



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΚΟΟΛΟΓΙΑ & ΝΕΥΡΩΤΟΛΟΓΙΑ»

Διπλωματική Εργασία

«Νευροαισθητήρια βαρηκοΐα σε ασθενείς με μείζονα β-
θαλασσαιμία II»

ΟΝΟΜΑ: Τσιάκου Μαγδαληνή

Αριθμός Μητρώου: 7450322200032

Επιβλέπων: Μπίμπας Αθανάσιος

Πρόλογος

Η β-θαλασσαιμία είναι μια αυτοσωματικά υπολειπόμενη κληρονομούμενη συγγενής διαταραχή της παραγωγής αιμοσφαιρίνης, που έχει ως αποτέλεσμα ποικίλου βαθμού αιμολυτική αναιμία, εξωμυελική αιμοποίηση και νοσηρότητα από πολλαπλά συστήματα του οργανισμού. Ανάλογα με την σοβαρότητα της αναιμίας και την ανάγκη ή μη συστηματικών μεταγγίσεων, χωρίζεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες α) στην εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία (**TDT** - Transfusion Dependent Thalassaemia) και β) στη μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β-θαλασσαιμία (**NTDT** – Non-Transfusion Dependent Thalassaemia). Ειδικά για τους ασθενείς με TDT, η εφαρμογή των συστηματικών μεταγγίσεων όσο και των θεραπειών αποσιδήρωσης με χηλικούς παράγοντες, συνέβαλλαν στην σημαντική παράταση του χρόνου ζωής τους αλλά και στην αποκάλυψη ποικίλων παθογενειών ως αποκύημα της ίδιας της νόσου ή των θεραπειών της. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπάρχει στην διεθνή βιβλιογραφία, για τον επιπολασμό της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας (SNHL) και της γνωσιακής έκπτωσης στον πληθυσμό αυτό, με τους παθογενετικούς μηχανισμούς τους να είναι ακόμα αδιευκρίνιστοι. Εντούτοις, λείπουν τα στοιχεία για την επίδραση της TDT στην διάκριση της ομιλίας, ιδιαίτερο συνδετικό κρίκο μεταξύ απώλειας ακοής, διαταραχής της ακουστικής επεξεργασίας, γνωσιακής έκπτωσης και εν τέλη άνοιας. Η παρατήρηση αυτή γέννησε την ιδέα της πιλοτικής αυτής μελέτης, η οποία προσπαθεί να σκιαγραφήσει το προφίλ της SNHL και της διαταραχής της διάκρισης της ομιλίας ανάμεσα στους ασθενείς με TDT, με τη χρήση της ομιλητικής ακοομετρίας με λέξεις σε θόρυβο (WIB test) στην ελληνική γλώσσα. Στόχος μας είναι να τεθούν οι βάσεις για ευρύτερη διερεύνηση των προβλημάτων διάκρισης στον ευαίσθητο αυτόν πληθυσμό, ώστε να δημιουργηθούν πρωτόκολλα συστηματικής ακοολογικής παρακολούθησης της ακουστικής λειτουργίας των ασθενών και να οργανωθούν προγράμματα πρώιμης παρέμβασης και αποκατάστασης, με γνώμονα πάντα την βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους μακροπρόθεσμα.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η παρούσα ερευνητική εργασία, αποτελεί το δεύτερο μέρος ευρύτερης πιλοτικής συγχρονικής μελέτης παρατήρησης, που διερευνά τη σχέση μείζονος β-θαλασσαιμίας και νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας, και επικεντρώνεται στην διερεύνηση των διαταραχών της διάκρισης της ομιλίας σε θόρυβο των αντίστοιχων ασθενών. Γίνεται προσπάθεια διερεύνησης των παραγόντων κινδύνου, με εντοπισμό στον ρόλο της ηλικίας, του φύλου, του είδους του χηλικού παράγοντα αποσιδήρωσης, της μέσης ετήσιας τιμής της φερριτίνης και αιμοσφαιρίνης, του μέσου αριθμού μεταγγίσεων ανά έτος που λαμβάνει ο ασθενής, αλλά και της ύπαρξης της ίδιας της νόσου *per se*. Σκοπός της εργασίας είναι να διερευνηθεί η επίδραση των παραγόντων αυτών στην ουδό ακοής αλλά και στην ικανότητα διάκρισης της ομιλίας σε θόρυβο των ασθενών με TDT. Στόχος μας είναι να αναδειχθεί η ανάγκη ευρύτερης διερεύνησης των παραγόντων που επηρεάζουν την ακοή και την ικανότητα διάκρισης του συγκεκριμένου πληθυσμού προκειμένου να διασφαλιστεί η πρόωμη διάγνωση και αποκατάστασή τους.

Μεθοδολογία: Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 20 ασθενείς με TDT, με αρνητικό ιστορικό βαρηκοΐας ή παθολογίας του μέσου ωτός. Υποβλήθηκαν σε πλήρη ακοολογικό έλεγχο με τυμπανόγραμμα, PTA και WIB στην ελληνική γλώσσα. Υπολογίστηκε η τιμή του WRS% και του SNR του 50% SRT (SRT50n) (dB). Στη συνέχεια διερευνήθηκε η δευτερεύουσα υπόθεση της αρνητικής συσχέτισης της τιμής του SNR του 50% SRT (SRT50n) με α) τον μέσο αριθμό μεταγγίσεων ανά έτος β) το μέσο ετήσιο επίπεδο αιμοσφαιρίνης γ) τη χρήση και το είδος του χηλικού παράγοντα και δ) τα μέσα ετήσια επίπεδα φερριτίνης. Πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση και παράλληλα αναπτύχθηκαν μοντέλα παλινδρόμησης με στόχο την μελέτη επίδρασης της ηλικίας, του φύλου, της ύπαρξης θαλασσαιμίας και του SNR στις τιμές του WRS% και του SRT50n. Η εξαγωγή των περιγραφικών στατιστικών πραγματοποιήθηκε με χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS V.23.0 ενώ τα μοντέλα παλινδρόμησης αναπτύχθηκαν με χρήση της γλώσσας R. Οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή συγκατάθεση αφού ενημερώθηκαν πλήρως για τον σκοπό της έρευνας.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη μας συμμετείχαν 20 ασθενείς με TDT με μέση ηλικία τα 49,1 έτη, μέσα ετήσια επίπεδα φερριτίνης 839 ng/ml και μέσο αριθμό μεταγγίσεων ανά έτος 23,1. Όλοι λάμβαναν θεραπεία αποσιδήρωσης με χηλικούς παράγοντες συστηματικά. Ο ακοολογικός έλεγχος με PTA ανέδειξε SNHL σε ποσοστό 40% στο δεξί αυτί και 45% στο αριστερό αντίστοιχα. Στην WIB test, σε 5 επίπεδα SNR (-3,0,+3,+6,+9), υπολογίστηκε το WRS% και το SNR50n των ασθενών. Στην στατιστική διερεύνηση παρατηρήθηκε ισχυρή στατιστική συσχέτιση της τιμής του WRS% μόνο από την τιμή του SNR και του SNR50n από τον αριθμό των

μεταγγίσεων και το ανδρικό φύλο. Σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό, παρατηρήθηκε 8,029% χαμηλότερο WRS% στην ομάδα των πασχόντων, με ισχυρή στατιστική συσχέτιση με το SNR. Αντίστοιχα, το SNR50n του υγιούς πληθυσμού είναι κατά μέσο όρο 0,99 μονάδες χαμηλότερο από αυτό των ασθενών με TDT και σχετίζεται στατιστικά με ισχυρό τρόπο τόσο με την νόσο όσο και με την αύξηση της ηλικίας (αύξηση του SRT50n κατά περίπου 0.024 μονάδες για κάθε επιπλέον έτος ζωής).

Συζήτηση: Ο επιπολασμός της SNHL στο δείγμα μας, συγκρίνεται με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα και αναλύεται η χρησιμότητα του WIB test στην διερεύνηση της ικανότητας διάκρισης της ομιλίας σε θόρυβο των ασθενών με TDT. Διαπιστώνεται η επίδραση της ηλικίας και της νόσου per se στο WRS% και στο SNR50n των ασθενών μας ενώ παράλληλα, αναλύεται η σχέση μεταξύ διαταραχής της ακουστικής λειτουργίας, διαταραχής της ακουστικής επεξεργασίας και γνωσιακής έκπτωσης με τελική κατάληξη την άνοια. Δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην σημασία ευρύτερης εφαρμογής των SIN test στην κλινική πράξη καθώς και στην ανάγκη σχεδιασμού προγραμμάτων πρόωμης διάγνωσης και αποκατάστασης των προβλημάτων ακουστικής λειτουργίας των ασθενών μας, με σκοπό τη διαφύλαξη της ποιότητας της ζωής τους μακροπρόθεσμα

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της πιλοτικής αυτής μελέτης, συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία για αυξημένο επιπολασμό της SNHL ανάμεσα στους ασθενείς με TDT. Παράλληλα, από την διερεύνηση της διάκρισης της ομιλίας σε θόρυβο, παρατηρήθηκε μείωση του WRS% και αύξηση του SRT50n των πασχόντων, σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου την αύξηση της ηλικίας και τη θαλασσαιμία per se. Η αλληλεξάρτηση μεταξύ ακουστικής λειτουργίας, κεντρικής ακουστικής επεξεργασίας και γνωσιακής επεξεργασίας, σε συνάρτηση με την παράταση του χρόνου ζωής των ασθενών, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον και εγείρει την ανάγκη σχεδιασμού και υλοποίησης ευρύτερων ερευνών αποτίμησης της έκτασης του προβλήματος, κατανόησης των παθογενετικών μηχανισμών και ανάπτυξης στρατηγικών πρόληψης και αποκατάστασης. Η εφαρμογή στην κλινική πράξη συστηματικών ακοολογικών ελέγχων με τη χρήση πολύτιμων εργαλείων, όπως η WIB test στην ελληνική γλώσσα, ανοίγει νέους αισιόδοξους ορίζοντες στην επιστημονική κοινότητα για βελτίωση των παροχών υγείας στον ιδιαίτερο αυτόν πληθυσμό.

Λέξεις κλειδιά: β-θαλασσαιμία, θαλασσαιμία, βαρηκοΐα, νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, ομιλητική ακοομετρία σε θόρυβο με τη χρήση προτάσεων (SIN test) και λέξεων (WIB test), διαταραχή της ακουστικής επεξεργασίας, γνωσιακή έκπτωση, ηλικικοί παράγοντες, φερριτίνη, μεταγγίσεις, αναγνώριση λέξεων, τονικό ακοόγραμμα, παράγοντες κινδύνου, απώλεια ακοής

Abstract

Introduction: This pilot cross-sectional observational study is the second part of a larger pilot cross-sectional observational study that investigates the relationship between major β -thalassemia and sensorineural hearing loss and focuses on investigating speech-in-noise discrimination disorders in the respective patients. An attempt is made to investigate the risk factors, identifying the role of age, sex, type of chelating agent, average annual value of ferritin and hemoglobin, average number of transfusions per year received by the patient, but also of the disease per se. The purpose of this study is to investigate the effect of these factors on the hearing threshold and on the speech in noise discrimination ability of patients with TDT. Our aim is to highlight the need for a wider investigation of the factors that affect the hearing and discrimination ability of this vulnerable population, in order to ensure their early diagnosis and rehabilitation.

Method: This study involved 20 patients with TDT who underwent a complete audiological examination with tympanogram, PTA and WIB in the Greek language. The SNR value of 50% SRT (SRT50n) (dB) and WRS% was calculated. The secondary hypothesis of a negative correlation of the SNR value of 50% SRT (SRT50n) with a) the need and volume of transfusions (average number of units per year) b) the average annual hemoglobin level c) the use and type of chelating factor and d) the mean annual ferritin levels. Descriptive statistical analysis was performed both to extract the demographic data of the sample and to analyze the quantitative characteristics of the study while at the same time regression models were developed with the aim of studying the effect and predicting values of WRS and SRT50n from possible predictive factors such as age, gender, presence of thalassemia and SNR. Descriptive statistics were extracted using the SPSS V.23.0 statistical package while regression models were developed using the R language. Participants provided written consent after being fully informed about the research's purpose.

Results: Our study included 20 TDT patients with a mean age of 49.1 years, mean annual ferritin levels of 839ng/ml, and mean number of transfusions per year of 23.1. All were receiving iron-deprivation therapy and chelating agents systemically. The audiological test with PTA showed SNHL in 40% in the right ear and 45% in the left respectively. In the WIB test at 5 SNR levels (-3,0,+3,+6,+9) the patients' WRS% and SNR50n were calculated. In the statistical investigation, a strong statistical correlation of the value of WRS% only from the value of SNR and the value of SNR50n from the number of transfusions and male gender, was observed. Compared to the healthy population, an 8.029% lower WRS% was observed in the patients' group with a strong statistical correlation with SNR. Accordingly, the SNR50n of the healthy population

is on average 0.99 units lower than that of TDT patients and is statistically strongly associated with both disease and increasing age (increase in SRT50n by approximately 0.024 units with each additional year of life).

Discussion: The prevalence of SNHL in our sample is compared with the international literature data and the utility of the WIB test in investigating the speech in noise discrimination disorders of patients with TDT, is analyzed. The effect of age and disease per se on the WRS% and SNR50n of our patients is established, while at the same time, the relationship between auditory function disorder, auditory processing disorder and cognitive decline with the final outcome of dementia is analyzed. Particular emphasis is placed on the importance of a wider application of the SIN test in clinical practice as well as on the need to design programs for early diagnosis and rehabilitation of our patients' auditory function problems, with the aim of preserving their quality of life in the long term.

Conclusions: The results of this pilot study are in agreement with the international literature for an increased prevalence of SNHL among patients with TDT. At the same time, from the investigation of their speech in noise discrimination, a decrease in the WRS% and an increase in the SRT50n were observed, compared to the healthy population. As important risk factors were identified the increasing age and thalassemia per se. The interdependence between auditory function, central auditory processing and cognitive processing, in relation to the extension of the patients' life time, is of particular interest and raises the need to design and implement wider research to assess the extent of the problem, understand the pathogenic mechanisms and develop prevention strategies and rehabilitation. The application in clinical practice of systematic audiological tests by using valuable tools, such as the WIB test in the Greek language, opens up new optimistic horizons for the scientific community to improve health services for this vulnerable population.

Keywords: β -thalassemia, thalassemia, hearing loss, sensorineural hearing loss, speech audiometry in noise using sentences (SIN test) and words (WIB test or WIN test), auditory processing disorder, cognitive impairment, chelating agents, ferritin, transfusions, word recognition, pure tone audiogram, risk factors

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, στο τμήμα Ιατρικής και ειδικότερα στο Νευροωτολογικό τμήμα του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών κατά το έτος 2023-2024.

Η ολοκλήρωση αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη βοήθεια του καθηγητή μου κ. Αθανάσιου Μπίμπα, Καθηγητή Ωτορινολαρυγγολογίας στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου αναθέτοντάς μου μια τόσο σημαντική μελέτη. Κυρίως, όμως, θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για όλη την βοήθεια, την στήριξη και την παρότρυνση που μου έδωσε, με έναν βαθιά ανθρώπινο και ουσιαστικό τρόπο.

Η μελέτη αυτή θα ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθεί χωρίς την ουσιαστική βοήθεια της κ. Σοφίας Ντελίκου, Αιματολόγου, Διευθύντριας ΕΣΥ, υπεύθυνης της μονάδας «Μεσογειακής αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής νόσου, κέντρου εμπειρογνώμοσύνης αιμοσφαιρινοπαθειών και των επιπλοκών τους», καθώς και της πολύτιμης συνεργάτιδάς της κ. Αικατερίνης Ξυδάκη, επιμελήτριας Α ΕΣΥ. Η φιλική και άκρως επαγγελματική τους προσέγγιση, η αμεσότητά τους, η απρόσκοπτη βοήθειά τους ήταν πολύτιμη σε κάθε μου βήμα. Εκτός από τα στοιχεία που είχαν την καλοσύνη να μας παραχωρήσουν, πάντα με την συναίνεση των ασθενών τους, αποτέλεσαν μια πολύτιμη γέφυρα επικοινωνίας και εμπιστοσύνης που μας επέτρεψε να μετατρέψουμε αυτή την μελέτη σε μια ευχάριστη και χρήσιμη εμπειρία για όλους μας. Της είμαι ευγνώμων γι αυτό.

Ευχαριστώ, ιδιαιτέρως, τον κ. Δημήτριο Κικίδη MD, MSc, PhD, επιμελητή Β ΕΣΥ και συντονιστή του Νευροωτολογικού εργαστηρίου της Α' Πανεπιστημιακής ΩΡΛ κλινικής του Ιπποκράτειου νοσοκομείου Αθηνών και την κυρία Αναστασία Δερβεντζή βιολόγο, PhD, Ε.ΔΙ.Π. ΕΚΠΑ, μέλη της τριμελούς επιτροπής μου, για την θετική κριτική τους και την βοήθειά τους στην εκπόνηση της μελέτης μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλο το προσωπικό του νευροωτολογικού εργαστηρίου που με τόση προθυμία παρέμεινε στο πλευρό μας, πάντα διαθέσιμο για πληροφορίες ή επίλυση του όποιου πρακτικού μας προβλήματος. Από την καρδιά μου χρωστώ ένα μεγάλο ευχαριστώ στον φίλο και συνεργάτη μου Γιώργο Κωνσταντινίδη, ιατρό ΩΡΛ, που αποτέλεσε τον συνοδοιπόρο μου σε αυτή την επιστημονική διαδρομή. Μαζί αποτελέσαμε μια υπέροχη ομάδα με άριστη συνεργασία, που οδήγησε στην εκπόνηση δύο σπουδαίων πτυχιακών εργασιών. Η εργατικότητα του, το πάθος και η ευγένειά του άφησε μια υπέροχη ανάμνηση στην καρδιά μου. Γιώργο μου

πραγματικά νοιώθω τυχερή για την συνεργασία μας αλλά κυρίως για τη γνωριμία μας, μιας και κέρδισα έναν ακόμα φίλο.

Ευχαριστώ βαθύτατα τους φύλακες άγγελούς μου σε αυτή την προσπάθεια, την κυρία Ελευθερία Ηλιάδου MD, MSc Ωτορινολαρυγγολόγο και την κυρία Παρασκευή Τσεκέ MD, MSc, Νεφρολόγο και καρδιακή μου φίλη. Με την εύστοχη καθοδήγησή τους και τα δημιουργικά τους σχόλια άνοιξαν νέους ορίζοντες στην σκέψη μου.

Θα ευχαριστήσω, με όλη μου την καρδιά, και την οικογένειά μου, τον σύζυγο μου Χαράλαμπο Κοτσώνη και τα δύο μου παιδιά, Ιλιάννα και Μυρσίνη, που με στήριξαν σε όλη αυτή την προσπάθεια και κυρίως, άντεξαν την απουσία μου.

Τέλος θα ήθελα να αφιερώσω την εργασία αυτή στον πατέρα μου, Αναστάσιο Τσιάκο, που έφυγε μακριά μας κατά τη διάρκεια αυτής της ακαδημαϊκής διαδρομής.

Πίνακας Περιεχομένων

Πρόλογος	2
Περίληψη	3
Abstract	5
Ευχαριστίες	7
Πίνακας Περιεχομένων	9
Πίνακας με Ακρόνυμα	11
Ευρετήριο Πινάκων και Γραφημάτων	12
Εισαγωγή	13
β-Θαλασσαιμία	13
Ταξινόμηση	14
Επιδημιολογία	15
Παθογένεια της TDT	16
Μηχανισμοί Βλάβης των RBCs στη β-θαλασσαιμία	16
Οξειδωτικό stress	16
Διαταραχές Ενυδάτωσης	16
Μειωμένη Ικανότητα Παραμόρφωσης	17
Παθοφυσιολογία της Αναιμίας στη β-θαλασσαιμία	17
Μη αποτελεσματική Αιμοποίηση	17
Αιμόλυση	17
Υπερφόρτωση Σιδήρου	17
Θεραπείες Αποσιδήρωσης	19
SNHL, Διαταραχές Διάκρισης Ομιλίας σε Θόρυβο και Γνωσιακή έκπτωση σε ασθενείς με TDT	19
TDT και Βαρηκοΐα	19
Παράγοντες κινδύνου για SNHL στην TDT	20
Γνωσιακή έκπτωση στην TDT	21
Διαταραχές διάκρισης της ομιλίας σε θόρυβο στην TDT	22
Μεθοδολογία	24
Κριτήρια αποκλεισμού	25
Αποτελέσματα	27
Τονική ακοομετρία	33
Ομιλητική ακοομετρία σε θόρυβο (WiB=word in babble test)	37
Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 2	43
Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 3 (Συνδυαστικό)	44
Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 4 (Συνδυαστικό 2)	46
Συζήτηση	49
Περιορισμοί	55
Συμπεράσματα	56
Βιβλιογραφία	57
Παράρτημα	67
Στατιστική ανάλυση φύλου συμμετεχόντων	67
Στατιστική ανάλυση ηλικίας συμμετεχόντων	68
Στατιστική ανάλυση βάρους συμμετεχόντων	70

Στατιστική ανάλυση ετήσιου μέσου όρου Φερριτίνης	71
Στατιστική ανάλυση χορήγησης Δεσφериοξαμίνης	73
Στατιστική ανάλυση χορήγησης Δεφεριπρόνης	74
Στατιστική ανάλυση χορήγησης Δεφερασιρόξης	75
Στατιστική ανάλυση κατανάλωσης Αλκοόλ	76
Στατιστική ανάλυση κατανάλωσης μονάδων αλκοόλ ανά εβδομάδα	77
Στατιστική ανάλυση χρήσης ναρκωτικών ουσιών	79
Στατιστική ανάλυση καπνίσματος	80
Στατιστική ανάλυση διαταραχών ισορροπίας των συμμετεχόντων	82
Στατιστική ανάλυση ιλίγγου θέσεως των συμμετεχόντων	83
Στατιστική ανάλυση έκθεσης σε θόρυβο	84

Πίνακας με Ακρόνυμα

ABR	Auditory Brainstem Responses	Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά Βλαστοκυττάρων
CAPD	Central Auditory Processing Disorder	Διαταραχή Κεντρικής Ακουστικής Επεξεργασίας
CI	Confidential Intervals	Διαστήματα Εμπιστοσύνης
DFO	Deferoxamine	Δεφεροξαμίνη
DFP	Deferiprone	Δεφεριπρόνη
DFX	Deferasirox	Δεφερασιρόξη
DPOAEs	Distortion Product Otoacoustic Emissions	Οτοακουστικές Εκπομπές Προϊόντων Παραμόρφωσης
HINT	Hearing -in-Noise Test	Δοκιμασία Ακοής σε Θόρυβο
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Μαγνητική Τομογραφία
MS	Multiple Sclerosis	Πολλαπλή Σκλήρυνση
NTDT	Non-Transfusion Dependent Thalassaemia	Μη-Μεταγγισιοεξαρτώμενη Θαλασσαιμία
PRBC	Packed Red Blood Cell	Συμπυκνωμένα Ερυθρά Αιμοσφαίρια
PTA	Pure Tone Audiometry	Ακουομετρία Καθαρών Τόνων
QuickSIN test	Quick Speech-in-Noise test	Γρήγορη Δοκιμασία Ομιλίας σε Θόρυβο
RBC	Red Blood Cell	Ερυθρό Αιμοσφαίριο
SD	Standard Deviation	Τυπική Απόκλιση
SIB	Speech in Babble test	Δοκιμασία Ομιλίας σε Φλυαρία/Βαβούρα
SiN	Speech in Noise	Ομιλία σε Θόρυβο
SiN tests	Speech in Noise tests	Ομιλητική Ακοομετρία σε Θόρυβο
SINP	Speech in Noise Perception	Αντίληψη Ομιλίας σε Θόρυβο
SNR	Speech to Noise Ratio	Αναλογία Ομιλίας προς Θόρυβο
SNHL	Sensorineural Hearing Loss	Νευροαισθητήρια Βαρηκοΐα
SRT	Speech Recognition Ratio	Ποσοστό Αναγνώρισης Ομιλίας
TDT	Transfusion Dependent Thalassaemia	Μεταγγισιοεξαρτώμενη Θαλασσαιμία
TEOAEs	Transiently Evoked Otoacoustic Emissions	Παροδικά Προκλητές Οτοακουστικές Εκπομπές
Thal	Thalassaemia	Θαλασσαιμία
WiB	Word in Babble test	Ομιλητική Ακοομετρία σε Θόρυβο με Λέξεις

Ευρετήριο Πινάκων και Γραφημάτων

Γράφημα 1: Θηκόγραμμα κατανομής ηλικιών	27
Γράφημα 2: Θηκόγραμμα κατανομής βάρους	28
Γράφημα 3: Θηκόγραμμα κατανομής επιπέδων φερριτίνης	29
Πίνακας 1: Συγκεντρωτικός πίνακας	30
Πίνακας 2: Μορφωτικό επίπεδο ασθενών	30
Πίνακας 3: Συ-νοσηρότητες	31
Πίνακας 4: Γονιδιακές μεταλλάξεις	33
Πίνακας 5: Αέρινη ουδός ακοής Δεξιού ωτός ανά συχνότητα	34
Γράφημα 4: Θηκόγραμμα αέρινη ουδού ακοής Δεξιού ωτός ανά συχνότητα	34
Πίνακας 6: Οστέινη ουδός ακοής Δεξιού ωτός ανά συχνότητα	35
Γράφημα 5: Θηκόγραμμα οστέινης ουδού ακοής Δεξιού ωτός ανά συχνότητα	35
Πίνακας 7: Αέρινη ουδός ακοής Αριστερού ωτός ανά συχνότητα	36
Γράφημα 6: Θηκόγραμμα αέρινης ουδού ακοής Αριστερού ωτός ανά συχνότητα	36
Πίνακας 8: Οστέινη ουδός ακοής Αριστερού ωτός ανά συχνότητα	37
Γράφημα 7: Θηκόγραμμα οστέινη ουδού ακοής Αριστερού ωτός ανά συχνότητα	37
Γράφημα 8: Θηκόγραμμα ομιλητική ακοομετρίας σε θόρυβο Δεξιού Ωτός	38
Γράφημα 9: Θηκόγραμμα ομιλητικής ακοομετρίας σε θόρυβο Αριστερού Ωτός	39
Πίνακας 9: Πίνακας περιγραφικών στατιστικών WRS για τις διάφορες τιμές τους SNR	39
Γράφημα 10: WRS% ανά ασθενή και ανά SNR	40
Γράφημα 11 (Box plot): Θηκόγραμμα μέσης τιμή του WRS% ανά SNR	41
Γράφημα 12: Μέσες τιμές WRS% ανά SNR	41
Πίνακας 10: Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 1	42
Πίνακας 11: Αποτελέσματα των σταθερών επιδράσεων από το μοντέλο παλινδρόμησης (Fixed Effects)	43
Πίνακας 12: Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 2	44
Πίνακας 13: Αποτελέσματα των σταθερών επιδράσεων από το μοντέλο παλινδρόμησης (Fixed Effects)	45
Πίνακας 14: Type III Analysis of Variance Table with Satterthwaite's method	45
Γράφημα 13: WRS +/- SE (%) σε ασθενείς με και χωρίς θαλασσαιμία	46
Πίνακας 15: Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 4 (Συνδυαστικό 2)	47
Πίνακας 16: Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 4 (Συνδυαστικό 2)	47
Γράφημα 14: Θηκόγραμμα SNR50n σε ασθενείς με (Y) και χωρίς (N) θαλασσαιμία	48

Εισαγωγή

Οι θαλασσαιμίες αναγνωρίστηκαν ως νοσολογικές οντότητες το 1925 όταν ο Dr Thomas B. Cooley παρουσίασε στο ετήσιο συνέδριο της American Paediatric Society τις περιπτώσεις πέντε παιδιών με σοβαρή αναιμία, σπληνομεγαλία και δυσμορφίες οστών.

Πρόκειται για ένα σύνολο αυτοσωματικά υπολειπόμενων κληρονομούμενων αιμοσφαιρινοπαθειών, με ποικιλία στην γονιδιακή και φαινοτυπική έκφραση, στα εργαστηριακά ευρήματα και στην θεραπευτική παρέμβαση. Οφείλονται σε μεταλλάξεις ενός ή περισσότερων γονιδίων που ελέγχουν την παραγωγή των α ή β σφαιρινών, των δομικών πρωτεϊνικών στοιχείων της αιμοσφαιρίνης, μέσω της δημιουργίας αλυσίδων. Κάθε διαταραχή στην παραγωγή ενός εκ των δύο σφαιρινών, συνεπάγεται διατάραξη της αναλογίας τους εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC=Red Blood Cells), με αποτέλεσμα την καθίζηση όσων πλεονάζουν. Αυτό συμβαίνει τόσο στις άωρες μορφές των RBCs, στον νωτιαίο μυελό, με αποτέλεσμα να έχουμε μη αποτελεσματική ερυθροποίηση, όσο και στην κυκλοφορία, προκαλώντας αιμόλυση. Οι πάσχοντες εμφανίζουν σε διαφορετικό βαθμό αναιμία και εξωμυελική αιμοποίηση, με συνέπεια διαταραχές στην μορφολογία των οστών, μείωση της συνολικής τους ανάπτυξης και αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς, με καταστροφικές συνέπειες στην λειτουργία σημαντικών οργάνων και τελικά τον πρόωρο θάνατο.

Τις τελευταίες δεκαετίες η εφαρμογή των συστηματικών μεταγγίσεων και η ανακάλυψη των χηλικών παραγόντων αποσιδήρωσης, είχαν σαν αποτέλεσμα την σημαντική επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών αυτών. Παράλληλα, επέτρεψαν την παρατήρηση μακροπρόθεσμων συνεπειών, τόσο της νόσου όσο των θεραπειών της, που επηρεάζουν άμεσα την ποιότητα ζωής των νοσούντων και απαιτούν την εφαρμογή νέων προγραμμάτων πρόληψης και παρέμβασης. Μεταξύ άλλων, ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπάρχει για την διερεύνηση και παρακολούθηση των πιθανών επιπτώσεων στην ακοή και στην κεντρική ακουστική επεξεργασία των ατόμων με μείζονα β-θαλασσαιμία, παρά το γεγονός ότι οι παθογενετικοί μηχανισμοί και η βαρύτητά τους βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση [1].

β-Θαλασσαιμία

Η β-θαλασσαιμία προκαλείται από μεταλλάξεις στη θέση του γονιδίου της β σφαιρίνης, οδηγώντας στην μειωμένη παραγωγή αλυσίδων της τελευταίας και παράλληλα, στην περίσσεια αλυσίδων α σφαιρίνης. Κάθε άτομο φέρει δύο γονίδια για την παραγωγή των αλυσίδων της β σφαιρίνης, ένα από κάθε γονέα που εδράζονται στο χρωμόσωμα 11 [2].

Στις επονομαζόμενες β^0 παραλλαγές ή μεταλλάξεις του γονιδίου των β σφαιρινών έχει χαθεί πλήρως η ικανότητα του γονιδίου για παραγωγή τους, ενώ στην περίπτωση των β^+ παραλλαγών παραμένει κάποια παραγωγή, αλλά σε σημαντικά μειωμένο βαθμό σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Ο κλινικός φαινότυπος εξαρτάται από τον συνδυασμό των παθολογικών παραλλαγών που φέρει ο πάσχων [3].

Ταξινόμηση

Παλαιότερα, η ταξινόμηση των ασθενών με β -θαλασσαιμία, όσον αφορά την βαρύτητά της, ακολουθούσε το σχήμα, μείζον (beta thalassaemia major), ενδιάμεση (intermedia) και ήπια (minor) β -θαλασσαιμία, με φθίνουσα σειρά βαρύτητας. Σήμερα για την ταξινόμηση χρησιμοποιούνται οι όροι εξαρτώμενη και μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β -θαλασσαιμία.

Η νέα ορολογία υιοθετήθηκε για να μπορέσει να γίνει ένας καθαρός διαχωρισμός ανάμεσα σε δύο ομάδες ασθενών με εντελώς διαφορετική κλινική και προγνωστική εικόνα, μέσω της χρησιμοποίησης ενός μείζονος προγνωστικού παράγοντα: την ύπαρξη ή όχι εφ' όρου ζωής εξάρτηση από μεταγγίσεις αίματος. Στην προηγούμενη ταξινόμηση, οι ασθενείς στην κατηγορία “ενδιάμεση β -θαλασσαιμία” μπορεί να εμφάνιζαν από πολύ ήπια συμπτωματολογία έως στίγματα που παρουσιάζονται σε ασθενείς με βαριά μορφή β -θαλασσαιμίας εξαρτώμενης από μεταγγίσεις.

α) Εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β -θαλασσαιμία (**TDT** - Transfusion Dependent Thalassaemia)

Οι ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β -θαλασσαιμία χρειάζονται, σε όλη την ζωή τους, τακτικές μεταγγίσεις RBCs (RBCs=Red Blood Cells) προκειμένου να αποφύγουν την σοβαρή αναιμία και να μειώσουν το βαθμό της εξωμυελικής αιμοποίησης. Ασθενείς που χρειάζονται μετάγγιση περιοδικά, δεν μπαίνουν σε αυτή την κατηγορία. Τα άτομα αυτής της κατηγορίας χαρακτηρίζονταν παλιότερα ως πάσχοντες με “μείζον β -θαλασσαιμία”.

Ασθενείς που είναι ομοζυγώτες για την β^0 μετάλλαξη (β^0/β^0) είναι πιο πιθανό να ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Δεν μπορούν να δημιουργήσουν καθόλου β αλυσίδες και επομένως δεν μπορούν να παράγουν την φυσιολογική αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων. Το ίδιο ισχύει συνήθως και με τα άτομα που είναι διπλοί ετεροζυγώτες (compound heterozygous) συνδυάζοντας το γονότυπο β^0/β^+ .

β) Μη εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β -θαλασσαιμία (**NTDT** – Non-Transfusion Dependent Thalassaemia)

Στην κατηγορία της μη εξαρτώμενης από μεταγγίσεις β -θαλασσαιμία (**NTDT**) οι ασθενείς δεν χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις [4]. Μπορεί όμως να χρειαστούν μεταγγίσεις σε περιοδική

βάση, όπως για παράδειγμα στην εγκυμοσύνη ή κατά τη διάρκεια μιας οξείας λοίμωξης. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι ασθενείς με “ενδιάμεση” και “ήπια” μορφή της β-θαλασσαιμίας.

Οι ετεροζυγώτες της β⁰-θαλασσαιμίας (β⁰/β) είναι πιο πιθανό να έχουν χαμηλότερη τιμή αιμοσφαιρίνης από το φυσιολογικό και μια μειοψηφία δύναται να παρουσιάσει φαινοτυπικά χαρακτηριστικά που οφείλονται στην αιμόλυση ή στην ύπαρξη εξωμυελικής αιμοποίησης. Στην πλειοψηφία τους όμως, δεν χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις.

Ατομα με δύο β⁺ μεταλλάξεις (β⁺/β⁺) συνήθως δεν έχουν ανάγκη τακτικών μεταγγίσεων αν και αυτό μπορεί να συμβεί αργότερα στη ζωή τους. Ακόμα μικρότερη βαρύτητα και φυσικά καμία εξάρτηση από τη μετάγγιση RBCs έχουν όσοι είναι ετεροζυγώτες της β⁺ μετάλλαξης (β/β⁺) [5]. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει έντονη RBCs μικροκυττάρωση αλλά ήπια ή ελάχιστη αναιμία.

Επιδημιολογία

Οι θαλασσαιμίες είναι από τις πιο συχνές αιμοσφαιρινοπάθειες και έρχονται δεύτερες μόνο μετά την δρεπανοκυτταρική αναιμία [6]. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο σχεδόν 60.000 παιδιά γεννιούνται παγκοσμίως με β-θαλασσαιμία ενώ οι φορείς της νόσου υπολογίζονται περίπου σε 90 εκατομμύρια άτομα (περίπου το 1,5% του παγκόσμιου πληθυσμού) [2].

Η εμφάνιση της νόσου ήταν ιστορικά συχνότερη στη λεκάνη της Μεσογείου, στη Μέση Ανατολή και στη Νοτιοανατολική Ασία. Εντούτοις, στις τελευταίες δεκαετίες, η μετανάστευση των πληθυσμών είχε σαν συνέπεια την αύξηση του επιπολασμού της νόσου στις χώρες της βόρειας Ευρώπης και της βόρειας Αμερικής. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν εγκατεστημένα προγράμματα ανίχνευσης και πρόληψης, είτε με τον προγεννητικό έλεγχο των γονέων ή και με τον γονιδιακό έλεγχο των εμβρύων, εντούτοις η πρόσβαση των μεταναστών σε αυτές τις δομές είναι περιορισμένη ή συχνά αδύνατη για κοινωνικοοικονομικούς, ιδεολογικούς, θρησκευτικούς ή πολιτικούς λόγους. Αναμένεται, λοιπόν, αύξηση του αριθμού των πασχόντων ή των φορέων της νόσου στα επόμενα χρόνια και σε μη ενδημικές περιοχές, απαιτώντας εγρήγορση από τα συστήματα υγείας των χωρών παγκοσμίως και καλύτερο συντονισμό μεταξύ κυβερνητικών και μη οργανισμών [7]. Στόχος μας οφείλει να είναι η υιοθέτηση στρατηγικών πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας, προκειμένου να διασφαλιστεί υψηλού επιπέδου παροχή υγείας και καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς με β-θαλασσαιμία [8].

Παθογένεια της TDT

Κατά την νεογνική ηλικία, οι ασθενείς με TDT είναι ασυμπτωματικοί. Μεταξύ 6-12 μηνών αρχίζει η εμφάνιση σταδιακά επιδεινούμενης αναιμίας, καθώς η φυσιολογική εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη F (HbF), αποτελούμενη από αλυσίδες γ σφαιρίνης, αντικαθίσταται από την HbA. Η παθοφυσιολογία της TDT οφείλεται σε μια ποικιλία παραγόντων που περιλαμβάνουν διάφορους μηχανισμούς βλάβης των RBCs οδηγώντας σε χρόνια αναιμία και υπερφόρτωση με σίδηρο.

Μηχανισμοί Βλάβης των RBCs στη β-θαλασσαιμία

Οξειδωτικό stress

Η οξείδωση της αιμοσφαιρίνης είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο εντός των RBCs και μάλιστα συμβαίνει με ένα ρυθμό περίπου 0.5 έως και 3% την ημέρα. Ωστόσο στα φυσιολογικά ερυθρά το φαινόμενο αυτό δεν δημιουργεί πρόβλημα χάρη στη δράση της cytochrome 5b reductase που επαναφέρει την οξειδωμένη αιμοσφαιρίνη στην αρχική της μορφή.

Στα παθολογικά RBCs της οι πλεονάζουσες α αλυσίδες είναι εξαιρετικά ευαίσθητες στην οξείδωση, με αποτέλεσμα την πρωτεόλυση τους και τη δημιουργία πεπτιδικών θραυσμάτων με υψηλή περιεκτικότητα σε σίδηρο [9]. Αυτά με τη σειρά τους ενεργοποιούν τη δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου που στη συνέχεια οξειδώνουν τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια στην μεμβράνη των RBCs προκαλώντας βλάβες [10].

Η οξειδωτική βλάβη που παρατηρείται στην κυτταρική μεμβράνη των RBCs των ασθενών με β-θαλασσαιμία επηρεάζει πολλές από τις ιδιότητες της όπως την ασυμμετρία ανάμεσα στην εσωτερική και εξωτερική στοιβάδα λιπιδίων [11], την σύσταση του κυτταροσκελετού [12], την ικανότητα παραμόρφωσής της [13] και την σταθερότητα της [14]. Οι αλλαγές αυτές φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην ανώμαλη ωρίμανση όσο και στην μειωμένη ικανότητα παραμόρφωσης των παθολογικών αυτών ερυθρών [15].

Διαταραχές Ενυδάτωσης

Η ενυδάτωση των RBCs αναφέρεται στην ενδοκυττάρια αναλογία του νερού σε σχέση με την αιμοσφαιρίνη και τα άλλα ευδιάλυτα στοιχεία (solubles). Στην περίπτωση της β-θαλασσαιμίας παρατηρείται αφυδάτωση των παθολογικών RBCs με μείωση της σχέσης νερού-solubles. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται σε αυξημένη ενεργοποίηση του συν-μεταφορέα καλίου-χλωρίου της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την αύξηση της απώλειας καλίου και κατά συνέπεια την απώλεια ύδατος μέσω ωσμωτικών μηχανισμών [16].

Μειωμένη Ικανότητα Παραμόρφωσης

Η ύπαρξη ευκαμψίας είναι μια βασική ιδιότητα της μεμβράνης των RBCs που τους δίνει την ικανότητα να κινούνται στο σύστημα των τριχοειδών, με διάμετρο περίπου 3 μικρόμετρα παρότι τα ίδια έχουν διάμετρο 7-8 μικρόμετρα. Η μειωμένη ικανότητα παραμόρφωσης που παρατηρείται στα RBCs των ασθενών με β-θαλασσαιμία επιβραδύνει τη διέλευση τους τόσο μέσα από το τριχοειδικό δίκτυο όσο και μέσα από το δικτυο-ενδοθηλιακό σύστημα με συνέπεια να καταστρέφονται ευκολότερα από τα μακροφάγα κύτταρα του τελευταίου [17].

Παθοφυσιολογία της Αναιμίας στη β-θαλασσαιμία

Μη αποτελεσματική Αιμοποίηση

Με τον όρο αυτό αναφερόμαστε στην μειωμένη παραγωγή RBCs στον μυελό των οστών λόγω καταστροφής των ερυθροβλαστών [18]. Ειδικά όσον αφορά την TDT το 60-75% των άωρων ερυθροκυττάρων καταστρέφονται στον μυελό των οστών και αυτό γίνεται μέσω δύο μηχανισμών: της απόπτωσης [19] και της φαγοκυττάρωσης από τα μυελικά μακροφάγα [20]. Παράλληλα, με την αυξημένη καταστροφή τους προάγεται η αυξημένη παραγωγή νέων ερυθροβλαστών που θα ακολουθήσουν τον ίδιο κύκλο [19].

Σε σοβαρές μορφές β-θαλασσαιμίας η μη αποτελεσματική αιμοποίηση συνοδεύεται από εξωμυελική αιμοποίηση, από την παραγωγή δηλαδή RBCs από άλλους ιστούς, πέραν του μυελού, όπως το ήπαρ και ο σπλήνας. Ταυτόχρονα ο μυελικός χώρος, προσπαθώντας να ανταπεξέλθει στις αυξημένες ανάγκες για αιμοποίηση, υπερπλάσσεται και επεκτείνεται δημιουργώντας δυσμορφία των μακρών οστών, των οστών της κεφαλής και του προσώπου [21].

Αιμόλυση

Στην περιφερική κυκλοφορία παρατηρείται μείωση της διάρκειας ζωής των RBC έως και στο 1/3 του φυσιολογικού, με ποικίλους μηχανισμούς που όπως είδαμε πυροδοτούνται κυρίως από τα αδιάλυτα συμπλέγματα σφαιρίνης α [22]. Η αυξημένη αιμόλυση συνεπάγεται αυξημένες τιμές χολερυθρίνης στο αίμα των πασχόντων και πιθανά την εμφάνιση ικτέρου.

Υπερφόρτωση Σιδήρου

Η υπερφόρτωση σιδήρου που παρατηρείται στους ασθενείς με β-θαλασσαιμία οφείλεται σε δύο μηχανισμούς: α) στις μεταγίσεις και β) στην αναποτελεσματική αιμοποίηση. Άτομα που έχουν λάβει άνω των 15-20 (ή άνω των 10 αν πρόκειται για παιδιά) μονάδων RBCs μπορούν να εμφανίσουν κλινικά σημαντική υπερφόρτωση σιδήρου μια και κάθε μονάδα RBCs περιέχει περίπου 250mg σιδήρου. Όταν συνυπάρχει και αναποτελεσματική αιμοποίηση η επιπλοκή αυτή

μπορεί να εμφανιστεί με λιγότερο αριθμό μεταγγίσεων. Σε παιδιά με TDT η αύξηση της εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ μπορεί να ξεκινήσει ήδη από την ηλικία των 2 ή 3 ετών αν και τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται αργότερα [23].

Όσον αφορά την αναποτελεσματική αιμοποίηση φαίνεται ότι τόσο η αναιμία όσο και η αυξημένη ερυθροποίηση μειώνουν τα επίπεδα της hepcidin και πιθανά καταστέλλουν την δράση της. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της απορρόφησης σιδήρου από το έντερο [24] και την αύξηση της πρόσληψης σιδήρου από τα μακροφάγα τόσο του μυελού των οστών όσο και του εντέρου [25].

Καθώς η συνολική ποσότητα σιδήρου που υπάρχει στον οργανισμό αυξάνει πάνω από τις ανάγκες για την παραγωγή ερυθρών, μυοσφαιρίνης και ενζύμων που περιέχουν σίδηρο, η υπεύθυνη για την μεταφορά του πρωτεΐνη, η τρανσφερρίνη φτάνει σε υψηλά επίπεδα κορεσμού. Όταν ο κορεσμός της τρανσφερρίνης φτάσει το 35%, ο επιπλέον σίδηρος αρχίζει να συνδέεται με άλλες πρωτεΐνες και μόρια, φαινόμενο που επιδεινώνεται δραματικά σε κορεσμούς τρανσφερρίνης πάνω από 70% [26]. Η ποσότητα αυτή σιδήρου αναφέρεται ως “μη συνδεδεμένος με τρανσφερρίνη σίδηρος” (non-transferrin-bound iron, NTBI).

Η αύξηση του αποθηκευμένου σιδήρου αντανακλάται στην αύξηση του κορεσμού της τρανσφερρίνης (serum transferrin saturation), στις υψηλές τιμές φερριτίνης και στην αύξηση του σιδήρου στα μακροφάγα του μυελού [27]. Ειδικά όσον αφορά την φερριτίνη ορού πρόκειται για έναν πολύ ευαίσθητο, αν και όχι ιδιαίτερα ειδικό δείκτη υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο. Τιμές φερριτίνης $\geq 200-300$ mcg/L στους άντρες και $150-200$ mcg/L στις γυναίκες είναι ενδεικτικές της υπερφόρτωσης με σίδηρο ενώ χαμηλότερες τιμές αποτελούν μια καλή ένδειξη απουσίας της [28]. Στους ασθενείς με β-θαλασσαιμία που παρουσιάζουν υπερφόρτωση σιδήρου οι τιμές της φερριτίνης ανέρχονται στα $2000-3000$ mcg/L και μερικές φορές ακόμα υψηλότερα αν συνυπάρχει ηπατική νόσος, καρδιομυοπάθεια ή έχουν προηγηθεί μαζικές μεταγγίσεις.

Τα υπερφορτωμένα με σίδηρο μακροφάγα καθίστανται δυσλειτουργικά, επιδεικνύουν μειωμένη αποτελεσματικότητα απέναντι στα παθογόνα και οδηγούν τον οργανισμό σε κατάσταση χρόνιας φλεγμονής. Επίσης, η υπερφόρτωση σιδήρου συνεπάγεται υπεροξειδωση των λιπιδίων, οξειδωση και πρωτεόλυση των πρωτεϊνών και διαταραχή της λειτουργίας των κυτταρικών μιτοχονδρίων προκαλώντας χρόνια οξειδωτικό στρες στους ιστούς. Η υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο ευθύνεται για μια πλειάδα προβλημάτων και συ-νοσηροτήτων που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με β-θαλασσαιμία.

Με όλους τους παραπάνω μηχανισμούς σε συνδυασμό με την χρόνια αναιμία και χρόνια υποξία μια πλειάδα οργάνων υπόκειται σε δυσλειτουργία όπως η καρδιά, οι νεφροί, το ήπαρ, οι γονάδες, ο θυρεοειδής αδένας, το πάγκρεας, η υπόφυση, οι παραθυρεοειδείς αδένες και ο μυελός

των οστών, οδηγώντας σε βέβαιο θάνατο τον ασθενή με TDT στα πρώτα χρόνια της ζωής του, αν δεν υπάρξουν θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Θεραπείες Αποσιδήρωσης

Η έναρξη των συστηματικών μεταγγίσεων ως θεραπεία για την TDT άλλαξε το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αλλά κατέστησε άμεσα αντιληπτή την ανάγκη ελέγχου του επιπέδου σιδήρου στον οργανισμό των μεταγγιζόμενων. Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκαν οι χηλικοί παράγοντες αποσιδήρωσης. Θεωρείται πια αναγκαία η έναρξη θεραπείας αποσιδήρωσης όταν η τιμή της φερριτίνης του ορού αγγίζει τα 1000 ng/L αν και το ασφαλές κατώφλι για την πλειοψηφία των ασθενών θεωρούνται τα 1000 mcg/L [29]. Ο βασικός στόχος της θεραπείας αποσιδήρωσης είναι η έγκαιρη αποφυγή επιπλοκών διατηρώντας τα επίπεδα σιδήρου στον οργανισμό σε ασφαλή όρια. Ο πρώτος χηλικός παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε και ο ευρύτερα μελετημένος είναι η Δεσφεριοξαμίνη (DFO=deferoxamine). Ακολούθησε η χρήση της Δεφερασιρόξης (DFX=Deferasirox) και της Δεφεριπρόνης (DFP=Deferiprone). Η χρήση των φαρμάκων αυτών συνδέθηκε με πλήθος παρενεργειών που σχετίζονταν με την δοσολογία [30] αλλά και την επιλογή του χρόνου έναρξης της εφαρμογής τους σε σχέση με τα επίπεδα αιμοσιδήρωσης του ασθενούς.

SNHL, Διαταραχές Διάκρισης Ομιλίας σε Θόρυβο και Γνωσιακή έκπτωση σε ασθενείς με TDT

Η παράταση του χρόνου ζωής των ασθενών με TDT ανέδειξε μια ακόμα, επιπλοκή της νόσου αλλά και της θεραπείας της: την βαρηκοΐα [31]. Η έγκαιρη διάγνωση και αποκατάστασή της είναι σημαντική για την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών καθώς σε αντίθετη περίπτωση η επικοινωνιακή δυσκολία οδηγεί σε κοινωνική απομόνωση, κατάθλιψη και προοδευτική γνωσιακή έκπτωση στους ενήλικες [32, 33].

TDT και Βαρηκοΐα

Στα τελευταία 40 χρόνια αναπτύχθηκε πλούσια βιβλιογραφία που αφορά τον επιπολασμό της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας (SNHL=sensorineural hearing loss) ανάμεσα στους ασθενείς με TDT. Εντούτοις δεν φαίνεται να υπάρχει ξεκάθαρη εικόνα για τους παθογενετικούς μηχανισμούς ή την συσχέτισή της με την ηλικία, το φύλο, το είδος του χορηγούμενου χηλικού παράγοντα, τα επίπεδα φερριτίνης στο αίμα ή τον αριθμό των ετήσιων μεταγγίσεων που λαμβάνουν. Σε ένα πρόσφατο άρθρο ο επιπολασμός της SNHL σε ασθενείς με TDT υπολογίζεται στο 45% [1] ενώ σε ένα άλλο άρθρο ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης το ποσοστό αυτό υπολογίζεται στο 10,6%

[31]. Γενικά τα ποσοστά επιπολασμού της βαρηκοΐας παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση στην βιβλιογραφία από 0-88,2% [34] ενώ διαπιστώνεται η αδυναμία σύγκρισης τους λόγω ανομοιογενών δειγμάτων (διαφορετικά ηλικιακά όρια, τύποι θαλασσαιμίας που δεν αποσαφηνίζονται, συμπερίληψη της βαρηκοΐας αγωγιμότητας ή του μεικτού τύπου βαρηκοΐας), διαφορετικών μεθόδων ελέγχου της ακοής (PTA, TEOAEs= transiently evoked otoacoustic emissions, DPOAEs=distortion products otoacoustic emissions, ABR= auditory brainstem responses) ή απουσία σύγκρισης με δείγματα υγιούς πληθυσμού σε αντίστοιχες ηλικιακές ομάδες [34].

Παράγοντες κινδύνου για SNHL στην TDT

Από πολύ νωρίς έγινε αντιληπτός ο δόσοεξαρτώμενος ρόλος της DFO για την πρόκληση SNHL ιδιαίτερα στις υψηλές συχνότητες [30, 35]. Θεωρήθηκε απαραίτητη η συστηματική ακοολογική παρακολούθηση των ασθενών με συστηματικά ακοογράμματα (PTA=pure tone audiometry) και παράλληλα, η ορθολογική χρήση των φαρμάκων αποσιδήρωσης και παρακολούθηση των θεραπευτικών τους επιπέδων. Οι πρώτες αναφορές στην SNHL αφορούν ασθενείς που λάμβαναν μεγάλες δόσεις DFO. Αρχικά αποδόθηκε στην αιμοσιδήρωση [36] αλλά αργότερα αποδόθηκε και στην υψηλή δόση DFO [37] και την ωτοτοξική της δράση στα τριχωτά κύτταρα του κοχλία. Εντούτοις, και στη σύγχρονη βιβλιογραφία αναφέρεται ωτοτοξικότητα τόσο για την DFO [38, 39, 40], όσο και για την DFX [41, 42]. Δεν υπάρχουν εμπειριστατωμένες έρευνες για την DFP ή για τον συνδυασμό παραπάνω του ενός χηλικών παραγόντων. Παρά το γεγονός ότι στις μέρες μας, οι δόσεις των χηλικών παραγόντων διατηρείται σε μη ωτοτοξικά επίπεδα, δεν εξαλείφεται η εμφάνιση της SNHL. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι είναι πιθανό να συνυπάρχει ιδιοσυγκρασιακή κοχλιακή ευαισθησία ανάμεσα στους ασθενείς που προσβάλλονται [34]. Παράλληλα η αναφορά εμφάνισης SNHL ανάμεσα σε ασθενείς με NTDT υποδεικνύει και μια πιθανή υπαιτιότητα της ίδιας της νόσου [43]. Τέλος λίγα στοιχεία υπάρχουν για την συσχέτιση του χρόνου χορήγησης των χηλικών παραγόντων με την SNHL. Μια πρόσφατη μελέτη θέτει την ανάγκη περαιτέρω έρευνας στο πεδίο αυτό, δείχνοντας θετική συσχέτιση στα δικά της αποτελέσματα [1].

Αμφιλεγόμενος είναι και ο ρόλος των επιπέδων της φερριτίνης ως δείκτη συσχέτισης με την εμφάνιση SNHL στους ασθενείς με TDT. Φαίνεται ότι στην βιβλιογραφία υπάρχουν έρευνες που δείχνουν πιθανή συσχέτιση [36] και άλλες που δεν αναφέρουν διαφορές στα επίπεδα φερριτίνης μεταξύ ασθενών με ή χωρίς SNHL [44, 45]. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται και στο πεδίο αυτό. Ανάλογα είναι τα στοιχεία για την αιτιολογική συσχέτιση της SNHL με τον ετήσιο αριθμό μεταγγίσεων ανά έτος ή τη μέση τιμή αιμοσφαιρίνης ανά έτος [46]. Εντούτοις η χρόνια υποξία και το οξειδωτικό στρες λειτουργεί καταστροφικά για πληθώρα ιστών μεταξύ των οποίων τα έσω τριχωτά κύτταρα του κοχλία και του ακουστικού φλοιού.

Η ηλικία των ασθενών αποτελεί ένα ακόμα σημείο διαφωνίας στην βιβλιογραφία παρά το γεγονός της μη αμφισβητήσιμης έκπτωσης της ακουστικής οξύτητας με το γήρας και στον φυσιολογικό πληθυσμό. Κάποιες έρευνες αναφέρουν αυξημένο επιπολασμό της SNHL με την αύξηση της ηλικίας στην TDT [31] και άλλες δεν βρίσκουν καμία συσχέτιση [47].

Ανεξάρτητα με τους παθογενετικούς μηχανισμούς, η SNHL έχει υποεκτιμηθεί ως πρόβλημα στους ασθενείς με TDT καθώς στην λήψη ιστορικού, η πλειοψηφία όσων τελικά διαγιγνώσκονται με βαρηκοΐα, δεν αναφέρει δυσκολίες στην επικοινωνία ή στην αντίληψη της ομιλίας σε θορυβώδες περιβάλλον [47, 48]. Με τον ίδιο τρόπο υποκλινικές και υποδιαγνωσκόμενες παραμένουν και άλλες νευρολογικές διαταραχές κεντρικού και περιφερικού τύπου στους ασθενείς αυτούς [49].

Γνωσιακή έκπτωση στην TDT

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια αποκτά η διερεύνηση της γνωσιακής έκπτωσης και των παθογενετικών της μηχανισμών ανάμεσα στους ασθενείς με TDT. Ως γνωσιακή έκπτωση ορίζεται κάθε διαταραχή που επηρεάζει αρνητικά την γνωσιακή λειτουργία ενός ατόμου, επηρεάζοντας έτσι την καθημερινή του ζωή στον τομέα της μάθησης, της μνήμης, της εστίασης της προσοχής, της κοινωνικής δεξιότητας, της αισθητηριακής αντίληψης ή κίνησης, της γλώσσας ή των εκτελεστικών λειτουργιών [50]. Τα τελευταία χρόνια οι έρευνες συσχετίζουν ισχυρά την ελλειμματική ακοή με την γνωσιακή έκπτωση και την άνοια στον υγιή πληθυσμό [51]. Η υπόθεση της αισθητηριακής στέρησης προτείνει την πιθανότητα της ανακατανομής των γνωσιακών πόρων του εγκεφάλου, σε περίπτωση SNHL, προκειμένου να ενισχυθεί η ικανότητα των ασθενών για διάκριση του λόγου σε θόρυβο. Οι Hui-Fu Wang et al. [52] σε μια μεγάλη μελέτη του 2022 κατέδειξαν συσχέτιση της βαρηκοΐας και της γνωσιακής έκπτωσης στον υγιή πληθυσμό όπως και μείωση του όγκου του κροταφικού φλοιού υπεύθυνου για την κεντρική ακουστική επεξεργασία των ακουστικών ερεθισμάτων. Κατά συνέπεια, παράλληλα με την ατροφία του κροταφικού φλοιού, η SNHL μπορεί να σχετίζεται με ατροφία του υπεύθυνου για την γνωσιακή επεξεργασία φλοιού γενικότερα και να οδηγεί σε άνοια [53, 54].

Αντίστοιχα, η βιβλιογραφία κάνει ξεκάθαρη μνεία στην αυξημένη πιθανότητα γνωσιακής έκπτωσης στους ασθενείς με θαλασσαιμία [55, 56] σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό και στην τελική της εξέλιξη, την άνοια [57]. Ως αποτέλεσμα της γνωσιακής δυσλειτουργίας παρατηρούνται δυσκολίες στη ακαδημαϊκή εκπαίδευση και επαγγελματική αποκατάσταση [33] των ασθενών με TDT ενώ παράλληλα δεν αναγνωρίζεται από τους ίδιους συγγραφείς ως παθογενετικό αίτιο η υποκλινική εγκεφαλική ισχαιμία ή υπερφόρτωση με σίδηρο των εγκεφαλικών κυττάρων [58]. Οι Manara et al [43], με τη βοήθεια perfusion MRI, παρατήρησαν σχετική μείωση της άρδευσης του ακουστικού φλοιού των ασθενών με TDT και αδυναμία

εξισορρόπησης του μεταβολικού επιπέδου λειτουργίας του φλοιού με τις αυξημένες ανάγκες της γνωσιακής επεξεργασίας. Επομένως υπογραμμίζεται η ανάγκη επέκτασης των ερευνών προκειμένου να αναπτυχθούν μηχανισμοί έγκαιρης διάγνωσης και υποστήριξης των ασθενών αυτών, με σκοπό την βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους [59].

Διαταραχές διάκρισης της ομιλίας σε θόρυβο στην TDT

Ο βασικός στόχος κάθε ακοολογικού ελέγχου είναι η εκτίμηση της ικανότητας κάθε ατόμου να χρησιμοποιεί τα ακουστικά ερεθίσματα με επιτυχία στην καθημερινή του ζωή. Αν λάβουμε υπόψη μας το γεγονός ότι στην πλειονότητα του χρόνου μας καλούμαστε να ανταποκριθούμε επικοινωνιακά σε θορυβώδη περιβάλλοντα, η εκτίμηση της ακουστικής μας οξύτητας σε ησυχία δεν επιτρέπει την ανίχνευση λειτουργικών ελλειμμάτων στην αναγνώριση της ομιλίας [60]. Αποτελεί κοινή γνώση στην βιβλιογραφία η ύπαρξη ατόμων με φυσιολογικούς ουδούς ακοής στο τονικό ακοόγραμμα (PTA=Pure tone Audiogramme) και ικανοποιητική δυνατότητα διάκρισης της ομιλίας στην ησυχία, τα οποία αναφέρουν υποκειμενική δυσκολία διάκρισης παρουσία θορύβου [61, 62, 63]. Την ίδια στιγμή, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι οι περισσότεροι ενήλικες με διαγνωσμένη SNHL περιγράφουν, ως την σημαντικότερη αναπηρία τους, την δυσκολία διάκρισης σε θόρυβο (WHO deafness and hearing) καθώς τους οδηγεί σε κοινωνική απομόνωση και επαγγελματική απαξίωση.

Σε παγκόσμια κλίμακα η αξιολόγηση της ακουστικής οξύτητας είναι άρρηκτα συνυφασμένη με το PTA, τον καθορισμό του ουδού αέρινης και οστέινης οδού αγωγής, και την ικανότητα διάκρισης της ομιλίας σε ησυχία. Δυστυχώς, οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι δυνατόν να αξιολογήσουν την υποκειμενική δυσκολία του κάθε ατόμου στην κατανόηση του λόγου σε θορυβώδη περιβάλλοντα ή να δώσουν σαφή εικόνα για την επιτυχή δυνατότητα αποκατάστασής τους [64, 65]. Η πρώτη αναφορά στο γεγονός αυτό, έγινε από τους Carhart and Tilman [66] και προτάθηκε η ένταξη των δοκιμασιών αναγνώρισης ομιλίας σε θόρυβο στον τακτικό ακοολογικό έλεγχο ρουτίνας. Επιπροσθέτως, είναι αποδεδειγμένο βιβλιογραφικά το γεγονός ότι ακόμα και η ελάχιστη αύξηση της αναλογίας σήματος προς θόρυβο (SNR=speech to noise ratio) κατά 1dB, συνεπάγεται κλινικά σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα των δοκιμασιών αναγνώρισης ομιλίας [67] καθώς και η εντυπωσιακή μείωση της ικανότητας διάκρισης των λέξεων σε θόρυβο με την αύξηση του ουδού ακοής [68]. Για τους λόγους αυτούς, οι κατευθυντήριες οδηγίες των διεθνών ακοολογικών εταιριών και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) κάνουν σήμερα έκκληση για ευρεία εφαρμογή των ακοολογικών δοκιμασιών ομιλίας σε θόρυβο στην κλινική ακοολογική αξιολόγηση της βαρηκοΐας (SiN tests=Speech in noise tests) [69, 70, 71].

Οι δοκιμασίες αναγνώρισης ομιλίας (SiN tests=speech in noise tests) περιλαμβάνουν διάφορες τεχνικές με πιο γνωστές τις εξής:

α) HINT test (HINT=Hearing -in-Noise test) [72] με χρήση προτάσεων.

β) QuickSIN test (QuickSIN test= Quick Speech-in-Noise test) [73] με χρήση προτάσεων, αλλά πιο σύντομη και με ευρύτερη εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη, εξαιτίας του σύντομου χρόνου διεξαγωγής της.

γ) WiN test ή WiB test (WiN test= Words-in-Noise test ή WiB test=Words in Babble test) [74] με τη χρήση ανοιχτών φωνημικά ισορροπημένων λέξεων.

Η WiN στα νέα ελληνικά αναπτύχθηκε, αρχικά, από τους Κόγια (1961) και Μανωλίδη (1964) και αργότερα από τον Ηλιάδη (1978) [75]. Εντούτοις, το υλικό των δοκιμασιών αυτών δεν πληρούσε τα απαραίτητα κριτήρια και γρήγορα εγκαταλείφθηκε. Τα γεγονότα που λειτούργησαν σαν τροχοπέδη για την ανάπτυξη της μεθόδου στην Ελλάδα, ήταν η απουσία μεγάλης ποικιλίας μονοσύλλαβων λέξεων με νόημα και η ευρεία φωνημική ποικιλία της ελληνικής γλώσσας που δυσχέραινε την δημιουργία φωνημικά σταθμισμένων λιστών. Σήμερα χρησιμοποιούνται κυρίως φωνημικά ισορροπημένες λίστες δισύλλαβων λέξεων για την εκτίμηση ενηλίκων και επικυρωμένες μόνο για φυσιολογικά ακούντες ασθενείς σε ήσυχο περιβάλλον. Οι Sofokleous et al. [76] χρησιμοποίησαν με επιτυχία 2 φωνημικά ισορροπημένες λίστες και διενέργησαν WiB test σε 93 ασθενείς, ενήλικες και παιδιά με σκοπό την ανίχνευση πιθανής διαταραχής της κεντρικής ακουστικής επεξεργασίας (CAPD= Central Auditory Processing Disorder). Οι Markatos et al. [67] συμπεριέλαβαν 97 φυσιολογικά ακούντες και βαρήκοους ενήλικες με στόχο την επικύρωση ενός νέου WiB test στην ελληνική γλώσσα. Δούλεψαν με τέσσερις φωνημικά ισορροπημένες λίστες η κάθε μία από τις οποίες, περιελάμβανε 50 ανοιχτές φωνημικά ισορροπημένες δισύλλαβες λέξεις, με σκοπό τον καθορισμό του SNR για το SRT50n (SRT=Speech Reception Threshold). Κατάφεραν έτσι να ανοίξουν έναν νέο ορίζοντα στην ελληνική ακοολογική κοινότητα προσφέροντας ένα πολύτιμο εργαλείο ακοολογικής διερεύνησης.

Σε αυτή ακριβώς τη μέθοδο στηρίχτηκε και η πιλοτική αυτή μελέτη, προσπαθώντας να ανιχνεύσει την δυναμική για περαιτέρω εφαρμογή της μεθόδου στη διερεύνηση της SNHL ανάμεσα στους ασθενείς που πάσχουν από μείζονα β-θαλασσαιμία. Στόχος μας είναι η διερεύνηση της συσχέτισης της πιθανής εμφάνισης SNHL ή/και προβλημάτων διάκρισης ομιλίας των ασθενών με TDT, με την ηλικία, το φύλο, την ανάγκη και τον όγκο των μεταγγίσεων (μέσος αριθμός μονάδων ανά έτος), το μέσο ετήσιο επίπεδο αιμοσφαιρίνης, τη χρήση και το είδος του ηλικιακού παράγοντα και τα μέσα ετήσια επίπεδα φερριτίνης. Σκοπός μας είναι να τεθούν νέα ερευνητικά ερωτήματα, ώστε να επιτευχθεί η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των προβλημάτων διάκρισης της ομιλίας ανάμεσα στους ασθενείς με TDT, προκειμένου να διασφαλιστεί η ποιότητα της ζωής τους μακροπρόθεσμα.

Μεθοδολογία

Η πιλοτική αυτή μελέτη παρατήρησης περιλαμβάνει 20 ενήλικες ασθενείς (41-59 ετών) που έχουν διαγνωσθεί με β θαλασσαιμία και παρακολουθούνται από το Αιματολογικό Τμήμα του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου. Αποτελεί τμήμα μιας μεγαλύτερης μελέτης παρατήρησης που θα προσπαθήσει να απαντήσει στην πρωταρχική υπόθεση της αρνητικής συσχέτισης του μέσου όρου των ουδών ακοής των ασθενών στο τονικό ακούγραμμα (κατά μέσο όρο στα 4,6 και 8 KHz) με α) την ανάγκη και τον όγκο των μεταγγίσεων (μέσος αριθμός μονάδων ανά έτος) β) το μέσο ετήσιο επίπεδο αιμοσφαιρίνης γ) τη χρήση και το είδος του χηλικού παράγοντα και δ) τα μέσα επίπεδα φερριτίνης. Πρόκειται για μια συγχρονική μελέτη καθώς η καταγραφή των τιμών των προγνωστικών παραγόντων συνάδει με τον χρόνο εκτέλεσης των ακοολογικών μετρήσεων.

Για να διασφαλιστεί η τύφλωση (blinding) της μελέτης μας, η συλλογή και ανάλυση των δεδομένων διεξήχθη χωρίς να γνωρίζουμε τους προγνωστικούς παράγοντες κάθε ασθενούς. Εντούτοις, προκειμένου να διασφαλιστεί η καλή αντίληψη της ελληνικής γλώσσας, όλοι οι συμμετέχοντες ήταν Έλληνες που στην πλειοψηφία τους (εκτός από έναν) είχαν ολοκληρώσει την βασική σχολική εκπαίδευση ή είχαν φοιτήσει σε ανώτατα εκπαιδευτικά ιδρύματα.

Μετά από ενδελεχή ενημέρωσή τους, προφορική και γραπτή, για τον σκοπό της μελέτης, την διαδικασία εκτίμησης και χρήσης των αιματολογικών τους παραμέτρων από τη βάση δεδομένων της αιματολογικής κλινικής, όλοι οι ασθενείς έδωσαν ενυπόγραφη συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη.

Η διαδικασία συλλογής πληροφοριών και εκτίμησης έλαβε χώρα στο ακοολογικό τμήμα του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου, μετά από προγραμματισμένα τηλεφωνικά ραντεβού και σε έναν χρόνο. Αρχικά, έγινε ενδελεχής λήψη ιατρικού ιστορικού των συμμετεχόντων που περιελάμβανε πληροφορίες για την ηλικία και το βάρος τους, την ακαδημαϊκή τους εκπαίδευση, την διάρκεια αγωγής τους με χηλικούς παράγοντες καθώς και το είδος του/των χηλικών παραγόντων που έχουν λάβει έως την ημέρα εκτίμησής τους. Διερευνήθηκε και καταγράφηκε η ύπαρξη συ-νοσηροτήτων, η χρήση αλκοόλ, ναρκωτικών ουσιών ή καπνίσματος και η όποια άλλη φαρμακευτική τους αγωγή. Διερευνήθηκε η ύπαρξη ή μη γνωστού ιστορικού παθολογίας του μέσου ωτός, απώλειας ακοής, ιστορικού διαταραχών της ισορροπίας ή καλοήθους ιλίγγου θέσεως. Τέλος, έγινε προσπάθεια εκτίμησης της έκθεσής τους σε θόρυβο, αναδρομικά, βάση προφορικών πληροφοριών και αναγωγή των στοιχείων αυτών σε NESI units.

Στη συνέχεια, οι ασθενείς υποβλήθηκαν, αρχικά, σε ωτοσκοπικό έλεγχο με σκοπό την καταγραφή οποιασδήποτε παθολογίας του περυγίου, του έξω ακουστικού πόρου ή της τυμπανικής

μεμβράνης. Ακολούθησε τυμπανομετρία, με τυμπανομετρητή Titan, προκειμένου να εκτιμηθεί η κινητικότητα του τυμπάνου (συμμόρφωση - compliance) και ο όγκος του μέσου ωτός. Σκοπός ήταν η εκτίμηση της παθολογίας του μέσου ωτός που θα μπορούσε να επηρεάσει τα ακοομετρικά αποτελέσματα και να αποκλειστούν περιπτώσεις με βαρηκοΐα αγωγιμότητας. Η τυμπανομετρία θεωρήθηκε φυσιολογική όταν οι τιμές της πίεσης του μέσου ωτός κυμαίνονται από -140 έως +40 daPa, η μέγιστη αντισταθμισμένη στατική ακουστική ενδοτικότητα από 0,3 έως 1,8 ml και ο ακουστικός ισοδύναμος όγκος (Vea) από 0,8 έως 2,1 cm. Ακολούθησε αμφοτερόπλευρη τονική ακοομετρία (PTA) για τον καθορισμό των ουδών ακοής της αέρινης και οστέινης οδού, με τη χρήση με ακοομετρητή Affinity (EN 60645-1, ANSI S3.6, Interacoustics) και ακουστικών TDH39. Η διαδικασία διενεργήθηκε σε ηχομονωμένο θάλαμο, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Βρετανικής Εταιρείας Ακοολογίας (British Society of Audiology) (2018) στα 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 και 8000 Hz και με μεταβολή του επιπέδου του σήματος κατά 10 dB προς τα πάνω και κατά 5 dB προς τα κάτω.

Ακολούθως, διενεργήθηκε ομιλητική ακοομετρία σε θόρυβο (Words in Babble test) στα νέα ελληνικά [67]. Χρησιμοποιήθηκαν 4 μαγνητοφωνημένες λίστες λέξεων, καθεμία από τις οποίες περιέχει 50 ανοιχτές, φωνητικά ισορροπημένες δυσύλλαβες λέξεις. Οι λίστες λέξεων παρουσιάστηκαν μονόπλευρα (δηλαδή ξεχωριστά για το δεξί και το αριστερό αυτί) σε 5 επίπεδα έντασης σήματος-θορύβου (babble), -3dB, 0dB, +3dB, +6dB, και +9dB. Το σήμα παρέμεινε σταθερό στα 65 dB για όλους τους συμμετέχοντες με φυσιολογική ακοή και στα 20 dB SL για τους συμμετέχοντες με νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, ενώ το ερέθισμα (babble) πολλαπλών ομιλητών, μεταβαλλόταν ανάλογα με το επιθυμητό SNR. Στόχος ήταν ο καθορισμός της τιμής SNR του 50% SRT (SRT50n) (dB).

Τέλος από την βάση δεδομένων του αιματολογικού τμήματος του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου, ελήφθησαν οι γονότυποι των ασθενών, ο αριθμός των ετήσιων μεταγίσεων για τον καθένα, ο μέσος ετήσιος αριθμός μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων (PRBC, Packed Red Blood Cell) με τα οποία μεταγίστηκαν, το μέσο ετήσιο επίπεδο φερριτίνης (ng/mL) καθώς και το μέσο ετήσιο επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) τους.

Κριτήρια αποκλεισμού

Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς:

- με γνωστή παθολογία του μέσου ωτός ή ασθενείς με παθολογία κατά την κλινική εξέταση (παθολογική ωτομικροσκόπηση ή τυμπανομετρία)
- με προηγούμενη ή τρέχουσα παθολογία του έσω ωτός,

- ασυμμετρία στη μέτρηση ουδών στην τονική ακοομετρία >15 dB, σε οποιαδήποτε από τις εξεταζόμενες συχνότητες
- που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία ή ωτοτοξικές ουσίες κατά τους τελευταίους 12 μήνες
- που έχουν εκτεθεί σε επικίνδυνο θόρυβο κατά τις τελευταίες 72 ώρες πριν από τον ακοολογικό έλεγχο

Στο δικό μας δείγμα αποκλείστηκαν ασθενείς με γνωστό ακοολογικό ή ωτολογικό ιστορικό παθογένειας κατά τη διάρκεια της τηλεφωνικής μας συνομιλίας ενώ κατά τη διάρκεια της κλινικής εκτίμησης 4 ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω ασυμμετρίας των ουδών ακοής >15 dB, έστω και σε μία από τις εξεταζόμενες συχνότητες.

Η περιγραφική στατιστική της πιλοτικής αυτής μελέτης έγινε με τη χρήση SPSS λογισμικού προκειμένου να προσεγγιστούν τα πρώτα στοιχεία που συλλέχθηκαν βάση της πρωταρχικής υπόθεσης της μελέτης. Τα στοιχεία αυτά θα συνηγορήσουν στην διενέργεια της συγχρονικής μελέτης παρατήρησης δείγματος 73 ατόμων, όπως καθορίστηκε με το πακέτο *pwr* στο R, για 5 προγνωστικούς παράγοντες, $f^2=0,17$ (15% διακύμανση, μέτριο μέγεθος επίδρασης), σφάλμα τύπου I=0,05 και ισχύ=0,08.

Επίσης, η περιγραφή των πιλοτικών αποτελεσμάτων της ομιλητικής ακοομετρίας σε θόρυβο (*words in bubble*) θα μας δώσει μια πρώτη εικόνα για την ικανότητα διάκρισης των λέξεων των ασθενών με μεσογειακή αναιμία. Αντίστοιχα, η συνολική μελέτη θα διερευνήσει την δευτερεύουσα υπόθεση της αρνητικής συσχέτισης της τιμής του SNR (Signal to Noise Ratio-Λόγος σήματος προς θόρυβο) του 50% SRT (Speech Reception Threshold-Ουδός αναγνώρισης ομιλίας) (SRT50n) με α) την ανάγκη και τον όγκο των μεταγγίσεων (μέσος αριθμός μονάδων ανά έτος) β) το μέσο ετήσιο επίπεδο αιμοσφαιρίνης γ) τη χρήση και το είδος του ηλικιακού παράγοντα και δ) τα μέσα ετήσια επίπεδα φερριτίνης.

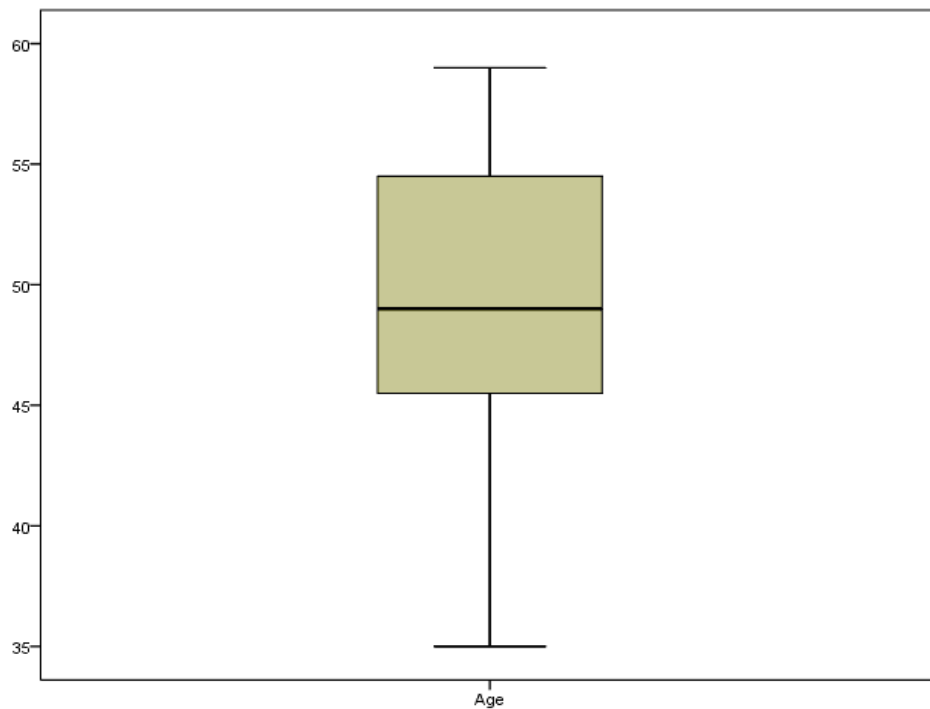
Πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση τόσο για την εξαγωγή των δημογραφικών δεδομένων του δείγματος όσο και για την ανάλυση των ποσοτικών χαρακτηριστικών της μελέτης ενώ παράλληλα αναπτύχθηκαν μοντέλα παλινδρόμησης με στόχο την μελέτη επίδρασης και την πρόβλεψη τιμών του WRS και του SRT50n από πιθανούς προβλεπτικούς παράγοντες όπως ηλικία, φύλο, ύπαρξη θαλασσαιμίας και SNR.

Η εξαγωγή των περιγραφικών στατιστικών πραγματοποιήθηκε με χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS V.23.0 ενώ τα μοντέλα παλινδρόμησης αναπτύχθηκαν με χρήση της γλώσσας R.

Αποτελέσματα

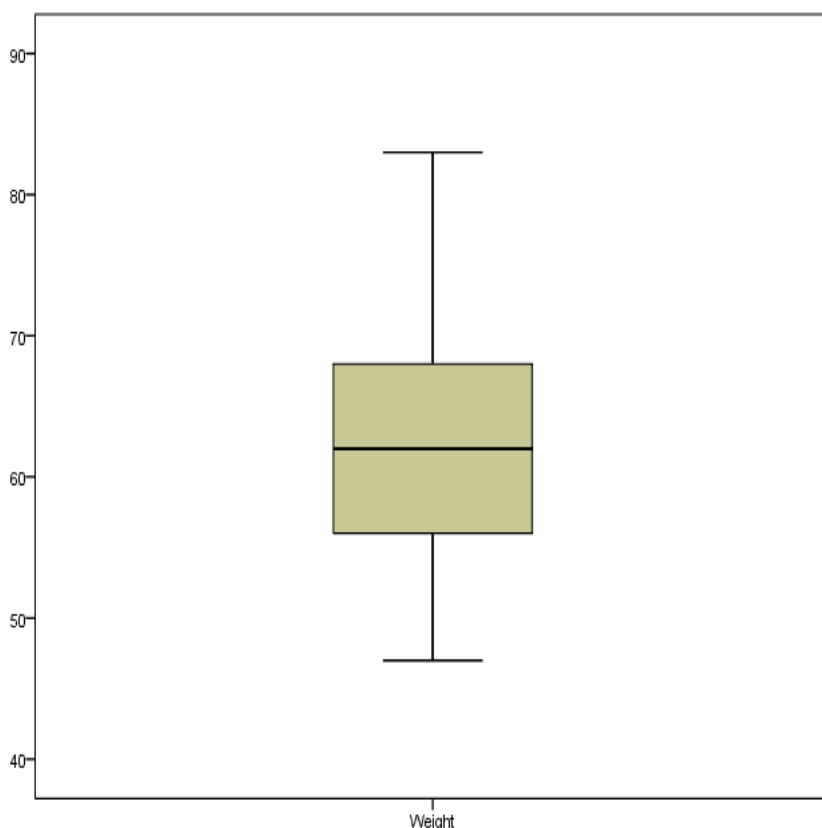
Στην πιλοτική αυτή μελέτη συμμετείχαν 20 ασθενείς, που ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα 35 ως 59 ετών (mean=49,10, SD=6.27, 95%CI [46.16,52.04]). Στην πλειοψηφία τους οι 14 (70%) ήταν γυναίκες και οι 6(30%) ήταν άνδρες με μέση ηλικία τα 49.1 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών μας ανήκε στην ηλικιακή ομάδα 45-49,9 έτη (8 ασθενείς 40%).

Το γράφημα που ακολουθεί δείχνει την κατανομή των ηλικιών.



Γράφημα 1: Θηκόγραμμα κατανομής ηλικιών

Το βάρος τους κυμαινόταν από 47 έως 83 κιλά με μέση τα 49,1 κιλά (mean: 62,10, SD=9.072, 95%, CI[57.85, 66.35]) όπως φαίνεται και στο γράφημα που ακολουθεί:



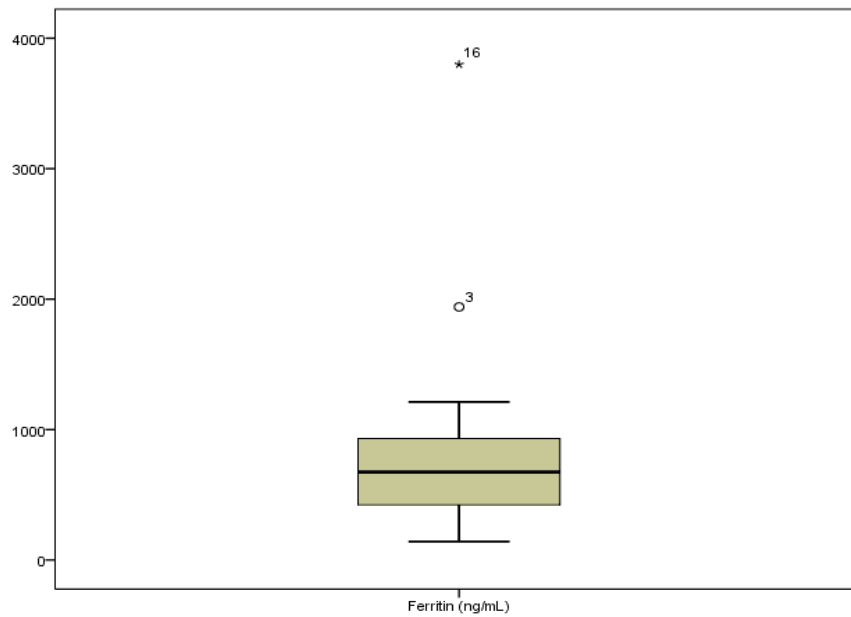
Γράφημα 2: Θηκόγραμμα κατανομής βάρους

Κατά την κλινική τους εκτίμηση είχαν όλοι φυσιολογικό μέσον ουσ στον ωτοσκοπικό έλεγχο και φυσιολογικά τυμπανογράμματα τύπου A αμφοτερόπλευρα.

Στη πλειοψηφία τους, οι 13 (65%) ασθενείς δήλωσαν **καπνιστές**, ενώ οι 7 (35%), δήλωσαν πως δεν καπνίζουν. Αναφορικά με την ποσότητα τσιγάρων, οι καπνίζοντες καταναλώνουν από 1 έως 40 πακέτα το χρόνο (mean: 9.37, SD=10.725, 95%, CI:[2.88, 15.85]).

Από τους 20 συμμετέχοντες, οι 7 (35%) δήλωσαν πως έκαναν χρήση **αλκοόλ**, ενώ οι 13 (65%) από αυτούς όχι. Οι μονάδες αλκοόλ που αναφέρεται ότι καταναλώνουν οι ασθενείς μας εβδομαδιαίως, κυμάνθηκαν από 1 έως 21 μονάδες/ εβδομάδα (mean: 5.93, SD: 5.93, 95%, CI:[-.83, 12.68]).

Τα επίπεδα **Φερριτίνης** που ανιχνεύτηκαν στους ασθενείς κυμαίνονται από 142 έως 3799 ng/ml. (mean: 839.00, SD: 3799, 95%, CI [456.14, 1221.86]). Η πλειοψηφία των ασθενών (15 ασθενείς, 75%) είχαν επίπεδα φερριτίνης <1000 μg/L, οι 4 (20%) ασθενείς είχαν επίπεδα φερριτίνης 1000 – 2499 μg/L και 1 (5%) ασθενής είχε επίπεδα φερριτίνης > 2500 μg/L. Τα στοιχεία αυτά φαίνονται στο γράφημα που ακολουθεί:



Γράφημα 3: Θηκόγραμμα κατανομής επιπέδων φερριτίνης

Στον πίνακα 1 που ακολουθεί αναφέρονται συνοπτικά τα στοιχεία που περιγράφηκαν έως τώρα:

Φύλο	Άντρες	Γυναίκες	
	6 (30%)	14 (60%)	
	Mean	SD	95% CI
Ηλικία	49.10	6.27	[46.16,52.04]
Βάρος	62,10	9.07	[57.85, 66.35]
Επίπεδα Φερριτίνης	839.00	818.5	[456.14, 1221.86]
Κάπνισμα	Ναι	Όχι	
	13 (65%)	7 (35%)	

Αλκοόλ	Ναι	Όχι	
	7 (35%)	13 (65%)	

Πίνακας 1: Συγκεντρωτικός πίνακας

Το μορφωτικό επίπεδο των ασθενών παρατίθεται στον πίνακα 2. Στην πλειοψηφία τους (12 ασθενείς, 60%) ήταν απόφοιτοι ανώτατης εκπαίδευσης.

Επίπεδο εκπαίδευσης	
Απόφοιτος δημοτικού	1 (5%)
Απόφοιτος Γυμνασίου	0 (0%)
Απόφοιτος Λυκείου	7 (35%)
Ανωτάτη εκπαίδευση (Απόφοιτος πανεπιστημίου, μεταπτυχιακές σπουδές, διδακτορική διατριβή)	12 (60%)

Πίνακας 2: Μορφωτικό επίπεδο ασθενών

Η χρήση ναρκωτικών ουσιών επιβεβαιώθηκε από 1 (5%) μόνο ερωτώμενο, ενώ οι 19 (95%), απάντησαν αρνητικά.

Το σύνολο (100%) των ασθενών μας παρουσιάζει συ-νοσηρότητες με την συχνότητα που φαίνεται στον πίνακα 3 που ακολουθεί.

Κολπική μαρμαρυγή	4 (20%)
Οστεοπόρωση	7 (35%)
Οστεοπενία	4 (20%)
Δευτεροπαθής υπογοναδισμός	3 (15%)

Άσθμα	1 (5%)
Υπερασβεστιουρία	1 (5%)
Αρρυθμία πλην κολπικής μαρμαρυγής	4 (20%)
Υποθυρεοειδισμός	6 (30%)
Σακχαρώδης διαβήτης	6 (30%)
Νεφρολιθίαση	2 (10%)
Δυσλιπιδαιμία	1 (5%)
Αγχώδης διαταραχή	3 (15%)
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	1 (5%)
Αρτηριακή υπέρταση	1 (5%)
Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου	1 (5%)
Οστεοαρθρίτιδα	1 (5%)
Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	1 (5%)
Ηπατίτιδα C	2 (10%)
Θρομβοφιλία	1 (5%)
Πρόωρη εμμηνόπαυση	1 (5%)
Καρδιακή ανεπάρκεια	1 (5%)
Έλκος στομάχου	1 (5%)

Πίνακας 3: Συνοσηρότητες

Από τους 20 ασθενείς, η πλειοψηφία 12 (60%) δεν ανέφερε διαταραχές ισορροπίας, όπως αίσθημα ζάλης ή επεισόδια αστάθειας και το 13 (65%) δεν ανέφερε επεισόδια διαγεγνωσμένου

ιλίγγου θέσεως. Οι 8 (40%) ασθενείς ανέφεραν διαταραχές ισορροπίας και οι 7 (35%) δήλωσαν επεισόδια ιλίγγου θέσεως.

Αναφορικά με το ιστορικό των ασθενών μας για έκθεση σε θόρυβο, η πλειονότητα 14 (70%) απάντησε θετικά, ενώ οι 6 (30%) αρνητικά. Οι τιμές για τη μεταβλητή NESI UNITS, βαθμός έκθεσης των ασθενών σε θόρυβο, με τη χρήση μονάδων NESI σε λογαριθμική κλίμακα, κυμαίνονται από 0.007 έως 464.936 (mean= 55.72379, SD=121.157621, 95%, CI[-14.23054, 125.67811]).

Όσον αφορά την το γονιδιακό προφίλ των ασθενών μας φαίνεται ότι σχεδόν στο σύνολό τους (95%) εμφανίζουν σημειακές γονιδιακές μεταλλάξεις. Στο δείγμα μας περιγράφονται 12 διαφορετικές γονιδιακές μεταλλάξεις της β σφαιρίνης που οδηγούν σε φαινότυπο β^+ και β^0 . Στον πίνακα 4 παρατηρούμε το σύνολο των μεταλλάξεων με επικρατέστερη την μετάλλαξη **IVS-I-110 G>A** σε ποσοστό 37,5%.

Μετάλλαξη	Φαινότυπος	Αριθμός περιστατικών	Αριθμός μεταλλάξεων	Συχνότητα % μεταλλάξεων
HBB:c.93-21G→A, IVS I-110 G→A	β^+	13	15	37,5%
HBB:c.118 C→T, CD 39 (C→T)	β^0	6	6	15%
HBB:c.92+1G→A, IVS I-1 G→A	β^0	5	6	15%
HBB:c.316-106 C→G, IVS II-745 C→G	β^+	3	3	7,5%
HBB:c.315+1G→A, IVS II-1 G→A	β^0	2	2	5%
HBB:c.92+5G→A, IVS I-5 (G→A)	β^+	2	2	5%
IVS1-6	β^+	1	1	2,5%

HBB:c.27_28insAGAA, CD 8/9 +AGAA	β^0	1	1	2,5%
HBB:c.-137C→G, C→G	β^+	1	1	2,5%
c192		1	1	2,5%
CD5	β^0	1	1	2,5%
δβ Σικελία με εμβρυική παραμονή F	β^+	1	1	2,5%

Πίνακας 4: Γονιδιακές μεταλλάξεις

Το σύνολο των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν εξαρτημένοι από συστηματικές μεταγγίσεις με μέσο όρο 23,1 μεταγγίσεις/έτος (mean: 23,1, SD: 6,252).

Αναφορικά με την θεραπεία αποσιδήρωσης των ασθενών της μελέτης, οι 12 (60%) λαμβάνουν μονοθεραπεία αποσιδήρωσης. Οι 10 (50%) ασθενείς λαμβάνουν δεφερασιρόξη και οι 2 (10%) ασθενείς δεσφεριοξαμίνη. Οι 7 (35%) ασθενείς λαμβάνουν συνδυασμό δεσφεριοξαμίνης και δεφεριπρόνης ενώ 1 (5%) ασθενής λαμβάνει δεφερασιρόξη και δεφεριπρόνη.

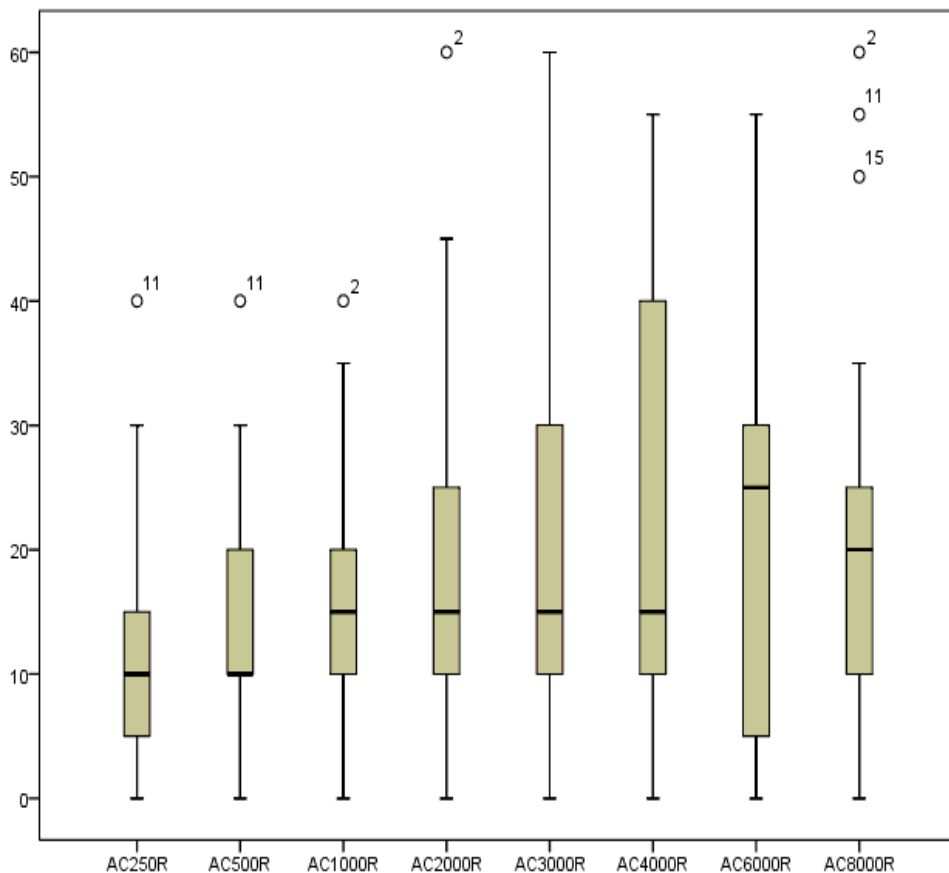
Τονική ακοομετρία

Ο συνολικός μέσος όρος ουδού ακοής για την αέρινη αγωγή του δεξιού ωτός είναι $18,72 \pm 14,53$ dB HL ενώ του αριστερού ωτός είναι $20,09 \pm 15,65$ dB HL. Η ακοολογική εξέταση ανέδειξε νευροαισθητήριο βαρηκοΐα με ουδό ακοής ≥ 26 dB σε 8 (40%) από τους 20 ασθενείς στο δεξιό αυτί και σε 9 (45%) από τους 20 ασθενείς στο αριστερό αυτί αντίστοιχα.

Στους Πίνακες 5,6,7 και 8 απεικονίζονται οι μέσες τιμές των ουδών ακοής (mean), οι σταθερές αποκλίσεις (SD=standart deviation) και τα κατά 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI=confidence intervals), αέρινης και οστέινης αγωγής, για το δεξί και το αριστερό αυτί αντίστοιχα. Παράλληλα απεικονίζονται και τα αντίστοιχα θηκογράμματα (Box plots).

ΟΥΔΟΣ ΑΕΡΙΝΗΣ ΑΓΩΓΗΣ		ΔΕΞΙ ΑΥΤΙ						
	0,25kHz	0,5kHz	1kHz	2kHz	3kHz	4kHz	6kHz	8kHz
Mean	12.50	14.50	15.50	18.00	20.50	23.50	22.75	22.50
SD	9.248	8.870	9.445	14.726	15.636	19.064	17.128	16.263
95% CI								
LOWER, UPPER BOUND	8.17, 16.83	10.35, 18.65	11.08, 19.92	11.11, 24.89	13.18, 27.82	14.58, 32.42	14.73, 30.77	14.89, 30.11

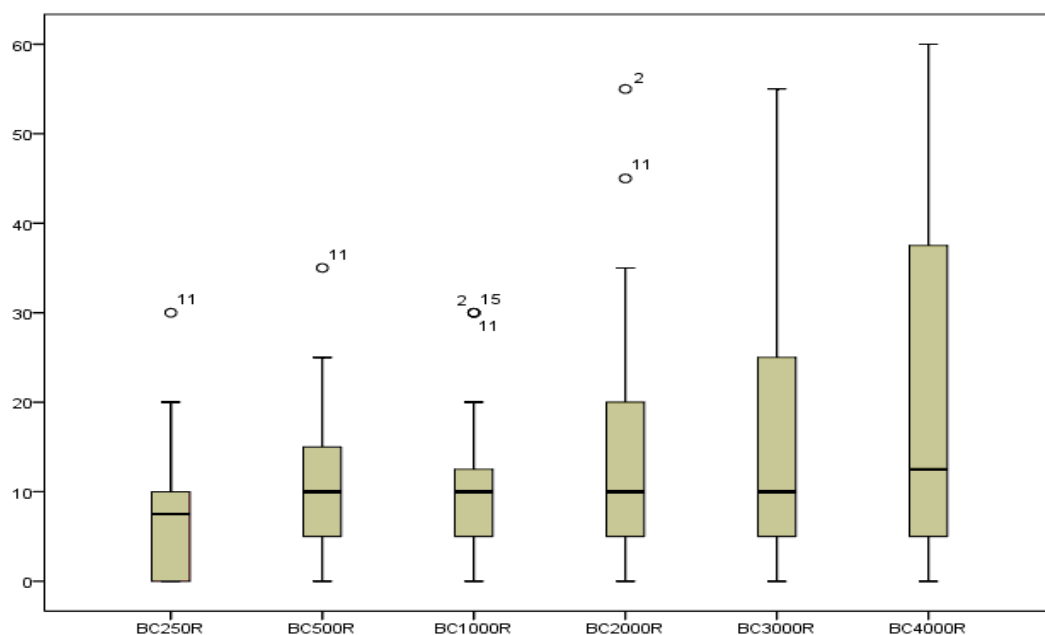
Πίνακας 5: Αέρια ούδος ακοής Δεξιού ωτός ανά συχνότητα



Γράφημα 4: Θηκόγραμμα αέρια ούδος ακοής Δεξιού ωτός ανά συχνότητα

ΟΥΔΟΣ ΟΣΤΕΙΝΗΣ ΑΓΩΓΗΣ		ΔΕΞΙ ΑΥΤΙ				
	0,25kHz	0,5kHz	1kHz	2kHz	3kHz	4kHz
Mean	7.25	11.25	20.00	15.00	16.50	20.00
SD	7.691	8.565	19.802	15.475	16.067	19.802
95% CI LOWER, UPPER BOUND	3.65, 10.85	7.24, 15.26	10.2473, 29.27	7.76, 22.24	8.98, 24.02	10.73, 29.27

Πίνακας 6: Οστέινη ουδός ακοής Δεξιού ωτός ανά συχνότητα

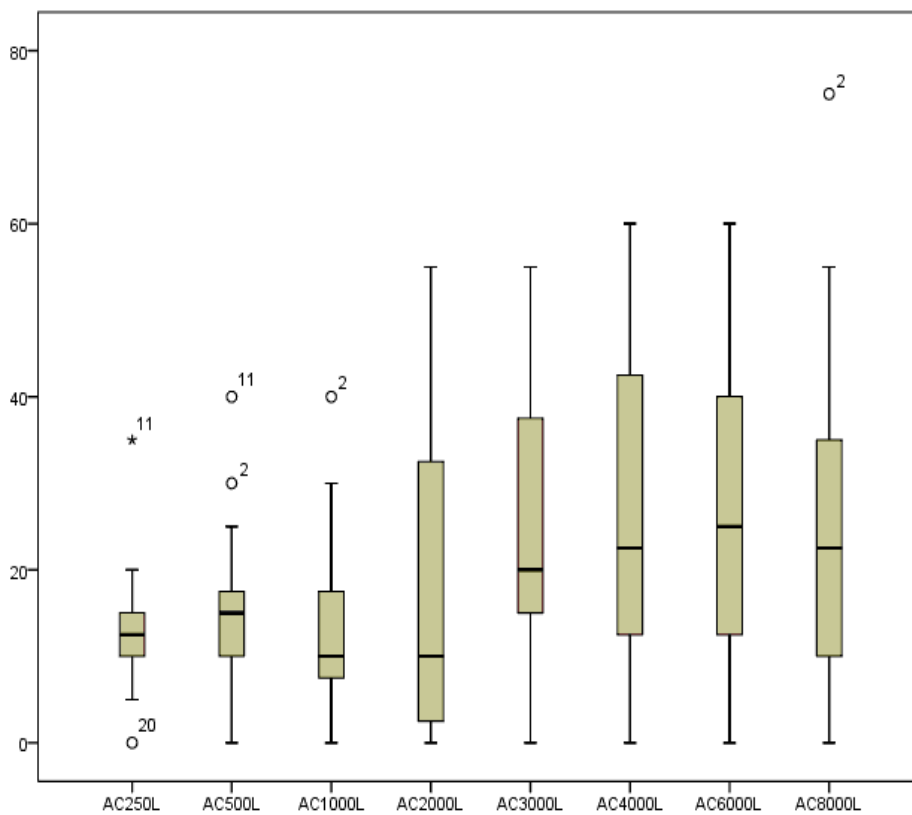


Γράφημα 5: Θηκόγραμμα οστέινης ουδού ακοής Δεξιού ωτός ανά συχνότητα

ΟΥΔΟΣ ΑΕΡΙΝΗΣ ΑΓΩΓΗΣ		ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΑΥΤΙ						
	0,25kHz	0,5kHz	1kHz	2kHz	3kHz	4kHz	6kHz	8kHz
Mean	13.00	15.00	13.75	15.75	24.50	26.00	26.75	26,00

SD	7.504	8.815	9.984	16.958	14.859	18.180	17.417	19.708
95% CI								
LOWER, UPPER BOUND	9.49, 16.51	10.84, 19.16	9.08, 18	7.81, 23.69	17.55, 31.45	17.49- 34.51	18.60- 34.90	16.78, 35.22

Πίνακας 7: Αέρια οδός ακοής Αριστερού ωτός ανά συχνότητα

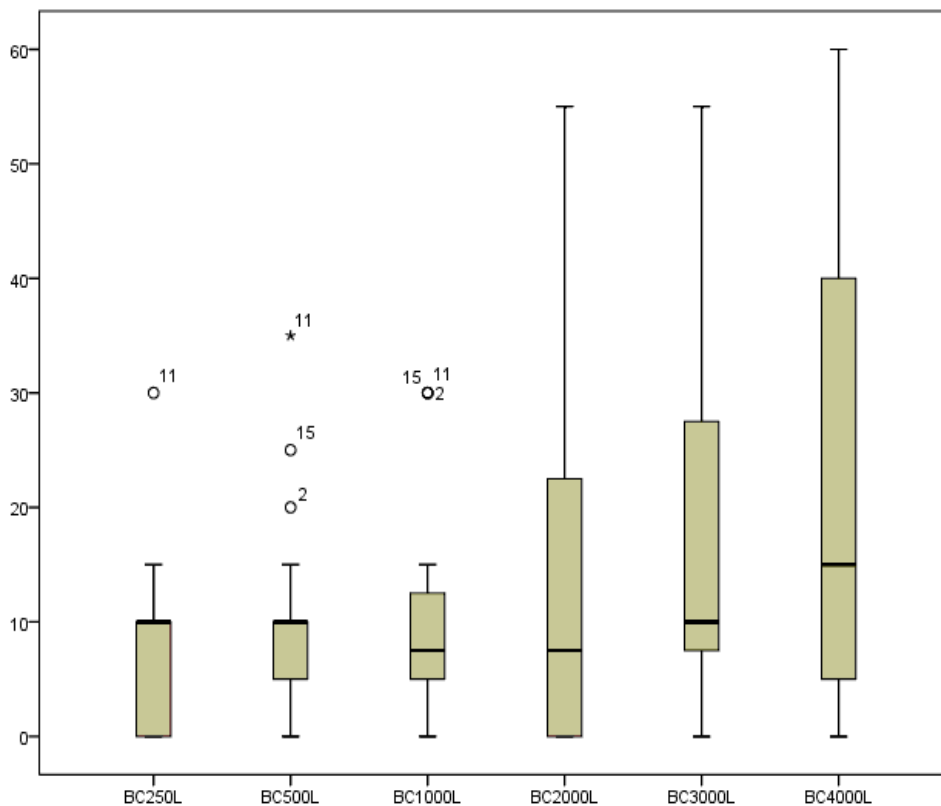


Γράφημα 6: Θηκόγραμμα αέριας οδού ακοής Αριστερού ωτός ανά συχνότητα

ΟΥΔΟΣ ΟΣΤΕΙΝΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΑΥΤΙ						
	0,25kHz	0,5kHz	1kHz	2kHz	3kHz	4kHz
Mean	7.50	10.25	10.00	13.75	177.75	21.00

SD	7.164	8.503	9.733	16.454	15.600	18.610
95% CI						
LOWER, UPPER BOUND	4.15 10.85	6.27, 10.25	5.44, 14.56	6.05, 21.45	10.45, 25.05	12.29 29.71

Πίνακας 8: Οστέινη ουδός ακοής Αριστερού ωτός ανά συχνότητα

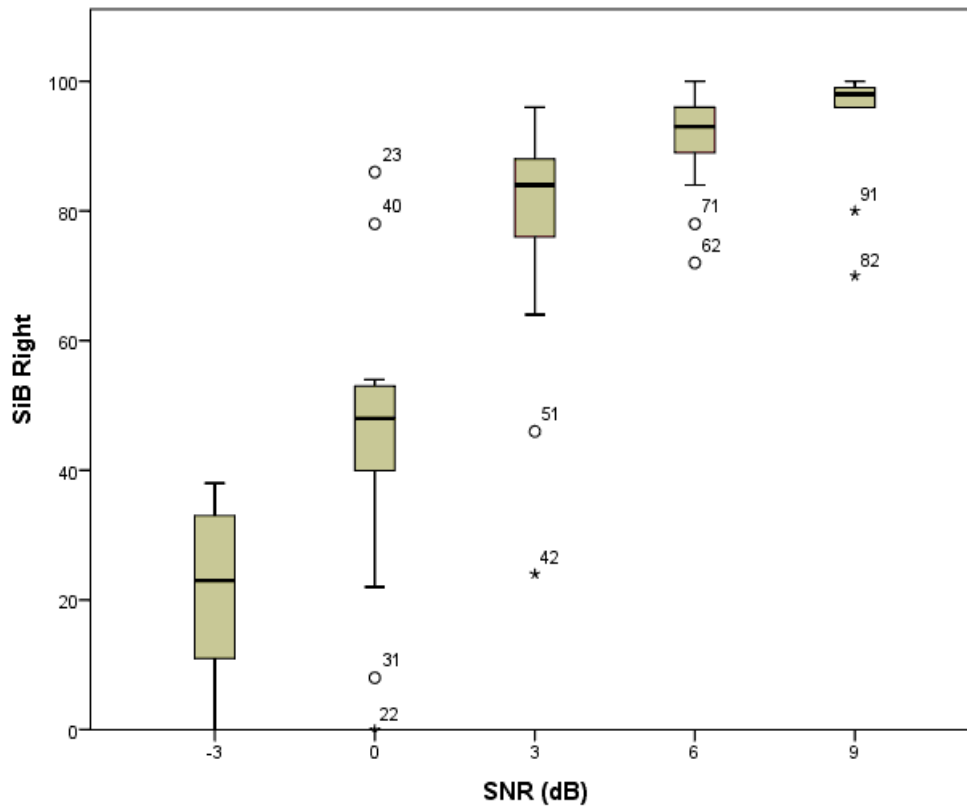


Γράφημα 7: Θηκόγραμμα οστέινη ουδού ακοής Αριστερού ωτός ανά συχνότητα

Ομιλητική ακουομετρία σε θόρυβο (WiB=word in babble test)

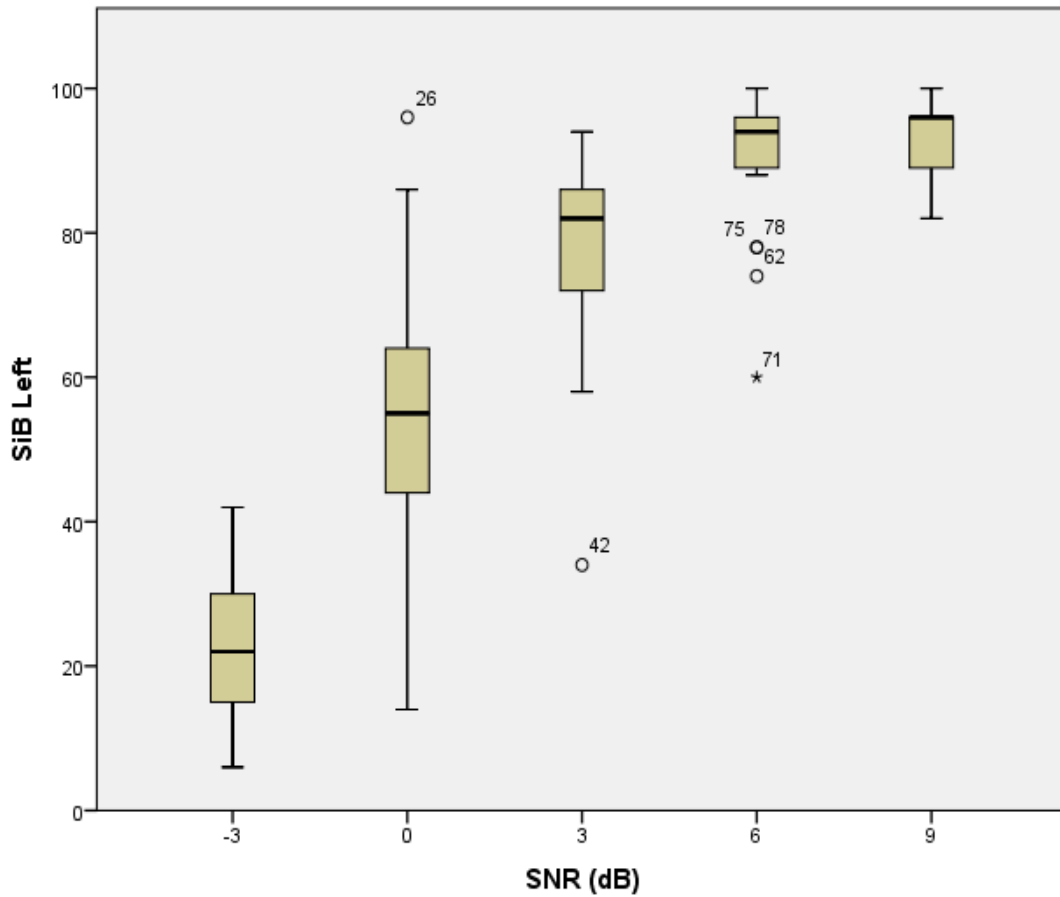
Κατά την διενέργεια της ομιλητικής ακουομετρίας σε θόρυβο, ο μέσος όρος του επί τις εκατό ποσοστού αναγνώρισης λέξεων (WRS%), για το δεξί αυτί, σε SNR -3dB ήταν 22,1%

(mean=22.10, SD=11.849, 95%, CI[16.55, 27.65]). Σε SNR 0dB η μέση τιμή του WRS% ήταν 45,5% (mean=45.50, SD=19.411, 95%, CI[36.42, 54.58]). Σε SNR +3 dB η μέση τιμή του WRS% ήταν 78,3% (mean=78.30, SD=17.281, 95%, CI[70.21, 86.39]). Σε SNR +6dB η μέση τιμή του WRS% ήταν 91,5% (mean=91.50, SD=7.045, 95%, CI[82.20, 94.80]). Τέλος σε SNR +9 dB η μέση τιμή του WRS% ήταν 95,5% (mean=95.50, SD=7.366, 95%, CI[92.05, 98.95]).



Γράφημα 8: Θηκόγραμμα ομιλητική ακοομετρίας σε θόρυβο Δεξιού Ωτός

Για το αριστερό αυτί, ο μέσος όρος του επί τις εκατό ποσοστού αναγνώρισης λέξεων (WRS%) σε SNR -3dB ήταν 22,3% (mean=22.30, SD=9.889, 95%, CI[17.67-26.93]). Σε SNR 0dB η μέση τιμή του WRS% ήταν 54,1% (mean=54.10, SD=19.363, 95%, CI[45.04, 63.16]). Σε SNR +3 dB η μέση τιμή του WRS% ήταν 78,1% (mean=78.10, SD=14.314, 95%, CI[71.48-84.72]). Σε SNR +6dB η μέση τιμή του WRS% ήταν 90,2% (mean=90.20, SD=10.196, 95%, CI[85.43-94.97]). Τέλος σε SNR +9 dB η μέση τιμή του WRS% ήταν 93,10% (mean=93.10, SD=82.100, 95%, CI[90.57, 95.63]).

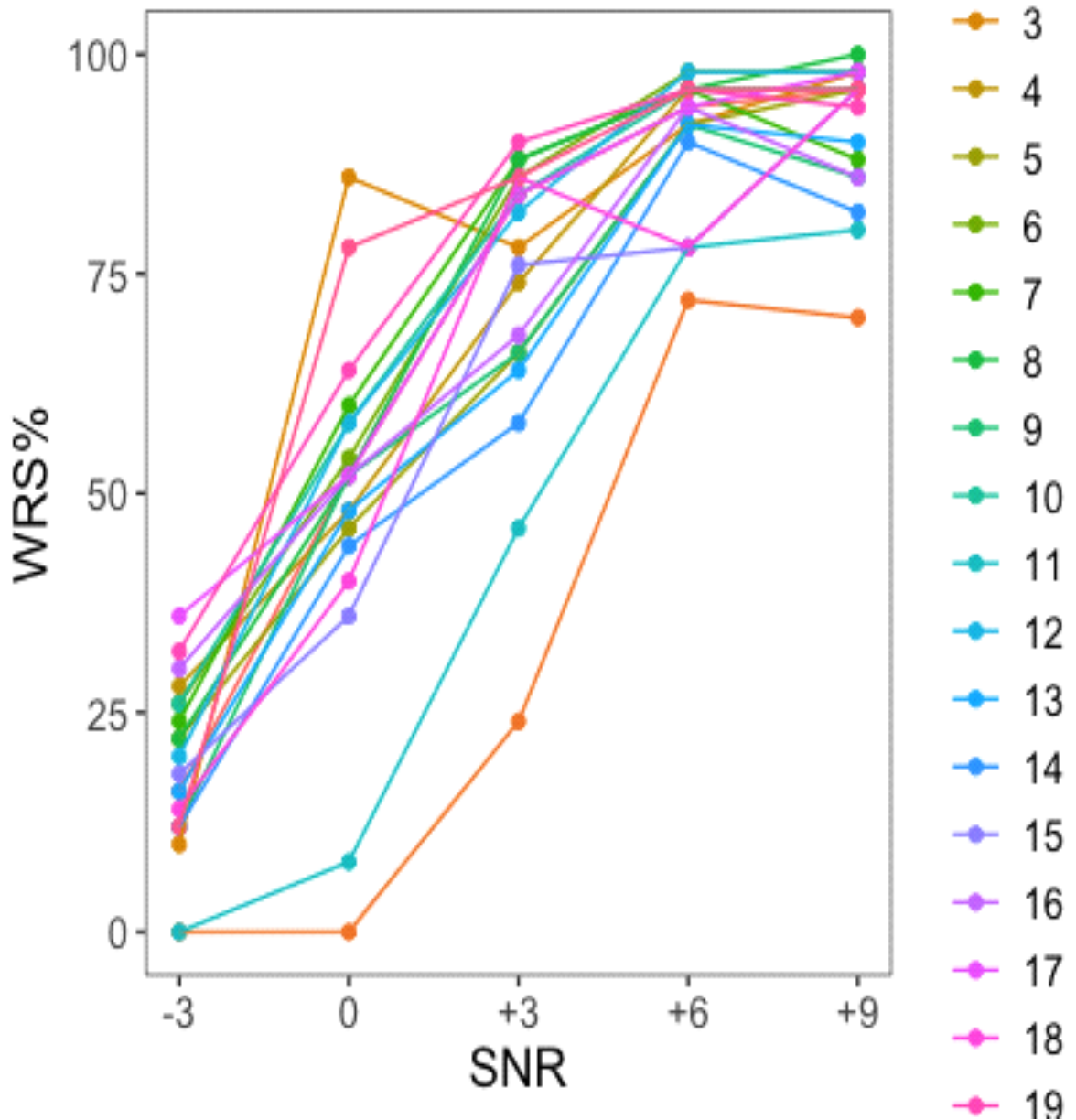


Γράφημα 9: Θηκόγραμμα ομιλητικής ακοομετρίας σε θόρυβο Αριστερού Ωτός

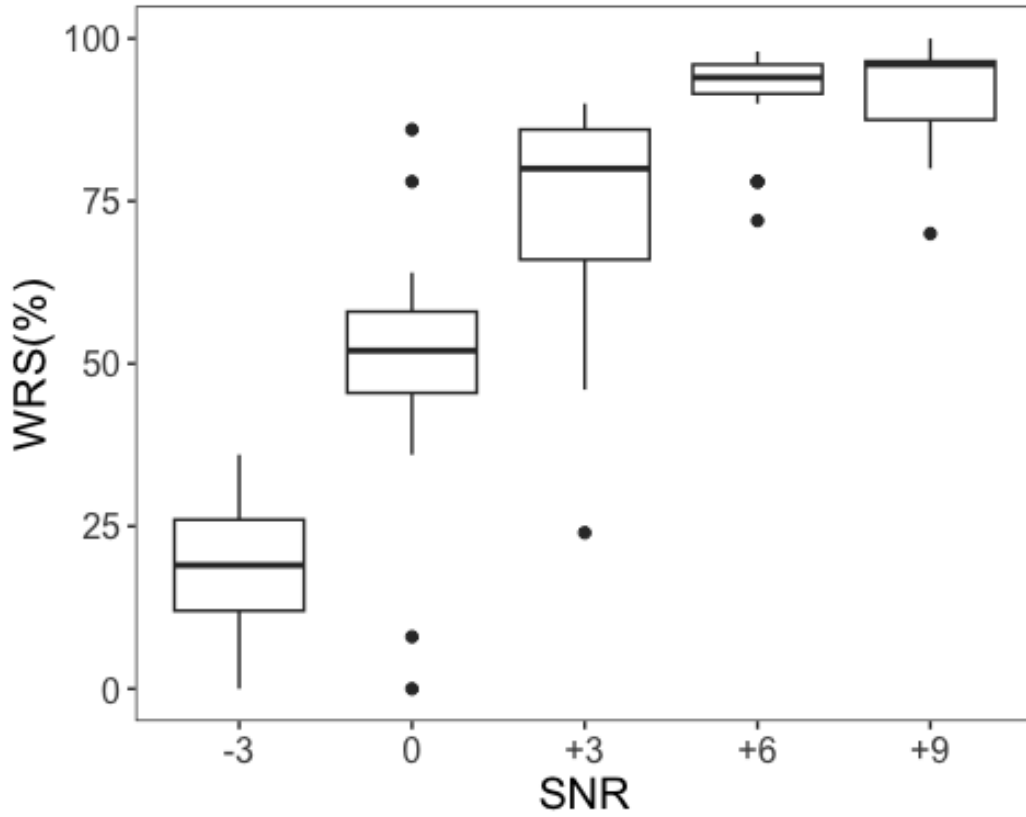
	SNR (dB)	n	min	max	median	q 1	q3	iqr	mad	mean	Sd	se	ci
WRS%	-3	20	0	36	19	12.0	26.0	14.0	10.378	18.8	9.720	2.174	4.549
	0	20	0	86	52	45.5	58.0	12.5	8.896	49.4	19.403	4.339	9.081
	3	20	24	90	80	66.0	86.0	20.0	10.378	73.9	16.651	3.723	7.793
	6	20	72	98	94	91.5	96.0	4.5	2.965	90.9	7.772	1.738	3.638
	9	20	70	100	96	87.5	96.5	9.0	2.965	92.0	7.760	1.735	3.632

Πίνακας 9: Πίνακας περιγραφικών στατιστικών WRS για τις διάφορες τιμές τους SNR

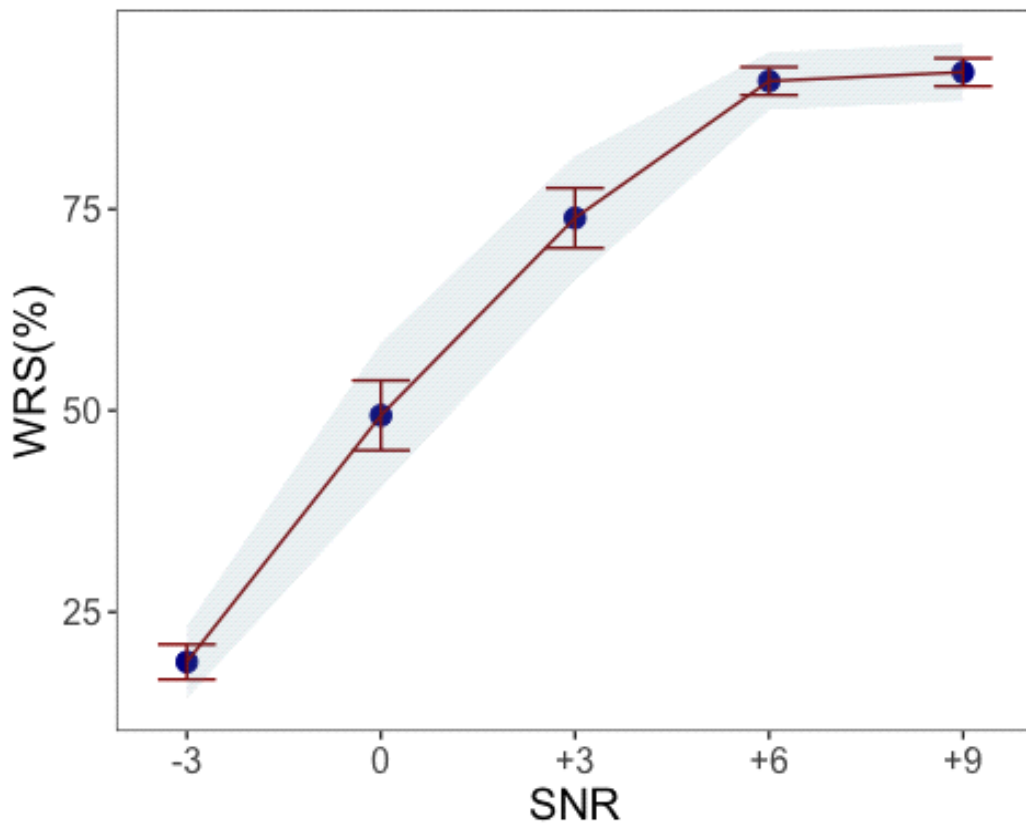
Στα γραφήματα 10, 11 και 12 φαίνεται η κατανομή του WRS% των ασθενών ανά SNR. Παρατηρείται ότι η μεταβολή του WRS% σε σχέση με το SNR δεν ακολουθεί γραμμικό μοντέλο συσχέτισης. Από τιμές SNR -3 έως +6 dB η μεγάλη κλίση της γραφικής παράστασης δείχνει ραγδαία αύξηση ενώ στη συνέχεια έως τα +9dB τείνει να ευθυγραμμιστεί και να παραμείνει σχεδόν σταθερή τη τιμή του WRS%.



Γράφημα 10: WRS% ανά ασθενή και ανά SNR



Γράφημα 11 (Box plot): Θηκόγραμμα μέσης τιμή του WRS% ανά SNR



Γράφημα 12: Μέσες τιμές WRS% ανά SNR

```
m1 <-lmer(WRS ~1+ Age + Gender + SNR + PRBC_kg + (1|ID), data = dfT, REML =FALSE)
summary(m1)
```

Στη συνέχεια έγινε ανάλυση με συνδυασμένα μικτά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (linear mixed effects; random and fixed effects) προκειμένου να μελετηθούν οι παράμετροι που σχετίζονται με την μεταβλητότητα της WRS%.

Στο μοντέλο αυτό ως ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν η ηλικία, το φύλο, η SNR και η PRBC_kg. Από τις μεταβλητές αυτές, στατιστικά σημαντική είναι μόνο το SNR (F value = 273.7080, $p < .0001$) που υποδηλώνει ότι έχει μια πολύ ισχυρή επίδραση στην εξαρτημένη μεταβλητή (WRS%), όπως φαίνεται στον πίνακα 10 που ακολουθεί:

	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F Value	Pr (>F)
Age	2	2.3	1	20	0.0325	0.85871
Gender	139	139.3	1	20	1.9770	0.17505
SNR	77136	19284.1	4	80	273.7080	<2e-16
PRBC_kg	268	268.0	1	20	3.8044	0.06527

Πίνακας 10: Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 1

Στη συνέχεια έγινε ανάλυση με μοντέλο παλινδρόμησης σταθερών επιδράσεων προκειμένου να διερευνηθεί εάν υπάρχει διαφορετική επίδραση της SNR ανάλογα με το επίπεδο αυτής και τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον κάτωθι πίνακα 11:

Fixed Effects					
	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
Age	-0.06278	0.34816	20.00000	-0.180	0.8587
GenderM	-6.66737	4.74188	20.00000	-1.406	0.1751
SNR0	30.60000	2.65434	80.00000	11.528	<2e-16

SNR3	55.10000	2.65434	80.00000	20.758	<2e-16
SNR6	72.10000	2.65434	80.00000	27.163	<2e-16
SNR9	73.20000	2.65434	80.00000	27.578	<2e-16
PRBC_kg	-0.06136	0.03146	20.00000	-1.950	0.0653

Πίνακας 11: Αποτελέσματα των σταθερών επιδράσεων από το μοντέλο παλινδρόμησης (Fixed Effects)

Στον πίνακα αυτό διαπιστώνονται τα εξής σχετικά με την μεταβλητή SNR:

SNR0: Εκτίμηση 30.60000 με τυπικό σφάλμα 2.65434 και t-value 11.528 $p < .0001$.

SNR3: Εκτίμηση 55.10000 με τυπικό σφάλμα 2.65434 και t-value 20.758 $p < .0001$.

SNR6: Εκτίμηση 72.10000 με τυπικό σφάλμα 2.65434 και t-value 27.163 $p < .0001$.

SNR9: Εκτίμηση 73.20000 με τυπικό σφάλμα 2.65434 και t-value 27.578 $p < .0001$.

Όλες οι εκτιμήσεις για τα επίπεδα του SNR είναι στατιστικά σημαντικές $p < .0001$, με το SNR9 να έχει την υψηλότερη επίδραση στο WRS%.

Ηλικία (Age): Η εκτίμηση είναι -0.06278 με τυπικό σφάλμα 0.34816 και t-value -0.180. Αυτό δείχνει ότι η ηλικία δεν έχει σημαντική επίδραση στο WRS% σε επίπεδο 0.05 ($p=.8587 > .05$).

Φύλο (GenderM): Η εκτίμηση για τους άνδρες είναι -6.66737 με τυπικό σφάλμα 4.74188 και t-value -1.406. Αυτό υποδηλώνει ότι οι άνδρες έχουν χαμηλότερο WRS% από τις γυναίκες, αλλά η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 0.05 ($p=.1751 > .05$).

PRBC_kg: Η εκτίμηση είναι -0.06136 με τυπικό σφάλμα 0.03146 και t-value -1.950. Αυτό δείχνει ότι οι μεταγγίσεις δεν έχουν στατιστικά σημαντική επίδραση στο WRS%, αν και είναι κοντά στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας αλλά γενικά δεν είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 0.05 ($p=.0653 > .05$).

Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 2

```
m2 <-lm(SRT50n ~1+ Age + Gender + Ferritin + PRBC_kg, data = dFT)
```

```
summary(m2)
```

Ακολούθησε ανάλυση με συνδυασμένα μικτά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (linear mixed effects; random and fixed effects) προκειμένου να μελετηθούν οι παράμετροι που σχετίζονται με την μεταβλητότητα του SRT50n.

Στο μοντέλο αυτό ως ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν η ηλικία, το φύλο, η μέση τιμή φερριτίνης και η PRBC_kg. Από τις μεταβλητές αυτές, στατιστικά σημαντική είναι μόνο το μόνο η PRBC_kg ($p < .0001$) και η GenderM (Ανδρες) ($p < 0.05$). Αύξηση του PRBC_kg κατά 1 μονάδα προκαλεί αύξηση στο SRT50n κατά 0.0109738 ενώ αν το υποκείμενο της εξέτασης είναι άνδρας προκαλείται αύξηση στο SRT50 κατά 1.0229581, όπως φαίνεται στον πίνακα 12 που ακολουθεί:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
Age	-0.0018456	0.0254259	-0.073	0.94229
GenderM	1.0229581	0.3564746	2.870	0.00506
Ferritin	-0.0003456	0.0002114	-1.635	0.10543
PRBC_kg	0.0109738	0.0023944	4.583	1.39e-05

Πίνακας 12: Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 2

Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 3 (Συνδυαστικό)

Στο μοντέλο αυτό έγινε σύγκριση του WRS% ασθενών με θαλασσαιμία με αυτό του υγιούς πληθυσμού όπως αναφέρεται στο άρθρο του Markatos et al. [67]

```
mCombo <-lmer(WRS ~1+ SNR + Thal + (1|ID), data = dfCombo, REML =FALSE)
```

```
summary(mCombo)
```

Ακολούθησε ανάλυση με συνδυασμένα μικτά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (linear mixed effects; random and fixed effects) προκειμένου να μελετηθούν οι παράμετροι που σχετίζονται με την μεταβλητότητα του WRS%.

Στο μοντέλο αυτό ως ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν SNR0, SNR3, SNR6, SNR9, ThalN= Άτομα χωρίς θαλασσαιμία. Από τις μεταβλητές αυτές, φαίνεται ότι είναι στατιστικά σημαντικές όλες οι τιμές του SNR με το SNR9 (εκτίμηση 70.355, με τυπικό σφάλμα 1.525, t-value 46.123 και $p < .0001$) να έχει την υψηλότερη επίδραση στο WRS%. Εξίσου στατιστικά

σημαντική είναι η απουσία νόσου(θαλασσαιμίας) (εκτίμηση 8.029 , με τυπικό σφάλμα 2.443 , t-value 3.286 και $p < .0001$). Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι οι συμμετέχοντες χωρίς θαλασσαιμία έχουν κατά μέσο όρο 8.029 ποσοστιαίες μονάδες (8.029 %) χαμηλότερο WRS% από τους ασθενείς με θαλασσαιμία.

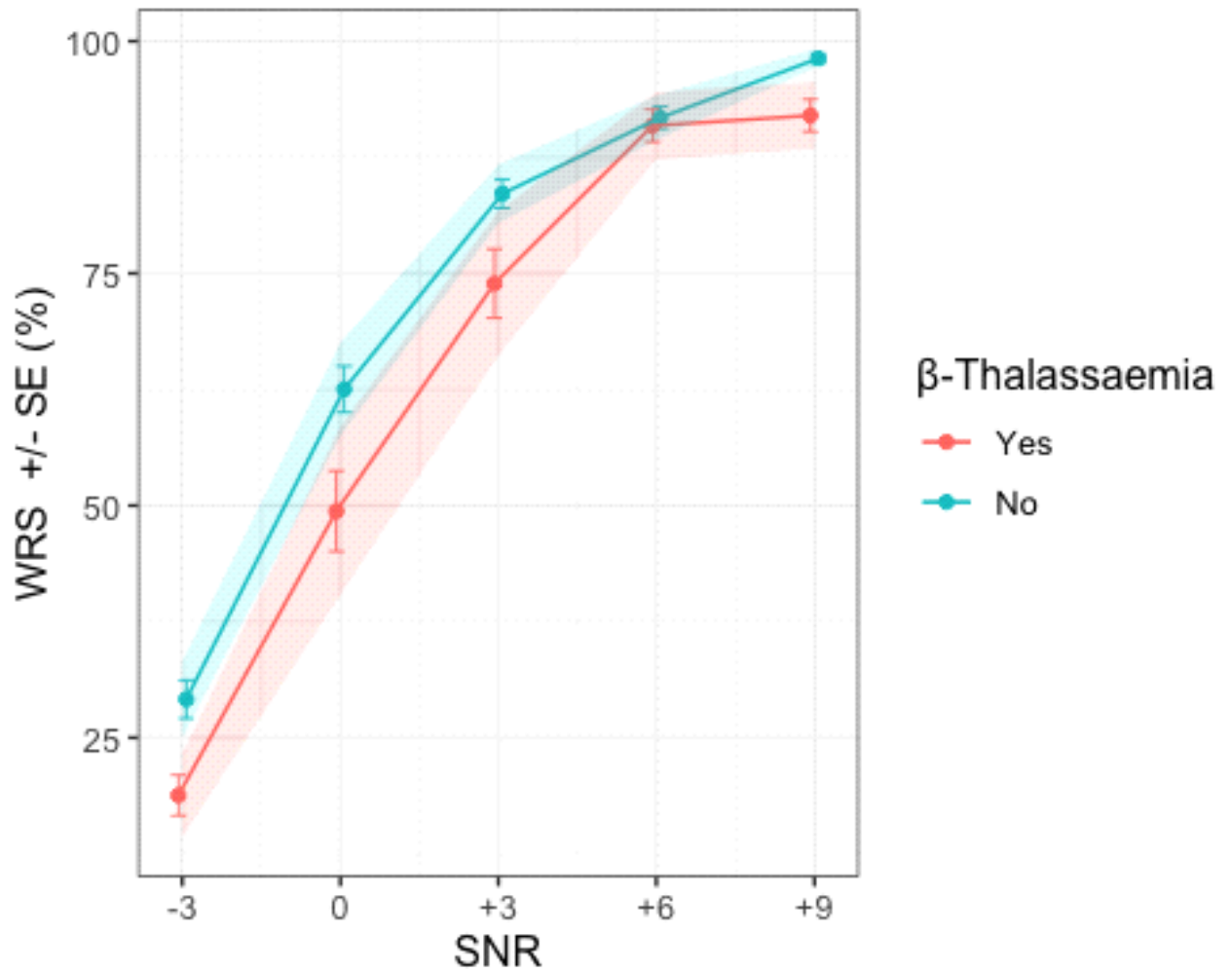
Τα παραπάνω φαίνονται και στους πίνακες 13, 14 και στο γράφημα 13 που ακολουθεί:

Fixed Effects					
	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
SNR0	32.484	1.525	248.000	21.295	<2e-16
SNR3	54.645	1.525	248.000	35.824	<2e-16
SNR6	65.677	1.525	248.000	43.056	<2e-16
SNR9	70.355	1.525	248.000	46.123	<2e-16
ThalN	8.029	2.443	62.000	3.286	0.00168

Πίνακας 13: Αποτελέσματα των σταθερών επιδράσεων από το μοντέλο παλινδρόμησης (Fixed Effects)

Type III Analysis of Variance Table with Satterwaite's method						
	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F Value	Pr (>F)
SNR	207355	51839	4	248	718.672	<2.2e-16
Thal	779	779	1	62	10.797	0.001676

Πίνακας 14: Type III Analysis of Variance Table with Satterthwaite's method



Γράφημα 13: WRS +/- SE (%) σε ασθενείς με και χωρίς θαλασσαιμία

Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 4 (Συνδυαστικό 2)

```
mCombo2 <-lm(SRT50n ~1+ Age + Gender + Thal, data = dfCombo)
summary(mCombo2)
```

Στη συνέχεια, ακολούθησε ανάλυση με συνδυασμένα μικτά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (linear mixed effects; random and fixed effects) προκειμένου να μελετηθούν οι παράμετροι που σχετίζονται με την μεταβλητότητα του SRT50n.

Στο μοντέλο αυτό ως ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν η Thal= θαλασσαιμία, η ηλικία και το ανδρικό φύλο. Η ηλικία φαίνεται να έχει θετική και στατιστικά σημαντική επίδραση ($p < 0.001$) στο SRT50n, με κάθε αύξηση κατά ένα έτος να αυξάνει το SRT50n κατά περίπου 0.024. Το φύλο δεν είναι στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας 0.05 ($p > .05$),

υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στο SRT50n μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η θαλασσαιμία έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στο SRT50n, με τους ασθενείς με θαλασσαιμία να έχουν κατά μέσο όρο 0.99 μονάδες υψηλότερο SRT50n από αυτούς χωρίς θαλασσαιμία ($p < 0.001$).

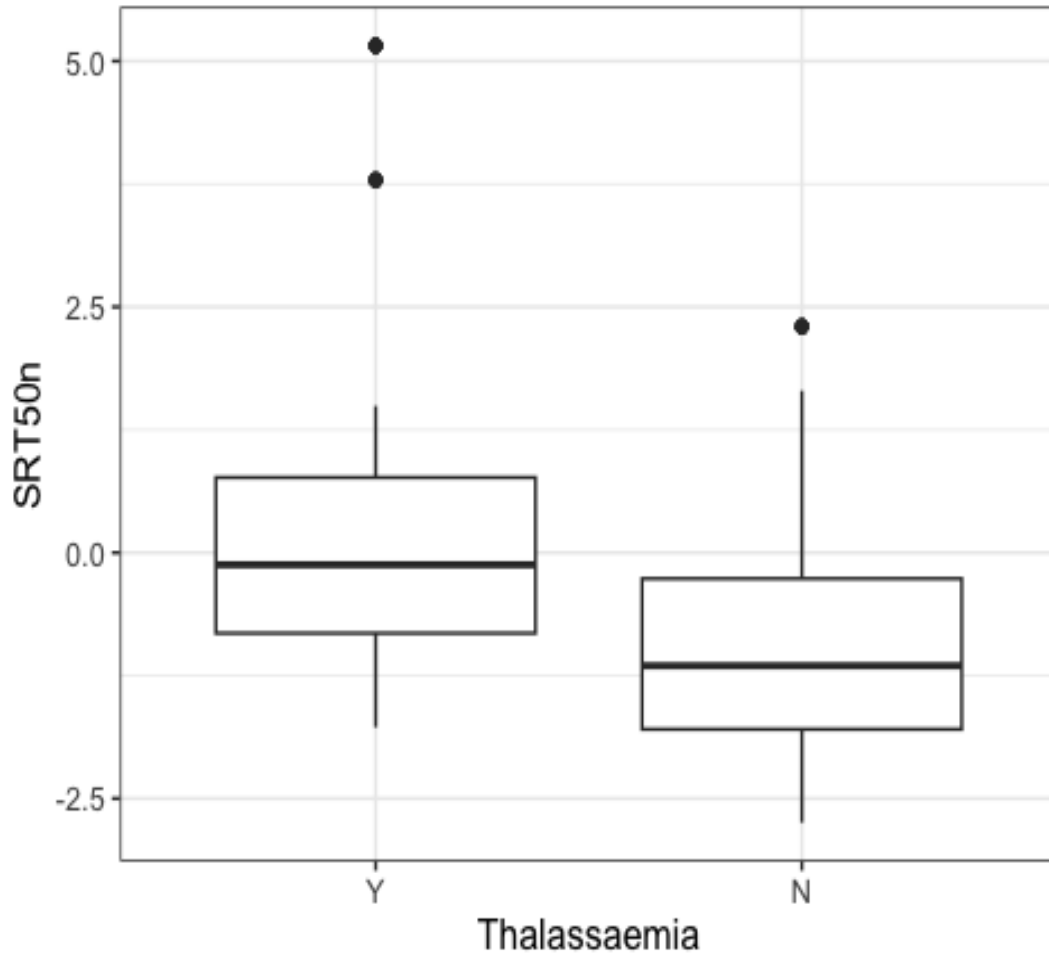
Τα παραπάνω φαίνονται και στον πίνακα 15 και 16 και στο γράφημα 14 που ακολουθεί:

Response: SRT50n				
	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
Age	0.024142	0.006108	3.953	9.60e-05
GenderM	0.242454	0.161807	1.498	0.13506
ThalN	-0.989612	0.171340	-5.776	1.88e-08

Πίνακας 15: Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 4 (Συνδυαστικό 2)

Response: SRT50n					
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F Value	Pr(>F)
Age	1	62.85	62.848	35.095	8.442e-09
Gender	1	3.44	3.438	1.920	0.1669
Thal	1	59.74	59.739	33.359	1883e-08
Residuals	306	547.98	1.791		

Πίνακας 16: Μοντέλο μεικτής γραμμικής παλινδρόμησης 4 (Συνδυαστικό 2)



Γράφημα 14: Θηκόγραμμα SNR50n σε ασθενείς με (Y) και χωρίς (N) θαλασσαιμία

Συζήτηση

Το σύνολο των 20 ατόμων που συμμετείχαν στην πιλοτική αυτή μελέτη, ήταν ασθενείς με TDT, που στο γονιδιακό τους προφίλ εμφανίζουν κατά 95% σημειακές γονιδιακές μεταλλάξεις, με επικρατέστερη την μετάλλαξη **IVS-I-110 G>A** σε ποσοστό 37,5%. Η μετάλλαξη αυτή είναι η πιο διαδεδομένη στην ελληνική επικράτεια, όπου βιβλιογραφικά ανέρχεται σε ποσοστό 42,1% [77]. Γενικά έχουν παρατηρηθεί 350 μεταλλάξεις υπεύθυνες για την νόσο, αλλά οι 20 μόνο από αυτές είναι υπεύθυνες για το 80% των μεταλλάξεων της β-θαλασσαιμίας παγκοσμίως. Κάθε γεωγραφική περιοχή παρουσιάζει ομοιομορφία, έχοντας κατά πλειοψηφία κοινές μεταλλάξεις και ποικίλο αριθμό σπάνιων. Η γεωγραφική μετανάστευση των πληθυσμών, καθώς και οι γάμοι μεταξύ ατόμων της ίδιας περιοχής, συνεπάγονται αλλαγή του φάσματος των μεταλλάξεων ανά γεωγραφική περιφέρεια, σε διαφορετικές χρονικές περιόδους [7].

Η έναρξη των συστηματικών μεταγγίσεων, ως θεραπεία για την TDT, άλλαξε το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αλλά κατέστησε άμεσα αντιληπτή την ανάγκη ελέγχου του επιπέδου σιδήρου στον οργανισμό των μεταγγιζόμενων. Ο βασικός στόχος της θεραπείας αποσιδήρωσης είναι η έγκαιρη αποφυγή επιπλοκών, διατηρώντας τα επίπεδα σιδήρου στον οργανισμό σε ασφαλή όρια. Με τον σκοπό αυτό, ξεκίνησε η χρήση των χηλικών παραγόντων αποσιδήρωσης, DFO, DFX και DFP, η οποία συνδέθηκε με πλήθος παρενεργειών και επιπλοκών που σχετίζονταν κυρίως με την δοσολογία και την διάρκεια χορήγησής τους.

Σημαντική επιπλοκή, τόσο της νόσου όσο και των θεραπειών της, αποτελεί και η εμφάνιση SNHL. Στην διεθνή βιβλιογραφία, ο επιπολασμός της ανάμεσα στους ασθενείς με TDT ποικίλει (0-88,2%), γεγονός που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ανομοιογένεια της ηλικιακής διασποράς, στην συμπερίληψη της βαρηκοΐας αγωγιμότητας και της βαρηκοΐας μεικτού τύπου στα δείγματα των μελετών καθώς και στις διαφορετικές μεθόδους ακοολογικής διερεύνησης [34]. Οι Tartaglione et al. [34] σε μια μεγάλη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφέρουν ποσοστό βαρηκοΐας 32,3%, χωρίς να είναι δυνατός ο υπολογισμός της SNHL με ακρίβεια. Στην μελέτη μας, εξαιτίας των κριτηρίων αποκλεισμού που εφαρμόσαμε στο δείγμα μας, το σύνολο των ασθενών παρουσίαζε αμιγώς SNHL σε ποσοστό 40% δεξιά και 45% αριστερά, με ουδό ακοής ≥ 26 dB. Οι Khan et al. [1], συμφωνούν με τα δικά μας ευρήματα, καθώς αναφέρουν 45,45% επιπολασμό SNHL στο δεξί αυτί και 31,81% στο αριστερό, ανάμεσα σε 198 ασθενείς με TDT στο Πακιστάν. Αντίθετα, οι Badfar et al. [31] αναφέρουν επιπολασμό βαρηκοΐας 27,3%, με μόνο 10,6% SNHL ανάμεσα σε 1422 ιρανούς ασθενείς με TDT. Φαίνεται απαραίτητη, στο μέλλον, η οργάνωση και υλοποίηση ερευνών ανίχνευσης βαρηκοΐας, ανάμεσα στους ασθενείς με TDT με ενιαία κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού στη μελέτη και με κοινές ακοολογικές μεθόδους

αξιολόγησης προκειμένου να γίνει εφικτή η βέλτιστη αποτύπωση της ακουστικής τους λειτουργίας. Σκοπός μας οφείλει να είναι η πρώιμη ανίχνευση της SNHL αλλά και ο σχεδιασμός προγραμμάτων αποκατάστασης, ικανών να ενισχύσουν την κοινωνική ένταξη και την επαγγελματική αποκατάσταση των νοσούντων, αλλά και την διαφύλαξη της ψυχικής και νοητικής τους υγείας.

Η διερεύνηση του παθογενετικού ρόλου των παραγόντων κινδύνου, που σχετίζονται με την εμφάνιση της SNHL, αποτελεί σημείο αντιπαράθεσης στην επιστημονική κοινότητα παγκοσμίως. Οι επιδράσεις της ηλικίας, των επιπέδων φερριτίνης, ως κριτήριο υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο, καθώς και της χρήσης των χηλικών παραγόντων αποσιδήρωσης έχουν συσχετιστεί με την SNHL, έχει αναγνωριστεί η αλληλένδετη η δράση τους, αλλά δεν έχει αποσαφηνιστεί, ακόμα, πλήρως ο ρόλος τους.

Τα επίπεδα φερριτίνης θεωρούνται πολύτιμος εργαστηριακός δείκτης αιμοσιδήρωσης και αποτελούν κριτήριο για την απόφαση έναρξης θεραπείας χηλίωσης. Οι διεθνείς οδηγίες συμφωνούν στην έναρξη θεραπείας όταν η τιμή της φερριτίνης του ορού αγγίζει τα 1000 ng/L, αν και το ασφαλές κατώφλι για την πλειοψηφία των ασθενών θεωρούνται τα 1000 mcg/L [29]. Τα μέσα ετήσια επίπεδα φερριτίνης που ανιχνεύτηκαν στους δικούς μας ασθενείς κυμαίνονταν από 142 έως 3799 ng/ml ενώ στην πλειοψηφία τους (15 ασθενείς, 75%) είχαν επίπεδα <1000 μg/L, γεγονός που αποδεικνύει μεγάλη συμμόρφωση με τις διεθνείς θεραπευτικές οδηγίες. Στο σύνολο τους, ήταν εξαρτημένοι από συστηματικές μεταγγίσεις, με μέσο όρο 23,1 μεταγγίσεις/έτος, και όλοι λάμβαναν θεραπεία αποσιδήρωσης. Το 60% των ασθενών μας λάμβανε μονοθεραπεία και πιο συγκεκριμένα, το 50% DFX και το 10% DFO. Το υπόλοιπο 35% του δείγματός μας λάμβανε συνδυασμό DFO και DFP ενώ το 5% DFX και DFP. Από τις στατιστικές αναλύσεις των δεδομένων μας, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση των επιπέδων φερριτίνης με το WRS% ενώ αντίθετα, για κάθε μονάδα χορήγησης PRBC_kg παρατηρείται αύξηση του SRT50n κατά 0,01 ή κατά 1,022 αν ο εξεταζόμενος είναι άντρας. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την κλινική συνεκτίμηση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αυτών.

Ανατρέχοντας στην βιβλιογραφία, οι Olivieri et al. [78] ανέφεραν ότι οι ασθενείς με SNHL είχαν χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης από εκείνους που δεν εμφάνισαν ωτοτοξικότητα. Οι Karimi et al. [46] δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας της θεραπείας με DFO ή των επιπέδων φερριτίνης ορού και της ωτοτοξικότητας. Τα επίπεδα φερριτίνης στη μελέτη τους, ήταν μόνο ελαφρώς υψηλότερα σε ασθενείς με βαρηκοΐα (2015±1437 ng/mL έναντι 1815±1140 ng/mL). Οι Ambrosetti et al. [79] ανέφεραν ότι δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ ωτοτοξικότητας και ηλικίας ή επιπέδου φερριτίνης. Ομοίως, οι Shamsian et al. [80] δεν ανέφεραν καμία συσχέτιση μεταξύ επιπέδων φερριτίνης, διάρκειας θεραπείας με DFO ή δόσης (48,9±9,6 mg/kg/ημέρα) του φαρμάκου με την απώλεια ακοής. Επιπροσθέτως, οι Styles και Vichinsky [81] δεν βρήκαν

σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ωτοτοξικότητας και μη ωτοτοξικότητας σε σχέση με την ηλικία, τη δόση DFO, τη διάρκεια της χηλίωσης ή το επίπεδο φερριτίνης. Αντίθετα, οι Porter et al. [30] κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ωτοτοξικότητα του DFO σχετίζεται με την υψηλή δόση και τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης. Από την άλλη πλευρά, σε μια μεγάλη σειρά ασθενών (283 περιπτώσεις) που εκτιμήθηκε από τους Faramarzi et al. [47], η συχνότητα της ωτοτοξικότητας του DFO ήταν 3,5%, αποκλειστικά και μόνο σε όσους λάμβαναν δόσεις μεγαλύτερες από 50 mg/kg/ημέρα. Οι Chao et al. [82] έδειξαν ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν απώλεια ακοής ενώ υποβάλλονταν σε θεραπεία με DFO (35,1%) είχαν χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης ορού και χαμηλότερη διάρκεια χρήσης του χηλικού παράγοντα. Οι Derin et al. [44] παρατήρησαν ωτοτοξικότητα σε μεγαλύτερες ηλικίες, ενώ καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε με τα επίπεδα φερριτίνης. Ωστόσο, η ωτοτοξικότητα συσχετίστηκε σημαντικά με τη διάρκεια χορήγησης του DFO. Η πεποίθησή τους είναι ότι η ωτοτοξικότητα δεν σχετίζεται με την ηλικία, αλλά ότι η ηλικία επηρεάζει τη διάρκεια της χρήσης του φαρμάκου. Σύμφωνα με τον μηχανισμό αυτό, οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη έκθεση σε αθροιστικές δόσεις DFO, επειδή αυτός ήταν ο μόνος χηλικός παράγοντας που ήταν διαθέσιμος νωρίτερα στη ζωή τους. Στο δικό μας δείγμα, η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 49,1 έτη και τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν αύξηση του SRT50n κατά περίπου 0.024 για κάθε έτος αύξησης της ηλικίας του ασθενούς. Πιθανά λοιπόν, ένας από τους παθογενετικούς μηχανισμούς της βαρηκοΐας τους να αποτελεί η έκθεσή τους στην αθροιστική ωτοτοξική δράση της DFO.

Ιστορικά η DFO ήταν ο πρώτος χηλικός παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε για θεραπεία αποσιδήρωσης και είναι ο ευρύτερα μελετημένος, ως προς την ωτοτοξική του δράση που θεωρείται δοσοεξαρτώμενη [30]. Ακολούθησε η χρήση της DFX και της DFP για τις οποίες λιγότερα στοιχεία είναι γνωστά. Κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν ωτοτοξική δράση και για την DFX [41, 42] ενώ σε άλλες μελέτες κάτι τέτοιο δεν διαπιστώνεται [44]. Από την βιβλιογραφία λείπουν καταγραφές για πιθανές επιπτώσεις στην ακουστική λειτουργία από την χρήση της DFP ή του συνδυασμού παραπάνω του ενός χηλικών παραγόντων. Ευρύτερη διερεύνηση απαιτείται για την διαλεύκανση των ερωτημάτων που εγείρει η διαπίστωση της αδυναμίας εξάλειψης της SNHL ανάμεσα στους ασθενείς με TDT, παρά το γεγονός της τήρησης στη σύγχρονη ιατρική όλων των πρωτοκόλλων ασφαλούς αποσιδήρωσης καθώς και της χρήσης νέων λιγότερο ωτοτοξικών φαρμάκων. Συμπεραίνουμε, λοιπόν, ότι είναι πιθανή η συνύπαρξη ιδιοσυγκρασιακής κοχλιακής ευαισθησίας ανάμεσα στους ασθενείς που προσβάλλονται [34] όπως επίσης και ότι η ίδια η νόσος δύναται να έχει αιτιολογικό ρόλο [43]. Το νεφελώδες αυτό πεδίο απαιτεί περαιτέρω έρευνα για την αποσαφήνισή του.

Αν και πληθώρα βιβλιογραφικών δεδομένων έχουν σαν κεντρικό σημείο αναφοράς του ελλείμματος ακοής τα αποτελέσματα των ουδών του PTA, ελάχιστα στοιχεία υπάρχουν για την

αξιολόγηση της ικανότητας διάκρισης της ομιλίας των ασθενών με TDT σε θορυβώδη περιβάλλοντα. Οι Van Eynde et al. [83] αναφέρουν ότι το συμβατικό PTA δεν είναι αρκετό για την πρόβλεψη του SRT των ατόμων με δυσκολία στην διάκριση της ομιλίας σε θόρυβο. Παράλληλα, το κομμάτι της παραμόρφωσης του ήχου δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί χωρίς την αξιολόγηση της ακουστικής επεξεργασίας σε ανώτερο επίπεδο όπως πραγματοποιείται με ένα SiN test. Η ομιλία είναι ένας πολύπλοκος ήχος που αποτελείται από στοιχεία που μεταβάλλονται ταχύτατα και απαιτούν ακριβή χρονική ανίχνευση για την αναγνώριση των συμφώνων ή της χρονικής έναρξης της φωνής, ειδικά παρουσία θορύβου [84]. Τα πρώτα στάδια της επεξεργασίας στη SiN λαμβάνουν χώρα υποφλοιωδώς, εντός του ακουστικού εγκεφαλικού στελέχους, όπου τόσο η μονόπλευρη όσο και η διωτική αισθητηριακή επεξεργασία πληροφοριών διαχωρίζει ένα πολύπλοκο ηχητικό σήμα σε επιμέρους ακουστικά στοιχεία. Η ακουστική επεξεργασία σε συνδυασμό με την επαρκή κοχλιακή ενίσχυση και την ορθή μετάδοση των σημάτων, διαμέσου των ακουστικών νεύρων, θα επηρεάσει την ακουστική αντίληψη της ομιλίας ή άλλων σύνθετων ακουστικών ερεθισμάτων [85]. Η αντίληψη τέτοιων ερεθισμάτων συνήθως δεν αξιολογείται από την κλασική ακουολογική εκτίμηση και απαιτούνται δοκιμασίες αξιολόγησης τόσο της ακουστικότητας, όσο και της αντίληψης των ήχων, με βασικές ακουομετρικές δοκιμασίες, όπως το PTA, σε συνδυασμό με δοκιμασίες της κεντρικής ακουστικής επεξεργασίας [86].

Ο Drennan σε μια μελέτη 119 φυσιολογικά ακούντων, 18-72 ετών, παρατήρησε ότι η ικανότητα αναγνώρισης λέξεων σε θορυβώδες περιβάλλον μειώνεται δραματικά με την αύξηση του μέσου όρου ουδού ακοής στο PTA ακόμα και σε φυσιολογικά όρια [87]. Στα αποτελέσματά της έρευνας αυτής παρατηρείται 6dB αύξηση του SRT με την άνοδο του μέσου όρου του ουδού ακοής, με μικρότερη επίδραση στα υψηλά SNR, και στατιστικά σημαντική σχέση με την ηλικία. Επισημαίνει το γεγονός ότι η χρήση ενός αποδοτικού WIN test δίνει περισσότερες πληροφορίες για την ικανότητα διάκρισης των ασθενών και θα μπορούσε να βοηθήσει στην αναγνώριση λειτουργικών προβλημάτων ακοής, σε άτομα με ουδούς ακοής σε φυσιολογικά επίπεδα, αλλά με δυσκολίες διάκρισης σε θόρυβο [87].

Στη μελέτη μας, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε WiB test δείχνοντας έτσι ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην αξιολόγηση της ικανότητας διάκρισής τους σε θορυβώδη περιβάλλοντα. Υπολογίστηκε το WRS% για το κάθε αυτί χωριστά, σε 5 επίπεδα SNR (-3,0+3,+6,+9). Παρατηρήσαμε αύξηση του WRS% με την αύξηση της τιμής του SNR, έως τα +6dB. Περαιτέρω αύξηση δεν επιφέρει καμία επιπλέον σημαντική αλλαγή και κατά συνέπεια, σχεδόν καμία βελτίωση, στην δυνατότητα διάκρισης του εξεταζόμενου. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε με την ηλικία, το φύλο και τον αριθμό των μεταγγίσεων αντίστοιχα ενώ αντίθετα, σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό, η ηλικία είναι στατιστικά σημαντικός, αρνητικός, παράγοντας για το SRT50n όπως και η ίδια η νόσος.

Στη βιβλιογραφία οι αναφορές στις δοκιμασίες διάκρισης ομιλίας είναι περιορισμένες αλλά ενδεικτικές της σημαντικής τους προσφοράς στο ακοολογικό προφίλ ατόμων με SNHL. Οι Verheij et al. [88] μελέτησαν τον επιπολασμό της βαρηκοΐας σε ασθενείς με αναιμία Fanconi. Σε 49 ασθενείς διενεργήθηκε PTA και σε 17 από αυτούς SiN test. Ο επιπολασμός της βαρηκοΐας ανάμεσα στο δείγμα τους έφτανε το 55.2% ενώ η πλειοψηφία τους είχε παθολογικά ή οριακά παθολογικά SIN test. Από το σύνολο του δείγματος, 8 ασθενείς με παθολογικά SiN test είχαν φυσιολογικά PTA θέτοντας πιθανά την διάγνωση της APD (APD=Auditory Processing Disorder).

Οι Iva et al. [89] χρησιμοποίησαν το WIN test για την αξιολόγηση των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας (MS=Multiple Sclerosis). Παρατηρήθηκε χαμηλότερο WRS% των ασθενών με MS από τον υγιή πληθυσμό στο ίδιο SNR και αρνητική συσχέτιση του WRS% με τη μείωση του SNR. Παράλληλα, καταγράφηκαν υψηλότερα SRT, σε σχέση με τους ουδούς του PTA, σε μια ομάδα ασθενών. Σημειώνεται η πρόταση των συγγραφέων, για πιθανή διαταραχή της χρονικής επεξεργασίας του ήχου ως εξήγηση των επηρεασμένων αποτελεσμάτων του WIN test, που σχετίζεται με επιβράδυνση της αγωγής των ερεθισμάτων δια μέσου της ακουστικής οδού. Υπογραμμίζουν την πιθανότητα να αντανakλά το γεγονός αυτό, ένα γνωσιακό έλλειμμα, που δεν έχει ακόμα επηρεάσει την ακουστική επεξεργασία και τις εκτελεστικές ικανότητες των πασχόντων στην καθημερινή τους ζωή. Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στα δικά μας δεδομένα, καθώς οι ασθενείς μας έχουν κατά μέσο όρο 8.029 ποσοστιαίες μονάδες χαμηλότερο WRS% και κατά μέσο όρο 0.99 μονάδες υψηλότερο SRT50n σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Η παρατήρηση αυτή εγείρει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για μελλοντικό προβληματισμό και διερεύνηση και επιβεβαιώνει την ανάγκη για ακοολογική επαγρύπνηση και συστηματική ακοολογική παρακολούθηση της ομάδας αυτής.

Στον αντίποδα, οι Kontzoglou et al. [90] στη διάρκεια ακοολογικής εκτίμησης 88 ασθενών 6-25 ετών (μέση ηλικία 9,66+/- 3,1 έτη) με TDT, εκτέλεσαν σε 29 από αυτούς SiN test, με φυσιολογικά αποτελέσματα, ίσως εξαιτίας του δείγματός τους που αφορούσε νεαρότερη ηλικιακή ομάδα.

Οι διαφορετικές δυνατότητες εφαρμογής του SIB test (SIB=Speech in Babble test) διαφαίνεται στην έρευνα των Πιαδου et al. [86], όπου απέδειξαν την σημαντική βοήθεια που δύναται να παρέχει, στην πρώιμη διάγνωση χωροκατακτητικών εξεργασιών της κεντρικής ακουστικής οδού. Οι ερευνητές παρουσίασαν την ακοολογική διερεύνηση μιας ασθενούς που παρουσίαζε δυσκολία στην διάκριση της ομιλίας ετερόπλευρα. Το παθολογικό ετερόπλευρο SRT50 με φυσιολογικό PTA, ενδεικτικό παθολογικής κεντρικής ακουστικής επεξεργασίας, οδήγησε σε περαιτέρω διερεύνηση και διάγνωση μεγάλης χωροκατακτητικής εξεργασίας της γεφυροπαραγκεφαλιδικής γωνίας και του έσω ακουστικού πόρου.

Οι Seyede Faranak Emami et al. [91] έκαναν μια μελέτη με στόχο την διερεύνηση της επίδρασης της ηλικίας στην αντίληψη της ομιλίας σε θόρυβο (SINP=Speech in Noise Perception) χρησιμοποιώντας WPS σε WN (WPS=Word Perception Score in WN=White noise). Η μελέτη περιελάμβανε 60 νεαρούς και μεγαλύτερους ενήλικες. Τα αποτελέσματά τους επιδεικνύουν μείωση του SINP με την πάροδο της ηλικίας πιθανά λόγω δυσλειτουργίας της κεντρικής ακουστική επεξεργασίας, η οποία σχετίζεται με βλάβες στην χρονική ανάλυση και αύξηση του χρόνου κεντρικής νευρικής αντίδρασης σε γηραιότερα άτομα [92]. Η ευαισθησία στο χρονικό περιβάλλον του ήχου και η αναγνώριση των συμφώνων στο θόρυβο είναι χαμηλότερη στους γηραιότερους με φυσιολογική ακοή, από ότι στους νεαρούς ενήλικες, πιθανά λόγω γνωσιακών και αντιληπτικών αλλαγών, εκτός από την απώλεια ακοής.

Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, οι Spyridakou et al. και οι Bamiou et al. σημειώνουν ότι το Win test με τη χρήση λέξεων, διερευνά περισσότερο την ακουστική παρά τη γνωσιακή ή γλωσσική ικανότητα των ασθενών και ίσως να είναι η προτιμότερη μέθοδος για την εκτίμηση της αισθητηριακής ακουστικής επεξεργασίας των ασθενών με υπόνοια για CAPD [93, 94].

Γνωρίζοντας ότι αναφέρονται συχνές επιπλοκές από το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα των πασχόντων με TDT, οι οποίες συχνά παραμένουν υποκλινικές μέχρι τον τυχαίο νευροφυσιολογικό ή νευροαπεικονιστικό έλεγχο των ασθενών, παράλληλα με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσής τους, είναι αναγκαίος ο καθορισμός μεθόδων πρόωμης διάγνωσης προκειμένου να διαφυλαχτεί η ποιότητα ζωής τους [49]. Ανατρέχοντας την βιβλιογραφία οι Orsini et al. [95] αναφέρθηκαν στην νοητική υστέρηση που παρατηρήθηκε στα άτομα με TDT ενώ οι Monastero et al. [96] εκτέλεσαν ένα σύνολο νευροψυχολογικών δοκιμασιών αντίληψης επιβεβαιώνοντας τον αυξημένο επιπολασμό γνωσιακής έκπτωσης στους ασθενείς αυτούς. Οι Metafratzi et al. [97] διαπίστωσαν αυξημένες εναποθέσεις σιδήρου στο κέλυφος, στον κερκοφόρο πυρήνα, στον κινητικό και κροταφικό φλοιό των ασθενών με TDT, περιοχές υπεύθυνες για την γνωσιακή λειτουργία. Οι Karimi et al. [98] αναφέρθηκαν σε απουσία διαφορών στο IQ των πασχόντων σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό αλλά αντίθετα, οι Duman et al. [55] παρατηρούν αυξημένο επιπολασμό της γνωσιακής έκπτωσης και της μείωσης της αναγνώρισης ερεθισμάτων και επεξεργασίας της γνωσιακής πληροφορίας στον πληθυσμό αυτό. Οι Limpawattana et al. [99] σε μια μεγάλη έρευνα cohort αναφέρει ότι ο επιπολασμός της γνωσιακής εξασθένησης μεταξύ θαλασσαιμικών ασθενών ήταν 26,7% συνδέοντάς την με την αύξηση της ηλικίας, την υπερφόρτωση σιδήρου, την απουσία αποσιδήρωσης, το χαμηλό επίπεδο Hb και το κάπνισμα. Επισημαίνεται η ανάγκη ελέγχου για άνοια στους ασθενείς αυτούς, ιδιαίτερα παρουσία παραγόντων υψηλού κινδύνου. Οι δικόι μας ασθενείς δήλωσαν καπνιστές σε ποσοστό 63% ενώ στο σύνολό τους είχαν ποικίλες συ-νοσηρότητες, αυξάνοντας έτσι τους παράγοντες κινδύνου μαζί με την SNHL για την εμφάνιση διαταραχών γνωσιακής επεξεργασίας. Παράλληλα, η στατιστικά

σημαντική σχέση βαρηκοΐας και γνωσιακής έκπτωσης επιβεβαιώνεται από τους Wang et al. [52], οι οποίοι ολοκλήρωσαν μια πολύ μεγάλη μελέτη παρατήρησης στην Μεγάλη Βρετανία, με περισσότερους από 500.000 συμμετέχοντες. Ως μέθοδο ακοολογικού ελέγχου χρησιμοποίησαν το SiN test υπολογίζοντας το SRT για το καλύτερα ακούον αυτί. Τα αποτελέσματά τους δείχνουν πως η βαρηκοΐα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου, καθώς συνδέεται με μείωση του όγκου του κροταφικού φλοιού, συμπεριλαμβανομένων των αμιγώς ακουστικών περιοχών του, του ιππόκαμπου και του κελύφους στα βασικά γάγγλια, περιοχές ιδιαίτερα ευαίσθητες και απόλυτα συνυφασμένες με την άνοια. Επισημαίνουν την αξία του SiN test ως έναν άριστο δείκτη παρακολούθησης νευροεκφυλιστικών παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος και της αρχόμενης άνοιας.

Επομένως η χρήση των SiN test, συμπεριλαμβανομένου του WiB test, παράλληλα με τις συνήθεις δοκιμασίες ελέγχου ακοής, θα μπορούσε να μας δώσει έγκαιρη διάγνωση διαταραχών της ακουστικής επεξεργασίας χρόνια πριν την εξέλιξη της όποιας γνωσιακής έκπτωσης και την διάγνωση της άνοιας, στον ευαίσθητο πληθυσμό των ασθενών με TDT.

Περιορισμοί

Η πιλοτική αυτή μελέτη περιλαμβάνει ένα μικρό αριθμό ασθενών με TDT, οι οποίοι ανήκουν σε ένα συγκεκριμένο ηλικιακό φάσμα 35-59 ετών. Μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος καθώς και ένταξη ευρύτερων ηλικιακών ομάδων, θα ενδυνάμωνε την σημαντικότητα των αποτελεσμάτων της στατιστικής μας ανάλυση, ιδιαίτερα αν λάβουμε υπόψη μας την πιθανότητα μεγαλύτερης ευαισθησίας του κοιλία των νεαρών ατόμων στην ωτοτοξικότητα των χηλικών παραγόντων. Επίσης η απόρριψη από τη μελέτη μας, ατόμων με ασυμμετρία στον ουδό ακοής >15dB, έστω και σε μια συχνότητα και ο αποκλεισμός ατόμων με βαρηκοΐα αγωγιμότητας ή μεικτού τύπου, δυσχεραίνει τη σύγκριση των μετρήσεών μας με αυτές του γενικού πληθυσμού ή άλλων μελετών. Εντούτοις, τα αποτελέσματά μας, θέτουν τις βάσεις για τον προβληματισμό της ακοολογικής κοινότητας και τον σχεδιασμό μιας μεγαλύτερης μελέτης για την αξιολόγηση του WRS% καθώς και του SRT50n των ασθενών με TDT, με τη βοήθεια του νέου, επικυρωμένου WiB test στην ελληνική γλώσσα.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της πιλοτικής αυτής μελέτης, συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία για τον αυξημένο επιπολασμό της SNHL ανάμεσα στους ασθενείς με TDT. Το χρόνιο οξειδωτικό στρες των ιστών, η υποξία, η χρήση των χηλικών παραγόντων αποσιδήρωσης και η διάρκεια χορήγησής τους, η υπερφόρτωση σιδήρου του οργανισμού, η ιδιοσυγκρασιακή κοχλιακή ευαισθησία κάποιων πασχόντων αλλά και η ίδια η νόσος αποτελούν παθογενετικούς παράγοντες.

Η δυνατότητα διάκρισης της ομιλίας σε θόρυβο διερευνήθηκε με τη χρήση του WiB test στην ελληνική γλώσσα. Παρατηρήθηκε μείωση του WRS% και αύξηση του SRT50n των πασχόντων σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου αποτελούν η θαλασσαιμία per se και η αύξηση της ηλικίας. Ο μέσος αριθμός μεταγγίσεων ανά έτος φαίνεται να έχει μικρή στατιστική συσχέτιση και απαιτείται περαιτέρω ερευνητική διερεύνηση της κλινικής του σημασίας. Αντίθετα, τα μέσα ετήσια επίπεδα φερριτίνης δεν αποδεικνύονται στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Η διαταραχή της διάκρισης σε θόρυβο αποτελεί πιθανή ένδειξη διαταραχών της ακουστικής επεξεργασίας, που σε συνδυασμό με την παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με TDT και την παρουσία σοβαρών παραγόντων κινδύνου, συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης.

Η αλληλεξάρτηση μεταξύ ακουστικής λειτουργίας, κεντρικής ακουστικής επεξεργασίας και γνωσιακής επεξεργασίας παρουσιάζει όχι μόνο προκλήσεις για την εξαγωγή συμπερασμάτων αλλά και μοναδικές ευκαιρίες για τον προσδιορισμό στόχων πρόληψης, αναγκαίων για την περιφρούρηση μακροπρόθεσμα της ποιότητας ζωής των ατόμων με TDT, την προσφορά ίσων ευκαιριών στην εκπαίδευση και στην εργασία, ελαχιστοποίηση της κατάθλιψης και της κοινωνικής απόσυρσης που επιφέρει η χρόνια νόσος και οι επιπλοκές της. Νέα ερευνητικά εργαλεία εξελίσσονται, όπως η WiB test στα ελληνικά, ευαίσθητα στην ανίχνευση διαταραχών της ακουστικής λειτουργίας και η συμπερίληψη τους στην καθημερινή κλινική πράξη καθίσταται αναγκαία.

Εντούτοις, το μικρό δείγμα της μελέτης μας, εγείρει την ανάγκη σχεδιασμού και υλοποίησης ευρύτερων ερευνών, με σκοπό την ακριβέστερη σκιαγράφηση των δυσλειτουργιών της ακουστικής λειτουργίας των ασθενών με TDT, των παθογενετικών τους μηχανισμών και των παραγόντων κινδύνου. Εξίσου σημαντικός είναι και ο καθορισμός πρωτοκόλλων συστηματικής ακοολογικής παρακολούθησης με σκοπό την πρόωπη διάγνωση και έγκαιρη αποκατάσταση τους.

Βιβλιογραφία

1. Khan MA, Khan MA, Seedat AM, Khan M, Khuwaja SF, Kumar R, et al. Sensorineural Hearing Loss and Its Relationship with Duration of Chelation Among Major β -Thalassemia Patients. *Cureus* [Internet]. 2019 Aug 22; Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6802818/>
2. Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med*. 2017 Jun;19(6):609-619. doi: 10.1038/gim.2016.173. Epub 2016 Nov 3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27811859/>
3. Olivieri NF. The B-Thalasseмии. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1999 Jul 8;341(2):99–109. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10395635/>
4. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalasseмии. *Haematologica* [Internet]. 2013 May 31;98(6):833–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23729725/>
5. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalasseμία intermedia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2010 Jun 7;8(10):2152–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20546125/>
6. Martin A, Thompson AA. Thalasseмии. *Pediatric Clinics of North America* [Internet]. 2013 Oct 4;60(6):1383–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24237977/>
7. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalasseμία. *European Journal of Haematology* [Internet]. 2020 Sep 4;105(6):692–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32886826/>
8. Rao E, Chandraker SK, Singh MM, Kumar R. Global distribution of β -thalasseμία mutations: An update. *Gene* [Internet]. 2023 Nov 23;896:148022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38007159/>
9. Rachmilewitz E, Shohet S, Lubin B. Lipid membrane peroxidation in beta-thalasseμία major. *Blood* [Internet]. 1976 Mar 1;47(3):495–505. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.v47.3.495.495>
10. Filosa A, Valgimigli L, Pedulli GF, Sapone A, Maggio A, Renda D, et al. Quantitative evaluation of oxidative stress status on peripheral blood in β -thalassaemic patients by means of electron paramagnetic resonance spectroscopy. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2005 Sep 20;131(1):135–40. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05734.x>
11. Aljurf M, Ma L, Angelucci E, Lucarelli G, Snyder LM, Kiefer CR, Yuan J, Schrier SL. Abnormal assembly of membrane proteins in erythroid progenitors of patients with

- beta-thalassemia major. *Blood*. 1996 Mar 1;87(5):2049-56. [Internet]. PubMed. 1996. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8634456/>
12. Shinar E, Rachmilewitz EA, Lux SE. Differing erythrocyte membrane skeletal protein defects in alpha and beta thalassemia. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1989 Feb 1;83(2):404–10. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/113898>
 13. Schrier SL, Bunyaratvej A, Khuhapinant A, Fucharoen S, Aljurf M, Snyder LM, et al. The unusual pathobiology of hemoglobin constant spring red blood cells. *Blood* [Internet]. 1997 Mar 1;89(5):1762–9. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.v89.5.1762>
 14. Schrier S, Rachmilewitz E, Mohandas N. Cellular and membrane properties of alpha and beta thalassaemic erythrocytes are different: implication for differences in clinical manifestations. *Blood* [Internet]. 1989 Nov 1;74(6):2194–202. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.v74.6.2194.2194>
 15. Kuypers FA, Yuan J, Lewis RA, Snyder LM, Kiefer CR, Bunyaratvej A, et al. Membrane phospholipid asymmetry in human thalassemia. *Blood* [Internet]. 1998 Apr 15;91(8):3044–51. Available from: https://doi.org/10.1182/blood.v91.8.3044.3044_3044_3051
 16. Olivieri NF, Koren G, Harris J, Khattak S, Freedman MH, Templeton DM, et al. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* [Internet]. 1992 Jan 1;14(1):48–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1550263/>
 17. Dondorp AM, Angus BJ, Chotivanich K, Silamut K, Ruangveerayuth R, Hardeman MR, et al. Red blood cell deformability as a predictor of anemia in severe falciparum malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1999 May 1;60(5):733–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10344643/>
 18. Polliack A, Rachmilewitz EA. Ultrastructural Studies in B-Thalassaemia Major. *British Journal of Haematology* [Internet]. 1973 Mar 1;24(3):319–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4713633/>
 19. Centis F, Tabellini L, Lucarelli G, Buffi O, Tonucci P, Persini B, Annibali M, Emiliani R, Iliescu A, Rapa S, Rossi R, Ma L, Angelucci E, Schrier SL. The importance of erythroid expansion in determining the extent of apoptosis in erythroid precursors in patients with beta-thalassemia major. *Blood*. 2000 Nov 15;96(10):3624-9. PMID: 11071663. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11071663/>
 20. Angelucci A, Levitt JB, Walton EJS, Hupé JM, Bullier J, Lund JS. Circuits for local and global signal integration in primary visual cortex. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2002 Oct 1;22(19):8633–46. Available from: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-19-08633.2002>

21. Arlet JB, Dussiot M, Moura IC, Hermine O, Courtois G. Novel players in β -thalassemia dyserythropoiesis and new therapeutic strategies. *Current Opinion in Hematology* [Internet]. 2016 Jan 19;23(3):181–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779615/>
22. Traeger-Synodinos J, Kanavakis E, Vrettou C, Maragoudaki E, Michael Th, Metaxotou-Mavromati A, et al. The triplicated α -globin gene locus in β -thalassaemia heterozygotes: clinical, haematological, biosynthetic and molecular studies. *British Journal of Haematology* [Internet]. 1996 Dec 1;95(3):467–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8943886/>
23. Berdoukas V, Nord A, Carson S, Puliyl M, Hofstra T, Wood J, et al. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age. *American Journal of Hematology* [Internet]. 2013 Jul 16;88(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23861216/>
24. Kautz L, Jung G, Du X, Gabayan V, Chapman J, Nasoff M, et al. Erythroferrone contributes to hepcidin suppression and iron overload in a mouse model of β -thalassemia. *Blood* [Internet]. 2015 Aug 15;126(17):2031–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26276665/>
25. Moura IC, Hermine O. Erythroferrone: the missing link in β -thalassemia? *Blood* [Internet]. 2015 Oct 22;126(17):1974–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494918/>
26. Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet]. 2014 Apr 12;72:23–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726864/>
27. Wickramasinghe SN, Hughes M. Ultrastructural Studies of Erythropoiesis in B-Thalassaemia trait. *British Journal of Haematology* [Internet]. 1980 Nov 1;46(3):401–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1980.tb05986.x>
28. Wood JC. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology* [Internet]. 2014 Nov 24;2014(1):210–5. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.210>
29. Mishra AK, Tiwari A. Iron overload in Beta thalassaemia major and intermedia patients. *Maedica (Bucur)*. 2013 Sep;8(4):328-32. PMID: 24790662; PMCID: PMC3968466. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24790662/>
30. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JWP. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *British Journal of Haematology* [Internet]. 1989 Nov 1;73(3):403–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1989.tb07761.x>
31. Badfar G, Mansouri A, Shohani M, Karimi H, Khalighi Z, Rahmati S, et al. Hearing loss in Iranian thalassemia major patients treated with deferoxamine: A systematic review and

- meta-analysis. DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals) [Internet]. 2017 Jan 1;8(4):239–49. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5686301>
32. Raz S, Koren A, Dan O, Levin C. Cognitive functions in adults with β -thalassemia major: before and after blood transfusion and comparison with healthy controls. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2016 Jul 1;1375(1):19–27. Available from: <https://doi.org/10.1111/nyas.13103>
 33. Tartaglione I, Manara R, Caiazza M, Carafa PA, Caserta V, Ferrantino T, et al. Brain functional impairment in beta-thalassaemia: the cognitive profile in Italian neurologically asymptomatic adult patients in comparison to the reported literature. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2019 May 20;186(4):592–607. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.15959>
 34. Tartaglione I, Carfora R, Brotto D, Barillari MR, Costa G, Perrotta S, et al. Hearing Loss in Beta-Thalassemia: Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 Dec 25;11(1):102. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8745164/>
 35. Bentur Y, Koren G, Tesoro A, Carley H, Olivieri N, Freedman MH. Comparison of deferoxamine pharmacokinetics between asymptomatic thalassaemic children and those exhibiting severe neurotoxicity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 1990 Apr 1;47(4):478–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2328556/>
 36. De Virgiliis S, Argioli F, Sanna G, Cornacchia G, Cossu P, Cao A, et al. Auditory involvement in thalassemia major. *Acta Haematologica* [Internet]. 1979 Jan 1;61(4):209–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/108901/>
 37. Orton, De Veber, Sulh. Ocular and auditory toxicity of long-term, high-dose subcutaneous deferoxamine therapy. *Can J Ophthalmol* [Internet]. 1985 Jun 1;20(4):153–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4052864/>
 38. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *The Lancet* [Internet]. 2017 Jul 31;391(10116):155–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774421/>
 39. Crisponi G, Nurchi VM, Lachowicz JI. 3. IRON CHELATION FOR IRON OVERLOAD IN THALASSEMIA. In: De Gruyter eBooks [Internet]. 2019. p. 49–86. Available from: <https://doi.org/10.1515/9783110527872-003>
 40. Fibach E, Rachmilewitz EA. Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassemia – an update. *F1000Research* [Internet]. 2017 Dec 20;6:2156. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333256/>
 41. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *European Journal of Haematology* [Internet]. 2007 Nov 20;80(2):168–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18028431/>

42. Cappellini MD. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* [Internet]. 2005 Dec 14;107(9):3455–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16352812/>
43. Manara R, Ponticorvo S, Perrotta S, Barillari MR, Costa G, Brotto D, et al. Auditory cortex hypoperfusion: a metabolic hallmark in Beta Thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2021 Aug 5;16(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01969-0>
44. Derin S, Azık FM, Topal Y, Topal H, Karakuş V, Çetinkaya PU, et al. The incidence of ototoxicity in patients using iron chelators. *The Journal of International Advanced Otolaryngology* [Internet]. 2016 Nov 18;13(1):136–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879229>
45. Kong MH, Goh BS, Hamidah A, Zarina AL. The Prevalence of Sensorineural Hearing Loss in β -thalassaemia patient treated with Desferrioxamine. *The Medical journal of Malaysia* [Internet]. 2014 Feb;69(1):9–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24814621/>
46. Karimi M, Asadi-Pooya AA, Khademi B, Asadi-Pooya K, Yarmohammadi H. Evaluation of the Incidence of Sensorineural Hearing Loss in Beta-Thalassemia major Patients under Regular Chelation Therapy with Desferrioxamine. *Acta Haematologica* [Internet]. 2002 Jan 1;108(2):79–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187025/>
47. Faramarzi A, Karimi M, Heydari ST, Shishegar M, Kaviani M. Frequency of sensory neural hearing loss in major Beta-Thalassemias in southern Iran [Internet]. 2010. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3446050/>
48. Berjis N, Sonbolestan SM, Nemati S, Mokhtarinejad F, Danesh Z, Abdeyazdan Z. Otorhinolaryngologic manifestations in thalassemia major patients. *Iranian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2007 Mar 25;17(1):15–8. Available from: <https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/58377/1/pe07003.pdf>
49. Nemtsas P, Arnaoutoglou M, Perifanis V, Koutsouraki E, Oroglogas A. Neurological complications of beta-thalassemia. *Annals of Hematology* [Internet]. 2015 Apr 22;94(8):1261–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25903043/>
50. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature Reviews Neurology* [Internet]. 2014 Sep 30;10(11):634–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266297/>
51. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet* [Internet]. 2020 Jul 30;396(10248):413–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738937/>

52. Wang HF, Zhang W, Rolls ET, Li Y, Wang L, Ma YH, et al. Hearing impairment is associated with cognitive decline, brain atrophy and tau pathology. *EBioMedicine* [Internet]. 2022 Nov 7;86:104336. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36356475/>
53. Bucci M, Chiotis K, Nordberg A. Alzheimer's disease profiled by fluid and imaging markers: tau PET best predicts cognitive decline. *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2021 Sep 30;26(10):5888–98. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01263-2>
54. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer S & Dementia* [Internet]. 2018 Apr 1;14(4):535–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/>
55. Duman O, Arayici S, Fettahoglu C, Eryilmaz N, Ozkaynak S, Yesilipek A, et al. Neurocognitive function in patients with β -thalassemia major. *Pediatrics International* [Internet]. 2010 Oct 22;53(4):519–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20964788/>
56. Monastero R, Monastero G, Ciaccio C, Padovani A, Camarda R. Cognitive deficits in beta-thalassemia major. *Acta Neurologica Scandinavica* [Internet]. 2000 Sep 1;102(3):162–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10987375/>
57. Chen YG, Lin TY, Chen HJ, Dai MS, Ho CL, Kao CH. Thalassemia and risk of dementia: A nationwide population-based retrospective cohort study. *European Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2015 Jun 6;26(7):554–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.015>
58. Tartaglione I, Russo C, Elefante A, Caiazza M, Casale M, Di Concilio R, et al. No evidence of increased cerebrovascular involvement in adult neurologically-asymptomatic β -Thalassaemia. A multicentre multimodal magnetic resonance study. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2019 Mar 5;185(4):733–42. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.15834>
59. Rund D. Cognition in thalassaemia: the next milestone. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2019 May 22;186(4):511–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115039/>
60. Iliadou V, Moschopoulos N, Sidiras C, Eleftheriadou A, Nimatoudis I. Over-diagnosis of cognitive deficits in psychiatric patients may be the result of not controlling for hearing sensitivity and auditory processing. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2018 Aug 1;72(9):742–2.
61. Dubno JR, Dirks DD, Morgan DE. Effects of age and mild hearing loss on speech recognition in noise. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1984 Jul;76(1):87–96.

62. Ruggles D, Bharadwaj H, Shinn-Cunningham BG. Normal hearing is not enough to guarantee robust encoding of suprathreshold features important in everyday communication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011 Aug 15;108(37):15516–21.
63. Van Eynde C, Denys S, Desloovere C, Wouters J, Verhaert N. Speech-in-noise testing as a marker for noise-induced hearing loss and tinnitus. *B-ENT*. 2016;Suppl 26(1):185-191. PMID: 29461742.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461742/>
64. Walden TC, Walden BE. Predicting Success with Hearing Aids in Everyday Living. *Journal of the American Academy of Audiology*. 2004 May;15(05):342–52.
65. Davidson A, Marrone N, Wong B, Musiek F. Predicting Hearing Aid Satisfaction in Adults. *Ear & Hearing*. 2021 Apr 20; Publish Ahead of Print.
66. Carhart R, Tillman TW. Interaction of competing speech signals with hearing losses. *Arch Otolaryngol*. 1970 Mar;91(3):273-9. doi: 10.1001/archotol.1970.00770040379010. PMID: 5414080.
67. Markatos N, Bibas A, Pasiadis K, Bamiou DE, Dimitriadis D, Kikidis D. Development and validation of words in babble test in the modern Greek language. *Hearing Balance and Communication*. 2024 Apr;22(2):45–51.
68. Drennan WR. Identifying Subclinical Hearing Loss: Extended Audiometry and Word Recognition in Noise. *Audiology and Neurotology*. 2021 Nov 2;1–10.
69. Valente M, Abrams H, Benson D, Chisolm T, Citron D, Hampton D, et al. Guidelines for the Audiologic Management of Adult Hearing Impairment Task Force Members [Internet]. 2006. Available from: https://audiology-web.s3.amazonaws.com/migrated/haguidelines.pdf_53994876e92e42.70908344.pdf
70. Humes LE. The World Health Organization’s hearing-impairment grading system: an evaluation for unaided communication in age-related hearing loss. *International Journal of Audiology*. 2018 Oct 15;58(1):12–20.
71. Vermiglio AJ, Fang X. The World Health Organization (WHO) hearing impairment guidelines and a speech recognition in noise (SRN) disorder. *International Journal of Audiology*. 2021 Sep 17;1–8.
72. Nilsson M, Soli SD, Sullivan JA. Development of the Hearing In Noise Test for the measurement of speech reception thresholds in quiet and in noise. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1994 Feb;95(2):1085–99.
73. Killion MC, Niquette PA, Gudmundsen GI, Revit LJ, Banerjee S. Development of a quick speech-in-noise test for measuring signal-to-noise ratio loss in normal-hearing and hearing-impaired listeners. *The Journal of the Acoustical Society of America* [Internet].

- 2004 Oct [cited 2019 Nov 24];116(4):2395–405. Available from: <https://asa.scitation.org/doi/10.1121/1.1784440>
74. Wilson RH, Abrams HB, Pillion AL. A word-recognition task in multitalker babble using a descending presentation mode from 24 dB to 0 dB signal to babble. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2003;40(4):321.
 75. Iliadou V, Fourakis M, Vakalos A, Hawks JW, Kaprinis G. Bi-syllabic, Modern Greek word lists for use in word recognition tests. *International Journal of Audiology*. 2006 Jan;45(2):74–82.
 76. Sofokleous V, Marmara M, Panagiotopoulos GK, Mouza S, Tsofidou M, Sereti A, et al. Test-retest reliability of the Greek Speech-in-babble test (SinB) as a potential screening tool for auditory processing disorder. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020 Apr;131:109848.
 77. Boussiou M, Karababa P, Sinopoulou K, Tsaftaridis P, Plata E, Loutradi-Anagnostou A. The molecular heterogeneity of β -thalassemia in Greece. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2008 May;40(3):317–9.
 78. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, Logan W, Mitchell D, Ricci G, Skarf B, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med*. 1986 Apr 3;314(14):869-73. doi: 10.1056/NEJM198604033141402. PMID: 3485251.
 79. Ambrosetti U, Dondè E, Piatti G, Cappellini MD. Audiological evaluation in adult beta-thalassemia major patients under regular chelation treatment. *Pharmacological Research*. 2000 Nov;42(5):485–7.
 80. Shamsian BS, Aminasnafi A, Moghadassian H, Gachkar L, Arzanian MT, Alavi S, et al. SENSORY NEURAL HEARING LOSS IN β -THALASSEMIA MAJOR PATIENTS TREATED WITH DEFEROXAMINE. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2008 Jan;25(6):502–8.
 81. Styles LA, Vichinsky EP. Ototoxicity in Hemoglobinopathy Patients Chelated with Desferrioxamine. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1996 Feb;18(1):42–5.
 82. Chao YH, Wu KH, Lin CY, Tsai MH, Peng CT, Wu HP, et al. Audiologic and vestibular assessment in patients with β -thalassemia major receiving long-term transfusion therapy. *Pediatric blood & cancer* [Internet]. 2013 Dec;60(12):1963–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956204/>
 83. Van Eynde C, Denys S, Desloovere C, Wouters J, Verhaert N. Speech-in-noise testing as a marker for noise-induced hearing loss and tinnitus. *B-ENT*. 2016;Suppl 26(1):185-191. PMID: 29461742.
 84. Anderson S, Kraus N. Objective Neural Indices of Speech-in-Noise Perception. *Trends in Amplification*. 2010 Jun;14(2):73–83.

85. Iliadou V (Vivian), Chermak GD, Bamiou DE. Differential Diagnosis of Speech Sound Disorder (Phonological Disorder): Audiological Assessment beyond the Pure-tone Audiogram. *Journal of the American Academy of Audiology*. 2015 Apr 1;26(4):423–35.
86. Iliadou VV, Bamiou DE, Sidiras C, Moschopoulos NP, Tsolaki M, Nimatoudis I, et al. The Use of the Gaps-In-Noise Test as an Index of the Enhanced Left Temporal Cortical Thinning Associated with the Transition between Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease. *Journal of the American Academy of Audiology*. 2017 May;28(05):463–71.
87. Drennan WR. Identifying subclinical hearing loss: extended audiometry and word recognition in noise. *Audiology and Neurotology* [Internet]. 2021 Nov 2;27(3):217–26. Available from: <https://doi.org/10.1159/000518962>
88. Verheij E, Oomen KPQ, Smetsers SE, van Zanten GA, Speleman L. Hearing loss and speech perception in noise difficulties in Fanconi anemia. *The Laryngoscope*. 2017 Mar 27;127(10):2358–61.
89. Iva P, Fielding J, Clough M, White O, Godic B, Martin R, Rajan R. Speech Discrimination Tasks: A Sensitive Sensory and Cognitive Measure in Early and Mild Multiple Sclerosis. *Front Neurosci*. 2020 Dec 23;14:604991. doi: 10.3389/fnins.2020.604991. PMID: 33424540; PMCID: PMC7786116.
90. Kontzoglou G, Koussi A, Tsatra J, Noussios G, Vital V, Sagarakis G, et al. Sensorineural hearing loss in children with thalassemia major in Northern Greece. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* [Internet]. 1996 May 1;35(3):223–30. Available from: [https://doi.org/10.1016/0165-5876\(95\)01308-3](https://doi.org/10.1016/0165-5876(95)01308-3)
91. Seyed Faranak Emami, Elnaz Shariatpanahi, Gohari N, Mobina Mehrabifard. Aging and Speech-in-Noise Perception. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery*. 2023 Mar 21;75(3):1579–85.
92. Frisina DRobert, Frisina RD. Speech recognition in noise and presbycusis: relations to possible neural mechanisms. *Hearing Research*. 1997 Apr;106(1-2):95–104.
93. Spyridakou C, Luxon LM, Bamiou DE. Patient-reported speech in noise difficulties and hyperacusis symptoms and correlation with test results. *The Laryngoscope*. 2012 May 7;122(7):1609–14.
94. Bamiou DE, Iliadou VV, Zanchetta S, Spyridakou C. What Can We Learn about Auditory Processing from Adult Hearing Questionnaires? *Journal of the American Academy of Audiology*. 2015 Nov;26(10):824–37.
95. Orsini A, Soulayrol R, Tramini F, Tasso-Perrimond AM. Nervous manifestations associated with thalassemia (critical study of the concept of thalassemic neurohemolytic syndrome). *Pediatric* [Internet]. 1967;22(7):771–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5596854/>

96. Monastero R, Monastero G, Ciaccio C, Padovani A, Camarda R. Cognitive deficits in beta-thalassemia major. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2000 Sep;102(3):162–8.
97. Metafratzi Z, Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Tsampoulas C, Chaliassos N, Efremidis SC. T(2) relaxation rate of basal ganglia and cortex in patients with beta-thalassaemia major. *The British Journal of Radiology* [Internet]. 2001 May 1;74(881):407–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11388988/>
98. Karimi M, Yarmohammadi H, Cappellini MD. Analysis of intelligence quotient in patients with homozygous beta-thalassemia. *Saudi medical journal* [Internet]. 2006 Jul;27(7):982–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16830015/>
99. Limpawattana P, Juntararungtong T, Teawtrakul N, Wanitpongpun C, Lanamtieng T, Phiphitaporn P, et al. Cognitive Impairment in Thalassemia and Associated Factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2022;51(2):128–34.

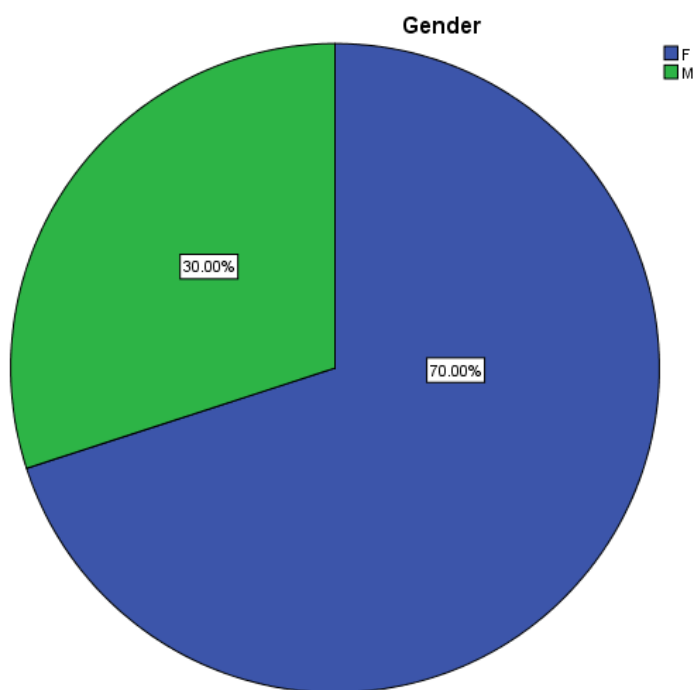
Παράρτημα

Στατιστική ανάλυση φύλου συμμετεχόντων

Gender

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid F	14	70.0	70.0	70.0
M	6	30.0	30.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Πίνακας 1: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών φύλου



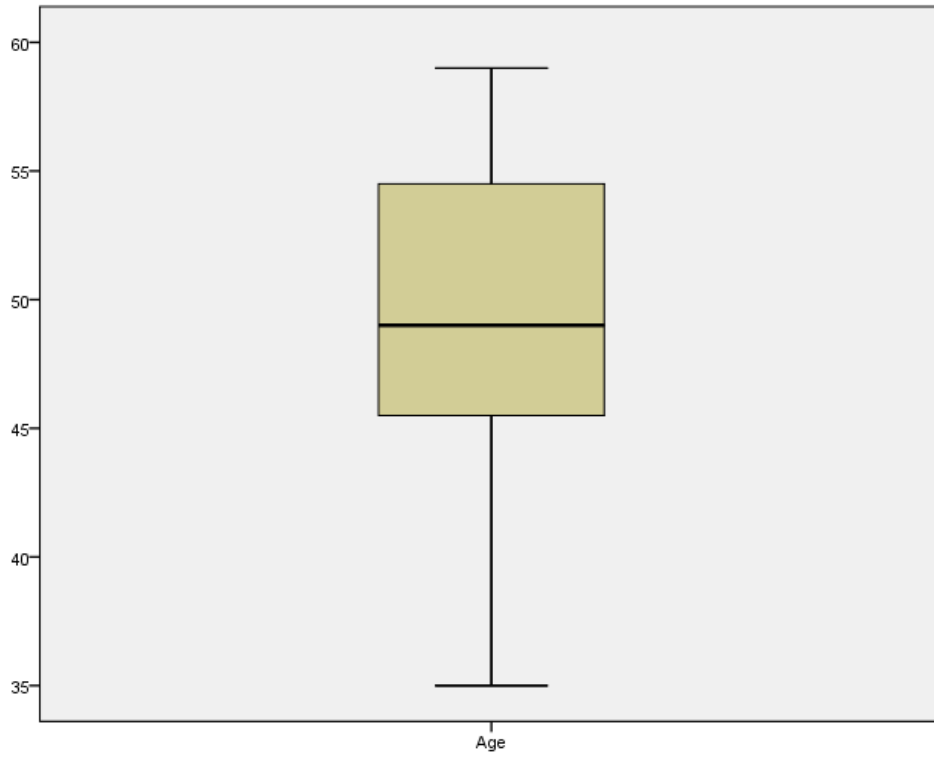
Γράφημα 1: Κυκλικό διάγραμμα περιγραφής φύλου

Στατιστική ανάλυση ηλικίας συμμετεχόντων

Descriptives

		Statistic	Std. Error
Age	Mean	49.10	1.403
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 46.16	
		Upper Bound 52.04	
	5% Trimmed Mean	49.33	
	Median	49.00	
	Variance	39.358	
	Std. Deviation	6.274	
	Minimum	35	
	Maximum	59	
	Range	24	
	Interquartile Range	10	
	Skewness	-.250	.512
	Kurtosis	-.173	.992

Πίνακας 2: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών ηλικίας



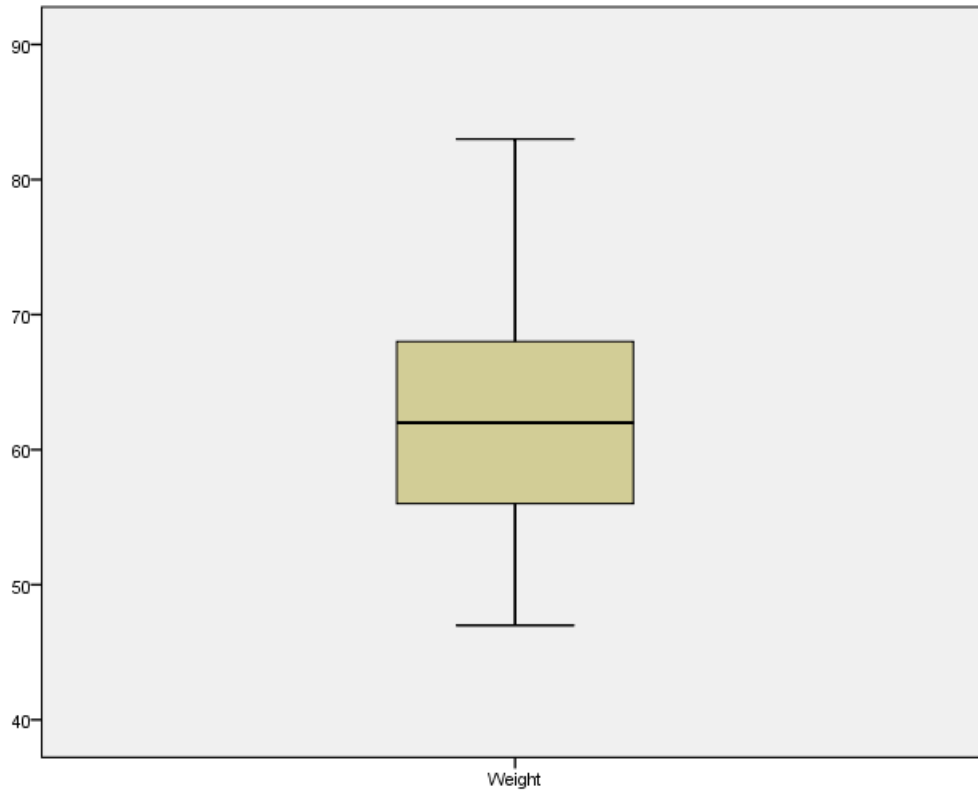
Γράφημα 2: Θηκόγραμμα κατανομής ηλικίας

Στατιστική ανάλυση βάρους συμμετεχόντων

Descriptives

	Statistic	Std. Error
Weight Mean	62.10	2.029
95% Confidence Interval for Mean		
Lower Bound	57.85	
Upper Bound	66.35	
5% Trimmed Mean	61.78	
Median	62.00	
Variance	82.305	
Std. Deviation	9.072	
Minimum	47	
Maximum	83	
Range	36	
Interquartile Range	13	
Skewness	.259	.512
Kurtosis	.183	.992

Πίνακας 3: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών σωματικού βάρους



Γράφημα 3: Θηκόγραμμα κατανομής σωματικού βάρους

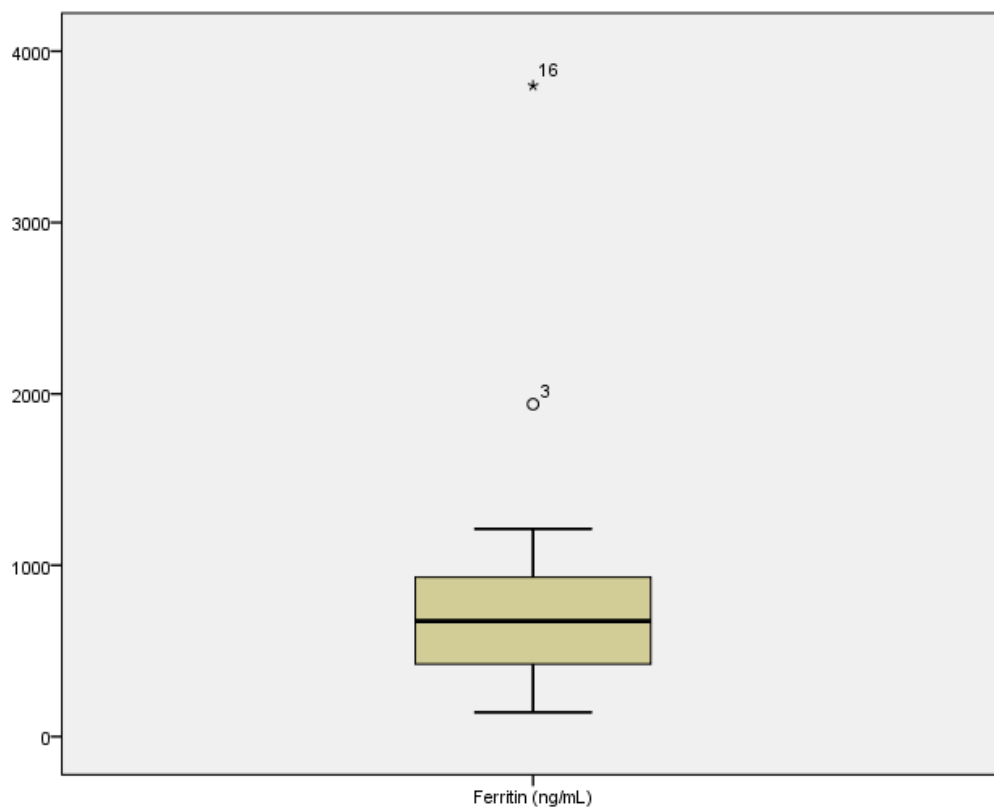
Στατιστική ανάλυση ετήσιου μέσου όρου Φερριτίνης

Descriptives

		Statistic	Std. Error
Ferritin (ng/mL)	Mean	839.00	182.921
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	456.14
		Upper Bound	1221.86
	5% Trimmed Mean	713.28	
	Median	675.00	
	Variance	669205.158	

Std. Deviation	818.050	
Minimum	142	
Maximum	3799	
Range	3657	
Interquartile Range	549	
Skewness	2.776	.512
Kurtosis	9.222	.992

Πίνακας 4: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών ετήσιου μέσου όρου Φερριτίνης



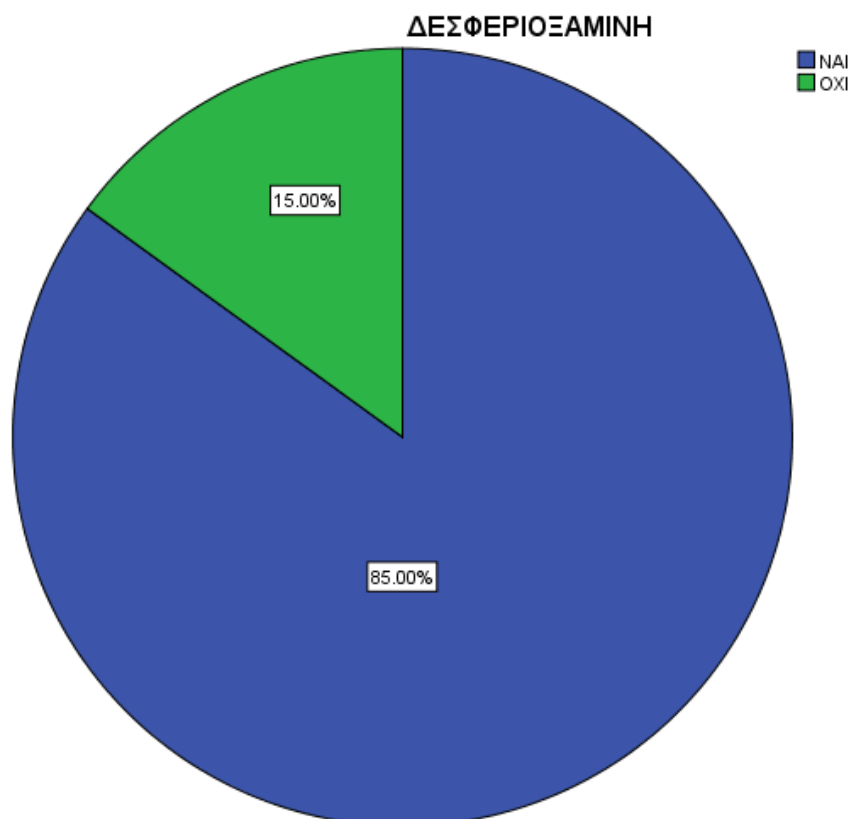
Γράφημα 4: Θηκόγραμμα κατανομής στατιστικών ετήσιου μέσου όρου Φερριτίνης

Στατιστική ανάλυση χορήγησης Δεσφεριοξαμίνης

ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid NAI	17	85.0	85.0	85.0
OXI	3	15.0	15.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Πίνακας 5: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών χορήγησης Δεσφεριοξαμίνης



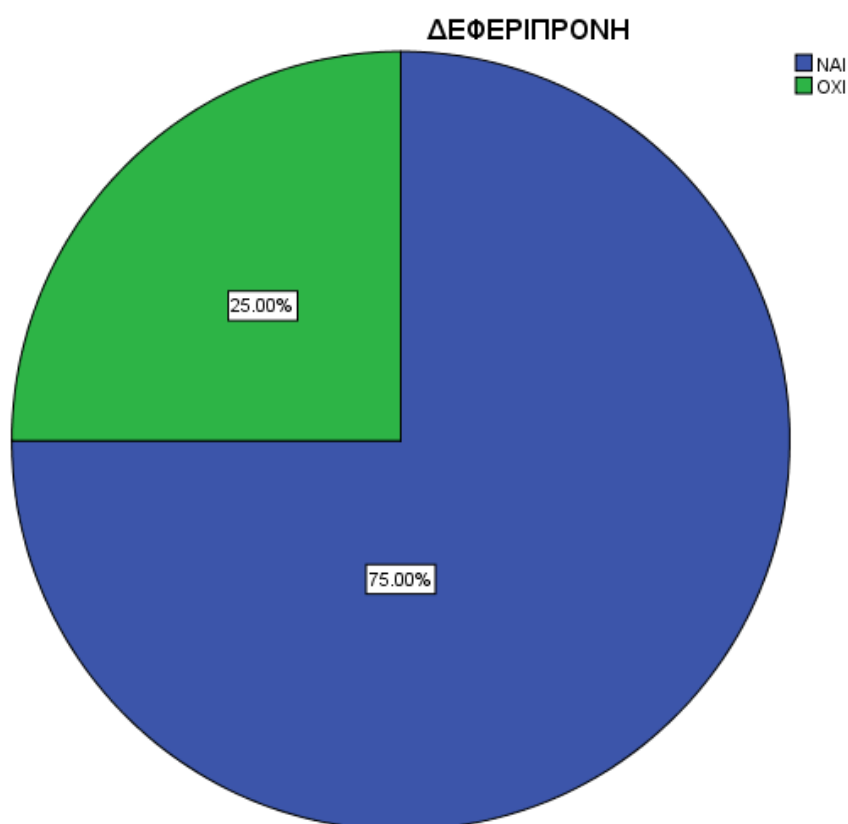
Γράφημα 5: Κυκλικό διάγραμμα χορήγησης Δεσφεριοξαμίνης

Στατιστική ανάλυση χορήγησης Δεφεριπρόνης

ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid NAI	15	75.0	75.0	75.0
OXI	5	25.0	25.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Πίνακας 6: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών χορήγησης Δεφεριπρόνης



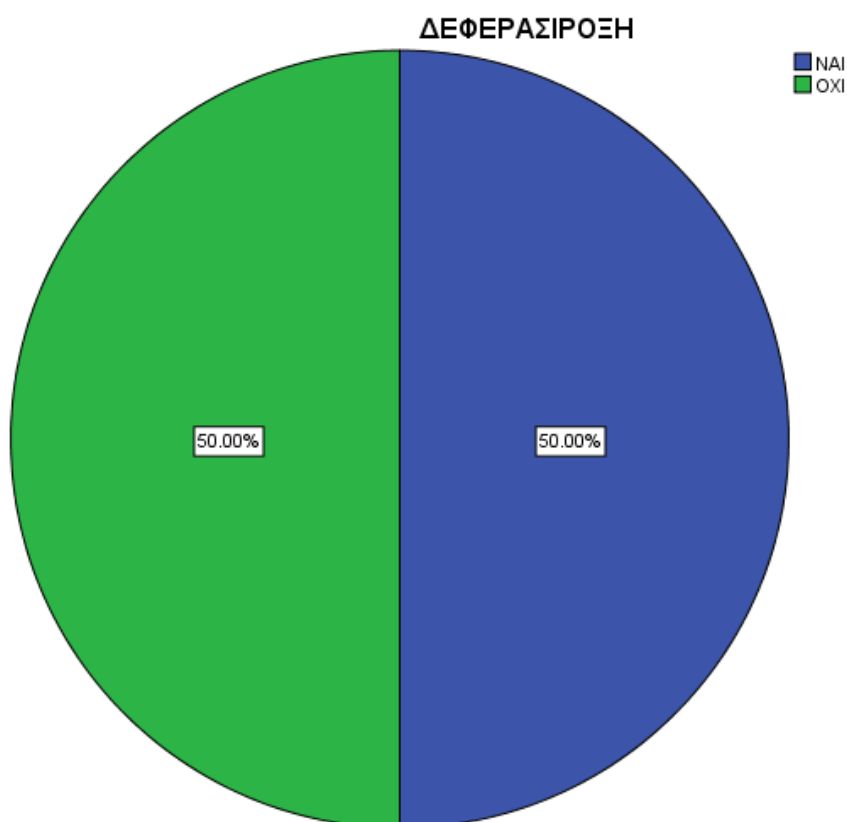
Γράφημα 6: Κυκλικό διάγραμμα χορήγησης Δεφεριπρόνης

Στατιστική ανάλυση χορήγησης Δεφερασιρόξης

ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid NAI	10	50.0	50.0	50.0
OXI	10	50.0	50.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Πίνακας 7: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών χορήγησης Δεφερασιρόξης



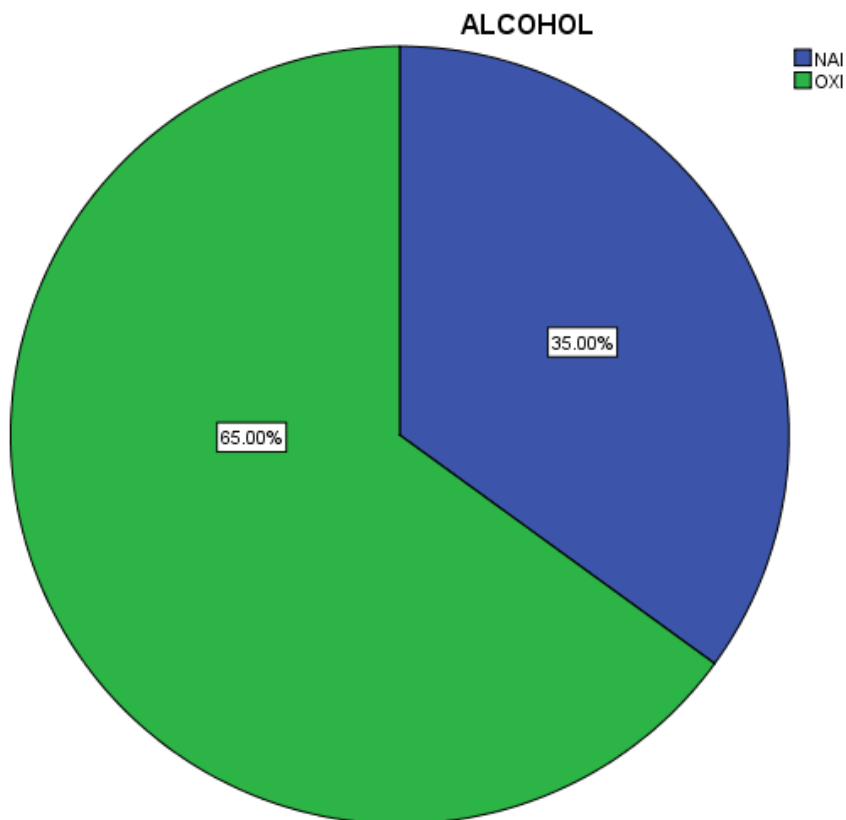
Γράφημα 7: Κυκλικό διάγραμμα χορήγησης Δεφερασιρόξης

Στατιστική ανάλυση κατανάλωσης Αλκοόλ

ALCOHOL

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid NAI	7	35.0	35.0	35.0
OXI	13	65.0	65.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Πίνακας 8: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών κατανάλωσης Αλκοόλ



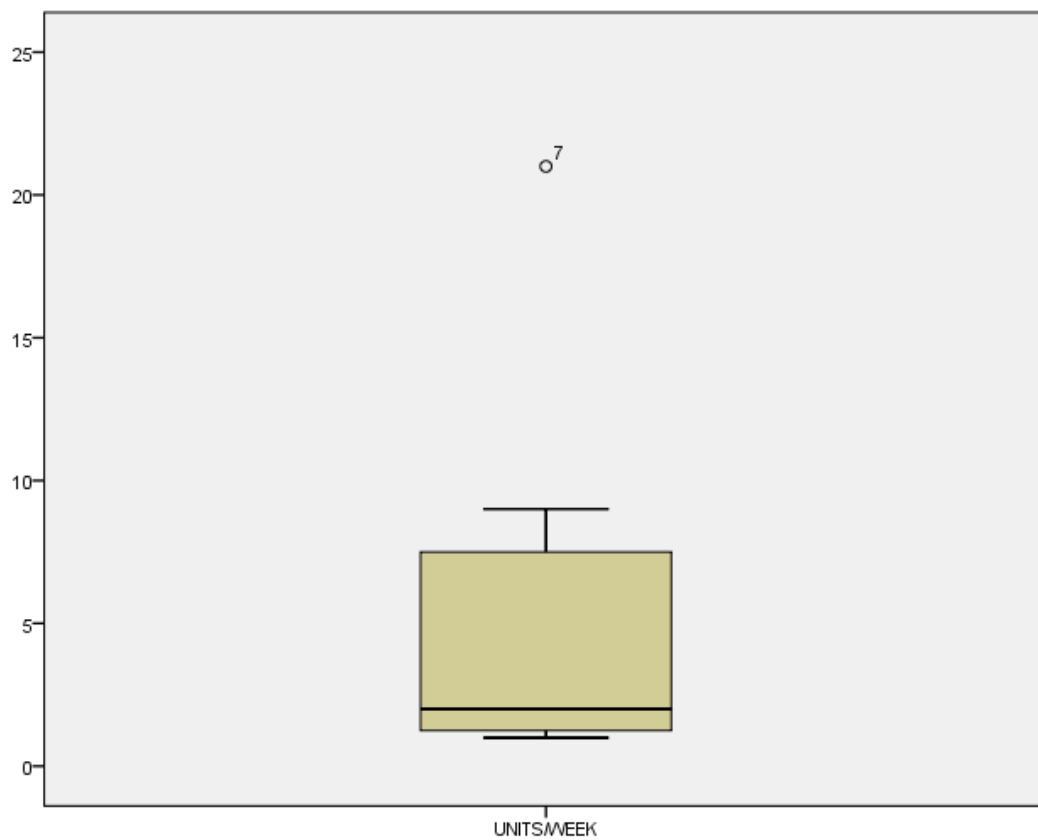
Γράφημα 8: Κυκλικό διάγραμμα κατανάλωσης Αλκοόλ

Στατιστική ανάλυση κατανάλωσης μονάδων αλκοόλ ανά εβδομάδα

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
UNITS / WEEK	Mean	5.93	2.761	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.83	
		Upper Bound	12.68	
	5% Trimmed Mean	5.37		
	Median	2.00		
	Variance	53.369		
	Std. Deviation	7.305		
	Minimum	1		
	Maximum	21		
	Range	20		
	Interquartile Range	8		
	Skewness	1.835	.794	
	Kurtosis	3.364	1.587	

Πίνακας 9: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών κατανάλωσης μονάδων αλκοόλ ανά εβδομάδα



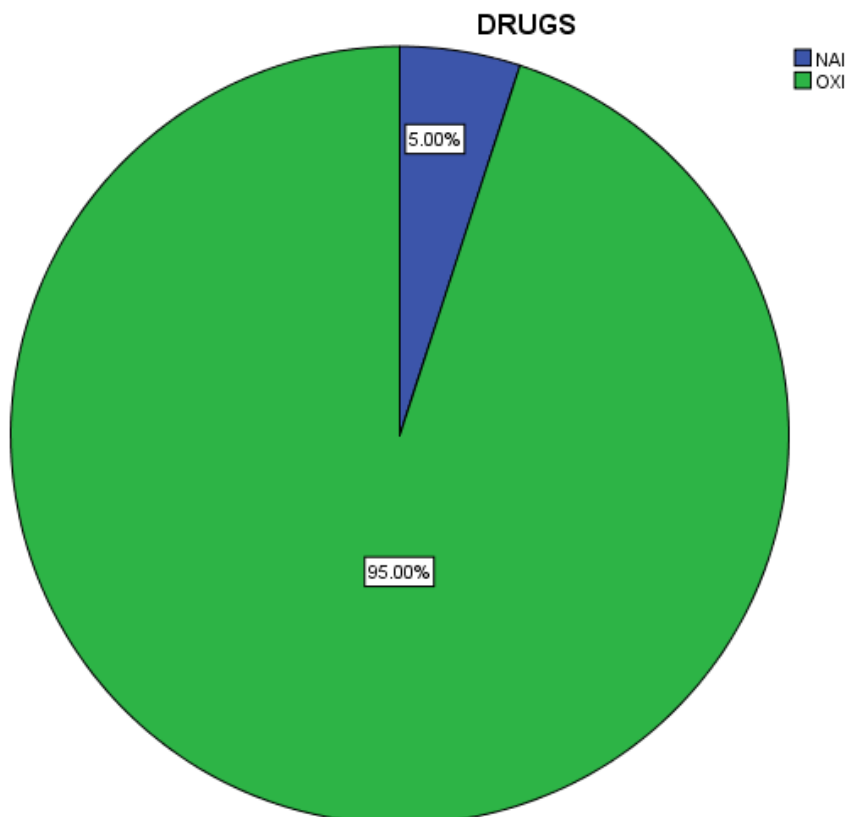
Γράφημα 9: Θηκόγραμμα κατανομής στατιστικών κατανάλωσης μονάδων αλκοόλ ανά εβδομάδα

Στατιστική ανάλυση χρήσης ναρκωτικών ουσιών

DRUGS

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid NAI	1	5.0	5.0	5.0
OXI	19	95.0	95.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Πίνακας 10: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών χρήσης ναρκωτικών ουσιών



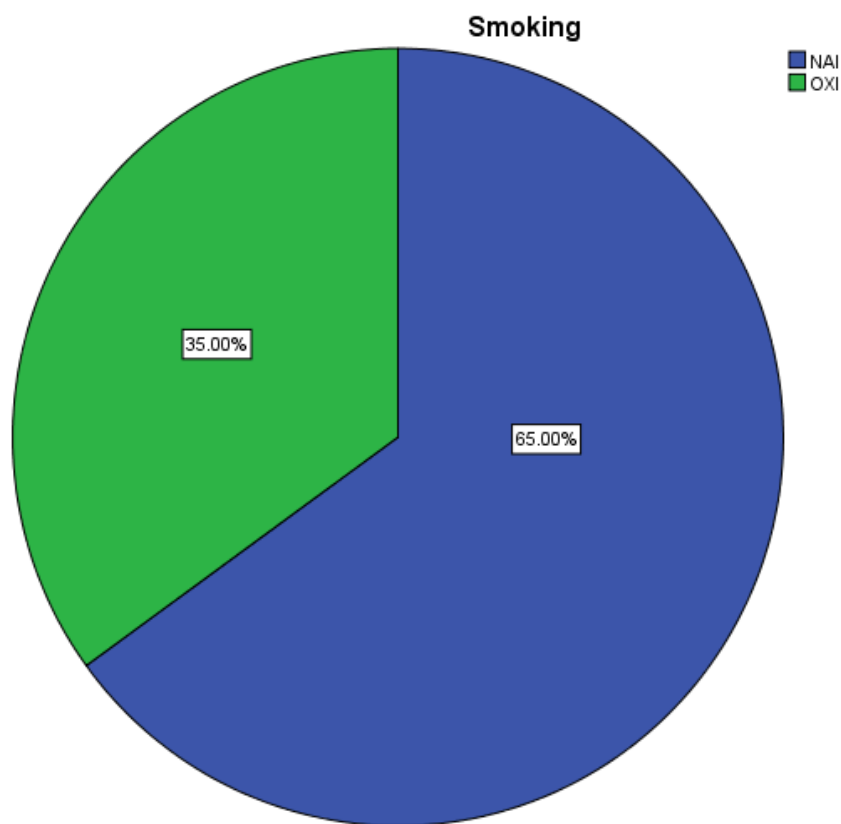
Γράφημα 10: Κυκλικό διάγραμμα χρήσης ναρκωτικών ουσιών

Στατιστική ανάλυση καπνίσματος

Smoking

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid NAI	13	65.0	65.0	65.0
OXI	7	35.0	35.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

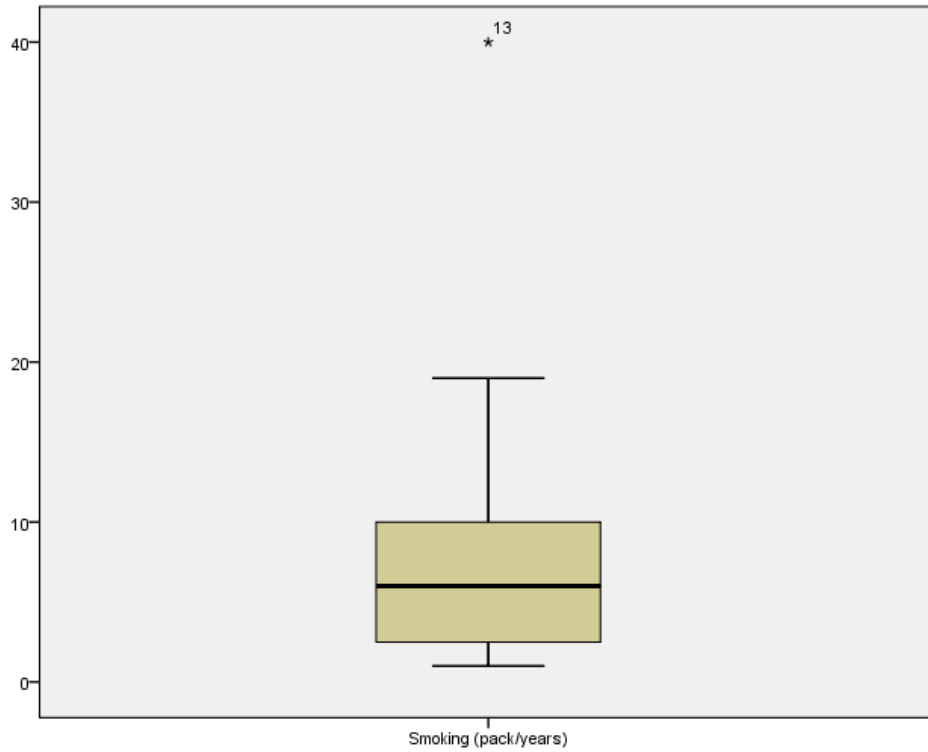
Πίνακας 11: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών Καπνίσματος



Γράφημα 11: Κυκλικό διάγραμμα καπνίσματος

		Statistic	Std. Error	
Smoking (pack/years)	Mean	9.37	2.975	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.88	
		Upper Bound	15.85	
	5% Trimmed Mean	8.13		
	Median	6.00		
	Variance	115.027		
	Std. Deviation	10.725		
	Minimum	1		
	Maximum	40		
	Range	39		
	Interquartile Range	10		
	Skewness	2.200	.616	
	Kurtosis	5.527	1.191	

Πίνακας 12: Αναλυτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών κατανάλωσης πακέτων τσιγάρων ανά έτος



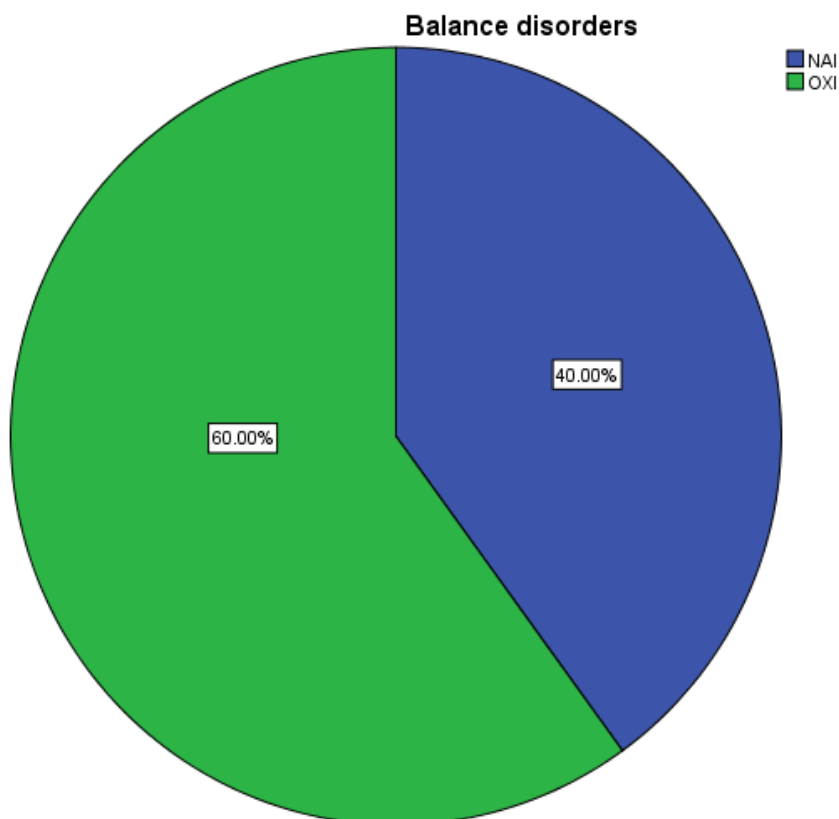
Γράφημα 12: Θηκόγραμμα κατανομής κατανάλωσης πακέτων τσιγάρων ανά έτος

Στατιστική ανάλυση διαταραχών ισορροπίας των συμμετεχόντων

Balance Disorders

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid NAI	8	40.0	40.0	40.0
OXI	12	60.0	60.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Πίνακας 13: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών διαταραχών ισορροπίας



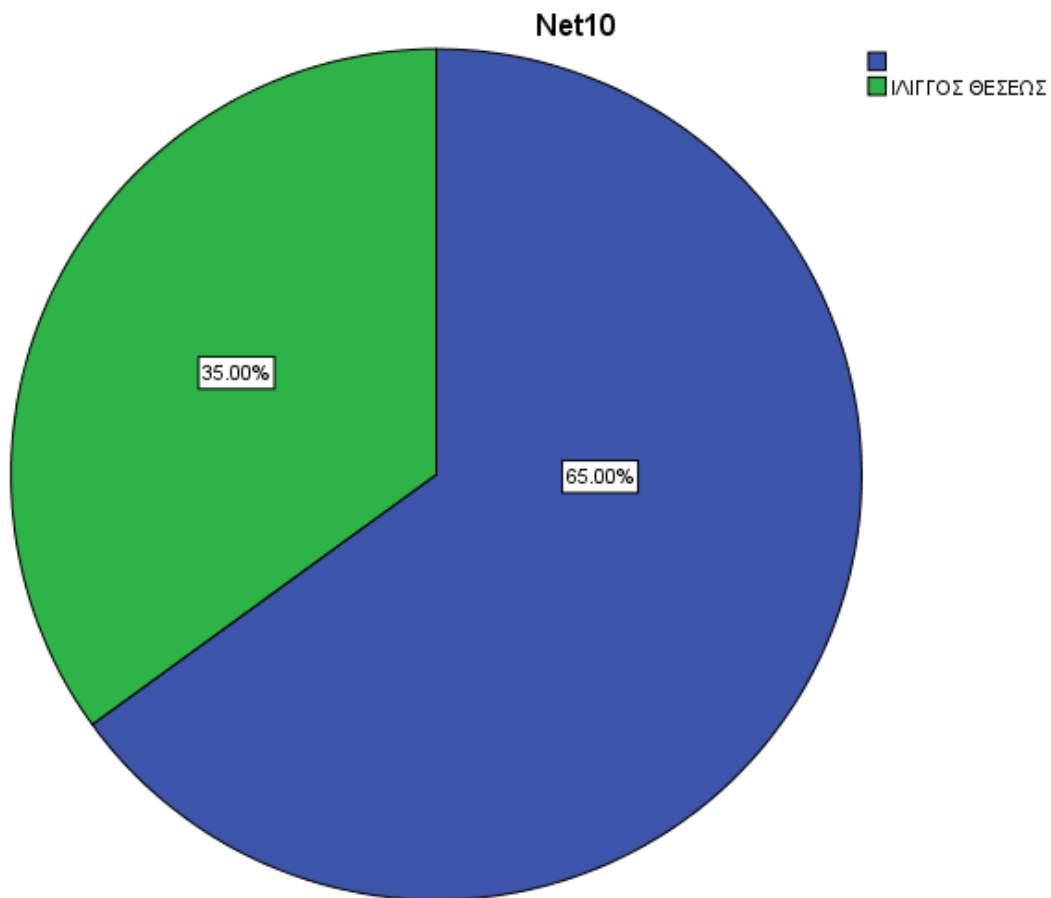
Γράφημα 13: Κυκλικό διάγραμμα διαταραχών ισορροπίας

Στατιστική ανάλυση ιλίγγου θέσεως των συμμετεχόντων

Net10

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid -	13	65.0	65.0	65.0
ΙΛΙΓΓΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	7	35.0	35.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Πίνακας 14: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών ιλίγγου θέσεως



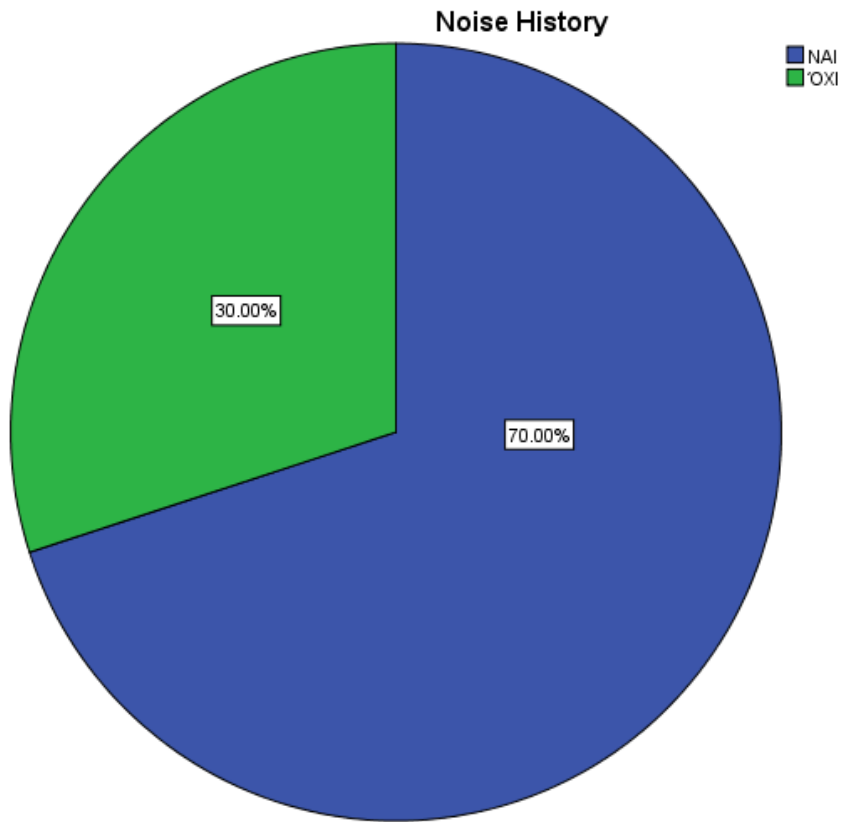
Γράφημα 14: Κυκλικό διάγραμμα ιλίγγου θέσεως

Στατιστική ανάλυση έκθεσης σε θόρυβο

Noise History

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid NAI	14	70.0	70.0	70.0
OXI	6	30.0	30.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Πίνακας 15: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών έκθεσης σε θόρυβο

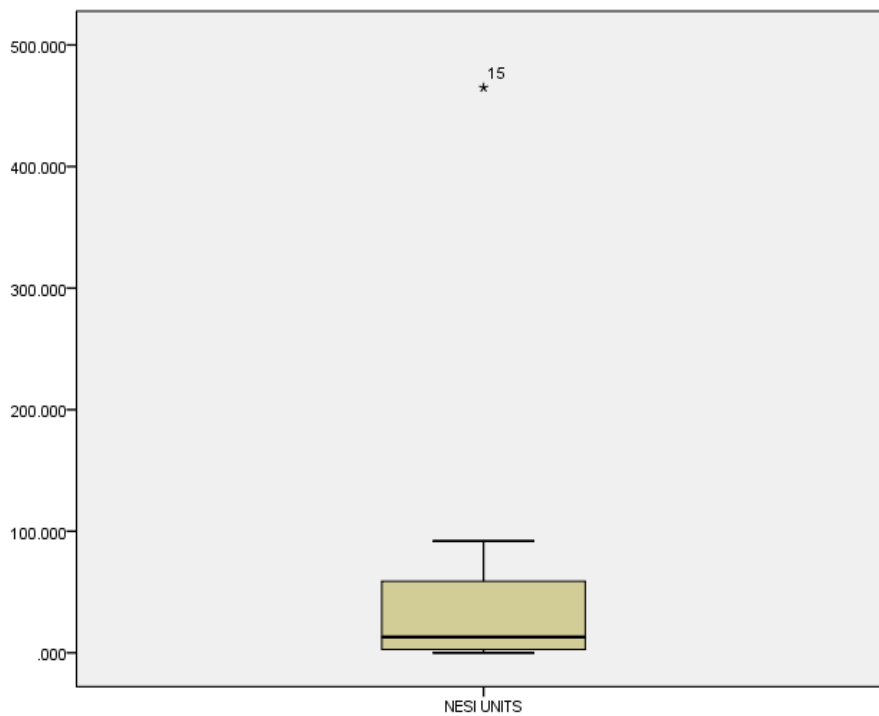


Γράφημα 15: Κυκλικό διάγραμμα έκθεσης σε θόρυβο

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
NESI UNITS	Mean	55.72379	32.380736	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-14.23054	
		Upper Bound	125.67811	
	5% Trimmed Mean	36.08515		
	Median	12.99900		
	Variance	14679.169		
	Std. Deviation	121.157621		
	Minimum	.007		
	Maximum	464.936		
	Range	464.929		
	Interquartile Range	56.801		
	Skewness	3.404	.597	
	Kurtosis	12.118	1.154	

Πίνακας 16: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών έκθεσης σε θόρυβο με τη χρήση μονάδων NESI σε λογαριθμική κλίμακα



Γράφημα 16: Θηκόγραμμα κατανομής έκθεσης σε θόρυβο με τη χρήση μονάδων NESI σε λογαριθμική κλίμακα

Descriptives

			Statistic	Std. Error
Volume (ml) R	Mean		1.48	.131
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.20	
		Upper Bound	1.76	
	5% Trimmed Mean		1.47	
	Median		1.28	
	Variance		.294	
	Std. Deviation		.542	
	Minimum		1	
	Maximum		3	
	Range		2	
	Interquartile Range		1	
	Skewness		.354	.550
	Kurtosis		-1.034	1.063
	Peak Pressure (daPa) R	Mean		-15.18
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	-26.46	
		Upper Bound	-3.89	
5% Trimmed Mean			-13.58	
Median			-9.00	
Variance			482.029	
Std. Deviation			21.955	

Compliance (ml) R	Minimum		-71	
	Maximum		12	
	Range		83	
	Interquartile Range		24	
	Skewness		-1.433	.550
	Kurtosis		1.685	1.063
	Mean		.73	.107
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.50	
		Upper Bound	.96	
	5% Trimmed Mean		.68	
	Median		.65	
	Variance		.196	
	Std. Deviation		.442	
	Minimum		0	
	Maximum		2	
	Range		2	
	Interquartile Range		0	
	Skewness		1.902	.550
	Kurtosis		4.922	1.063

Πίνακας 17: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών τυμπανογράμματος Δεξιού ωτός

Descriptives

		Statistic	Std. Error
AC250R	Mean	12.50	2.068
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 8.17	
		Upper Bound 16.83	
	5% Trimmed Mean	11.67	
	Median	10.00	
	Variance	85.526	
	Std. Deviation	9.248	
	Minimum	0	
	Maximum	40	
	Range	40	
	Interquartile Range	10	
	Skewness	1.664	.512
	Kurtosis	3.468	.992
AC500R	Mean	14.50	1.983
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 10.35	
		Upper Bound 18.65	
	5% Trimmed Mean	13.89	
	Median	10.00	
	Variance	78.684	
	Std. Deviation	8.870	
	Minimum	0	

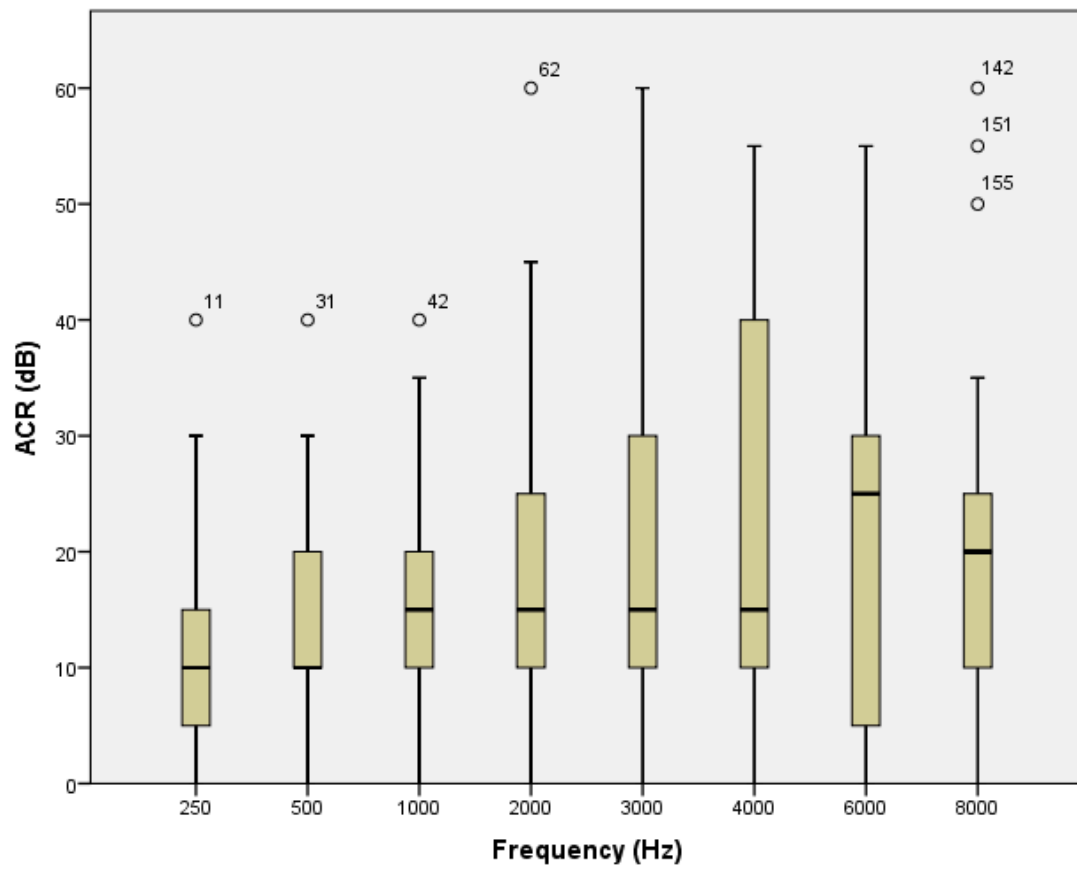
	Maximum		40	
	Range		40	
	Interquartile Range		10	
	Skewness		1.361	.512
	Kurtosis		2.764	.992
AC1000R	Mean		15.50	2.112
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	11.08	
		Upper Bound	19.92	
	5% Trimmed Mean		15.00	
	Median		15.00	
	Variance		89.211	
	Std. Deviation		9.445	
	Minimum		0	
	Maximum		40	
	Range		40	
	Interquartile Range		10	
	Skewness		1.194	.512
	Kurtosis		1.821	.992
AC2000R	Mean		18.00	3.293
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	11.11	
		Upper Bound	24.89	
	5% Trimmed Mean		16.67	
	Median		15.00	
	Variance		216.842	

	Std. Deviation		14.726	
	Minimum		0	
	Maximum		60	
	Range		60	
	Interquartile Range		15	
	Skewness		1.481	.512
	Kurtosis		2.534	.992
AC3000R	Mean		20.50	3.496
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	13.18	
		Upper Bound	27.82	
	5% Trimmed Mean		19.44	
	Median		15.00	
	Variance		244.474	
	Std. Deviation		15.636	
	Minimum		0	
	Maximum		60	
	Range		60	
	Interquartile Range		23	
	Skewness		1.113	.512
	Kurtosis		1.022	.992
AC4000R	Mean		23.50	4.263
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	14.58	
		Upper Bound	32.42	
	5% Trimmed Mean		23.06	

	Median		15.00	
	Variance		363.421	
	Std. Deviation		19.064	
	Minimum		0	
	Maximum		55	
	Range		55	
	Interquartile Range		30	
	Skewness		.617	.512
	Kurtosis		-1.044	.992
AC6000R	Mean		22.75	3.830
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	14.73	
		Upper Bound	30.77	
	5% Trimmed Mean		22.22	
	Median		25.00	
	Variance		293.355	
	Std. Deviation		17.128	
	Minimum		0	
	Maximum		55	
	Range		55	
	Interquartile Range		25	
	Skewness		.323	.512
	Kurtosis		-.696	.992
AC8000R	Mean		22.50	3.636

95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	14.89	
	Upper Bound	30.11	
5% Trimmed Mean		21.67	
Median		20.00	
Variance		264.474	
Std. Deviation		16.263	
Minimum		0	
Maximum		60	
Range		60	
Interquartile Range		15	
Skewness		1.142	.512
Kurtosis		.744	.992

***Πίνακας 18:** Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών ουδών ακοής για την αέρινη οδό αγωγής του Δεξιού ωτός*



Γράφημα 17: Θηκόγραμμα κατανομής ουδών ακοής για την αέρια οδό αγωγής ανά συχνότητα, του Δεξιού ωτός

Descriptives

		Statistic	Std. Error
BC250R	Mean	7.25	1.720
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 3.65	
		Upper Bound 10.85	
	5% Trimmed Mean	6.39	
	Median	7.50	
	Variance	59.145	
	Std. Deviation	7.691	
	Minimum	0	
	Maximum	30	
	Range	30	
	Interquartile Range	10	
	Skewness	1.454	.512
	Kurtosis	2.949	.992
BC500R	Mean	11.25	1.915
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 7.24	
		Upper Bound 15.26	
	5% Trimmed Mean	10.56	
	Median	10.00	
	Variance	73.355	
	Std. Deviation	8.565	

	Minimum		0	
	Maximum		35	
	Range		35	
	Interquartile Range		10	
	Skewness		1.243	.512
	Kurtosis		1.907	.992
BC1000R	Mean		12.00	1.967
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.88	
		Upper Bound	16.12	
	5% Trimmed Mean		11.67	
	Median		10.00	
	Variance		77.368	
	Std. Deviation		8.796	
	Minimum		0	
	Maximum		30	
	Range		30	
	Interquartile Range			9
	Skewness		1.248	.512
	Kurtosis		.709	.992
BC2000R	Mean		15.00	3.460
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.76	
		Upper Bound	22.24	
	5% Trimmed Mean		13.61	
	Median		10.00	

	Variance		239.474	
	Std. Deviation		15.475	
	Minimum		0	
	Maximum		55	
	Range		55	
	Interquartile Range		15	
	Skewness		1.337	.512
	Kurtosis		1.281	.992
BC3000R	Mean		16.50	3.593
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	8.98	
		Upper Bound	24.02	
	5% Trimmed Mean		15.28	
	Median		10.00	
	Variance		258.158	
	Std. Deviation		16.067	
	Minimum		0	
	Maximum		55	
	Range		55	
	Interquartile Range		23	
	Skewness		1.158	.512
	Kurtosis		.363	.992
BC4000R	Mean		20.00	4.428
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	10.73	
		Upper Bound	29.27	

5% Trimmed Mean	18.89	
Median	12.50	
Variance	392.105	
Std. Deviation	19.802	
Minimum	0	
Maximum	60	
Range	60	
Interquartile Range	34	
Skewness	.791	.512
Kurtosis	-.773	.992

Πίνακας 19: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών ουδών ακοής για την οστέινη οδό αγωγής του Δεξιού ωτός

Descriptives

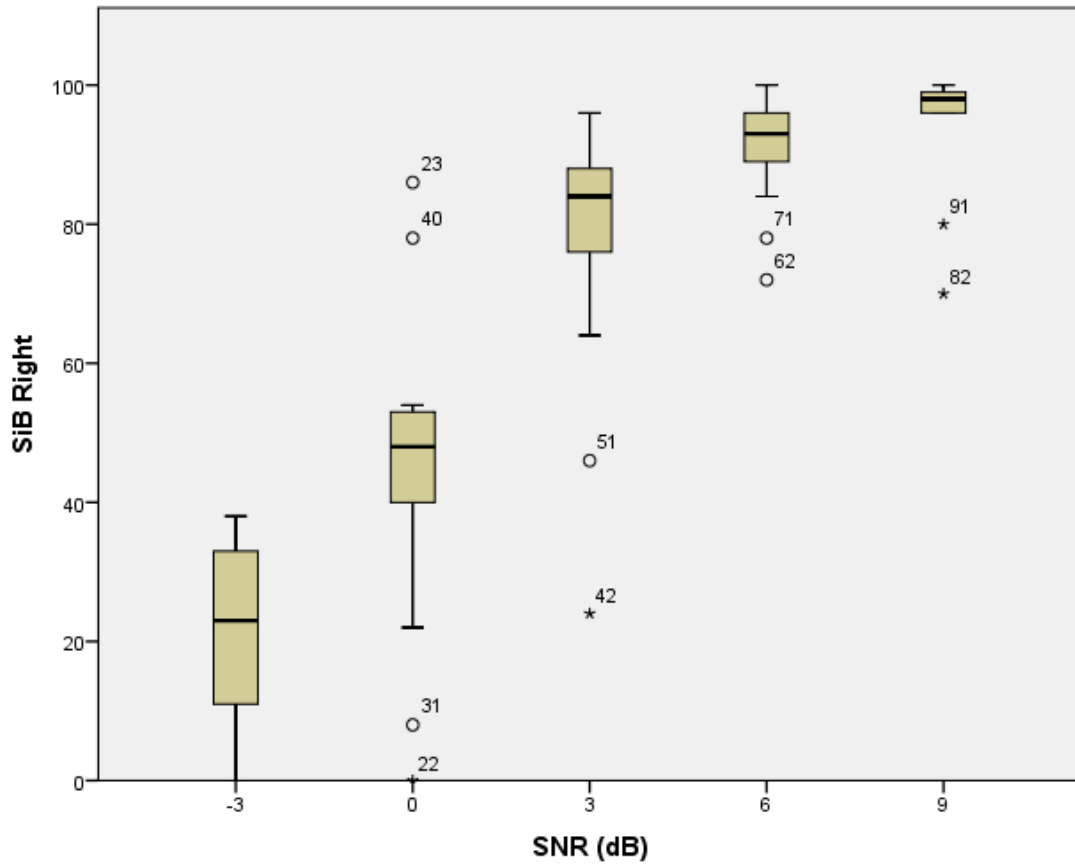
		Statistic	Std. Error
WRS%	Mean	22.10	2.650
(-3)dB R	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	16.55
		Upper Bound	27.65
	5% Trimmed Mean	22.44	
	Median	23.00	
	Variance	140.411	
	Std. Deviation	11.849	
	Minimum	0	
	Maximum	38	

	Range		38	
	Interquartile Range		23	
	Skewness		-.453	.512
	Kurtosis		-.758	.992
WRS%	Mean		45.50	4.340
(0)dB R	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	36.42	
		Upper Bound	54.58	
	5% Trimmed Mean		45.78	
	Median		48.00	
	Variance		376.789	
	Std. Deviation		19.411	
	Minimum		0	
	Maximum		86	
	Range		86	
	Interquartile Range		14	
	Skewness		-.457	.512
	Kurtosis		1.751	.992
WRS%	Mean		78.30	3.864
(+3)dB R	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	70.21	
		Upper Bound	86.39	
	5% Trimmed Mean		80.33	
	Median		84.00	
	Variance		298.642	
	Std. Deviation		17.281	

	Minimum		24	
	Maximum		96	
	Range		72	
	Interquartile Range		13	
	Skewness		-2.059	.512
	Kurtosis		4.632	.992
WRS%	Mean		91.50	1.575
(+6)dB R	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	88.20	
		Upper Bound	94.80	
	5% Trimmed Mean		92.11	
	Median		93.00	
	Variance		49.632	
	Std. Deviation		7.045	
	Minimum		72	
	Maximum		100	
	Range		28	
	Interquartile Range		8	
	Skewness		-1.464	.512
	Kurtosis		2.149	.992
WRS%	Mean		95.50	1.647
(+9)dB R	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	92.05	
		Upper Bound	98.95	
	5% Trimmed Mean		96.67	
	Median		98.00	

Variance	54.263	
Std. Deviation	7.366	
Minimum	70	
Maximum	100	
Range	30	
Interquartile Range	4	
Skewness	-2.890	.512
Kurtosis	8.306	.992

Πίνακας 20: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών WRS% Δεξιού ωτός



Γράφημα 18: Θηκόγραμμα κατανομής WRS% ανά SNR του Δεξιού ωτός

Descriptives

		Statistic	Std. Error
Volume (ml) L	Mean	1.33	.110
	95% Confidence Interval Lower Bound for Mean	1.10	

		Upper Bound	1.56	
	5% Trimmed Mean		1.31	
	Median		1.24	
	Variance		.242	
	Std. Deviation		.492	
	Minimum		1	
	Maximum		2	
	Range		2	
	Interquartile Range		1	
	Skewness		.332	.512
	Kurtosis		-1.300	.992
Peak Pressure (daPa) L	Mean		-14.10	4.752
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-24.05	
		Upper Bound	-4.15	
	5% Trimmed Mean		-13.11	
	Median		-7.00	
	Variance		451.568	
	Std. Deviation		21.250	
	Minimum		-56	
	Maximum		10	
	Range		66	
	Interquartile Range		32	
	Skewness		-.899	.512
	Kurtosis		-.464	.992

Compliance (ml) L	Mean		.71	.091
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.52	
		Upper Bound	.90	
	5% Trimmed Mean		.67	
	Median		.67	
	Variance		.167	
	Std. Deviation		.408	
	Minimum		0	
	Maximum		2	
	Range		2	
	Interquartile Range		1	
	Skewness		1.626	.512
	Kurtosis		3.993	.992

Πίνακας 21: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών τυμπανογράμματος Αριστερού ωτός

Descriptives

		Statistic	Std. Error
AC250L	Mean	13.00	1.678
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	9.49	
	Upper Bound	16.51	
	5% Trimmed Mean	12.50	
	Median	12.50	

	Variance		56.316	
	Std. Deviation		7.504	
	Minimum		0	
	Maximum		35	
	Range		35	
	Interquartile Range		5	
	Skewness		1.083	.512
	Kurtosis		2.904	.992
AC500L	Mean		15.00	1.987
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	10.84	
		Upper Bound	19.16	
	5% Trimmed Mean		14.44	
	Median		15.00	
	Variance		78.947	
	Std. Deviation		8.885	
	Minimum		0	
	Maximum		40	
	Range		40	
	Interquartile Range		9	
	Skewness		1.251	.512
	Kurtosis		2.459	.992
AC1000L	Mean		13.75	2.232
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	9.08	
		Upper Bound	18.42	

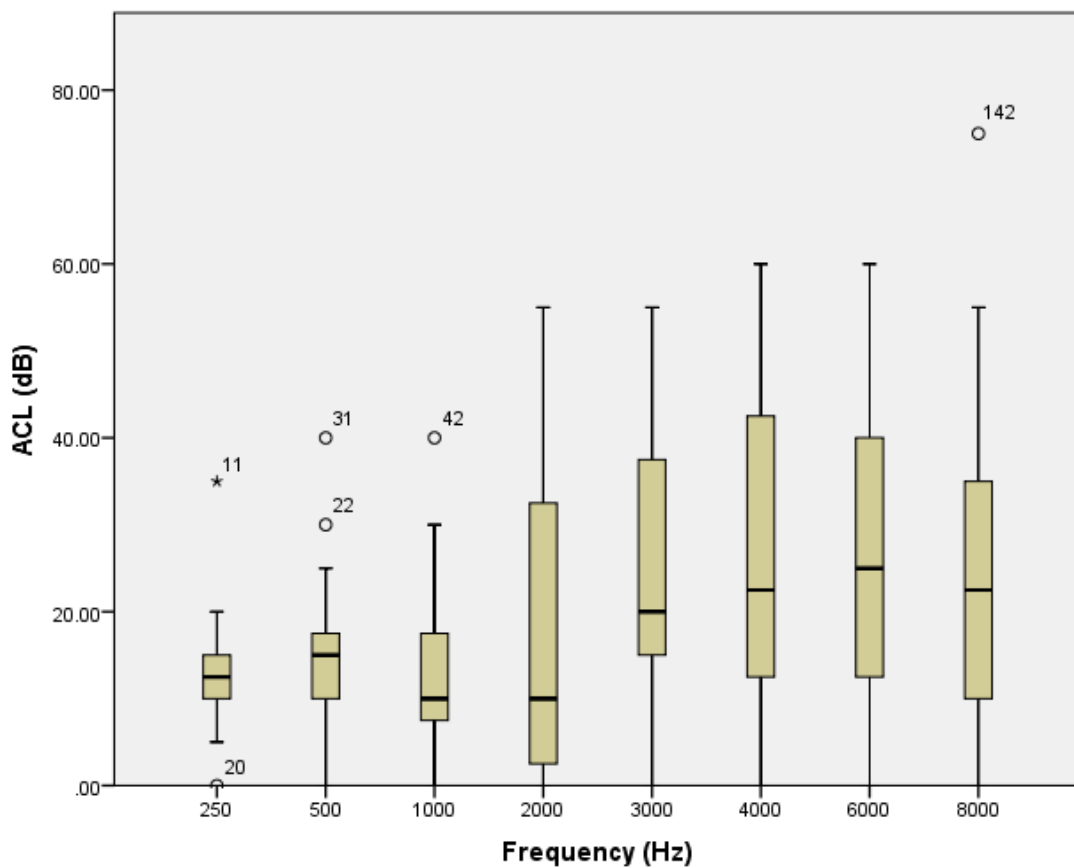
	5% Trimmed Mean		13.06	
	Median		10.00	
	Variance		99.671	
	Std. Deviation		9.984	
	Minimum		0	
	Maximum		40	
	Range		40	
	Interquartile Range		13	
	Skewness		1.264	.512
	Kurtosis		1.390	.992
AC2000L	Mean		15.75	3.792
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.81	
		Upper Bound	23.69	
	5% Trimmed Mean		14.44	
	Median		10.00	
	Variance		287.566	
	Std. Deviation		16.958	
	Minimum		0	
	Maximum		55	
	Range		55	
	Interquartile Range		33	
	Skewness		.972	.512
	Kurtosis		-.267	.992
AC3000L	Mean		24.50	3.323

	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	17.55	
		Upper Bound	31.45	
	5% Trimmed Mean		24.17	
	Median		20.00	
	Variance		220.789	
	Std. Deviation		14.859	
	Minimum		0	
	Maximum		55	
	Range		55	
	Interquartile Range		24	
	Skewness		.415	.512
	Kurtosis		-.623	.992
AC4000L	Mean		26.00	4.065
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	17.49	
		Upper Bound	34.51	
	5% Trimmed Mean		25.56	
	Median		22.50	
	Variance		330.526	
	Std. Deviation		18.180	
	Minimum		0	
	Maximum		60	
	Range		60	
	Interquartile Range		33	
	Skewness		.245	.512

	Kurtosis		-1.067	.992
AC6000L	Mean		26.75	3.895
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	18.60	
		Upper Bound	34.90	
	5% Trimmed Mean		26.39	
	Median		25.00	
	Variance		303.355	
	Std. Deviation		17.417	
	Minimum		0	
	Maximum		60	
	Range		60	
	Interquartile Range		31	
	Skewness		.354	.512
	Kurtosis		-.764	.992
AC8000L	Mean		26.00	4.407
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	16.78	
		Upper Bound	35.22	
	5% Trimmed Mean		24.72	
	Median		22.50	
	Variance		388.421	
	Std. Deviation		19.708	
	Minimum		0	
	Maximum		75	
	Range		75	

Interquartile Range	28	
Skewness	.894	.512
Kurtosis	.466	.992

Πίνακας 22: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών ουδών ακοής για την αέρια οδό αγωγής του Αριστερού ωτός



Γράφημα 19: Θηκόγραμμα κατανομής ουδών ακοής για την αέρια οδό αγωγής ανά συχνότητα, του Αριστερού ωτός

Descriptives

		Statistic	Std. Error
BC250L	Mean	7.50	1.602
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 4.15 Upper Bound 10.85	
	5% Trimmed Mean	6.67	
	Median	10.00	
	Variance	51.316	
	Std. Deviation	7.164	
	Minimum	0	
	Maximum	30	
	Range	30	
	Interquartile Range	10	
	Skewness	1.491	.512
	Kurtosis	4.112	.992
BC500L	Mean	10.25	1.901
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 6.27 Upper Bound 14.23	
	5% Trimmed Mean	9.44	
	Median	10.00	
	Variance	72.303	
	Std. Deviation	8.503	
	Minimum	0	

	Maximum		35	
	Range		35	
	Interquartile Range		5	
	Skewness		1.483	.512
	Kurtosis		2.932	.992
BC1000L	Mean		10.00	2.176
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	5.44	
		Upper Bound	14.56	
	5% Trimmed Mean		9.44	
	Median		7.50	
	Variance		94.737	
	Std. Deviation		9.733	
	Minimum		0	
	Maximum		30	
	Range		30	
	Interquartile Range		9	
	Skewness		1.237	.512
	Kurtosis		.686	.992
BC2000L	Mean		13.75	3.679
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	6.05	
		Upper Bound	21.45	
	5% Trimmed Mean		12.22	
	Median		7.50	
	Variance		270.724	

	Std. Deviation		16.454	
	Minimum		0	
	Maximum		55	
	Range		55	
	Interquartile Range		24	
	Skewness		1.260	.512
	Kurtosis		.806	.992
BC3000L	Mean		17.75	3.488
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	10.45	
		Upper Bound	25.05	
	5% Trimmed Mean		16.67	
	Median		10.00	
	Variance		243.355	
	Std. Deviation		15.600	
	Minimum		0	
	Maximum		55	
	Range		55	
	Interquartile Range		23	
	Skewness		1.079	.512
	Kurtosis		.285	.992
BC4000L	Mean		21.00	4.161
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	12.29	
		Upper Bound	29.71	
	5% Trimmed Mean		20.00	

Median	15.00	
Variance	346.316	
Std. Deviation	18.610	
Minimum	0	
Maximum	60	
Range	60	
Interquartile Range	35	
Skewness	.642	.512
Kurtosis	-.887	.992

Πίνακας 23: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών ουδών ακοής για την οστέινη οδό αγωγής του Αριστερού ωτός

Descriptives

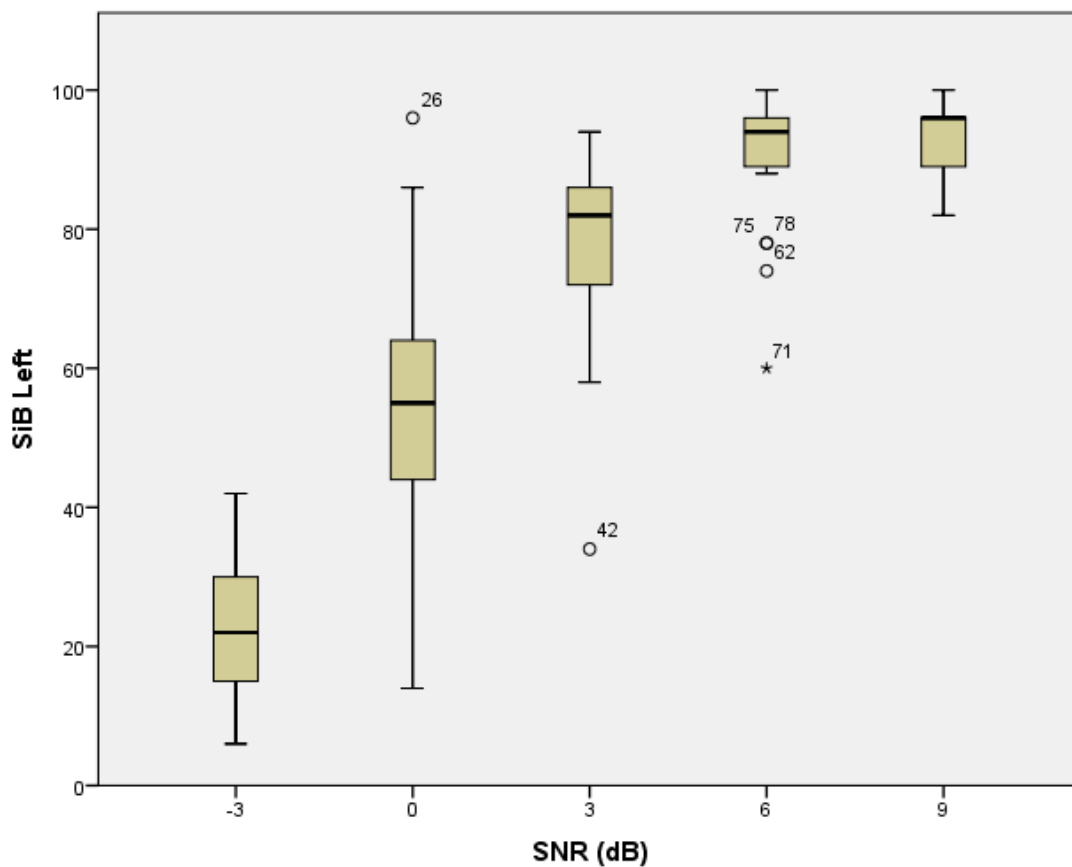
		Statistic	Std. Error
WRS%	Mean	22.30	2.211
(-3)dB L	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	17.67
		Upper Bound	26.93
	5% Trimmed Mean	22.11	
	Median	22.00	
	Variance	97.800	
	Std. Deviation	9.889	
	Minimum	6	
	Maximum	42	
	Range	36	

	Interquartile Range		16	
	Skewness		.301	.512
	Kurtosis		-.430	.992
WRS%	Mean		54.10	4.330
(0)dB L	95% Confidence Interval	Lower Bound	45.04	
	for Mean	Upper Bound	63.16	
	5% Trimmed Mean		54.00	
	Median		55.00	
	Variance		374.937	
	Std. Deviation		19.363	
	Minimum		14	
	Maximum		96	
	Range		82	
	Interquartile Range		20	
	Skewness		-.076	.512
	Kurtosis		.907	.992
WRS%	Mean		78.10	3.161
(+3)dB L	95% Confidence Interval	Lower Bound	71.48	
	for Mean	Upper Bound	84.72	
	5% Trimmed Mean		79.67	
	Median		82.00	
	Variance		199.779	
	Std. Deviation		14.134	
	Minimum		34	

	Maximum		94	
	Range		60	
	Interquartile Range		16	
	Skewness		-1.824	.512
	Kurtosis		3.995	.992
WRS%	Mean		90.20	2.280
(+6)dB	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	85.43	
L		Upper Bound	94.97	
	5% Trimmed Mean		91.33	
	Median		94.00	
	Variance		103.958	
	Std. Deviation		10.196	
	Minimum		60	
	Maximum		100	
	Range		40	
	Interquartile Range		8	
	Skewness		-1.746	.512
	Kurtosis		2.985	.992
WRS%	Mean		93.10	1.209
(+9)dB	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	90.57	
L		Upper Bound	95.63	
	5% Trimmed Mean		93.33	
	Median		96.00	
	Variance		29.253	

Std. Deviation	5.409	
Minimum	82	
Maximum	100	
Range	18	
Interquartile Range	8	
Skewness	-.726	.512
Kurtosis	-.655	.992

Πίνακας 24: Συνοπτικός πίνακας περιγραφικών στατιστικών WRS% Αριστερού ωτός



Γράφημα 20: Θηκόγραμμα κατανομής WRS% ανά SNR του Δεξιού ωτός

Στη σελίδα που ακολουθεί, εμφανίζεται συγκεντρωτικός πίνακας που συνοψίζει όλα τα βασικά περιγραφικά στατιστικά (Μέση τιμή, τυπική απόκλιση, μέγιστη και ελάχιστη τιμή) για όλες τις ποσοτικές μεταβλητές που θεωρήθηκαν στη παρούσα μελέτη και αναφέρθηκαν αναλυτικά παραπάνω:

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age	20	35	59	49.10	6.274
Weight	20	47	83	62.10	9.072
Ferritin (ng/mL)	20	142	3799	839.00	818.050
UNITS/WEEK	7	1	21	5.93	7.305
Smoking (pack/years)	13	1	40	9.37	10.725
NESI UNITS	14	.007	464.936	55.72379	121.157621
Volume (ml) R	20	0	3	1.41	.563
Peak Pressure (daPa) R	17	-71	12	-15.18	21.955
Compliance (ml) R	17	0	2	.73	.442
Volume (ml) L	20	1	2	1.33	.492
Peak Pressure (daPa) L	20	-56	10	-14.10	21.250
Compliance (ml) L	20	0	2	.71	.408
AC250L	20	0	35	13.00	7.504
AC500L	20	0	40	15.00	8.885
AC1000L	20	0	40	13.75	9.984
AC2000L	20	0	55	15.75	16.958
AC3000L	20	0	55	24.50	14.859
AC4000L	20	0	60	26.00	18.180

AC6000L	20	0	60	26.75	17.417
AC8000L	20	0	75	26.00	19.708
BC250L	20	0	30	7.50	7.164
BC500L	20	0	35	10.25	8.503
BC1000L	20	0	30	10.00	9.733
BC2000L	20	0	55	13.75	16.454
BC3000L	20	0	55	17.75	15.600
BC4000L	20	0	60	21.00	18.610
WRS%(-3)L	20	6	42	22.30	9.889
WRS%(0)L	20	14	96	54.10	19.363
WRS%(+3)L	20	34	94	78.10	14.134
WRS(+6)L	20	60	100	90.20	10.196
WRS(+9)L	20	82	100	93.10	5.409
AC250R	20	0	40	12.50	9.248
AC500R	20	0	40	14.50	8.870
AC1000R	20	0	40	15.50	9.445
AC2000R	20	0	60	18.00	14.726
AC3000R	20	0	60	20.50	15.636
AC4000R	20	0	55	23.50	19.064
AC6000R	20	0	55	22.75	17.128
AC8000R	20	0	60	22.50	16.263
BC250R	20	0	30	7.25	7.691
BC500R	20	0	35	11.25	8.565
BC1000R	20	0	30	12.00	8.796

BC2000R	20	0	55	15.00	15.475
BC3000R	20	0	55	16.50	16.067
BC4000R	20	0	60	20.00	19.802
WRS%(-3)R	20	0	38	22.10	11.849
WRS%(0)R	20	0	86	45.50	19.411
WRS%(+3)R	20	24	96	78.30	17.281
WRS%(+6)R	20	72	100	91.50	7.045
WRS%(+9)R	20	70	100	95.50	7.366

Πίνακας 25: Συγκεντρωτικός πίνακας βασικών περιγραφικών στατιστικών όλων των ποσοτικών μεταβλητών της παρούσας μελέτης

ID	Entry to the stud	Inclusion	Exposure	Gender	Age	Weight	transfusion events	PRBC/kg
1	11/30/23	Yes	Yes	F	56	60	20	232
2	11/28/23	Yes	Yes	M	49	60	25	192
3	11/28/23	Yes	Yes	F	51	65	21	180
4	12/2/23	Yes	Yes	F	44	65	26	102
5	12/2/23	Yes	Yes	F	47	51	20	215
6	12/2/23	Yes	Yes	M	35	69	27	254
7	12/2/23	Yes	Yes	F	52	54	20	203
8	12/2/23	Yes	Yes	M	41	64	22	151
9	12/3/23	Yes	Yes	F	49	60	20	215
10	12/3/23	Yes	Yes	F	56	48	37	246
11	12/3/23	Yes	Yes	F	42	68	22	280
12	12/12/23	Yes	Yes	F	45	52	17	100
13	12/12/23	Yes	Yes	F	59	70	25	258
14	12/19/23	Yes	Yes	M	57	83	35	280
15	12/19/23	Yes	Yes	M	53	68	18	82
16	12/19/23	Yes	Yes	F	47	75	35	278
17	12/5/23	Yes	Yes	F	58	58	15	118
18	12/3/23	Yes	Yes	F	46	47	24	267
19	12/5/23	Yes	Yes	M	49	65	14	81
20	1/5/24	Yes	Yes	F	46	60	19	153

Chelator	chelator 2	Ferritin	Hb	genes	ΜΗ 1	ΜΗ 2	ΜΗ 3	ΜΗ 4
defeprione	desferroxamine	184 ng/mL		10.4 HBB:c.92+1G>A, IVS	ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓ	ΥΠΟΓΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	Ca ΗΠΑΤΟΣ - ΗΠΑΤΕ	ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C
deferasirox		425		10.2 HBB:c.316-106C	ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣΗ		
defeprione	desferroxamine	1940 ng/mL		10.8 HBB:c.93-21G>A, IVS	ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓ	ΥΠΟΓΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΑΕΕ	ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ
defeprione	desferroxamine	700		9.8 IVS1-6/IVS1-110	ΔΕΥΤΕΡΟΓΛΩΗΣ ΥΠΣ	ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		
defeprione	desferroxamine	1212 ng/mL		9.8 HBB:c.92+1G>A, IVS	ΣΑ	ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ	ΧΟΛΟΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ	ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ
defeprione	desferroxamine	687 ng/mL		11 HBB:c.93-21G>A	ΥΠΕΡΔΙΣΒΕΣΤΙΟΥΡΙΑ	ΥΠΟΓΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ	
deferasirox		1011 ng/mL		10.3 HBB:c.93-21G>A, IVS	ΑΣΘΜΑ	ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΥΕΡΘΕΙ	ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ
deferasirox		143		10.9 HBB:c.118C>T, CD	3 ^ε ΔΕΥΤΕΡΟΓΛΩΗΣ ΥΠΣ	ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ		
desferroxamine		663 ng/mL		10.7 HBB:c.92+1G>A	ΣΑ	ΥΠΟΓΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ	ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓ
desferroxamine	defeprione	726 ng/mL		10.8 HBB:c.93-21G>A, IVS	ΥΠΕΡΔΙΣΒΕΣΤΙΟΥΡΙΑ	ΓΟΠ	ΣΑ	ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ
deferasirox		1194 ng/mL		9.5 HBB:c.92+5G>A, IVS	ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ	ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ	ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C	ΠΡΟΟΡΗ ΕΜΜΗΝΟΠΑ
desferroxaminedefeprione		445 ng/mL		10 HBB:c.118C>T, (ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	ΥΠΟΓΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ		
deferasirox		660 ng/mL		9 HBB:c.27_28ins	ΣΑ	ΑΡΡΥΘΜΙΑ	ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	ΥΠΟΓΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ
deferasirox		818 ng/mL		9.9 IVSII-745/IVSI-1	ΣΑ	ΥΠΕΡΤΑΣΗ		
deferasirox		421 ng/mL		10.1 c118/c192	ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ			
deferasirox		3799		10.8 IVS1-110/CD5	ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ	ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		
deferasirox		433		11.7 IVS1-110/IVSII-1	ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ		
desferroxamine		142 ng/mL		11.1 HBB:c.92+1G>A, IVS	ΑΡΡΥΘΜΙΑ	ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣΗ	ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	
deferasirox		327		10 IVSI-110/δ8 σκελετο	ΣΑ			
deferasirox	defeprione	850 ng/mL		10.9 HBB:c.93-21G>A, IVS	ΥΠΟΓΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ	ΔΥΣΖΗΠΙΔΑΜΙΑ	ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕ

MH 4	Medication	CH 1	CH 2	CH 3	M 1	M2	M3	M 4
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		T4	FILICIN	LOPRESSOR	ANGORON
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ		ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΕΗ	DIUREN	BIT. D3	TROFOCARD	B12
ΟΣΤΕΟΠΟΡΟΣΗ		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		CONCOR	SINTROM	TYROSIN	FILICINE
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		SEROXAT	OLITPOTONA	ΠΡΟΤΕΞΤΕΡΟΝΗ	
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		FILICIN	SALOSPIR	DIUREN	GLUCOPHAGE
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΕΗ	BENDROFLUMETHIAZIDE		FILICIN	BIT. D
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΕΗ	ENTACT	FILICINE	SINGULAIR	FOSAVANCE
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΕΗ	CONCOR	DIUREN	ΤΕΤΤΟΣΤΕΡΟΝΗ	SINTROM
ABLATION		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		XANAX	INZOYAINH	TYROSIN	ONE ALPHA
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		BENDROFLUMETHIAZ	PARIET	JANUVIA	SALOSPIR
ΥΣΗ		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ		ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΕΗ	ZYLAPOUR	SALOSPIR	FILICIN	D3 FIX
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		BENDROFLUMETHIAZ	T4	FILICIN	D3 FIX
ΕΛΚΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ				ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΕΗ	T4	JANUMET	CONCOR	D3 FIX
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΕΗ	TRIA TEC	CARVEPEN	SALOSPIR	FILICIN
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΕΗ	RENITEC	SALOSPIR	INDERBAL	FILICIN
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΕΗ	CYBALTA	CIPRALEX	XANAX	SALOSPIR
				ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΕΗ	BENDROFLUMETHIAZ	CARVEPEN	SALOSPIR	SEROPRAM
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ			FILICIN	LOPRESSOR		
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		GLUCOPHAGE	SALOSPIR	SEROXAT	SAXID
ΟΣΤΙΟΠΕΝΙΑ			ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΕΗ	ΤΗΡΟΗΟΡΜΟΝΕ		ALDACTONE	ATACAND

M5	M6	M7	M8	Nationality	Education	ALCOHOL	UNITS/WEEK	DRUGS
ELIQUIS	CALCIORAL		LOSEC	EA	ΑΠΟΦ. ΔΗΜΟΤΙΚΟΥ	'OXI		'OXI
ΦΥΛΛΙΚΟ				EA	ΑΝΟΤΑΤΗ	NAI	6	'OXI
LOSEC				EA	ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟ'	'OXI		'OXI
				EA	ΑΝΟΤΑΤΗ	'OXI		'OXI
DEFIX				EA	ΑΝΟΤΑΤΗ	NAI	1.5	'OXI
T4	CALCIORAL	NEXIUM	SALOSPIR	EA	ΑΝΟΤΑΤΗ	NAI	9	NAI
XAMAX				EA	ΑΝΟΤΑΤΗ	NAI	21	'OXI
DELTIUS				EA	ΑΝΟΤΑΤΗ	'OXI		'OXI
FILICINE	XARELTO	FLEGARYTHM	CONCOR	EA	ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟ'	'OXI		'OXI
BIT. D	PROLIA			EA	ΑΝΟΤΑΤΗ	'OXI		'OXI
B-BLOCKER	DIUREN			EA	ΑΝΟΤΑΤΗ	'OXI		'OXI
				EA	ΑΝΟΤΑΤΗ	'OXI		'OXI
EVIOL	Mg			EA	ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟ'	'OXI		'OXI
				EA	ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟ'	'OXI		'OXI
ZOLOFT	ACRONIL			EA	ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟ'	'OXI		'OXI
FILICINE	BIT. D			EA	ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟ'	'OXI		'OXI
LYRICA	PROLIA	FILICIN	BIT. D	EA	ΑΝΟΤΑΤΗ	NAI	1	'OXI
				EA	ΑΝΟΤΑΤΗ	'OXI		'OXI
				EA	ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟ'	NAI	1	'OXI
LASIX	CRESTOR	ONE ALPHA	LOSEC - SALOFALK -	EA	ΑΝΟΤΑΤΗ	NAI	2	'OXI

Smoking	Smoking (pack/years)	Otologic History	Otology R	Otology L	Balance disorders	Net10	Noise History	NESI UNITS
NAI	ΠΕΡΙΣΤΑΣΙΑΚΑ	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ		OXI		OXI	
NAI	10	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	OXI		NAI	3.991
OXI		ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	NAI	ΙΑΙΤΤΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	OXI	
OXI		ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	OXI		OXI	
OXI		ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	NAI	ΙΑΙΤΤΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	NAI	35.063
NAI	ΠΕΡΙΣΤΑΣΙΑΚΑ	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	OXI		NAI	58.842
NAI	10	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	NAI	ΙΑΙΤΤΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	OXI	
OXI		ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	NAI		NAI	19.161
OXI		ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	OXI		OXI	
NAI	19	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	OXI		NAI	29.948
NAI	2.5	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	OXI		NAI	0.113
NAI	4	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	NAI	ΙΑΙΤΤΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	NAI	6.837
NAI	40	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	NAI	ΙΑΙΤΤΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	NAI	2.706
NAI	6	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	NAI	ΙΑΙΤΤΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	NAI	60.243
NAI	7.5	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	OXI		NAI	464.936
NAI	15	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	NAI	ΙΑΙΤΤΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	NAI	91.949
OXI		ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	OXI		NAI	4.891
NAI	3.75	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	OXI		NAI	0.007
OXI		ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	OXI		NAI	1.446
NAI	2	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	OXI		OXI	

Tymp R	Volume (ml)	Peak Pressure (daPa)	Compliance (ml)	Tymp L	Volume (ml)	Pressure	Compliance	AC250L
	0.98	-71	0.48		0.94	-55	0.58	15
	1.68				1.88	-32	1.18	15
	1.1	2	0.25		1.04	10	0.78	15
	0.84	-37	0.74		0.95	-9	0.56	15
	1.93	-15	0.73		1.88	-13	0.68	5
	2.51	-56	1.19		1.5	-56	0.91	5
	0.84				0.68	-7	0.37	20
	1.47	-15	0.58		1.44	-9	0.69	5
	0.49				0.77	-29	0.3	10
	1.16	-30	0.26		0.92	-45	0.26	15
	1.21	0	0.53		1.28	-7	0.57	35
	1.05	-3	0.46		0.89	0	0.41	10
	1.28	-5	1.07		0.93	-3	1.04	15
	1.84	0	0.77		1.84	0	0.92	10
	1.99	-9	0.38		1.94	2	0.72	20
	2	12	2.09		1.9	9	1.99	20
	1.08	-12	0.65		1.2	-6	0.65	10
	0.66	-1	0.42		0.71	9	0.28	10
	2.26	-18	0.84		1.64	-42	0.31	10
	1.84	0	0.99		2.26	1	1.06	0

AC300L	AC1000L	AC2000L	AC3000L	AC4000L	AC6000L	AC8000L	BC250L	BC300L
10	10	10	15	15	20	25	10	10
30	40	55	55	60	55	75	10	20
15	15	5	20	25	25	10	10	10
15	10	0	0	0	0	5	10	10
10	5	35	10	0	5	15	0	5
15	15	5	10	5	5	0	0	10
20	10	10	20	20	25	30	10	10
5	5	5	20	5	10	5	0	0
15	15	0	30	30	45	50	10	15
10	10	0	5	10	15	5	5	5
40	30	35	45	45	60	55	30	35
10	5	5	15	15	15	20	5	5
20	20	40	40	40	25	30	10	10
15	10	15	35	50	35	30	0	0
25	30	40	45	45	50	50	15	25
15	20	30	40	50	45	40	10	10
10	10	15	30	40	30	20	5	10
10	5	0	20	25	30	25	10	10
10	10	10	20	20	10	10	0	5
0	0	0	15	20	30	20	0	0

BC1000L	BC2000L	BC3000L	BC4000L	PTA low	PTA high	SIB(-3)L	SIB(0)L	SIB(3)L
10	10	10	10			16	52	84
30	55	55	60			8	14	34
10	5	15	20			22	62	82
5	0	0	0			30	64	94
0	25	0	0			22	44	80
10	5	5	5			40	96	92
5	5	10	10			24	60	88
5	0	10	0			30	66	82
10	0	20	20			12	52	66
5	0	5	5			26	58	84
30	45	45	45			6	18	80
0	0	10	10			20	58	82
15	30	35	30			16	48	64
0	15	25	40			12	44	58
30	35	40	45			18	36	76
15	20	30	45			30	52	68
10	15	10	40			42	86	86
5	0	15	15			14	40	86
5	10	5	5			32	64	90
0	0	10	15			26	68	86

SIB(6)L	SIB(9)L	AC250R	AC500R	AC1000R	AC2000R	AC3000R	AC4000R	AC6000R
94	96	15	15	10	10	5	10	15
74	90	30	30	40	60	60	55	50
96	96	15	20	20	15	20	25	25
88	94	5	10	10	0	0	0	5
90	96	5	10	10	25	5	5	5
100	98	5	10	20	10	5	5	0
96	88	10	10	15	15	20	15	20
100	96	5	10	10	10	15	10	0
92	86	15	20	15	5	15	15	30
96	96	10	15	15	0	5	0	5
60	84	40	40	35	45	50	55	55
98	98	10	10	10	20	15	15	0
92	90	20	20	20	30	30	30	25
90	82	15	10	10	15	20	40	25
78	96	10	10	15	25	40	40	50
94	86	10	20	25	30	30	55	30
94	100	10	15	15	15	30	50	30
78	96	15	10	10	10	15	20	40
96	94	5	5	5	10	15	15	20
98	100	0	0	0	10	15	10	25

AC8000R	BC250R	BC500R	BC1000R	BC2000R	BC3000R	BC4000R	PTA low	PTA high
15	10	15	10	10	0	10		
60	20	20	30	55	55	60		
25	10	15	10	15	20	15		
10	0	5	5	0	0	0		
25	0	5	10	20	0	5		
10	0	5	10	5	5	5		
20	5	10	5	5	10	10		
0	0	0	5	0	10	0		
35	10	20	10	5	10	15		
5	0	5	10	0	5	0		
55	30	35	30	45	45	55		
10	10	10	10	10	10	15		
20	10	10	15	30	35	30		
25	5	10	5	15	20	35		
50	10	25	30	35	40	45		
25	10	10	20	20	30	45		
15	5	10	10	15	10	40		
20	10	10	10	5	10	10		
10	0	5	5	10	5	5		
15	0	0	0	0	10	0		

SIB(-3)R	SIB(0)R	SIB(3)R	SIB(6)R	SIB(9)R
26	44	80	98	98
0	0	24	72	70
10	86	78	92	98
28	48	74	96	96
22	46	66	92	96
26	54	86	98	98
36	40	94	88	100
22	52	88	96	100
20	40	88	100	100
36	54	80	92	96
0	8	46	78	80
38	48	96	98	100
20	46	92	94	100
34	48	90	92	98
10	40	82	86	96
24	54	84	84	96
36	52	84	94	98
10	22	64	90	98
32	50	84	94	96
12	78	86	96	96

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
 1^η Υ.ΠΕ. ΑΤΤΙΚΗΣ
 ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΑΣ
 «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Αθήνα, 15/02/2024

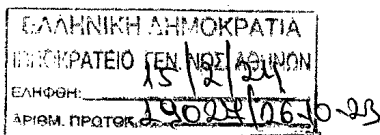
Αριθμ. Πρωτ. 19027/26-10-2023

ΟΡΘΗ ΕΠΑΝΑΛΗΨΗ



Προς: Γραμματεία Πανεπιστημιακής
 ΩΡΛ Κλινικής

Σας διαβιβάζουμε την υπ' αριθμ. 20 Απόφαση της 50^{ης}/17-10-2023 Τακτικής Συνεδρίασης Επιστημονικού Συμβουλίου, σχετικά με «Αίτημα από τον Καθηγητή της Πανεπιστημιακής ΩΡΛ Κλινικής του Νοσοκομείου Αθανάσιου Μπίμπα σχετικά με έγκριση ερευνητικών πρωτοκόλλων στα οποία είναι επιστημονικά υπεύθυνος» και παρακαλούμε για τις ενέργειες σας.



Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ



Εσωτερική Διανομή

- Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου
- Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
1^η Υ.ΠΕ. ΑΤΤΙΚΗΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΑΣ
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ
Της 50^{ης} Τακτικής Συνεδρίασης Επιστημονικού Συμβουλίου
του Γενικού Νοσοκομείου Αθήνας «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» σήμερα 17 Οκτωβρίου 2023 ημέρα Τρίτη και ώρα 13:45 μ.μ., συνήλθαν στην Αίθουσα Διδασκαλίας της Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου μας σε Τακτική Συνεδρίαση τα παρακάτω μέλη, μετά την υπ. αρ. πρωτ. 18249/13-10-2023 πρόσκληση του Προέδρου του Επιστημονικού Συμβουλίου

Παρόντες:

- | | |
|-------------------------|--|
| 1. Πετράς Δημήτριος | Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος & Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου |
| 2. Πηρουνάκη Μαρία | Διευθύντρια Παθολογίας |
| 3. Παπαδήμα Αρτεμήςια | Επιμελήτρια Α' Αναισθησιολογίας |
| 4. Μαριόλης Ηλίας | Επιμελητής Β' Παθολογίας |
| 5. Γαλιατσάτος Νικόλαος | Βιοχημικός Προϊστάμενος Βιοχημικού Τμήματος |
| 6. Παύλου Ευθυμία | Τεχνολόγος ΤΕ Προϊσταμένη Ιατρικών Εργαστηρίων |
| 7. Κάπελλα Μαρία | Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας |

Χρέη γραμματέα εκτελεί η υπάλληλος Γεωργία Μπάυλα κατηγορίας ΤΕ Διοίκησης Μονάδων Υγείας και Πρόνοιας.

ΘΕΜΑ 20^ο «Αίτημα από τον Καθηγητή της Πανεπιστημιακής ΩΡΛ Κλινικής του Νοσοκομείου Αθανάσιου Μπίμπα σχετικά με έγκριση ερευνητικών πρωτοκόλλων στα οποία είναι επιστημονικά υπεύθυνος»

Τίθεται υπόψη του Επιστημονικού Συμβουλίου το υπ. αρ. πρωτ. 16736/20-09-2023 έγγραφο του Καθηγητή της Πανεπιστημιακής ΩΡΛ Κλινικής του Νοσοκομείου μας Αθανάσιου Μπίμπα, το οποίο έχει ως εξής:

«Σας επισυνάπτω αίτηση μου προς την ΕΕ του Νοσοκομείου μας για την έγκριση ερευνητικών πρωτοκόλλων (επισυνάπτονται επίσης) στα οποία είμαι επιστημονικά υπεύθυνος.

Σας ευχαριστώ πολύ,
Με εκτίμηση»

Μετά από θετική εισήγηση της Επιτροπής Έρευνας και Πρωτοκόλλων, υπό την Προεδρία της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Μ. Deutsch, το Επιστημονικό Συμβούλιο,

Ομόφωνα Εισηγείται

Την έγκριση των κάτωθι ερευνητικών πρωτοκόλλων:

1. «Απώλεια ακοής, εμβοές και υπερακουσία σε επαγγελματίες διερμηνείς.»
2. «Νευροαισθητήρια Βαρηκοΐα στη β-Μεσογειακή ανααιμία.»



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
1^η Υ.ΠΕ. ΑΤΤΙΚΗΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΑΣ
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

3. «Ομιλητική Ακοομετρία σε Θόρυβο: σύγκριση φωνημικά ισορροπημένων και μη φωνημικά ισορροπημένων λιστών λέξεων».
4. «Ομιλητική ακοομετρία σε θόρυβο σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.»
5. «Ωτοακουστικές εκπομπές προϊόντων παραμόρφωσης στα 6 kHz ως συνάρτηση του χρόνου μετά από έκθεση σε μουσική»
τα οποία θα διεξαχθούν στην Α' ΩΡΛ κλινική του ΓΝΑ «Ιπποκράτειο» με επιστημονικά υπεύθυνο τον Καθηγητή Ω.Ρ.Λ Αθανάσιο Μπίμπα σύμφωνα με το 16736/20-09-2023 έγγραφο του και τα συνημμένα αρχεία.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΕΤΡΑΣ



Η ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΤΟΥ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΠΑΪΛΑ