevalence of hearing reduction was 0.5%. BERA test in the newborn allowed detection of severe sensorineural hearing reduction, whereas genetic analysis showed presence of 35delG pathological variant in GJB2 gene of two chromosomes. Among the most frequent risk factors

for hearing reduction werestay at the intensive care unit >5 days (78.4%), use of aminoglycosides (77.2%), sepsis (63.7%), assisted ventilation (53.4%), hyperbilirubinemia (52.1%), low birth weight (28.1%) and Apgar score <5 in the first minute after birth (3.0%). One risk factor was registered in the smallest number of newborn infants 5 (1.27%), while the largest number of newborn infants, 111 (28%), had 6 risk factors that were simultaneously present. The children with hearing reduction significantly more often than the children without hearing reduction had birth weight <1500 grams, Apgar score <5, hyperbilirubinemia, and also, were placed on assisted ventilation. The mean age of definitive diagnosis was reduced from 2.5 ± 0.5 years to the age from 5.1 ± 2.4 months.

Conclusion

The results undoubtedly led to the need for introducing screening of hearing in all newborn infants. The estimation of etiology for hearing reduction in newborns at intensive care is difficult due to involvement of great number of risk factors for hearing reduction. The importance of different factors and their interaction is still insufficiently clear. Genetic screening together with screening of hearing is useful, enables early diagnosis and timely decision for cochlear implantation in children with congenital deafness. Early detection of hearing reduction and timely therapeutic intervention in the so called “critical period” of the child development allows optimal development of the language and speech, of academic skills and its social integration.

Keywords: deafness, screening of hearing, genetic screening, otoacoustic emissions, risk factors for hearing reduction

АПСТРАКТ

Вовед: Глувоста или тешка сензоневрална редукција на слухот е една од најчестите сензорни пореметувања присутно при раѓање. Америчката академија на педијатри после воведување на скрининг на слухот во 1999 година, објави дека обострана тешка редукција на слухот има кај 1-3 на 1000 новородени и кај 2-4 на 1000 новородени во единиците за интензивна нега. Созревањето на аудитивниот систем во нормални услови е најинтензивен во првите 6 месеци, а завршува до 18 месечна возраст, па пропуштеното време кај глумите деца никогаш не може да се надокнади. Сериозноста на последиците од намалениот слух генерално се поврзани со времетраењето на губитокот на слухот кој не се лечи. Од тука стратегијата „wait and watch“ не може да се усвои за ваквите состојби на мален слух, надевајќи се дека детето ќе прослуша. Технолошкиот напредок на електрофизиолошките методи за објективна процена на слухот кај новородените ја отвори вратата за рана детекција и навремена интервенција кај децата со оштетен слух.

Цел: Рана детекција на глувост кај новородени со и без ризик фактори за губиток на слухот.

Материјал и методи:

Во истражувањето беа вклучени 595 новородени од кој 395 од одделот за интензивна нега и терапија и 200 новородени од одделот за здрави новородени од Универзитетската Клиника за гинекологија и акушерство. Скринингот на слухот беше реализиран од лекари оториноларинголози од одделот за Аудиологија при Универзитетската Клиника за уво, нос и грло, во период од 2018-2020 со методата на отоакустични емисии. Новородените кои не го поминаа првиот скрининг беа ретестирани и доколку резултатите повторно беа позитивни се упатуваа на специјалист аудиолог за дефинитивна дијагноза и третман. Кај новородените со потврдена глувост, без ризик фактори за редукција на слухот и други клинички знаци за синдромска глувост беа упатени на генетски скрининг за присуство на патолошки варијанти во GJB2 генот во Истражувачкиот центар за генетски инжињеринг и биотехнологија “ Ѓорѓи Д. Ефремов”, МАНУ во Скопје.

Резултати

Во иницијалниот преглед 358(90.63) новородени од одделот за интензивна нега го поминаа тестот, а 37(9.37) новородени не го поминаа првиот скрининг тест. Од сите кои не го поминаа првиот тест 31 новородено (7.8%) го поминаа вториот тест, а 6(1.5%) не го поминаа и вториот тест. Рескринирањето беше направено пред една месечна возраст. Кај новородените со можна редукција на слухот беше направен тест на аудитивни евоцирани потенцијали на мозочното стебло (BERA). Од 6 новородени едно имаше обострана сензоневрална редукција на слухот, две имаа едностран губиток на слухот, две беа со

нарушена морфологија на BERA записот и едно имаше кондуктивна редукција на слухот. Во групата на здрави новородени од вкупно 200 првиот скрининг не го поминаа 9(4.5%) новородени, а вториот скрининг не го помина едно новородено, односно преваленцијата на редукција на слух беше 0.5%. Со BERA тестот кај новороденото се утврди тешка сензонеурална редукција на слухот, а генетската анализа покажа присуство на 35delG патолошка варијанта во GJB2 генот на двата хромозома. Најзастапени ризик фактори за редукција на слухот беа престој на интензивна нега >5 дена (78.4%), употреба на аминокликозиди (77.2%), сепса (63.7%), асистирана вентилација (53.4%), хипербилирубинемија (52.1%), мала родилна тежина (28.1%), Апгар скор <5 во првата минута по раѓање (3.0%). Со еден ризик фактор беа регистрирани најмал број на новородени 5 (1.27%), додека најголем број од новородените, дури 111 (28%) имаа истовремено присутни 6 ризик фактори. Децата со редукција на слух сигнификантно почесто од децата без редукција на слух имаа родилна телесна тежина <1500 грама, Апгар скор <5, хипербилирубинемија и беа на асистирана вентилација. Средната возраст на дефинитивна дијагноза се намали од 2.5 ± 0.5 години, на возраст од 5.1 ± 2.4 месеци.

Заклучок

Резултатите без сомнение укажаа на потреба од воведување на скрининг на слухот на сите новородени. Процентата на етиологија за редукција на слухот кај новородените на интензивна нега е тешка заради инволвираност на голем број ризик фактори за редукција на слухот. Важноста на различните фактори на ризик и нивната интеракција се сеуште недоволно јасни. Генетскиот скрининг заедно со скринингот на слух е корисен, овозможува рана дијагноза и навремена одлука за кохлеарна имплантација на децата со вродена глувост. Раната детекција на редукција на слухот и навремената тераписка интервенција во така наречениот “критичен период” на развој на детето овозможува оптимален развој на јазикот и говорот, на академските вештини и негова социјалната интеграција.

Клучни зборови: глувост, скрининг на слухот, генетски скрининг, отоакустични емисии, аудитивни евоцирани потенцијали.

ВОВЕД

Слухот е витален дел од контактот на новороденчето со неговата околина и е клучен за развој на јазикот и говорот. Најважниот период за овој развој е првата година на живот. Губиток на слухот во раниот период на животот може да има многубројни штетни ефекти на новороденото, а тие најчесто се поврзани со развојот на јазикот и говорот. Дури и лесен или едностран губиток на слухот може да има штетно влијание врз развојот на малото дете и неговиот успех во училиште. Сериозноста на последиците од намалениот слух генерално се поврзани со времетраењето на губитокот на слухот кој не се лечи. Од тука стратегијата „wait and watch“ не може да се усвои за ваквите состојби на намален слух, надевајќи се дека детето ќе прослуша (1).

Во минатото, децата кои не реагираа на звучни дразби, кои не можеле ниту да го разберат говорот и спонтано да го стекнат, наидувале на тешка дискриминација, биле изолирани и сметале како простодушни или лоши. Во пеесетите години стандардната политика била да се чека детето да прозборува пред да се препишат индивидуално дизајнирани слушни апарати.

Иницијативата за скрининг на слухот во голема мера може да и се препише на аудиологот Marion Downs уште во далечната 1964 година (2). За време на впечатливата кариера, повеќе од пет децении аудиологот Marion Downs ја докажувала важноста на раната идентификација и навремена интервенција кај новородените со оштетен слух посочувајќи дека скринингот на слухот кај новородените не е лесна задача, бидејќи во почетокот оваа процедура не била прифатена од многу педијатри и оториноларинголози (3,4).

Поголемото разбирање на функционалната и морфолошка матурација на аудитивниот систем и на комплексноста на емотивниот и социјалниот развој на децата, заедно со напредокот во технологијата доведоа до фундаментални промени во ставот. Денес е аксиоматично дека оштетувањето на слухот треба да се детектира и да се започне лечење што е можно порано (5).

Во многу студии е потврдено дека само децата со рана идентификација и навремена слушна амплификација пред шест месечна возраст имаат подобра шанса да развијат вештини еквивалентни на нивните вршници (3, 6,7).

Раната детекција на губиток на слухот и навремена интервенција се есенцијални за намалување на несаканите последици кај новородените со губиток на слухот. Акустична

стимулација, особено во првите шест месеци на живот, доведува до зголемување на нервните врски и следствено на тоа овозможува подобра рехабилитација на слушните патишта (8).

Ненавремената интервенција и рехабилитација на децата со оштетен слух води до иреверзибилно нарушување на нивната комуникација, психосоцијалните вештини, когнитивниот, интелектуалниот развој и нивната писменост (9,10). Постојат јасни докази дека слушната депривација во раната возраст води до структурна и функционална реорганизација на кортикално ниво, слично како амблиопија кај доенчињата со намален вид (11,12). Развојот на говорот и на јазикот кај детето е директно пропорционален на тежината на редукција на слухот и на временското каснење на детекција, дијагноза и интервенција (13,14).

Оштетувањето на слухот е најчестата формана сензорно нарушување кај луѓето. Според најновите епидемиолошки податоци на World Health Organization (WHO) бројот на луѓе кои имаат оштетен слух ширум светот изнесува 466 милиони или вкупно 6,2 % од светската популација. Оваа бројка вклучува 34 милиони деца со оштетен слух што представува дури 9% од вкупната популација со оштетен слух (15).

Повеќе од 80% од губењето на слухот кај децата е вродено или се јавува во раното детство (16). Во 1999 година Америчката академија на педијатри после воведување на скрининг на слухот кај новородени објави дека обострана редукција на слухот има кај 1-3 на 1000 новородени и околу 2-4 на 1000 новородени од единиците за интензивна нега (17). Податоците од програмата за скрининг на новородени во Исланд, Колорадо и Тексас покажуваат дека 2-4 на 1000 новородени имаат редукција на слухот (18-20). Во друга ретроспективна студија, Connolly и сор. наоѓаат редукција на слухот кај 1 на 811 новородени без ризик фактори и 1 од 75 со ризик фактори за редукција на слухот. Средната возраст на идентификација била на 3.9 месеци, а средната возраст на интервенција на 6.1 месеци (21). Анализата на податоците од програмата за рана дијагноза и навремена интервенција покажала дека после воведување на аудитивниот скрининг стапката на новородени кои не го поминале скрининг тестот се зголемила од 4,8 на 10,3%, а стапката на деца упатени за интервенција од 55,4% на 61,7% (22). Постепеното воведување на програмата за универзален скрининг во многу земји, постојано ги менува податоците за преваленцијата на редукција на слухот кај новородените и стапката на деца упатени за кохлеарна имплантација (23). Дефиницијата за рана идентификација и интервенција се менува од година до година. Во блиското минато, рана идентификација се дефинираше како интервенција на возраст помала од 18 месеци. Имплементацијата на универзалниот скрининг на слухот кај новородени во САД укажа на потреба за преиспитување на дефиницијата за рана идентификација и интервенција. Денес, рана

идентификација се дефинира ако дијагнозата се постави пред три месечна возраст, а интервенцијата до 6 месечна возраст (24,25).

До 1990 година, неонатален скрининг на слухот се спроведуваше само кај високо-ризичните новородени, а тоа резултираше со детекција само на 50% од новородените со оштетен слух. Во 2000 Joint Committee on infant hearing (JCIH) препорача скрининг на слухот на сите новородени. Во 2000 и 2007 година, водичот на JCIH и водичите од други земји препорачаа скрининг на сите новородени до една месечна возраст, дијагноза за оние кои нема да го поминат скринингот до три месечна возраст и интервенција до шест месечна возраст, така наречен '1-3-6' гадлајн за рана детекција и интервенција на деца со оштетен слух (26-29).

Според студијата на Robinshaw, децата кои се дијагностицирани и кои носат слушен апарат на возраст од 6 месеци се здобиваат со вокални, комуникативни и лингвистички вештини многу порано одколку децата кои се идентификувани покасно (30). Во 1995 година, Aruzzo и Yoshinaga-Itano најдоа дека децата со редукција на слух идентификувани на возраст помала од два месеци имаат многу подобар јазично-говорен скор, одколку оние идентификувани после две месечна возраст, и покрај сличната интервенција во двете групи (31).

Резултатите од нашите претходни испитувања покажуваат дека навремено имплантираните деца во однос на развојот на аудитивната функција, говорот и јазикот се неспоредливо подобри во однос на касно имплантираните деца со конгенитално оштетување на слухот (32,33).

Губиток на слухот е последица на преклопување на факторите на генетската предиспозиција, на интраутерини, перинатални и постнатални фактори (34). Може да биде вродена (конгенитална) или стекната. Според податоците за етиологијата на трајното сензоневрално оштетување на слухот кај децата, во 50 % тоа е последица на делување на факторите од средината (конгенитална инфекција со CMV, бактериска инфекција - лабиринтитис/ менингитис или делување на ототоксични лекови), а во 50 % се јавува како последица на генетски фактори односно наследно (35).

Во различни студии објавени се различни ризик фактори за редукција на слухот, но истовремено е забележано дека кај голем број од пациентите со потврден губиток на слухот нема познати ризик фактори за редукција на слухот (36 -39).

Во 1994, 2000 и 2007 JCIH објави листа на ризик фактори за редукција на слухот (20, 21,40). Нивната идентификација е од есенцијално значење, новородените со било кој од овие фактори во неонаталната историја имаат поголеми шанси за редукција на слухот.

Дополнително тоа може да го одреди пристапот после добивање на резултатите од скринингот (41).

Новородените со идентификувани ризик фактори за сензонеурална или кондуктивна редукција на слухот, кои го поминале скрининг тестот, треба да се мониторираат до три годишна возраст заради детекција на било какви промени на аудитивниот статус, а со цел брза интервенција и минимизирање на влијанието на слухот врз развитокот на јазикот и говорот (42,43).

Во 50% од случаите со конгенитална тешка редукција на слухот, глувоста е наследна. Мутациите можат да го афектираат било кој дел на слушниот пат, особено хомеостазата на внатрешното уво (продукцијата и одржувањето на ендолимфата) и механичко-електричната трансдукција (конверзија на механичкиот стимулус во електрохемиска активност). Првиот ген кој е одговорен за несиндромска глувост GJB2 беше откриен во 1997 година (44). Од тогаш утврдени се околу 600 синдроми и преку 125 гени кои асоцираат со редукција на слухот(45,46). Овие податоци укажуваат дека аудиолошката евалуација треба да вклучи фамилијарна историја за одредени генетски заболувања или синдроми, рутински вклучувајќи го генетското тестирање за GJB2 генот, кое асоцира со вродена редукција на слухот(47,48). Патолошките варијанти во GJB2 генот се многу честа причина за спорадична или рецесивна несиндромска наследна глувост во многу популации во светот. Молекуларните испитувања во РС. Македонија, кај 130 случаи со несиндромска глувост покажаа висок процент на застапеност на патолошки варијанти на с.35 delG и p.W24* во GJB2 генот. Тоа укажа на потреба од скринирање за присуство на патолошки варијанти во GJB2 генот кај новородените кои нема да го поминат скрининг тестот, а воедно и од потреба за воведување на неонатална скрининг програма за детекција на овие две варијанти(49-51).

Во текот на изминатите дваесет години нашето познавање за генетската глувост значително се подобри. Заедно со физиолошкиот скрининг на слухот платформите за дијагностичко генетско тестирање ни овозможува навремена дијагноза за глувост, намалување на времето на интервенција, рехабилитација и социјална инклузија на глувите деца(52).

Употребата на новите коњуирани вакцини, поголемата грижа за мајките за време на гравидитетот ја намалија преваленцијата на инфективната етиологија на редукција на слухот (рубеола, заушки, Haemophilus influenza тип b, meningitis), што укажува на можна генетска етиологија од што произлегуваат и препораките за генетски скрининг на новородените. Апроксимативно 30 до 40% од децата со редукција на слухот имаат придружни инвалидитети, кои имаат значење при нивниот третман (53).

Во Аудиолошкиот центар при Клиниката за уво, нос и грло, годишно се регистрираат околу пет-шест нови случаи со глувост или тешка наглувост кај децата во првите години на живот. Во најголем процент тие се упатени за испитување на слухот од педијатрите-неонатолози заради постоење на ризик фактори за редукција на слухот и/или заради случајна процена на родителите дека нивното дете не реагира на звук или има слабо развиен говор. Симптомите и знаците за редукција на слухот се суптилни бидејќи доенчињата со губиток на слухот честопати покажуваат висок степен на будност на животната средина. Глувото доенче може да изгледа дека ја врти главата на звукот на свончето, но тоа реагира на перцепцијата на движење на своното преку тактилен или визуелен пат. Вокализациите, гугањето исто така може да изгледаат дека се развиваат нормално. Историски гледано, значителен јазичен експресивен дефицит, забележан дури и после 1-2 годишна возраст е главна причина зошто родителите бараат лекарска помош. Во тек на 2016-2017 година, на Клиниката за уво нос и грло скрининг на слухот беше направен кај 270 деца, од кои 240 беа упатени на скрининг заради постоење на ризик фактори за редукција на слух, а 30 беа донесени по барање на нивните родители заради недоволно развиен говор или слаба реакција на звук. Просечната возраст на која се утврдува глувост или тешка наглувост на едното или на двете уши, во нашата земја е над 2.5 години, а просечната возраст на која се утврдува редукција на слухот од умерен и лесен степен е на 5.5 години. Наспроти нашата земја, во земјите со воведена програма за универзален скрининг на слухот просечната возраст на дијагноза е на 3 месеци, а интервенцијата не покасно од 6 месеци. Воведувањето на универзалниот скрининг на слухот во родилишта значително ги помести границите на рана дијагностика и рехабилитација на децата со конгенитално оштетување на слухот.

Во РС Македонија системот за рана дијагностика и интервенција кај конгениталните оштетувања на слухот се развива со декади, но за жал до денес не е имплементиран и регулиран со законски акти. Иако програмата за рана дијагноза и интервенција кај децата со конгенитално оштетување на слухот во нашата земја е конципирана многу години наназад, денешната состојба во однос на неонаталниот скрининг е полоша од било каде во Европа. Неонатален скрининг се спроведува на Клиниката за уво, нос и грло повеќе од 15 години и тоа кај мал дел од новородените со ризик фактори за оштетување на слухот упатени од матичните педијатри или по барање на родителите. Бројот на новородени кои ја поминуваат оваа процедура е помалку од 10%. За жал дијагнозата за конгенитално оштетување на слухот многу ретко се поставува во првата година на живот. Програмата за рана детекција и интервенција во светот значително напредна, така во САД борјот на новородени во родилиштата кои подлежат на скрининг на слухот порасна од 32% во 2000 на 95% во 2007 година. Од соседните земји најдобро организиран систем и програма за рана дијагноза и интервенција кај новородените со оштетен слух има Р. Хрватска, каде скринингот е воведен во 2002 година, процентот на деца кои се опфатени

со скрининг е преку 96%, а системот на понатамошно пратење и интервенција е инзвореден(54,55).

Во нашата земја првата кохлеарна имплантација е направена во 2006 година и од тогаш процентот на деца со најтешко оштетување на слухот кои се школуваат по редовен програм е во пораст. Најмладото дете имплантирано на ЈЗУ Универзитетска Клиника за уво, нос и грло е на возраст од 20 месеци .

МОТИВ: Истражувањата низ годините наназад покажаа дека раната идентификација на губење на слухот проследена со навремена и соодветна рехабилитација, како што е употребата на слушно помагало во текот на првите 6 месеци од животот, значително го зголемува нивото на развој на аудитивно-вербалните перформанси и емоционалната стабилност на децата. Од тука произлезе и мотивот за ова истражување, скрининг на слухот на новородени, а со цел рана идентификација и интервенција на децата со оштетен слух.

ЦЕЛИ:

1. Да се утврди преваленцијата на редукција на слух и асоцирачките ризик фактори кај новородени на интензивна нега и терапија
2. Да се утврди преваленцијата на редукција на слух кај здрави новородени
3. Да се одреди стапката на деца со сензонеурална редукција на слухот со еден или повеќе ризик фактори
4. Да се одреди стапката на патолошки варијанти во GJB2 генот

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

5.1 Дизајн на студијата

Студија е пресечна и е спроведена во период од 2018 до 2020 година, на две Универзитетски Клиники, на Клиниката за уво, нос и грло и Клиниката за Гинекологија и Акушерство во Скопје. Два тима на лекри-оториноларинголози и медицински сестри од УК за уво, нос и грло, со подвижен/портабал апарат за отоакустични емисии (ОАЕс) вршеа скрининг на новородените на одделот на здрави новородени и одделот за интензивна нега и терапија на УК за гинекологија и акушерство, пред нивниот испис од болница, со претходно потпишана информирана согласност од родителите/старателите.

Скрининг протоколот за неонатален губиток на слухот се изведуваше во три фази во период од три месеци после пороѓајот. Тестот на отоакустични емисии (ОАЕс) , како поедноставен и побрз тест се користеше во првата и втората фаза на испитувањето. Оние кои не ги поминаа првиот и вториот скрининг тест беа упатени за аудиолошка дијагностичка процена на слухот со методата на аудитивни евоцирани одговори на

мозочното стебло (BERA). Кај новородените без ризик фактори за редукција на слухот, кај кои со аудиолошката дијагностичка постапка се утврди тешка сензонеурална редукција на слухот на дветеуши, со претходно потпишана информирана согласност од родителите/старателите согласно водичот за доверливост (56), беше направен генетски скрининг за мутација во GJB2 генот во Истражувачкиот центар за генетски инжињеринг и биотехнологија “ Ѓорѓи Д. Ефремов” во МАНУ .

Студијата беше одобрена од Етичката Комисија на Медицинскиот факултет, Универзитет „Св.Кирил и Методиј “ во Скопје со бр.03-4314/13.

5.2 Популација на истражување

Испитувана група

Во студијата беа опфатени 595 новородени, од кој 395 од одделот за интензивна нега и терапија и 200 од одделот за здрави новородени на УК за гинекологија и акушерство.

Испитаниците беа поделени во две групи :

-Група А- новородени од одделот за интензивна нега и терапија

- Група Б- новородени од одделот за новородени деца

5.2.1 Критериуми за вклучување во студијата

- Новородени од одделот за интензивна нега и терапија
- Писмена согласност од родителите/старателите

5.2.2 Критериуми за исклучување од студијата

- Атрезија или стеноза на надворешен слушен канал
- Упатени во други здравствени установи – нема континуирано следење
- Нема писмена согласност од родителите/старателите

5.3 Методологија на работа

5.3.1 Скрининг протокол

Скрининг протоколот има три фази:

Прва фаза: иницијален скрининг на сите новородени пред испишување од болница, на двете уши со методата на отоакуситчни емисии (ОАЕс) одобучен кадар и со потпишана информирана согласност од родителите/старатели. Кај новородените со одговор поминува (“pass”) на двете уши, одговор кој индицира добар слух , скринингот беше завршен. Новородените со одговор “refer”или

непоминува на едното или двете уши беа упатени во втората фаза на скрининг во период најкасно до првиот месец од живот.

Втора фаза: ги вклучува новородените кои не го поминаа првиот скрининг. Оние кои го поминаа тестот или имаа обостран “pass” одговор, скринингот беше завршен. Новородените кои не го поминаа тестот беа упатени во третата фаза за аудио-лошка дијагностичка клиничка евалуација.

Трета фаза (клиничка аудио-лошка евалуација): ги вклучува новородените кои не го поминаа вториот скрининг на едното или двете уши. Во оваа фаза се спроведе аудио-лошка евалуација со BERA тестот најкасно до третиот месец од живот. Случаите со потврдена редукција на слухот се упатија на соодветна протетска рехабилитација најкасно до шест месечна возраст.

Кај новородените со и без позитивна фамилијарна анамнеза за наследна глувост, без ризик фактори за редукција на слухот кај кои беше утврден губиток на слухот се спроведе генетско тестирање за присуство на патолошки варијанти во GJB2 генот, со претходно потпишана информирана согласност од страна на нивните родители/старатели.

Се креираше база на податоци за сите новородени заради пратење на резултатите од скринингот, но и со цел да се намали бројот на деца кои нема да се јават за понатмошно следење. Отповикување во втората фаза на скрининг е важен параметар за следење на успешноста на скрининг програмата.

5.3.2 Методи за скрининг на слухот

Скринингот на слухот на новородените се реализираше со неинвазивно објективно физиолошко мерење, со методата на отоакустични емисии – ОАЕс (модел Oto –Read Interacoustics), а за дефинитивна аудио-лошка процена на слухот се користеше методата на аудитивни евоцирани одговори на мозочното стебло – BERA (модел Horthmann neuro-otometry).

Методта на ОАЕс се базира на фактот дека здравото полжавче во кое се сместени слушните сетилни клетки при дразба со звук реагира и одговара со ехо кое може да се регистрира со осетлив микрофон поставен во надворешниот слушен канал. Тоа ехо се нарекува отоакустични емисии. Оваа метода ги рефлектира активните биомеханички движења на базиларната мембрана на кохлеата и дава процена за интегритетот на кохлеата.



Слика 1. Скрининг на слухот со методата на отоакустични емисии (ОАЕс).

Испитувањето е сосема безболно, брзо и објективно. Се што е потребно за скрининг е тивка просторија и мирно бебе. Додека новороденото спие во надворешниот слушен канал се поставува мала сонда, после тоа се аплицираат низа тивки звуци. Апаратот автоматски, за кратко време (10 до 60 секунди) ги покажува резултатите. Резултатите се означуваат со “pass” што значи дека новороденото слуша или “refer” кога испитувањето продолжува и новороденото се упатува на втората фаза на скрининг. Доколку новороденото не го помине тестот и по втор пат се реализира испитување со методата на аудитивни евоцирани одговори на мозочното стебло (BERA тест).

Методата на ОАЕс е ефикасна и претставува фреквентно специфично мерење на периферната аудитивна сензитивност. Ефикасноста на методата се намалува доколку тестот се изведува во средина со нискофреквентна бучава, постоење на вермикс, водичка, луспи во надворешниот слушен канал или некоја патолошка состојба во средното уво. Методата е инсуфициентна за регистрирање на деца со ризик за неврална редукција на слухот (аудитивна неуропатија/дисинхронија).

5.3.3 Дијагностички BERA тест

BERA тестот служи за процената на аудитивната функција на осмиот кранијален нерв низ мозочното стебло и овозможува дефинитивна дијагноза за губиток на слухот. Се поставуваат електроди на челото и на мастоидот. Се аплицираат клик стимули преку слушалки поставени на ушите на детето.



Слика 2. BERA тест

BERA одговорите се добиваат преку електродите кои ја регистрираат невралната активност генерирана во кохлеата, слушниот нерв и мозочното стебло како одговор на акустичната дразба спроведена низ слушалките. BERA мерењата го рефлектираат статусот на периферниот аудитивен систем, осмиот нерв и аудитивните патишта низ мозочното стебло. Според литературата оваа метода со голем степен на прецизност ја одредува конфигурацијата, степенот и природата на губитокот на слухот кај новородените. Доколку се добие одговор со добра морфологија на брановите, апсолутните латенции и интербрановите интервали на интензитет на стимулус од 40дБ се смета за нормален наод. Кај ваков резултат испитувањето кај новороденото е завршено. Случаите со патолошки BERA наод, повторно се тестираат со истиот тест во период од еден месец од првата процена и се подвргнуваат на дополнителни медицински испитувања (генетски, офталмолошки и др.).

Сензитивност и специфичност на скринингот на слух

Целта на скринингот е да се постигне високо ниво на сензитивност и специфичност, да овозможи идентификација на сите деца со редукција на слухот и да ги исклучи сите деца кои немаат редукција на слухот (висока сензитивност). Досегашните искуства покажуваат дека ОАЕС скринингот претставува алатка со мал трошок, а со добар бенефит.

5.3.3 Скрининг за мутации во GJB2 генот

Од новородените каи кои се спроведе скрининг за присуство на патолошки варијанти во GJB2 генот еднократно беше земено по 2 ссм крв од двата родители новороденото од добро обучена сестра на УК за уво, нос и грло. Крвта беше транспортирана до истражувачкиот центар за генетски инжињеринг и биотехнологија “Ѓеорѓи Д. Ефремов” МАНУ, Скопје.

5.3.4 Медицинска евалуација

Секое новородено со потврдена редукција на слухот беше евалуирано со цел одредување на етиологијата на редукција на слухот и идентификација на други состојби кои се во врска со состојбата на слухот.

Есенцијални компоненти на медицинската евалуација беа опсежната историја за текот на бременоста, породувањето, ризик факторите за редукција на слухот евидентирани во клиничката историја, отпусното писмо или неонаталниот картон.

Посебно внимание се обрна на фамилијарната анамнеза за глувост или намален слух. Кај секое новородено во втората фаза на скринингот беше реализиран оториноларинголошки преглед, а во третата фаза освен BERA тест, тимпанометрија и тест за акустичен рефлекс, лабораториски испитувања вклучувајќи го генетскиот скрининг. Од ризик факторите за редукција на слухот согласно препораките на ЈСН (26), беа

евалуирани малата родилна тежина < 1500 gr, фамилијарната историја за глупост, хипербилирубинемията, прематуритет, механичка вентилација >5 дена, асфиксија, ототоксични медикаменти, сепса, Апгар скор < 5 после 1 минута по породување.

6 СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov test беше користен за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк.

За компарирање на групите деца со и без редукција на слух во однос на ризик факторите, беа користени непараметарски и параметарски тестови за независни примероци (Chi-square test, Student t-test for independent samples и Mann-Whitney test).

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Податоците од интерес се прикажани табеларно и графички.

7. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата се опфатени 595 новородени од кои 395 на интензивна нега и 200 здрави новородени.

Во групата од 395 новородени, со висок ризик за редукција на слухот првиот скрининг не помина на едното или на двете уши кај 9.4%(37) новородени. На вториот скрининг не поминаа 6 новородени, односно преваленцијата на новородени со редукција на слух беше 1.5%. Лажно позитивни беа 7.8%(31) резултати. (Таблеа 1).

Табела 1. Резултати од првиот и вториот скрининг тест во група А

Групи	Прв скрининг n (%)	Втор скрининг n (%)
Поминува (pass)	358 (90.63)	389 (98.48)
Не поминува (refer)	37 (9.37)	6 (1.52)

Новородените кои не го поминаа вториот скрининг беа упатени на комплетна аудиолошка евалуација која беше реализирана кога тоа го дозволуваше нивната општа здравствена состојба. Пермаментна сензонеурална редукција на слухот на двете уши беше утврдена кај еден случај со повеќе ризик фактори (мала родилна тежина, асфиксија, асистирана вентилација, хипербилирубинемия). Кај две новородени беше утврдена сензонеурална

редукција на слухот на едното уво. BERA тестот беше со нарушена морфологија на првата аудиолошка евалуација кај две деца, а кај еден случај беше регистрирана кондуктивна редукција на слухот.

Табела 2. Резултати од првиот и вториот скрининг тест во група Б

група нормално родени	секенирано n (%)	рескенирано n (%)
поминува	191 (95.5)	199 (99.5)
не поминува	9 (4.5)	1 (0,5)

Во табела 2 прикажани се резултатите од скрининг во групата на здрави новородени, група Б. Од вкупно 200 првиот скрининг не помина кај 4.5% (9) новородени. На вториот скрининг не помина 1 новородено, односно преваленцијата на новородени со редукција на слух беше 0.5%. Лажно позитивни беа 4% (8) резултати.

Едно од новородените кое не ги помина двата скрининг теста беше упатено на аудиолошка дијагностичка евалуација. Беше дијагностицирана тешка сензонеурална редукција на слухот на двете уши. Од медицинската историја кај новороденото немаше други ризик фактори за губиток на слухот, а фамилијарната анамнеза не покажа глуви или наглуви други членови во семејството. На пет месечна возраст беше направено генетско тестирање за мутации во GJB2 генот. Генетската анализа покажа присуство на 35delG патогена варијанта на двата хромозома. Беше вклучено на слушни апарати и ставено на листата за кохлеарна имплантација.

Споредбата помеѓу овие две групи покажува дека високо ризичните новородени имаат поголема стапка на оние кои не го поминале првиот (9.37% в.с 4.5%, $p=0.035$) и вториот скрининг тест (1,52% в.с 0.5%, $p=0.0096$). Лажно позитивни резултати беа 7.8% в.с 4%.

Компарација на редукција на слух и ризик фактори

Резултатите од истражувањето покажаа дека децата без и со редукција на слух не се разликуваа сигнификантно во однос на гестациската недела во која се родени ($p=0.15$). Просечната гестациска недела на раѓање во групата деца со нормален слух изнесуваше 33.1 ± 2.8 недели, 31.5 ± 1.9 недели во групата деца со редукција на слух.

Табела 3. Споредба на губиток на слух и гестациска недела (ГН)

варијабла	статистички параметар	групи		p-level
		поминува	непоминува	
Родено на ГН	mean \pm SD	33.1 \pm 2.8	31.5 \pm 1.9	t=1.4 p=0.15
	min – max	23 – 39	29 – 35	
	n	389	6	

t(Student t-test)

Децата со редукција на слух сигнификантно почесто од децата без редукција на слух имаа родилна телесна тежина пониска од 1500 грама, односно ниската родилна тежина се покажа како сигнификантен ризик фактор за намален слух ($p=0.002$); 83.3%(5) деца со намален слух и 27.5% (106) деца со нормален слух беа родени со тежина пониска од 1500 грама.

Табела 4. Споредбана губиток на слух и родилна тежина <1500 g

Родилна тежина <1500	групи			p-level
	поминува n (%)	непоминува n (%)	n	
да	106 (27.25)	5 (83.83)	111	$X^2=9.2$ **p=0.002
не	283 (72.75)	1 (16.67)	284	
вкупно	389	6	395	

X^2 (Pearson Chi-square)

** $p<0.01$

Сите деца кои не го поминаа тестот, односно кои имаа намален слух беа на интензивна нега повеќе од 5 дена, додека во групата со нормален слух такви беа 78.15%(304) деца. Опишаната разлика во застапеност на деца кои биле на интензивна нега повеќе од 5 дена меѓу групите со и без редукција на слух не беше доволна за статистичка сигнификантност ($p=0.2$).

Табела 5. Споредба на губиток на слух и престој на интензивна нега >5 дена

Интензивна нега > 5 дена	групи			p-level
	поминува n (%)	непоминува n (%)	n	
да	304 (78.15)	6 (100)	310	$X^2=1.7$ $p=0.2$
не	85 (21.85)	0	85	
вкупно	391	6	395	

X^2 (Pearson Chi-square)

Податок за примање ототоксични медикаменти беше добиен за сите новородени со намален слух, и за 76.9% (299) новородени со нормален слух, но без статистичка сигнификантна разлика меѓу нив ($p=0.18$).

Табела 6. Споредба на губиток на слух и ототоксични медикаменти

Ототоксични медикаменти	групи			p-level
	поминува n (%)	непоминува n (%)	n	
да	299 (76.86)	6 (100)	305	$X^2=1.8$ $p=0.18$
не	90 (23.14)	0	90	
вкупно	389	6	395	

X^2 (Pearson Chi-square)

Хипербилирубинемија беше регистрирана кај сите деца со намален слух, и кај 51.4% (200) деца со нормален слух. Почестиот наод на покачен серумски билирубин кај децата кои не го поминаа тестот и статистички се потврди како сигнификантен ($p=0.018$). Нашето истражување ја потврди хипербилирубинемијата како сигнификантен ризик фактор за редукција на слух .

Табела 7. Споредба на губиток на слух и хипербилирубинемија

Хипербилирубинемија	групи			p-level
	поминува n (%)	непоминува n (%)	n	
да	200 (51.41)	6 (100)	206	$X^2=5.6$ $*p=0.018$
не	189 (48.59)	0	189	
вкупно	389	6	395	

X^2 (Pearson Chi-square) $*p<0.05$

Асистираната вентилација се потврди како ризик фактор сигнификантно асоциран со намален слух ($p=0.02$). Децата кои не го поминаа тестот значајно почесто од децата кои тестот го поминаа беа ставени на асистирана вентилација – 100%(6) vs 52.7%(205).

Табела 8. Споредба на губиток на слух со асистирана вентилација

Асистирана вентилација	групи			p-level
	поминува n (%)	непоминува n (%)	n	
да	205 (52.70)	6 (100)	211	$X^2=5.3$ $*p=0.02$
не	184 (47.30)	0	184	
вкупно	389	6	395	

X^2 (Pearson Chi-square)

$*p<0.05$

Просечниот Апгар скор во првата минута беше сигнификантно понизок во групата со намален слух (6.7 ± 2.1 vs 7.9 ± 1.1 ; $p=0.008$).

Во табела 9 прикажана е дистрибуцијата на децата со и без намален слух во однос на вредноста на Апгар скор во првата минута.

Табела 9. Дистрибуција на деца со и без редукција на слух во однос на Апгар скор

Апгар	групи			p-level
	поминува n (%)	непоминува n (%)	n	
3	2 (0.51)	1 (16.67)	3	t=2.66 **p=0.0082
4	1 (0.26)	0	1	
5	8 (2.06)	0	8	
6	36 (9.25)	1 (16.67)	37	
7	51 (13.11)	2 (33.33)	53	
8	180 (46.27)	1 (16.67)	181	
9	95 (24.42)	1 (16.67)	96	
10	16 (4.11)	0	16	
mean ±SD	7.91 ± 1.1	6.67 ± 2.1		

t(Student t-test)

**p<0.01

Кај децата со редукција на слух почесто од децата без редукција на слух беше поставена дијагноза на сепса, но без статистичка сигнификантност – 100%(6) vs 63.2%(246),p=0.63.

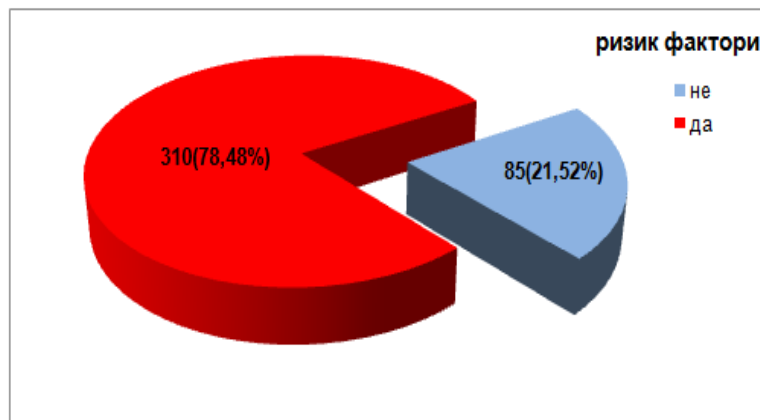
Табела 10. Споредба на губиток на слух и сепса

сепса	групи			p-level
	поминува n (%)	непоминува n (%)	n	
да	246 (63.24)	6 (100)	252	X ² =3.5 p=0.63
не	143 (36.76)	0	143	
вкупно	389	6	395	

X² (Pearson Chi-square)

Децата со и без намален слух сигнификантно се разликуваа во однос на бројот на присутни фактори на ризик (p=0.007).Значајно поголем број на ризик фактори беа детектирани во групата деца кои не го поминаа тестот.Ризик фактори имаа 78.15%(304) деца со нормален слух и сите деца со намален слух (Фигура 1).

Фигура 1. Ризик фактори кај новородени во испитуваната група А



Согласно прикажаните резултати во табела 11, пет ризик фактори беа детектирани кај 24.4%(95) деца со нормален слух и кај едно дете со намален слух; 6 ризик фактори беа детектирани кај 27.25%(106) деца со нормален слух и кај 83.3%(5) деца со намален слух.

Табела 11. Дистрибуција на ризик фактори за редуција на слухот во испитуваната група А

Број на ризик фактори	групи			p-level
	поминува n (%)	непоминува n (%)	n	
0	85 (21.85)	0	85	Z=2.69 **p=0.007
1	5 (1.29)	0	5	
2	53 (13.62)	0	53	
3	41 (10.54)	0	41	
4	4 (1.03)	0	4	
5	95 (24.42)	1 (16,67)	96	
6	106 (27.25)	5 (83,33)	111	

Z(Mann-Whitney test)

**p<0.01

8. ДИСКУСИЈА

Оваа е прва студија која ги анализира резултатите од неонаталниот скрининг спроведен на Универзитетска Клиника за уво, нос и грло и Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство и претставува иницијален обид за воведување на програма за универзален скрининг на слухот на новородени во РС. Македонија.

Намален слух е незабележлив недостаток, кој тешко може да се детектира и да се дијагностицира во раниот период на животот без скрининг програма. Кај доенчињата акустичната стимулација пренесена низ периферниот аудитивен систем е критична за созревање на централните аудитивни патишта, па оттука аудитивната депривација може да предизвика сериозно оштетување на нормалниот разој на процесот на учење. Дете со недостаток на слух нема можност да развие соодветно нормално внимание и вештини за слушање. Сите овие ограничени способности за комуникација често асоцираат со слаби академски перформанси и може да доведат до социјална изолација. Неонаталниот скрининг е единствен начин за рана детекција и интервенција кај новородени со редуција на слухот. Програмите за скрининг на слухот комплетно ја менуваат целата слика за вродена глувост, ја намалуваатвозраста на идентификација што има позитивен ефект врз навремениот третман. Навремената дијагноза и интервенција на децата со оштетен слух резултира со сигнификантно подобар исход на јазично-говорниот развој во споредба со нелекуваните деца (57). Програмата за скрининг на слухот во родилиштата се разликува во поедини земји, но најшироко е прифатен трифазниот скрининг на слухот со методата на ОАЕс во првите две фази и BERA тестот кај новородените кои нема да ги

поинат првите две фази на едното или двете уши(58, 59).Резултатите од нашата студија покажуваат дека програмата во три фази може да ги идентификува доенчињата со оштетен слух на територијата на Скопје. Третата фаза на скрининг програмата неможе да се спроведе во останатите делови на РС Македонија заради недостаток на апаратура и обучен кадар.

Во ова студијата се опфатени 595 новородени од кои 395 со висок ризик за редукција на слухот и 200 здрави новородени. За скрининг на слухот се користеше методата на ОАЕскако побрза,многу сензитивна на полесен степен на губиток на слухот, поефтинаи ефикасна метода (40,59,60). Скринингот на слухот со ОАЕс е многу сензитивен (85% - 100%) и специфичен (91% - 95%) тест (61-63). Проблемот со овој тест е високата стапка на упатување на новородените во аудиолошките центри (64-66).Според водичот на ЈСН добрите програми треба да имаат стапка на упатувањеза аудиолошка дијагностика не поголема од 4% (26). Високиот процент на лажно позитивни резултати ги зголемуваат трошоците и го зголемуваат обемот на работа. Според многу студии , главната причина за лажно позитивни резултати се минливи состојби во надворешниот слушен канал (на пример колапс на ушниот каналот, присуство на луспи), средното уво (присуство на амнионска течност) како и високо ниво на бучава во амбиентот каде се извршува скрининг тестот(67,68).Овие проблеми обично се повлекуваат за неколку дена, но можат да перзистираат и неколку недели после раѓање(69). Втората фаза на скрининг се изведува околу еден месец по испис од болница кај сите кои не го поминале првиот скрининг . Од тука произлегува и важноста на отповикувањето и спроведувањето на вториот скрининг , бидејќи меѓу тие деца се наоѓаат и оние со трајно оштетување на слухот. Следењето на отповикувањето вовтората фаза на скрининг е еден од параметрите со кој се проценува успешноста на скрининг програмата(70-73). Заради важноста за остварување на целиот програм родителите мора да бидат запознати со постапките за проверка на слухот и нужноста за повторна контрола во случај на позитивен резултат.

Во нашата студија во групата на високоризични новородениво првата фаза на скрининг 90.63% од случаите го поминаа тестот.Позитивен резултат кој индицираше редукција на слухот имаше кај 9.4% (37)новородени.Во втората фаза на скрининг после 30 дена од првиот скрининг сите 37 случаи се јавија за рескрининг. Стапката на пратење на оние кои не го поминаа првиот тест беше 100%. Преглед на литературата покажува дека неотпикувањето на вториот скрининг се движи од 5-50% во јаните болници и од 9-34% во приватните болници (74). На вториот скрининг тест 6(1.5%) случаи имаа позитивен резултат. Лажно позитивни беа 7.8% (31) од резултатите. Во студиите од други земји , исто така, се забележуваат различни стапки на неуспех. Во студијата спроведена во Франција објавена е стапка на лажно позитивни резултати од 1.26% (75), во Кина 14.7%(76), во Полска 55.27% (77) и во Јапан 3.9%(78). Високиот процент на лажно позитивни резултати не е за изненадување бидејќи добро е познато дека при воведување на скрининг постои крива на учење, па во почетокот има доста голем број на позитивни резултати дури и до 39%(67). Огромен предизвик за лекаритее како да се намали бројот на лажно позитивните резултати. Во некои студии се препорачува изведување на повеќе од еден тест пред испишувањеод болница (68). Во втората фаза на скрининг во нашата студија се намали неуспехот и бројот на лажно позитивни резултати

заради промена на условите на амбиентот на тестирање, од побучна просторија на интензивна нега во потивка просторија и во присуство на мајката на новороденото. Стапката на упатување за аудиолошка дијагностичка евалуација беше 1.5%, помала од 4% согласно препораките на JCIH. Во третата фаза според резултатите од BERA тестот дефинитивна билатерална сензонеурална редукција на слухот > 60db беше утврдена кај еден случај кој беше вклучен на слушни апарати и мониториран од соодветен стручен кадар. Кај два случаи, родени <30 гестациска недела, кои не ги поминаа двете фази на скрининг на слухот, BERA записот беше со нарушена морфологија за време на првата аудиолошка контрола. Во тек на време, дојде до созревање на записот и подобро дефинирање на брановите со прогресивно намалување на апсолутните латенции и интербрановите интервали. Според литературата задоцнетата матурација на аудитивните патишта кај прематурните бебиња може да биде причина за задоцнета „матурација“ на BERA одговорот (54,79,80). Кај два случаи беше утврдена сензонеурална редукција на слухот на десното уво. Едностраната редукција на слух е состојба која многу често е потценета и не третирана, делумно заради недостаток на свесност за можните последици. Скринингот ја намали возраста на детекцијатана едностраниот губиток на слух од 5-6 годишна возраст на 6 месечна возраст. Според Turcheta et al. 2018 високиот процент на случаи со еднострана редукција на слухот треба да се земе во предвид при евалуација и особено при планирање на соодветна терапија или интервенција (60). Кај еден случај со податок за пролонгирана механичка вентилација беше констатирана кондуктивна редукција на слухот и патолошки BERA наод. Според литературата излив во средното уво е честа причина за кондуктивна редукција на слухот кај новородените, состојба која треба да се лечи доколку недојде до спонтан повлекување во текот на неколку недели после раѓање (81,82).

Преваленцијата на редукција на слух во единицата на интензивна нега беше 1.5%. Во литературата постои голема варијација во стапките на преваленција на новородени со редукција на слухот можеби заради значителен недостаток на воедначеност особено во однос на дефиницијата за редукција на слухот (83). Во студијата на van Dommelen P и сор. утврдено е дека преваленцијатана редукција на слухот меѓу новородените од различни единици на интензивна нега се движи во опсег од 0.7 до 3.7% (84).

Во групата на здрави новородени првата фаза на скрининг тестот го поминаа 191 (95.5%) новородени, а 9 (4.5%) не го поминаа и беа упатени во втората фаза на скрининг. Во втората фаза на скрининг стапката на новородени кои го поминаа тестот беше 99,5%. Едно (0.5%) новородено кое не ги помина двете фази на скрининг беше упатено во третата фаза за дијагностичка аудиолошка евалуација. Лажно позитивни беа 4% (8) резултати. Вознемиреноста (голема подвижност, мускулни артефакти), беше покритична за популацијата на здрави новородени поради ефектите на верижна реакција (кога едно новороденче ќе се вознемири, се вознемируваат и другите) лесно инуцирана во одделот на здрави новородени. Стапката на упатување во третата фаза на аудиолошка евалуација беше 0.5%. Во третата фаза дефинитивна билатерална сензонеурална редукција на слухот беше утврдена кај еден случај. Преваленцијата на редукција на слух во оваа група беше 0.5 %, трипати помала одколку во групатана новородени на интензивна нега. Според Martines et all (2013) новородените на интензивна нега имаат 33% поголема шанса за

редукција на слухот(85).Кај новороденото кое не ги помина двете фази на скрининг програмата и кај кое беше утврден тежок губиток на слухот,од медицинската историја се утврди дека нема други фактори на ризик за губиток на слухот, а фамилијарната анамнеза не покажа глуви или наглуви други членови во семејството. Беше претпоставена можноста за наследна глувост. На пет месечна возраст со претходно потпишана информирана согласност од родителите, беше направено генетско тестирање за мутации во GJB2 генот. Генетската анализа покажа присуство на 35delG патолошка варијанта на двата хромозома. Брзо после дефинитивната дијагноза за тешка наглувост детето беше вклучено на слушни апарати и ставено на листата за кохлеарна имплантација. Резултатите од нашите претходни испитувања покажуваат висока преваленција на 35delG(67.49%) и W24* (23.01%) мутации во GJB2 генот кај пациентите со несиндромска наследна глувост во РС. Македонија (49-51). Утврдената висока засатеност на овие две патолошки варијанти во GJB2 генот , кај глувите во нашата земја не прави посигурни при изборот на генетскиот скрининг кај новороденотите кои не го поминуваат скринингот на слухот и имаат тешка сензонеурална редукција на слухот од непозната етиологија. Резултатите добиени во оваа студија имплицираат на потреба од генетско тестирање за мутации во GJB2 генот кај сите деца со глувост од непозната етиологија во согласност со препораките дадени од други автори (Alford et al., 2014; Kenna et al., 2007, Shearer AE et.al 2019)(86-88). Според податоците од литературата 50% од децата со вродена глувост немаат ризик фактори при раѓање (86). Од тие причини скринингот на слух треба да ги опфати сите новородени. Генетската дијагностика заедно со стандардниот скрининг тест овозможува навремен третман, навремена идентификација на кандидатите за кохлеарна имплантација, генетско советување на фамилијата, идентификација на други коморбидитети за кои можеби се потребни дополнителни испитувања и претставува основа за развој на нови терапевтски опции (52, 89).

Вообичаено е за новородените примени во единицата за интензивна нега да бидат изложени на повеќе ризик фактори во најголем период од времето на нивниот престој во болница. Ризик факторите кои асоцираат со редукција на слухот се дефинирани од JСIН во 2007 (26).Во оваа студија процената на ризик факторите за редукција на слухот се заснова на податоците од достапната медицинска документација на новородените на интензивна нега.

Во студијата најчесто застапени ризик фактори беа: престој на интензивна нега повеќе од пет дена, ототоксични медикаменти, сепса, асистирани вентилација , хипербилирубинемиија, ниска родилна тежина. Овие резултати беа очекувани бидејќи примерокот се состоеше од новороденчиња на кои им беше потребна интензивна нега ,а голем број од нив 310 (78.48%) беа на престој на одделението за интензивна нега повеќе од пет дена. Споредено со литературата во студијата на Bielecki et al.(40) ототоксичните медикаменти биле најчесто застапен ризик фактор, следен со прематуритет, мала родилна тежина и подолг престој на интензивна нега. Тешка родилна асфиксија и механичка вентилација ≥ 5 дена биле почесто застапени ризик фактори во студијата на Hille et al. (90).

Резултатите од истражувањето слично како и во студијата на Hardani et al. 2020 (16) покажаа дека децата без и со редукција на слух не се разликуваа сигнификантно во однос на гестациската недела во која се родени ($p=0.15$). Ваквиот резултат е конзистентен со литературата која укажува дека неонаталниот скрининг треба да се спроведе што е можно побрзо, кога тоа го дозволува клиничката состојба на новороденото (91,92). Според други автори преваленцијата на губиток на слухот расте со намалување за секоја гестациска недела и намалување на родилната тежина (93). Периодот од 25 гестациона недела до 6 месечна возраст е најкритичен за развивање на невросензорниот дел на аудитивниот систем (94). Мета анализата за созревање на аудитивниот систем во мозочното стебло кај предвремено родените бебињата со нормален слух покажа дека времетраењето на бременоста негативно влијае на созревањето на аудитивниот пат или со други зборови екстраутериното созревање кај недоносените може да биде задоцнето (95), како што тоа се покажа кај два случаи во нашата студија. Ова укажува на потреба од следење особено на екстремно прематурните бебиња во тримесечни интервали до една година.

Напредокот во перинаталната нега значително ја зголеми стапката на преживување на новородените со мала родилна тежина, но од фундаментално значење е дали зголемената стапка на преживување во современите единици за интензивна нега е пропратена со зголемена стапка на оштетување на слухот. Поврзаноста на ниската родилна тежина и губење на слухот е препознаета од многу одамна. Во нашата студија родилната тежина <1500 gr се покажа како сигнификантен ризик фактор за намален слух, слично на резултатите во студијата на Hardani et al. 2020, во која малата родилна тежина беше еден од главните ризик факториза редукција на слухот (16). Torres Valdivieso et al. (2010), во нивната студија неможеа да потврдат дали малата родилна тежина <1500 g или прематуритет <32 недели се нависитина ризик фактори самите за себе или се дополнителни околности што ги прави новородените почувствителни за редукција на слухот (96). Според Cristabol et al. 2008, ниската родилна тежина нема значително влијание на слухот, но заедно со други ризик фактори на синергистички начин може да биде причина за редукција на слухот. Според него нејзиното значење тешко е да се процени бидејќи во многу случаи корелира со прематуритет и други ризик фактори (97).

Хоспитализација на интензивна нега подолга од пет дена според JCIH (26) е ризик фактор за редукција на слухот. Во нашата студија опишаната разлика во застапеност на новородени кои биле на интензивна нега повеќе од пет дена помеѓу оние кои го поминаа скринингот и оние кои не го поминаа не беше доволна за статистичка сигнификантност. Според Reis et al. (2017) престојот на интензивна нега подолго од пет дена е главен ризик фактор за редукција на слухот (98). Bielecki et al. во студија на 5.282 новородени објавуваат дека хоспитализацијата во интензивна нега повеќе од седум дена сигнификантно корелира со редукција на слухот (40). Според други автори хоспитализација ≥ 12 дена и историја за третман со високо-фреквентна вентилација биле идентификувани како независни ризик фактори за редукција на слухот (84).

Одамна е познато дека аминокликозидите имаат потенцијал за ототоксичност и строги упаства за дозирање кај новородените се достапни во стандардните референци (99). Аминокликозидните антибиотици може да бидат најдобар или единствен избор на антибиотик за третман на одредени перинатални бактериски инфекции, но за жал тиего оштетуваат кохлеарниот или вестибуларниот органи тоанајчесто едниот повеќе од другиот. Се мисли дека ототоксичноста корелира со времетраењето на третманот, пикот и концентрацијата на антибиотикот во крвта, истовременото земање на друг аминокликозиден антибиотик или диуретик и претходна експозиција на аминокликозиди. Високата концентрација на аминокликозиди предизвикувакај поголем број случаи вестибулокохлерано оштетување, иако многу пациенти со сензонеурална редукција на слухот после примање на аминокликозиди немаат висока концентрација на лекот во серумот. Ова може да укаже на различна генетска чувствителност на аминокликозиди ина генетски мутации во митохондријалната ДНА, идентификувана во фамилии со историја на редукција на слухот после примање на ниски дози на аминокликозиди (100,101). Во нашата студија податок за примање ототоксични медикаменти беше добиен за сите новородени со намален слух и за 76.9% (29) новородени со нормален слух, но без статистичка сигнификантна разлика меѓу нив ($p=0.18$). И покрај фактот дека примањето на ототоксични медикаменти беше еден од најзастапените ризик фактори во оваа група на испитаници небеше утврдена корелација на статистичка сигнификантност. Нашите резултати се совпаѓаат со резултатите на многу автори кои ја истражувале ототоксичноста, особено на аминокликозидите кај новородените на интензивна нега дури и со подолготрајни режими на терапија и истовремено приматњена повеќе од еден ототоксичен медикамент (102,103). Во студијата на Christiane Meyer et al. (92) ототоксичните медикаменти немаат сигнификантно влијание на резултатите од скринингот, слично со резултатите од нашата студија. Во други студии за разлика од нашите резултати, ототоксичните медикаменти се ризик фактор за редукција на слухот(40,104). Една поновастудија сугерира дека фармакокинетските својства на режимот „еднаш дневно“ гентамицин се супериорни во однос на режимот „мултипни дози дневно“ кај новородеи со докажана неонатална сепса, на начин што се постигнува повисока максимална концентрација, а се избегнува токсичното ниво на лекот (105). Според други студии повисоката максимална концентрација постигната со овој режим не ја исклучува можноста за ототоксичност (106,107). Очигледно, постои потреба од натамошни истражувања за да се разјаснат критичните фактори во врска со ототоксичноста на аминокликозидите, а со цел да се развијат подобри стратегии за следење кои ќе овозможат максимално дозирање на лекот и минимизирање на ризиците од токсичност. Апроксимативно хипербилирубинемия има кај половина од навремено родените и 80% од предвреме родените доенчиња за време на првата недела по породување. Покачувањето на нивото на билирубинот во серумот е најчесто лесно, транзиторно кај поголем број деца без долготрајни последици(108). Меѓутоа, кај одредена група на

новородени високото ниво на билирубин во серумот може да остави трајни последици Според истражувањата на Amin (2004) прематурните новородени се поподложни на билирубин индуцирана невротоксичност одколку навремено родените бебиња и може да имаат невролошки секвели на пониски нивоа на билирубин во крвта (109). Сензитивноста на аудитивниот систем е добро документирана и неколку големи студии покажуваат сигнификантна поврзаност на хипербилирубинемија и оштетување на аудитивниот систем (110-112). Истражувањата покажуваат дека оштетувањето на аудитивниот систем прво настанува во кохлеарните јадра во мозочното стебло и осмиот кранијален нерв, а подоцна и на повисоките аудитивни центри (108). Клинички најчеста форма на редукција на слухот е аудитивната неуропатија. Во нашата студија хипербилирубинемија беше регистрирана кај сите деца со намален слух, и кај 51.4%(200) деца со нормален слух. Почестиот наод на покачен серумски билирубин кај децата кои не го поминаа тестот и статистички се потврди како сигнификантен ($p=0.018$). De Vries et al. утврдија дека помеѓу недоносените бебиња со хипербилирубинемија оние со ниска родилна тежина имаат поголем ризик за редукција на слухот одколку здравите навремено родени со родилна тежина >1500 гр. Во истражувањето било потврдено дека помеѓу високо ризичните новородени времетраењето на хипербилирубинемијата било сигнификантно подолго кај оние кои не го поминале тестот и дека имале почесто епизоди на ацидоза (113).

Добро е познато дека оксигенацијата и перфузијата на кохлеата се од круцијално значење за нејзината функција(97). Тешка хипоксија може да предизвика иреверзибилно оштетување на надворешните трепкасти клетки и стрија васкуларис во кохлеата, но сеуште не е доволно јасно на кој степен на хипоксија настанува оштетување на слухот (114). Robertson et al. утврдија дека пролонгираната механичката вентилација асоцира со висока преваленција на редукција на слухот кај прематурните бебиња (115). Според Hille et al. тешка асфиксија и асистираниот вентилација ≥ 5 дена се независни ризик фактори за редукција на слухот (90). Низок Апгар скор 0-4 во првата минута или 0-6 на петтата минута после раѓање беше земен како индикатор за асфиксија која асоцира со сензоневрална редукција на слухот(116). Ова може да објасни зошто асистираниот вентилација и нискиот Апгар скор при раѓање кај прематурните бебиња се ризик фактори за редукција на слухотшто е потврдено и во нашата студија.

Неразвиениот респираторен систем и ослабен имунитет кај недоносените може да ги изложат на различни инфекции и можна сепса(117). Анализата на нашите резултати покажа дека кај децата со редукција на слух почесто од децата без редукција на слух беше поставена дијагноза на сепса, но без статистичка сигнификантност. Во студијата на Khairy 2018, сепса е ризик фактор за редукција на слухот (118), но во студијата на Alaee 2015, не е најдена корелација меѓу сепса и редукција на слухот (119). Во студијата на Cross et al. 2015 сепса или синдром на системски воспалителен одговор и терапија со

аминогликозидни антибиотици го зголемува ризикот за редукција на слух кај новородените на интензивна нега(120).

Патофизиологијата на редукција на слухот кај предвремено родените бебиња е многу комплексна. Евалуацијата на точната етиологија на редукција на слухот е тешка поради инволвирање на голем број ризик фактори. Само прематуритет може да нема влијание на слухот, но честата асоцијација со други ризик фактори може да влијае на слухот на синергистички начин.

Во 1989 година, Epstein и Reilly ја испитувале инциденцата на ризик факторите помеѓу сите новородени со редукција на слух родени во САД. Тие нашле дека 10-12% од сите бебиња имаат најмалку еден ризик фактор. Стапката на сензонеурална редукција на слухот кај случаите со еден или повеќе ризик фактори била 2-5% и била најмалку десет пати поголема одколку во општата популација на деца(121). Во нашата студија преваленцијата на новородени на интензивна нега кои имаа редукција на слухот беше 1.5%, трипати поголема одколку во групата на здрави бебиња. Ова покажува дека приемот на интензивна нега е релевантен ризик фактор и дека неопходната медицинска интервенција ја зголемува веројатноста за редукција на слухот.

Анализата на резултатите покажа интересен податок дека со зголемување на бројот на ризик факторите, се зголемува процентот на новородени со редукција на слухот. Слични резултати се објавени во други студии во кои авторите потврдуваат дека ако има пет или шест ризик фактори шансите за редукција на слухот се двапати поголеми (40,122).

Во нашата студија децата со и без намален слух сигнификантно се разликуваа во однос на бројот на присутни фактори на ризик ($p=0.007$). Значајно поголем број на ризик фактори беа детектирани во групата деца кои не го поминаа тестот. Ризик фактори имаа 78.15%(304) новородени кои го поминаа тестот и сите кои не го поминаа тестот. Со еден ризик фактор беа регистрирани најмал број на новородени 5 (1.27%), додека најголем број од новородените, дури 111 (28%), имаа истовремено присутни 6 ризик фактори. Во неколку мултицентрични студии еден ризик фактор е утврден кај 33.2% од новородените на интензивна нега, а два или повеќе кај 26.2%,(39, 123). Земајќи ги во обзир шпекулациите дали присуството на повеќе од еден ризик фактор за губиток на слухот е поголем ризик, бројката од 78,5% новородени со еден или повеќе ризик фактори во нашата студија беше предизвикувачка. Податоците сугерираат дека е потребен скрининг на поголем број на новородени и подобро следење на оние кои нема да го поминат тестот со цел да се разјасни ова прашање.

Со текот на годините после имплементацијата на програмите за универзален скрининг средната возраст на детекцијана децата со редукција на слухот се намали и за повеќето деца сега е на возраст од неколку месеци. Средната возраст на дефинитивна дијагноза за редукција на слухот во нашата студија се намали од 2.5 ± 0.5 години во 2017 година, на средна возраст од 5.1 ± 2.4 месеци. Во Turin, северозападна Италија после воведување на

скрининг на новородените средната возраст на дијагноза за губиток на слухот од 20 месеци се намали на 6 месечна возраст (124), а во Англија од 22 месеци на 10 недели (125).

Според многу студии случаите на интензивна нега можат да развијат редукција на слухот покасно помеѓу 2-4 годишна возраст(126).Патофизиологијата на одложениот процес на губење на слухот е недоволно јасна. Според некои автори таа може да биде последица на демиелинизација или дегенерација на одредени делови на аудитивниот систем(109). Во нашата студија, ние не ги следевме новородените толку долго , така што можно е нашите извештаи малку да ја потценат преваленцијата на слушен дефицит кај прематурните бебиња. Во 2007 година Joint Committee on Infant Hearing position statement јасно наведува “ дека децата кои го поминале неонаталниот скрининг, но имаат ризик фактори треба да имаат најмалку една дијагностичка аудиолошка проценка на 24-30 месечна возраст”(26).

Постапката на воведување на скрининг во родилиштата е изискателен и сериозен процес заради тоа што е нова метода која е непозната за неонатолозите, а позитивниот резултат предизвикува загриженост на родителите во раниот и осетлив период на родителството. За успешно спроведување на скринингот потребна е мотивација и едукација на персоналот во родилиштата, а за да се избегнат непотребните трауми и загриженост на родителите при соопштување дека нивното бебе не го поминало скринингот значајно е информирање на родителите и јавноста за скрининг на слухот и значењето на оштетувањето на слухот.

Резултатите од 32 студии објавени во Меѓународното списание за педијатриска оториноларингологија откриваат декагубиток на слухот со касен почеток, аудитивна неуропатија и алармантниот процент на новородени кои не го поминуваат првиот скрининг ,а потоа не се јавуваат на контрола, се главните слабости на програмите за скрининг. Се смета дека социоекономските фактори имаат значително влијание на ефикасноста на програмата како во развиените така и во земјите во развој и дека подобрување на политиката за здравствена заштита, системот за следење и јавната свест се клучни за подобрување на програмата (57).

9.ЗАКЛУЧОК

Скрининг на слухот во родилиштата претставува првиот чекор на програмата за рана идентификација и интервенција на новородени со оштетен слух. Новородените кои нема да го поминат тестот двапати на едното или на двете уши се упатуваат на дефинитивна аудиолошка дијагностичка евалуација. Повторувањето на аудиолошките тестови служи за

потврда на состојбата на слухот, следење на созревање на централниот аудитивен систем и функцијата на слушање.

За рана дијагноза и интервенција потребна е координација на неонатолошкиот тим кој го спроведува скринингот на слухот во родилиштата и тимот во Аудиолошкиот центар кој ја спроведува аудиоолошка дијагностика.

Резултатите презентирани во оваа студија воглавно се базираа на податоците од скринингот и медицинската историја. Потребни се натамошни истражувања за попрецизна проценка на влијанието на ризик факторите врз губитокот на слухот.

Преваленцијата на новородени кои не го поминаа скрининг тестот во оваа студија е висока помеѓу новородените на интензивна нега. Тоа укажува на потреба од мониторирање, навремена детекција и превенција на ризик факторите за редукција на слухот.

Од суштинско значење е да се земат во предвид факторите на ризик присутни во клиничката историја на новородените, не за селекција на кандидатите за скрининг на слухот, туку да послужат како водич за соодветен третман за секој случај поединечно. Императив е новороденчето со индикатори на ризик кои влијаеле на резултатите од скринингот на слухот и дијагнозата за губиток на слухот да учествува во понатамошните чекори од програмата за рана детекција и интервенција.

Генетскиот скрининг за мутации во GJB2 генот, заедно со скринингот на слухот особено кај новородени кои немаат други фактори на ризик е оправдано и корисно заради што понавремена дијагноза и навремена одлука за кохлеарна имплантација.

Резултатите од оваа студија без сомнение укажуваат дека скринингот на слухот треба да ги опфати сите новородени и дека е потребна што побрза имплементација на универзален скрининг на територија на РС. Македонија,

Според препораките на ЈСНсекоја земја треба да ги усвои основните правила за скрининг на слухот и да креира сопствен протокол според регионалните административни можности, владините одлуки и буџетот.

Секое новородено може да има корист од навремена детекција и интервенција на губитокот на слухот. Раната идентификација и интервенцијата овозможуваат подобри јазични вештини на децата со оштетен слух, пониски трошоци за образование и зголемена продуктивност во текот на животот.

Ограничувања на студијата

Во студијата е опфатен примерок со помал број на новородени од планираниот, заради епидемија на морбили 2018/19 и Covid-19 пандемијата во 2020/21 .

10. ЛИТЕРАТУРА

1. Magbool M, Najar BA, Gattoo I, Chowdhary. Screening for hearing impairment in high risk neonates: A hospital based study. *J Clin Diagn Res.*2015;9(6):SC18-SC21.
2. Downs MP, Sterritt GM. Introduction audiometry for neonates: a preliminary report. *J Aud Res* 1964; 4:69-80.
3. Downs MP, Yoshibiga- Itano C. The efficacy of early identification and intervention for children with hearing impairment. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46:79-87.
4. Northern JL. Marion Daowns: Her life and legacy (1914-2014). *Int Audiol* 2015;54(4):289-90.
5. Martin Plok. Early detection of hearing impairment in newborns and infants. *Dtsch Arztebl Ont.* 2011; 108(5): 426-431.
6. Yoshinaga- Itano C. Benefits of early intervention for children with hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32:1089-102
7. Yoshinaga – Itano C, Coutler D, Thomson V. Developmental outcomes of children with hearing loss born in Colorado hospitals with and without universal newborn hearing screening programs. *Semin Neonatol* 2001; 6:521-9.
8. C. Yoshinaga-Itano and A. Sedey. Language, speech, and social emotional development of children who are deaf or hard of hearing: the early years. *The Volta Review*, 2000; article 298. Vol 100(5): 181-211.
9. Durieux –Smith A, Fitzpatric E, Whittinham J. Universal newborn hearing screening. A question of evidence. *Int J Audiol.* 2008; 47:1-10.
10. Davis JM. Efenbein J, Schum R, Bentler RA. Effects of mild and moderate impairments on language, educational and psychosocial behavior of children. *J Speech Hear Disord* 1986; 51: 53-62.
11. Hardie NA, Shepherd RK. Sensorineural hearing loss during development: Morphological and physiological response of the cochlea and auditory brainstem. *Hear Res* 1999; 128:147-65
12. Slinger YS, Doyle KJ, Moore JK. The case of early identification of hearing loss in children. Auditory system development, experimental auditory deprivation, and development of speech perception and hearing. *Pediatr Clin North Am.*1999; 46(1):1-14.
13. Hyde ML. Hearing screening programs: Overview. *J Otolaryngol.*2005; 34 Suppl 2: S70-8.
14. Jacubikova J, Kabatova Z, Pavlocinova G, Profant M. Newborn hearing screening and strategy for early detection of hearing loss in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009; 73: 607-12.
15. Jing Lyu, Ying Kong , Tian-Qiu Xu, Rui-Juan Dong, Bei-Er Qi, Shuo Wang, Yong-Xin Li, Hai-Hong Liu, Xue-Qing Chen. Long-term follow-up of performance and speech perception and effects of age on cochlear implantation in children with pre-lingual deafness, *Chin. Medical Journal (Engl)*, 2019;132(16): 1925-34
16. Hardani A, Goodarzi E, Delphi M, et al. Prevalence and Risk Factors for Hearing Loss in Neonates Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit: A Hospital Study. *Cureus* 2020; 12(10): e11207.

17. Erenberg A, Lemons J, Sia C, Trunkel D, Ziring P. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998- 1999. *Pediatrics*. 1999; 103(2):527-30. [Medline]
18. Vohr BR, Carty LM, Moore PE, Letourneau K. The Rhode Island Hearing Assessment Program: experience with statewide hearing screening (1993-1996). *J Pediatr*. 1998;133(3):353-7.. [Medline].
19. Downs MP. Universal newborn hearing screening--the Colorado story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1995 ; 32(3):257-9.[Medline]
20. Finitzo T, Albright K, O'Neal J. The newborn with hearing loss: detection in the nursery. *Pediatrics*. 1998;102(6):1452-60.[Medline]
21. Connolly JL, Carron JD, Roark SD. Universal newborn hearing screening: are we achieving the Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) objectives?. *Laryngoscope*. 2005; 115(2):232-6[Medline]
22. Williams TR, Alam S, Gaffney M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress in identifying infants with hearing loss – United States ,2006-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64 (13):351-6. [Medline]
23. ADB Harlor Jr, Brower C Hearing assessment in infants and children: Recommendations beyond neonatal screening. *Pediatrics* 2009;124(4): 1252-63.
24. Wolff R., Hommerich J., Riemsma R., Antes G. et al. Hearing screening in newborns: Systematic review of accuracy, effectiveness, and effects of interventions after screening. *Arch Dis Child*. 2010; 95(2): 130-5.
25. Colella- Santos MF, Hein TAD, de Souza GL, do Amaral MIR, Casali RL. Newborn hearing screening and early diagnostic in the NICU. *Biomed Res. Int.* 2014;2014:845308.
26. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007; 120(4): 898–921. [CrossRef] [PubMed].
27. Joint Committee on Infant Hearing; American Academy of Audiology; American Academy of Pediatrics; American Speech-Language-Hearing Association; Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. Year 2000 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2000; 106(4): 798–817.
28. Public Health England. NHS public health functions agreement 2018–19. In *Service Specification No.20 NHS Newborn Hearing Screening Programme*; Public Health England with NHS England Public Health Commissioning: London, UK; Public Health England: London, UK, 2018; pp. 1–31.
29. The Korean Audiological Society. *Korean Newborn Hearing Screening Guideline Update*, 2nd ed.; Hyun Publisher: Seoul, Korea, 2018.
30. Robinshaw HM, Early identification for hearing impairment: differences in the timing of communicative and linguistic development. *Br. J Audiol*. 1995; Dec. 29 (6):315-34.[Medline].
31. Apuzzo ML, Yoshinaga- Itano C. Early identification of infants with significant hearing loss and the Minnesota Child Development Inventory. *Semin. Hearing*. 1995; 16:124-37.
32. V. Lazarevska, Marina Davcheva-Chakar. Assessment of speech development in children with cochlear implants in Republic of Macedonia using Monosyllabic –Troche-Polysyllabic test (closed-set). *MJMS* 2013;6(2):153-57

33. Marina Davcheva Chakar, Emilija Sukarova-Stefanovska et al. Speech perception outcomes after cochlear implantation in children with GJB2 /DFNB 1 associated deafness. *Balkan Med J* 2014;31:60-63.
34. Wroblewska- Seniuk E.K, Dabrowski P, Szyfter W, Mazela J. Universal newborn hearing screening: methods and results, obstacles and benefits. *Pediatric Research*. 2017; Vol.81 (3):415-22
35. Steel K.P, Kros CJ. A genetic approach to understanding auditory function. *Nat Genet* 2001;27: 143-9
36. Nafstad P, Samuelsen SO, Irgens LM, Bjerkedal T. Birth weight and hearing impairment in Norwegians born from 1967 to 1993. *Pediatrics*. 2002;110(3). e 30.
37. Wilcox AJ, Russell IT. Birth weight and prenatal mortality: I on the frequency distribution of birth weight. *Int J Epidemiology*. 1983;12:314–8.
38. Morant A, Pitach M, Garcia F. The delay of the diagnosis of deafness in children. *An Esp Pediatr*. 1999;51(1); 49–52.
39. Vohr BR, Widen JE, Cone-Wesson B, Slinger YS, Goga MP, Folsom RC et al. Identification of neonatal hearing impairment. Characteristics of infants in the neonatal intensive care unit and well-baby nursery. *Ear Hear*. 2000;21(5):373-82.
40. Bielecki J, Horbulewicz A, Wolan T: Risk factors associated with hearing loss in infants: an analysis of 5282 referred neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011; 75: 925-930.
41. Northern JL, Downs MP, Hearing in children , Lippincott Williams &Wilkins,2002
42. Luts H, Desloovere C, Kumar A, Vandermeersch E, Wouters J, Objective assessment of frequency – specific hearing thresholds in babies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.2004; Jul.68(7): 915-26 .[Medline]
43. NIH Early identification of hearing impairment in infants and young children. NIH Consensus Statement.1993; 11(1):1-24
44. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP et al. Connexin 26 mutations in hereditary nonsyndromic sensorineural deafness. *Nature*.1997; 387: 80-83
45. Brookhouser, P. Worthington D.,& Kelly,W. Fluctuating and/or progressive sensorineural hearing loss in children. *Laryngoscope* 1994; 104: 958-964.
46. Nance, W.E. The genetics of deafness. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* .2003; 9:109-119
47. Nance W.E.&Kearsey M.J. Relevance of connexin deafness (DFNB1) to human evolution. *American Journal of Human Genetics*.2004; 74: 1081-1087.
48. Santos RL., Aulchenko YS., Huygen PL., et al. Hearing impairment in Dutch patients with connexin 26 (GJB2) and connexin 30 (GJB6) mutations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*.2005; 69: 165-174.
49. Sukarova-Stefanovska E, Momirovska A, Chakar M, Efremov DG.GJB2 mutations in nonsyndromic hearing loss in the Republic of Macedonia *BJMG* 2009; 12(2):11-16
50. Sukarova-Setfanovska E, Cakar M, Filipce I, Plasevska Karafinska D. Genetics in non syndromic hearing loss in the Republic of Macedonia. *BJMG* 2012; Supl. 15:57-59.
51. E.Sukarova Stefanovska, Gj. Bozhinovski, A. Momirovska, M. Davcheva Cakar et al. Mutation analysis of the common deafness genes in patients with nonsyndromic hearing loss in Republic of Macedonia. *Mac. Med. Rew*. 2017;71(1):21-27.

52. Marina Davcheva Chakar, Gjorgji Bozhinovski, Emilija Shukarova Stefanovska, Dejan Trajkov. Concurrent genetic and standard screening test for hearing reduction [PDF] Early on-line 30 December Macedonian Pharmaceutical Bulletin 2020; Vol.66(2).
53. AEShearer J Shen, S Amr, CC Morton, RJ Smith. A proposal for comprehensive newborn hearing screening to improve identification of deaf and hard-of-hearing children. *Genetics in Medicine*.2019; Vol.21:2614–2630.
54. Mikik B, Ostojik S, Mirik D, Mikik M, Asanovik M. Development of early detection and intervention program for congenital hearing loss—screening is not enough. *Beogradska defektoloska škola* 2011; Vol.17(3), N° 51,415–425.
55. Marn B, Kekic B, Outcome of the newborn hearing screening in Croatia 2003–2014. *Pediatrica Croatica*. 2016; Vol 6, N°1:9–14
56. National Institutes on Deafness and Other Communication Disorders. Communicating informed consent to individuals who are deaf or hard of hearing (NIH Publication No.00-4689)1999; Bethesda, MD: Author.
57. Nikolopoulos T.P. Neonatal hearing screening: what we have achieved and what needs to be improved. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol*.2015;79 (5):635-637
58. I Prpic, V Mahulja-Stamenkovic, I Bilic, H Haller. Hearing loss assessed by universal newborn hearing screening – The new approach. *Int. J Pediatric Otorhinolaryngol*.2007; 71(11): 1757-1761
59. BD Capua, C de Felice, D.Constantini, F. Bagnoli, D. Passali. Newborn hearing screening by transient evoked otoacoustic emissions: analysis of response as a function of risk factors. *Acta otorhinolaryngol Ital*. 2003; 23(1): 16-20
60. Turchetta R, Conti G, Marsella P. et al Universal newborn hearing screening in the Lazio region, Italy. *Italian J of Pediatrics*.2018;(44):104
61. Foust T, Eiserman W, Shisler L. et al. Using otoacoustic emissions to screen young children for hearing loss in primary care settings. *Pediatrics*.2013;132:118-23.
62. Richardson MP, Williamson TJ, Reid A. et al. Otoacoustic emissions as a screening test for hearing impairment in children recovering from acute bacterial meningitis. *Pediatrics* 1998; 102: 1364-8.
63. White KR, Vohr BR, Mazon AB, et al. Screening all newborns for hearing loss using transient evoked otoacoustic emission. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 29:203-17
64. Wroblewska- Seniuk E.K, Chojnacka K, Pucher B, et al. The results of newborn hearing screening by means of transient evoked otoacoustic emissions. *Int J Pediatr Otrhinolaryngol* 2005;69:1351-7.
65. Szyfter W, Wrobel M, Radziszewska –Konopka M, et al. Polish universal neonatal hearing screening program- 4-year experience (2003-2006). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72: 1783-7.
66. Papasharalampous GX, Nikolopoulos TP, Davilis DI, et al. Universal newborn hearing screening, a revolutionary diagnosis of deafness: real benefits and limitations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268 (10):1399-406.
67. Akinpelu OV, Peleva E, Funnell WR, Daniel SJ. Otoacoustic emissions in newborn hearing screening: a systematic review of the effects of different protocols on test outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78: 711-7
68. Clemens CJ, Davis SA., and Bailey AR. The false-positive in universal newborn hearing screening," *Pediatrics*, 2000: : E7.
69. J Hall 3rd , SD Smith, GR Popelka. Newborn hearing screening with combined otoacoustic emissions and auditory brainstem responses *J Am Acad Audiol*.2004;15(6):414-25

70. Russ SA, Hanna D, DesGeorges D, Forsman I, et al. Improving follow-up to newborn hearing screening : a learning –collaborative experience. *Pediatrics*.2010;126(1):559-69
71. Pisacane A, Auletta G, Toscano F, et al. Feasibility and affectiveness of a population –based newborn –hearing screening in an economically deprived region in Italy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.2013; 77: 329-33.
72. Liu CL, Farrell J, MacNeil JR, Stone S, et al. Evaluating loss to follow –up in newborn hearing screening in Massachusetts .*Pediatrics*.2008; 121:335-43.
73. Shulman S, Besculides M, Saltzman A, et al. Evaluation of the universal newborn hearing screening and intervention program. *Pediatrics*. 2010; 126(1):S19-27.
74. Cavalcanti HG, Melo LPF, Buarque LPSFP, Cuerra ROA, et al. Overview of newborn hearing screening programs in Brazilian maternity hospitals.*Rev BrasOtorrinolaringol (Engl Ed)*2014; 80(04):346-353
75. Leveque M, Schmidt P, Leroux B, et al. Universal newborn hearing screening: a 27-month experience in the French region of Champagne- Ardenne. *Acta Pediatr* 2007;96(08):1150-1154
76. Wang QJ, Zhao YL, Rao SQ,et al. Newborn hearing concurrent gene screening can improve care for hearing loss: a study on 14,913 Chinese newborns. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75(04): 535-42.
77. Lachowska M, Surowiec P, Morawski K, et al. Second stage of Universal Neonatal Hearing Screening – a way for diagnosis and beginning of proper treatment for infants with hearing loss. *Adv Med Sci* 2014;59(01):90-94
78. Sato M, Suzuki S. Referral rates and costs of our modified two- step newborn hearing screening program at a Japanese perinatal center. *Inter J Clin Ped* 2014;3:35-39
79. HC Yang, CM Sung , DJ Shin, YB Cho, CH Jang,HH Cho. Newborn hearing screening in prematurity: fate of screening failures and auditory maturation. *Clin Otolaryngol* 2017; 42 (3): 661-667
80. A Ciorba, S Hatzopoulos , V Corazzi et el. Newborn hearing screening at the Neonatal Intensive Care Unit and Auditory Brainstem Maturation in preterm infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019; 123:110-115..
81. BilgenH , Akman Y, Ozek E, Kuleckcy S et al. Auditory brainstem response screening for hearing loss in high risk neonates. *Turk J of Med Sci*. 2000;30 (1):479-82
82. DR Watson, RJ McClelland DA Adams. Auditory brainstem response screening for hearing loss in high risk neonates *Int.J Pediatr. Otorhinolaryngol*. 1999; 36(2):147-83
83. AML Busse, HLJ Hoeve, K Nasserinejad et al. Prevalence of permanent neonatal hearing impairment: systematic review and Bayesian meta-analysis. *International J of Audiology* .2020; 59(6): 475-485
84. P van Dommelen, A. Mohangoo, P. Verkerk, C. van der Ploeg, and H. Van Straaten, Risk indicators for hearing loss in infants treated in different neonatal intensive care units, *Acta Paediat*, 2010; 99 (3): 344–349
85. F.Martines, E.Martines, Mucia M, et al. Prelingual sensorineural hearing loss and infants at risk: Western Sicily Report. *Int.J of Pediatric Otorhinolaryngol*. 2013; 77(4):513-18
86. Alford, R.L., Arnos, K.S., Fox, M., Lin, J.W., Palmer, C.G., Pandya, A., Rehm, H.L., Robin, N.H., Scott, D.A., Yoshinaga-Itano, C., American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *Genet. Med*. 2014: 16 :347–55. DOI: 10.1038/gim.2014.2
87. Kenna, M.A., Rehm, H.L., Robson, C.D., Frangulov, A., McCallum, J., Yaeger, D., Krantz, I.D., 2007. Additional clinical manifestations in children with sensorineural hearing loss and biallelic GJB2 mutations: who should be offered GJB2 testing? *Am. J. Med. Genet*. 143A(14), 1560-6.DOI: 10.1002/ajmg.a.31706

88. AE Shearer, J Shen, S Amr, CC Morton, et al. A proposal for comprehensive newborn hearing screening to improve identification of deaf and hard-of hearing children. *Genet Med*.2019; 21(11):2614-2630.DOI: 101038/s41436-019-0563-5
89. Urbancic BN, Battelino S, Tesovnik T, et al. The importance of Early Genetic Diagnostics of Hearing Loss in Children. *Medicina(Kaunas)*.2020;56(9):471. doi: 10.3390/medicina56090471
90. Hille E, Van Straaten HLM, Verkerk PH. Prevalence and independent risk factors for hearing Loss in NICU infants. *Acta Paediatrica* 2007; 96(8): 1155-1158.
91. J. Muller-Mazzotta, M. Zemlin, R. Berger, and H. Hanschmann, Influence of postconceptional age on universal newborn hearing screening in NICU-babies. *Audiology Research*,2012;2 (1) : 1–3
92. C Meyer, J Witte, A Hildmann et al. Neonatal Hearing Screening for hearing disorders in infants at risk: Incidence, Risk factors & follow up. *Paediatrics*.1999;104:900-04
93. van Dommelen P, Verkerk PH, van Straaten HL et al. Dutch neonatal intensive care unit neonatal hearing screening working group. Hearing loss by week of gestation and birth weight in very preterm babies. *J Pediatr* 2015;166: 840-3.
94. Graven SN, Browne JV, Auditory development in the fetus and infant. *Newborn infant Nurs Rev* 2008; 8: 187-93
95. Stipdonk LW, Weisglas-Kuperus N, Franken MC et al. Auditory brainstem maturation in normal hearing infants born preterm: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58:1009-15
96. MJT Valdivieso, JR Lopez, EG Castillo , et al. Outcome of newborn with birth weight less than or equal to 1500 g and gestational age less than or equal to 32 weeks, during the first years of age corrected: comparison of two time periods. *Ann Paediatr(Barc)*,2010;72(6):377-84
97. Cristobal R, Oghalai JS:Hearing loss in children with very low birth weight:current review of epidemiology and pathophysiology.*Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.2008;93:F462-8.
98. FMF da Silva Reis, CC de Olivera Concalves, J De Conto, et al. Hearing Assesment of neonates at Risk for Hearing Loss at a Hearing Health High Complexity Service: An Electrophysiological Assesment. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2019; 23(2):157-164.
99. Young TE, Maggnum OB .Neofax: a manuel of druges used in neonatal care.20th end Thomson Heltcare 2007
100. Casano RA, Johanson DF, Bykhoskaya Y et al. Inheried susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: genetic heterogeneity and clinical implications. *Am J Otolaryngol* 1999; 20:151-6
101. Guan MX.Molecular pathogenic mechanism of maternally inherited deafness. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1011:259-71
102. Yoshikawa S, Ikeda K, Kudo T et el. The effects of hypoxia, premature birth, infection, ototoxic drugs, circulatory system and congenital disease on neonatal hearing loss. *Auris, Nasus, Larynx*. 2004;31(4): 361-8
103. El-Barbary MN, Ismail RJ, Ibrahim AA et al. Gentamicin extended interval regimen and ototoxicity in neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(8):1294-98
104. S.Sabbagh, M. Amiri, M.Khorramizadeh et al. Prevalence of unilateral and Bilateral Hearing Loss and Associated Risk Factors. *Cureus*.2021; 13(6): e15947
105. Rao SC, Srinivasjois R, Hagan R et al. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*.2011;9(11):CD005091
106. Best EJ, Palasanthiran P, Gazarian M. Extended interval aminoglycosides in children: more guidance is needed (comment).*Pediatrics* 2005; 115:827- 8

107. Loughnan PM. Single daily dose aminoglycosides in the neonatal period appear to be effective: but are they safe? (comment) *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F156
108. Olds C, Oghalal JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. *Semin Neonatal Med.* 2015;20(1):42-6
109. Amin SB. Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Semin Perinatol.* 2004;28:28:340-7
110. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, et al. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2003;112:773-9.
111. Graziani LJ, Mitcheli DG, Kornhauser M, et al. Neurodevelopment of preterm infants: neonatal neurosonographic and bilirubin studies. *Pediatrics.* 1992;89:229-32
112. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, et al. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000g :1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:725-31
113. De Vries LS, Laty S, Witelaw AG et al. Relationship of serum bilirubin levels and hearing impairment in newborn infants. *Early Hum Dev.* 1987; 15:269-77
114. Haupt H, Scheibe F, Ludwig C. Changes in cochlear oxygenation, microcirculation and auditory function during prolonged general hypoxia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;250:396-400
115. Roberston CM, Howarth TM, Bork DLR et al. Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: a thirty-year study. *Pediatrics* 2009;123(5): 797-807
116. Vos B, Senterre C, Lagase R, SurdiScreenGroup; Leveque A. Newborn hearing screening programme in Belgium: a consensus recommendation on risk factors. *BCM Pediatr* 2015;15:160
117. Pourarian S, Khademi B, Pishva et al. Prevalence of hearing loss in newborns admitted to neonatal intensive care unit. *Iran J Otorhinolaryngol* 2021; 24: 129-34
118. Khaity MA, Abuelhamed WA, Ahmed RS et al. Hearing loss among high-risk newborns admitted to a tertiary Neonatal Intensive Care Unit. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:1756-61
119. Alaei E, Sirati M, Taziki MH, et al. Risk factors for sensorineural hearing loss among high-risk infants in Golestan Province, Iran 2010-2011. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17:10.5812/ircmj 20419
120. Cross CP, Liao S, Urdang ZD, et al. Effect of sepsis and systemic inflammatory response syndrome on neonatal hearing screening outcomes following gentamicin exposure. *Int J of Pediatr Otorhinolaryngology* 2015; 79(11):1915-1919
121. Espstein S, Reilly JS. Sensorineural hearing loss. *Pediatr Clin North Am* 1989;36: 1501-20 1
122. Ohl C, Dornier L, Czajka C et al. Newborn hearing screening on infants at risk. *I J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73(12): 1691-5
123. Norton SJ, Gorga MP, Widen JE et al, Identification of neonatal hearing impairment summary and recommendations. *Ear Nose* 2000; 21:529- 3
124. Canale A, Favero E, Lacilla M, et al. Age at diagnosis of deaf babies: a retrospective analysis highlighting the advantage of newborn hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(07): 1283-1289
125. Bamford J, Uus K, Davis A. Screening for hearing loss in childhood: issues, evidence and a current approaches in the UK *J Med Screen* 2005;12(03): 119-124
126. D'Agostino JL and Austin L. Auditory neuropathy: A potentially under recognized neonatal intensive care unit sequel. *Adv. Neonatal Care.* 2004; 4(6):344-53
