



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΚΟΟΛΟΓΙΑ & ΝΕΥΡΩΤΟΛΟΓΙΑ»

Διπλωματική Εργασία

« Νευροαισθητήριοις Βαρηκοΐα στη Μείζονα β-Θαλασσαιμία Ι »

ΟΝΟΜΑ : Γεώργιος Κωνσταντινίδης

Αριθμός Μητρώου: 7450322200017

Επιβλέπων : Καθηγητής Αθανάσιος Μπίμπας

Πρόλογος

Τον τελευταίο μισό αιώνα, το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με β-θαλασσαιμία έχει αυξηθεί εντυπωσιακά, κυρίως λόγω των τακτικών μεταγγίσεων αίματος και των θεραπειών αποσιδήρωσης με χηλικούς παράγοντες. Η βελτιωμένη επιβίωση, ωστόσο, επέτρεψε την εμφάνιση συννοσηροτήτων, όπως η απώλεια ακοής, με διόλου αμελητέο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρά την ύπαρξη πολυάριθμων σχετικών μελετών, η πραγματική σχέση μεταξύ β-θαλασσαιμίας και νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας παραμένει νεφελώδης. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αποτελέσει πιλότο μεγαλύτερης μελέτης, όπου θα διαπιστωθεί η παρουσία ή απουσία βαρηκοΐας σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία και θα διερευνηθεί ο πιθανός ρόλος ανεξάρτητων παραγόντων, όπως η συχνότητα των μεταγγίσεων, η βαρύτητα της αναιμίας, το είδος του χηλικού παράγοντα που λαμβάνεται, το φύλο και η ηλικία, στην πρόκληση νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Παρά την ύπαρξη πολυάριθμων σχετικών μελετών, η πραγματική σχέση μεταξύ β-θαλασσαιμίας και νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας παραμένει νεφελώδης. Η παρούσα μελέτη αποτελεί πιλότο μεγαλύτερης που διερευνά τη σχέση β-θαλασσαιμίας και νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας. Η πιλοτική μελέτη επικεντρώνεται στα αποτελέσματα της τονικής ακοομετρίας και των ωτακουστικών εκπομπών.

Μεθοδολογία: Στα πλαίσια της πιλοτικής μελέτης συγκεντρώθηκαν δημογραφικά και εργαστηριακά στοιχεία ασθενών με μεταγγιζοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τονική ακοομετρία, τυμπανομετρία και εξέταση ωτακουστικών εκπομπών. Οι ουδοί τονικής ακοομετρίας ασθενών με β-θαλασσαιμία συγκρίθηκαν με ακουστικές ουδούς σταθμισμένες ως προς το φύλο και την ηλικία που αντιστοιχούν στις διάμεσες τιμές σύμφωνα με το πρότυπο ISO 7029. Διευρενήθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων της τονικής ακοομετρίας και ανεξάρτητων παραγόντων όπως ο μέσος αριθμός ml RBC που μεταγγίστηκαν ανά κίλο βάρους και ανά έτος, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, τα επίπεδα φερριτίνης, η ηλικία και το φύλο.

Αποτελέσματα: Εξετάσθηκαν 26 ασθενείς, εκ των οποίων 6 δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Ο μέσος όρος ηλικίας των 20 ασθενών (14 γυναίκες, 6 άντρες) που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν $49,1 \pm 6,3$ χρόνια. Η ηλικική ένωση που χρησιμοποιείται στον πληθυσμό μας πιο συχνά ως μονοθεραπεία είναι η δεφερασιρόξη (10/20 ασθενείς, 50%), ακολουθούμενη από δεσφεριοξαμίνη (2/20 ασθενείς, 10%). Όλοι οι ασθενείς μας χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις (μέσος όρος 23,1 μεταγγίσεις/έτος, σταθερή απόκλιση $\pm 6,25$). Συνολικά, 15 (75%) ασθενείς είχαν επίπεδα φερριτίνης < 1000 $\mu\text{g/L}$, 4 (20%) ασθενείς είχαν επίπεδα φερριτίνης 1000 – 2499 $\mu\text{g/L}$ και μόλις 1 (5%) ασθενής είχε επίπεδα φερριτίνης > 2500 $\mu\text{g/L}$. Σύμφωνα με τη μοριακή ανάλυση του γονιδιώματος των ασθενών μας, η συντριπτική πλειοψηφία τους (95%) παρουσιάζει σημειακές μεταλλάξεις. Ο γενικός μέσος όρος για την αέρινη αγωγή του αριστερού ωτός είναι $20,1 \pm 15,6$ dB HL, ενώ για το δεξιό αυτί $18,7 \pm 14,5$ dB HL. Το ποσοστό βαρηκοΐας βάσει της τονικής ακοομετρίας ήταν 40% για το δεξιό ουσ και 55% για το αριστερό. Βαρηκοΐα βάσει των DPOAEs διαπιστώθηκε στο 30% των δεξιών αυτιών και στο 45% των αριστερών αυτιών. Από τη σύγκριση των ουδών τονικής ακοομετρίας υποομάδων του πληθυσμού μας με το πρότυπο ISO 7029 προκύπτει πως οι ασθενείς των συγκεκριμένων υποομάδων παρουσιάζουν επιβαρυσμένη ακοή σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της εμφανιζόμενης βαρηκοΐας και των ανεξάρτητων παραγόντων που εξετάσθηκαν.

Συζήτηση και συμπεράσματα: Στη βιβλιογραφία, σε σχέση με τη β-θαλασσαιμία, έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά διαγνωστικά εργαλεία και κριτήρια για την ανίχνευση της βαρηκοΐας, κάτι που καθιστά δύσκολη οποιαδήποτε σύγκριση μεταξύ των μελετών. Στην παρούσα μελέτη, σε συμφωνία με τις περισσότερες μελέτες, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ βαρηκοΐας και ηλικίας. Επίσης, η σοβαρότητα της αναιμίας και το ιστορικό μεταγγίσεων έχουν μικρό ή καθόλου αντίκτυπο στην εμφάνιση ή στη σοβαρότητα της νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας. Στην παρούσα μελέτη δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ φύλου και απώλειας ακοής σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες ως προς την ακοολογική αξιολόγηση και διαχείριση ασθενών με β-θαλασσαιμία. Τόσο η υπερφόρτωση σιδήρου όσο και η υπερβολική θεραπεία αποσιδήρωσης θα πρέπει να αποφεύγονται. Συσταίνεται στην περίπτωση ασθενών με φυσιολογική λειτουργία της ακοής, να προγραμματίζονται ακοολογικές εξετάσεις κάθε χρόνο στην παιδιατρική ηλικία και κάθε δύο χρόνια στην εφηβεία. Στην ενήλικη ζωή, προτείνεται ακοολογικός έλεγχος κάθε 3-5 χρόνια, ακόμα

και σε ασθενείς που δεν αναφέρουν βαρηκοΐα. Η ανίχνευση μιας ταχέως εξελισσόμενης βαρηκοΐας θα πρέπει να οδηγεί σε αυστηρότερη παρακολούθηση.

Abstract

Introduction: Despite the existence of numerous relevant studies, the actual relationship between beta-thalassaemia and sensorineural hearing loss remains nebulous. The present study is a pilot of a larger study investigating the relationship between beta-thalassaemia and sensorineural hearing loss. The pilot study focuses on the results of pure tone audiometry and otoacoustic emissions.

Methods: In our pilot study, demographic and laboratory data of patients with transfusion-dependent β -thalassemia were collected and the patients were subjected to pure tone audiometry (PTA), tympanometry and Distortion-Product Otoacoustic Emissions (DPOAE) testing. The PTA scores of patients with beta-thalassaemia were compared with gender- and age-weighted PTA scores corresponding to median values according to ISO 7029. Possible correlation between PTA findings and independent factors such as mean number of ml of RBCs transfused per kg of weight and per year, haemoglobin levels, ferritin levels, age and sex were investigated.

Results: Twenty-six patients were screened, of which 6 did not meet the study inclusion criteria. The mean age of the 20 patients (14 females, 6 males) included in the study was 49.1 ± 6.3 years. The chelation agent most used in our population as monotherapy is deferasirox (10/20 patients, 50%), followed by desferrioxamine (2/20 patients, 10%). All our patients required regular transfusions (mean 23.1 transfusions/year, standard deviation ± 6.252). In total, 15 (75%) patients had ferritin levels < 1000 $\mu\text{g/L}$, 4 (20%) patients had ferritin levels 1000 - 2499 $\mu\text{g/L}$ and only 1 (5%) patient had ferritin levels > 2500 $\mu\text{g/L}$. According to molecular analysis of the genome of our patients, the vast majority (95%) had point mutations. The overall mean for left ear air conduction was 20.1 ± 15.6 dB HL, whereas for the right ear it was 18.7 ± 14.5 dB HL. The hearing loss rate based on PTA was 40% for the right ear and 55% for the left ear. Hearing loss based on DPOAEs was found in 30% of right ears and 45% of left ears. Comparison of PTA scores between subgroups of our population and ISO 7029, indicates the presence of impaired hearing in these patients compared to the general population. No correlation was found between the occurrence of hearing loss and the independent factors examined.

Discussion and Conclusion: In the literature, different diagnostic tools and criteria have been used to detect hearing loss in relation to beta-thalassaemia, making any comparison between studies difficult. In the present study, in agreement with most studies, no association between hearing loss and age was observed. Also, the severity of anaemia and transfusion history have little or no impact on the occurrence or severity of sensorineural hearing loss. In the present study, no association between gender and hearing loss in patients with beta-thalassaemia was found. There are no guidelines as to the audiological evaluation and management of patients with beta-thalassaemia. Both iron overload and excessive chelating therapy should be avoided. It is recommended that in the case of patients with normal hearing function, audiological examinations should be scheduled every year in childhood and every two years in adolescence. In adulthood, it is recommended that audiological testing should be performed every 3-5 years, even in patients who do not report hearing loss. Detection of rapidly progressive hearing loss should lead to closer monitoring.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου, κ. Θάνο Μπίμπα, που μου εμπιστεύτηκε τη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία. Η γνήσια αγάπη του για την επιστήμη και η ασυμβίβαστη επιστημονική σκέψη του αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης και φάρο που με καθοδήγησε στο «ταξίδι» του μεταπτυχιακού διπλώματος. Η ικανότητά του να μεταδίδει γνώση μπορεί να συγκριθεί μόνο με αυτή αγαπημένων δασκάλων των παιδικών μου χρόνων. Η ταπεινότητα, η εργατικότητα, η μεθοδικότητα και η συνεχής επικοινωνιακή αυτοκριτική είναι σπουδαία μαθήματα που έλαβα από εκείνον και θα με συνοδεύουν για πάντα. Ήταν μεγάλη μου χαρά και τιμή να δουλέψω υπό την καθοδήγησή του.

Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω το μέλος της τριμελούς επιτροπής κ. Δημήτριο Κικίδη για την πολύτιμη βοήθειά του στο Ακοολογικό εργαστήριο του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου και το μέλος της τριμελούς επιτροπής κα Αναστασία Δερβεντζή για τα πολύ χρήσιμα και επικοινωνιακά σχόλιά της.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την Αιματολόγο, κα. Σοφία Ντελίκου, Διευθύντρια της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, που μας εμπιστεύτηκε τους ασθενείς της και τα δεδομένα τους. Η καθοδήγησή της ήταν άοκη και οι συμβουλές της πολύτιμες. Η αγάπη που δίνει απλόχερα στους ασθενείς της και λαμβάνει πίσω στο πολλαπλάσιο από αυτούς είναι συγκινητική και πηγή έμπνευσης για κάθε γιατρό. Σημαντική επίσης ήταν η συνεισφορά της κυρίας Ξυδάκη Αικατερίνης, Επιμελήτριας Α΄ Παθολογίας, στην στρατολόγηση των ασθενών και γι' αυτό την ευχαριστώ ιδιαίτερα.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να δώσω στη συνάδερφο Ωτορινολαρυγγολόγο, κα Ελευθερία Ηλιάδου, που με την κριτική της ματιά και τη βαθιά γνώση της σε θέματα μεθοδολογίας και στατιστικής, με βοήθησε ιδιαίτερα κατά την δύσκολη φάση της συγγραφής της διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Ακοολόγο κ. Νίκο Μαρκάτο για τη βοήθειά του και την υπομονή στο Ακοολογικό εργαστήριο του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου, καθώς και τη νοσηλεύτρια του εργαστηρίου κα. Λαμπρινή Αγραπίδα, αλλά και τους συναδέλφους Ειδικευόμενους Ιατρούς της Α΄ Πανεπιστημιακής Ω.Ρ.Λ κλινικής Αθηνών για την υποστήριξή τους κατά τη διάρκεια συλλογής των δεδομένων.

Φυσικά, αξίζει ένα μεγάλο ευχαριστώ και μια τεράστια αγκαλιά μαζί, στους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη. Με εντυπωσίασε πραγματικά, πέρα από τη γενναιότητά τους, η γνήσια αγάπη για την Ιατρική επιστήμη και η πηγαία επιθυμία που έχουν όλοι τους να συμβάλλουν στην πρόοδό της. Αφιέρωσαν αμέτρητες ώρες, θυσιάζοντας πολύτιμο ελεύθερο χρόνο και ταξιδεύοντας ακόμα και πολλά χιλιόμετρα, κάποιοι από αυτούς, προκειμένου να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω, τη συνάδερφο Ωτορινολαρυγγολόγο κα Μάγδα Τσιάκου, συνεργάτιδά μου στη μελέτη, για την εργατικότητα και τη συναδερφικότητα που επέδειξε, στο κοινό κομμάτι της συλλογής των επιστημονικών δεδομένων. Την ευχαριστώ που μοιράστηκε μαζί μου τον κόπο της, αλλά και την οξύτητα της σκέψης και της άποψής της.

Επιπρόσθετα, οφείλω ένα ευχαριστώ, στη συνεργάτιδά μου στο ιατρείο, κα Γεωργία Δουκάκη, για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε σε πλήθος οργανωτικών θεμάτων που ανέκυψαν κατά τη συλλογή των δεδομένων.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους αγαπημένους μου γονείς για την αγάπη τους και την ατελείωτη στήριξη τους, σε ψυχολογικό και πρακτικό επίπεδο, όλα αυτά τα χρόνια.

Πάνω απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου, που σε μία πολύ δύσκολη αν και ευτυχή περίοδο για την ίδια, αλλά και όλη την οικογένεια, ήταν πάντα εκεί, για όλους μας, ακούραστη, υπομονετική, υποστηρικτική, υπέροχη. Δεν ξέρω πως καταφέρνεις όλα αυτά στη ζωή σου, αλλά σ' αγαπώ πολύ γι' αυτό. Ένα μεγάλο ευχαριστώ, στους δύο υπέροχους μεγάλους μου γιούς Θεοωρή και Ηλία, και μία μεγάλη συγνώμη, για όλον αυτόν τον χρόνο που τους έχω στερήσει τον μπαμπά τους. Τέλος, ένα καλωσόρισμα στον μικρούλη γιο μου Στρατή, το νέο μέλος της οικογένειας, που λίγα λεπτά μαζί του ισοδυναμούν με πολλές ώρες ξεκούρασης.

Περιεχόμενα

Πρόλογος	1
Περίληψη	2
Εισαγωγή:.....	2
Μεθοδολογία:.....	2
Αποτελέσματα:	2
Συζήτηση και συμπεράσματα:	2
Abstract.....	3
Introduction:	3
Methods:.....	3
Results:.....	3
Discussion and Conclusion:.....	3
Ευχαριστίες	4
Ακρώνυμα	8
Ευρετήριο Πινάκων	9
Ευρετήριο Γραφημάτων	9
Εισαγωγή.....	10
Θαλασσαιμίες	10
β-Θαλασσαιμία (τύποι και κλινική εικόνα).....	10
Θεραπεία β-θαλασσαιμίας.....	11
Μεταγγίσεις και θεραπεία αποσιδήρωσης	12
Θεραπεία αποσιδήρωσης και βαρηκοΐα	12
Σκοπός της μελέτης.....	13
Πρωταρχικές υποθέσεις	13
Δευτερεύουσες υποθέσεις	14
Μέθοδος	15
Σχεδιασμός μελέτης.....	15
Τοποθεσία	15
Συμμετέχοντες	15
Μεταβλητές	15
Διαδικασίες συλλογής δεδομένων	16
Μέγεθος δείγματος.....	17
Σχέδιο ανάλυσης.....	17
Αποτελέσματα.....	19
Συμμετέχοντες	19
Θεραπεία αποσιδήρωσης.....	21

Μεταγγίσεις	21
Επίπεδα φερριτίνης	21
Γονότυποι β- θαλασσαιμίας	21
Τονική ακοομετρία και ωτακουστικές εκπομπές	22
Συζήτηση	33
Διαγνωστικά εργαλεία	33
Διαγνωστικά κριτήρια	34
Ηλικία και ακοή	35
Θεραπεία αποσιδήρωσης και βαρηκοΐα	36
Υπερφόρτωση σιδήρου και θαλασσαιμία	37
Αναιμία και απώλεια ακοής	37
Φύλο και απώλεια ακοής	38
Ακοολογική παρακολούθηση και διαχείριση	38
Περιορισμοί μελέτης	38
Συμπεράσματα	39
Βιβλιογραφία	40
Παράρτημα Α	47
Πρωτογενή (ανώνυμα) δεδομένα ασθενών	47
Παράρτημα Β	67
Έγκριση επιτροπής δεοντολογίας	67

Ακρώνυμα

CRISPR - Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats - Σύστημα Συσσωρευμένων, Τακτικά Παρεμβλλόμενων, Βραχέων Παλινδρομικών Επαναλήψεων

DP – Distortion Product – Προϊόν Παραμόρφωσης

DPOAE - Distortion Product Otoacoustic Emissions - Ωτακουστικές Εκπομπές Προϊόντων Παραμόρφωσης

HSC -Hematopoietic Stem Cells – Αιμοποιητικά Βλαστικά Κύτταρα

ISO - International Organization for Standardization – Διεθνής Οργανισμός Τυποποίησης

NESI - Noise Exposure Structured Interview – Δομημένη Συνέντευξη Έκθεσης σε Θόρυβο

OAE – Otoacoustic Emissions

PRBC – Packed Red Blood Cells – Συσκευασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια

PTA - Pure Tone Audiometry – Τονική Ακοομετρία

SNR – Signal- to- noise Ratio – Αναλογία Σήματος – Θορύβου

TALENs - Transcription Activator-like Effector Nucleases - Νουκλεάσες Τύπου Ενεργοποιητή Μεταγραφής

TEOAEs – Transient Evoked Otoacoustic Emissions – Παροδικά Προκλητές Ωτακουστικές Εκπομπές

ZFNs – Zinc-finger Nucleases - Νουκλεάσες Δακτύλων Ψευδαργύρου

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1: Δημογραφικό στοιχεία και ατομικό αναμνηστικό.....	19
Πίνακας 2: Ανάλυση γονιδιώματος ασθενών.....	21
Πίνακας 3: Μέσος όρος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος ακουστικών ουδών αέρινης αγωγής ανά συχνότητα.....	22
Πίνακας 4: Μέσος όρος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος ακουστικών ουδών οστέινης αγωγής ανά συχνότητα.....	22
Πίνακας 5: Μέσος όρος SNR και ενδοτεταρτημοριακό εύρος ανά συχνότητα.....	25
Πίνακας 6: Μέσος όρος πλάτους DP και ενδοτεταρτημοριακό εύρος ανά συχνότητα.....	26
Πίνακας 7: Κατανομή των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων όσων αποκλείστηκαν λόγω ασύμμετρης ακοής, κατά ηλικία και φύλο.....	28
Πίνακας 8: One-Sample Wilcoxon Signed Rank Test. Σύγκριση γυναικών συγκεκριμένων ηλικιακών ομάδων με το πρότυπο ISO 7029. Με κόκκινο χρώμα μαρκάρονται οι συχνότητες, όπου η διαφορά μεταξύ των διάμεσων τιμών δείγματος και προτύπου ήταν στατιστικώς σημαντική. Σε παρένθεση οι τιμές του p διορθωμένες κατά Bonferroni.....	31
Πίνακας 9: Περίληψη μοντέλου.....	31
Πίνακας 10: Ανεξάρτητες μεταβλητές.....	32

Ευρετήριο Γραφημάτων

Γράφημα 1: Κατανομή ασθενών ανά φύλο και ηλικιακό γκρουπ.....	20
Γράφημα 2: Βαθμός έκθεσης συμμετεχόντων σε θόρυβο.....	20
Γράφημα 3: Θηκόγραμμα (boxplot) αέρινης αγωγής δεξιά.....	23
Γράφημα 4: Θηκόγραμμα (boxplot) οστέινης αγωγής δεξιά.....	23
Γράφημα 5: Θηκόγραμμα (boxplot) αέρινης αγωγής αριστερά.....	24
Γράφημα 6: Θηκόγραμμα (boxplot) οστέινης αγωγής αριστερά.....	24
Γράφημα 7: Θηκόγραμμα (boxplot) μέσου όρου SNR και ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ανά συχνότητα, αριστερού ωτός.....	25
Γράφημα 8: Θηκόγραμμα (boxplot) μέσου όρου SNR και ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ανά συχνότητα, δεξιού ωτός.....	26
Γράφημα 9: Θηκόγραμμα (boxplot) μέσου όρου πλάτους DP και ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ανά συχνότητα, αριστερού ωτός.....	27
Γράφημα 10: Θηκόγραμμα (boxplot) μέσου όρου πλάτους DP και ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ανά συχνότητα, δεξιού ωτός.....	27
Γράφημα 11: Γυναίκες ηλικίας 40 έως 50 ετών, αριστερό αυτί. Με μπλε χρώμα απεικονίζονται τα θηκογράμματα του δείγματός μας και με πράσινο το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για την ίδια ηλικιακή ομάδα και το ίδιο φύλο, σύμφωνα με το πρότυπο ISO 7029.....	29
Γράφημα 12: Γυναίκες ηλικίας 50 έως 60 ετών, αριστερό αυτί. Με μπλε χρώμα απεικονίζονται τα θηκογράμματα του δείγματός μας και με πράσινο το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για την ίδια ηλικιακή ομάδα και το ίδιο φύλο, σύμφωνα με το πρότυπο ISO 7029.....	29
Γράφημα 13: Γυναίκες ηλικίας 40 έως 50 ετών, δεξιό αυτί. Με μπλε χρώμα απεικονίζονται τα θηκογράμματα του δείγματός μας και με πράσινο το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για την ίδια ηλικιακή ομάδα και το ίδιο φύλο, σύμφωνα με το πρότυπο ISO 7029.....	30

Γράφημα 14:Γυναίκες ηλικίας 50 έως 60 ετών, δεξιό αυτί. Με μπλε χρώμα απεικονίζονται τα θηκογράμματα του δείγματός μας και με πράσινο το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για την ίδια ηλικιακή ομάδα και το ίδιο φύλο, σύμφωνα με το πρότυπο ISO 7029..... 30

Εισαγωγή

Θαλασσαιμίες

Οι θαλασσαιμίες είναι μια ετερογενής ομάδα γενετικών διαταραχών που κληρονομούνται με υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα και οφείλονται σε μειωμένη σύνθεση ή απουσία των άλφα ή βήτα αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης (Hb) (1). Η αιμοσφαιρίνη χρησιμεύει ως το συστατικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταφέρει οξυγόνο. Αποτελείται από δύο πρωτεΐνες, μια άλφα και μια βήτα. Εάν ο οργανισμός δεν κατασκευάζει αρκετή ποσότητα της μιας ή της άλλης από αυτές τις δύο πρωτεΐνες, τα ερυθρά αιμοσφαίρια δεν σχηματίζονται σωστά και δεν μπορούν να μεταφέρουν αρκετό οξυγόνο. Αυτό προκαλεί αναιμία που αρχίζει στην πρώιμη παιδική ηλικία και διαρκεί σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Η μεσογειακή αναιμία είναι κληρονομική νόσος, πράγμα που σημαίνει ότι τουλάχιστον ένας από τους γονείς πρέπει να είναι φορέας της νόσου. Προκαλείται είτε από γενετική μετάλλαξη είτε από διαγραφή ορισμένων βασικών τμημάτων γονιδίων.

Κάθε χρόνο γεννιούνται παγκοσμίως σχεδόν 60.000 παιδιά με β-μεσογειακή αναιμία, ενώ οι φορείς υπολογίζονται σε περίπου 90 εκατομμύρια ανθρώπους (1,5% του παγκόσμιου πληθυσμού) (2). Η εξελικτική συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης φορέα της μεσογειακής αναιμίας και της ανθεκτικότητας στην ελονοσία εξηγεί τον υψηλό επιπολασμό της στην περιοχή που εκτείνεται από την υποσαχάρια Αφρική, τη Μέση Ανατολή και τη λεκάνη της Μεσογείου έως τη Νοτιοανατολική Ασία (3). Οι μεταναστεύσεις πληθυσμών εισήγαγαν επίσης τη μεσογειακή αναιμία στην Ευρώπη και την Αμερική, όπου η νόσος ήταν προηγουμένως σχετικά σπάνια (4). Οι προκλήσεις στην εφαρμογή των προγραμμάτων πρόληψης και η βελτίωση της επιβίωσης των νεογνών έχουν οδηγήσει σε συνεχή επιβάρυνση από την εμφάνιση της νόσου, τόσο σε περιοχές με περιορισμένους πόρους όσο και σε πολυεθνικές πόλεις στις ανεπτυγμένες χώρες. Οι πρόοδοι στη φροντίδα έχουν αυξήσει το προσδόκιμο ζωής των ενηλίκων με μεσογειακή αναιμία, αν και η σχετική χρήση πόρων είναι υψηλή (4).

β-Θαλασσαιμία (τύποι και κλινική εικόνα)

Η β-θαλασσαιμία προκύπτει από σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο της β-σφαιρίνης. Διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες με βάση τη ζυγωτία της μετάλλαξης του β-γονιδίου. Μια ετερόζυγη μετάλλαξη (β+ μεσογειακή αναιμία) οδηγεί σε βήτα-θαλασσαιμία ελάσσονος σημασίας, στην οποία οι βήτα αλυσίδες υποπαράγονται. Είναι ήπια και συνήθως ασυμπτωματική. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται ελάσσω μεσογειακή αναιμία. Η μείζων β-θαλασσαιμία προκαλείται από ομόζυγη μετάλλαξη (β0 θαλασσαιμία) του γονιδίου της β-σφαιρίνης, με αποτέλεσμα την πλήρη απουσία β-αλυσίδων. Εκδηλώνεται κλινικά ως ίκτερος, καθυστέρηση της ανάπτυξης, ηπατοσπληνομεγαλία, ενδοκρινικές ανωμαλίες και σοβαρή αναιμία που απαιτεί μεταγγίσεις αίματος εφ' όρου ζωής. Τα μωρά που γεννιούνται με δύο μεταλλαγμένα γονίδια β-αιμοσφαιρίνης είναι συνήθως υγιή κατά τη γέννηση, αλλά η νόσος αρχίζει να εκδηλώνεται μετά τους 6 μήνες ζωής, όταν η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (Hbγ) εξαφανίζεται και αντικαθίσταται από την αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων. Η κατάσταση μεταξύ αυτών των δύο τύπων ονομάζεται ενδιάμεση β-θαλασσαιμία, με ήπια έως μέτρια κλινικά συμπτώματα.

Οι πλεονάζουσες μη ζευγαρωμένες αλυσίδες α-σφαιρίνης στη β-θαλασσαιμία συσσωρεύονται και σχηματίζουν ιζήματα που βλάπτουν τις ερυθροκυτταρικές μεμβράνες και οδηγούν σε ενδοαγγειακή

αιμόλυση. Αυτός ο πρόωρος θάνατος των πρόδρομων ερυθροειδών κυττάρων οδηγεί σε αναποτελεσματική ερυθροποίηση και αργότερα οδηγεί σε εξωμυελική επέκταση της αιμοποίησης.

Θεραπεία β-θαλασσαιμίας

Ο τύπος και η σοβαρότητα της νόσου καθορίζουν και τη θεραπεία της.

Ήπια μεσογειακή αναιμία (Hb: 6 έως 10 g/dl):

Τα σημεία και τα συμπτώματα είναι γενικά ήπια στην ελάχιστο μεσογειακή αναιμία και απαιτείται ελάχιστη ή και καθόλου θεραπεία. Περιστασιακά, οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μετάγγιση αίματος, ιδίως μετά από χειρουργική επέμβαση, μετά τον τοκετό ή για να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της μεσογειακής αναιμίας.

Μέτρια έως σοβαρή μεσογειακή αναιμία (Hb μικρότερη από 5 έως 6 g/dl):

Συχνές μεταγγίσεις αίματος: Οι πιο σοβαρές μορφές μεσογειακής αναιμίας συχνά απαιτούν τακτικές μεταγγίσεις αίματος, ενδεχομένως κάθε λίγες εβδομάδες. Ο στόχος είναι να διατηρηθεί η αιμοσφαιρίνη γύρω στα 9 με 10 g/dl για να δοθεί στους ασθενείς μια αίσθηση ευεξίας και επίσης να ελέγχεται η ερυθροποίηση και να καταστέλλεται η εξωμυελική αιμοποίηση. Για τον περιορισμό των επιπλοκών που σχετίζονται με τη μετάγγιση, συνιστώνται πλυμένα, συσκευασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (PRBC) σε ποσότητα περίπου 8 έως 15 ml κυττάρων ανά χιλιόγραμμο (kg) σωματικού βάρους, σε διάστημα 1 έως 2 ωρών.

Μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων: Η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, (μεταμόσχευση μυελού των οστών), αποτελεί μια πιθανή επιλογή σε επιλεγμένες περιπτώσεις, όπως παιδιά που γεννιούνται με σοβαρή μεσογειακή αναιμία. Μπορεί να εξαλείψει την ανάγκη για δια βίου μεταγγίσεις αίματος. Ωστόσο, η διαδικασία αυτή έχει τις δικές της επιπλοκές και ο κλινικός ιατρός πρέπει να τις σταθμίσει έναντι των οφελών. Οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τη νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή, επιπλοκές από τη λήψη χρονίως ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, την απόρριψη του μοσχεύματος και τη θνησιμότητα που σχετίζεται με την επέμβαση της μεταμόσχευσης. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ποικίλει ανάλογα με το θεραπευτικό κέντρο και η προσέγγιση αυτή θα πρέπει να ακολουθείται σε κέντρα με σχετική εμπειρία (5,6).

Γονιδιακή θεραπεία: Αποτελεί την πιο πρόσφατη εξέλιξη στη διαχείριση της σοβαρής μεσογειακής αναιμίας. Περιλαμβάνει τη συγκομιδή των αυτόλογων αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSC) από τον ασθενή και τη γενετική τροποποίησή τους με φορείς που εκφράζουν τα φυσιολογικά γονίδια. Αυτά στη συνέχεια επαναχορηγούνται στους ασθενείς αφού υποβληθούν στην απαιτούμενη προετοιμασία για την καταστροφή των υφιστάμενων HSCs. Τα γενετικά τροποποιημένα HSCs παράγουν φυσιολογικές αλυσίδες αιμοσφαιρίνης και ακολουθεί φυσιολογική ερυθροποίηση. Η τεχνική αυτή έχει λάβει υπό όρους έγκριση στην Ευρώπη βασιζόμενη σε κλινικές μελέτες φάσης 1-2 (7).

Τεχνικές επεξεργασίας γονιδιώματος: Μια άλλη πρόσφατη προσέγγιση είναι η ικανότητα δημιουργίας σχεδιασμένων γενετικών αλλαγών σε έναν επιλεγμένο γενετικό τόπο του γονιδιώματος με τη βοήθεια προγραμματιζόμενων νουκλεασών, όπως οι νουκλεάσες δακτύλων ψευδαργύρου (ZFNs), οι νουκλεάσες τύπου ενεργοποιητή μεταγραφής (TALENs) και το σύστημα συσσωρευμένων, τακτικά παρεμβαλλόμενων, βραχέων παλινδρομικών επαναλήψεων (CRISPR) και της πρωτεΐνης 9 που σχετίζεται με το CRISPR (Cas9). Αυτές οι τεχνικές στοχεύουν σε συγκεκριμένες θέσεις μετάλλαξης και τις αντικαθιστούν με την κανονική αλληλουχία. Ο περιορισμός αυτής της τεχνικής είναι η παραγωγή

μεγάλου αριθμού διορθωμένων γονιδίων που να είναι επαρκής για τη θεραπεία της νόσου. Οι τεχνικές αυτές είναι υπό αξιολόγηση (8,9).

Μεταγγίσεις και θεραπεία αποσιδήρωσης

Η υπερφόρτωση με σίδηρο παραμένει ένα από τα πιο σημαντικά κλινικά ζητήματα στη β-θαλασσαιμία. Η επιβάρυνση με σίδηρο υπολογίζεται κλασικά μέσω της ανάλυσης των επιπέδων φερριτίνης στον ορό, αλλά οι εξελίξεις στη μαγνητική τομογραφία (MRI) έχουν επιτρέψει την ποσοτικοποίηση της συγκέντρωσης σιδήρου στα όργανα-στόχους προκειμένου να προσαρμόζεται η διαχείριση.

Σε ασθενείς με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία, η πρόσληψη σιδήρου από τις μεταγγίσεις υπερβαίνει την ικανότητα δέσμευσής του και μεταφοράς μέσω της τρανσφερρίνης του ορού και οδηγεί στην εμφάνιση μορφών σιδήρου που δεν είναι συνδεδεμένες με τρανσφερρίνη και μπορούν εύκολα να συσσωρευτούν στους ιστούς του σώματος (συνήθως στο ήπαρ, ακολουθούμενο από την καρδιά και τους ενδοκρινείς αδένες), προκαλώντας βλάβη σε ζωτικά όργανα (10).

Ο κίνδυνος θανάτου λόγω καρδιακής υπερφόρτωσης σιδήρου σε ασθενείς με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία έχει μειωθεί μέσω της εισαγωγής της θεραπείας αποσιδήρωσης με χηλικούς παράγοντες το 1967 και μειώθηκε περαιτέρω με την εισαγωγή χηλικών παραγόντων από το στόμα και την εξέλιξη των απεικονιστικών συστημάτων στις αρχές της δεκαετίας του 2000.

Τρεις χηλικοί παράγοντες, που χρησιμοποιούνται μόνοι τους ή σε συνδυασμό, είναι σήμερα διαθέσιμοι για τη διαχείριση της υπερφόρτωσης σιδήρου: η υποδόρια δεσφериοξαμίνη και οι από του στόματος παράγοντες δεφериπρόνη και δεφериασιρόξη (διασπειρόμενα και επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία). Η δεσφериοξαμίνη και η δεφериασιρόξη έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών, ενώ η δεφериπρόνη έχει εγκριθεί ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, σε ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών (11), αν και μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της σε νεότερους ασθενείς (12). Αρκετά δεδομένα και για τους τρεις χηλικούς παράγοντες δείχνουν την ικανότητά τους να μειώνουν τη συστηματική, ηπατική και μυοκαρδιακή υπερφόρτωση σιδήρου ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμένη θεραπεία (δεσφериοξαμίνη και δεφериπρόνη), με περιορισμένες συγκρίσεις μεταξύ των χηλικών παραγόντων από το στόμα (13–18). Οι από του στόματος χηλικοί παράγοντες έχουν ένα αποδεδειγμένο πλεονέκτημα έναντι της δεσφериοξαμίνης όσον αφορά την τήρηση του θεραπευτικού σχήματος (19). Διαφορετικά, η επιλογή του χηλικού παράγοντα σιδήρου θα πρέπει να βασίζεται στις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές, την κλινική κρίση και το προφίλ υπερφόρτωσης σιδήρου του κάθε ασθενούς.

Θεραπεία αποσιδήρωσης και βαρηκοΐα

Τις τελευταίες δεκαετίες, η εισαγωγή της θεραπείας αποσιδήρωσης με χηλικούς παράγοντες βελτίωσε περαιτέρω το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με β-θαλασσαιμία, επιτρέποντας την εμφάνιση όψιμων επιπλοκών που σχετίζονται με τη νόσο και τη θεραπεία, με μη αμελητέο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Πράγματι, ο πρώτος χηλικός παράγοντας (δεσφериοξαμίνη) παρείχε ενδείξεις ωτοτοξικότητας, σχετιζόμενης με τη δόση, που προκάλεσε νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (20), γεγονός που οδήγησε στη διενέργεια ακοολογικών εξετάσεων, ιδίως σε ασθενείς με μεταγγισιοεξαρτώμενη θαλασσαιμία και σε προσεκτική προσαρμογή της δόσης ή σε αιτιολογημένη αλλαγή του χορηγούμενου φαρμάκου. Παρ'

όλα αυτά, παρά την πιο προσαρμοσμένη θεραπεία (21), μια πρόσφατη μετα-ανάλυση εξακολουθεί να δείχνει επικράτηση της υποακουσίας σχεδόν στο ένα τρίτο των νεαρών ασθενών με μεταγγιζοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία (έως και 63% σε μια μελέτη) (22). Παρόλο που ένα μεγάλο ποσοστό της απώλειας ακοής δεν ήταν νευροαισθητήρια (έως και τα δύο τρίτα (22)) και η παροδική βαρηκοΐα αγωγής είναι συχνή στον παιδιατρικό πληθυσμό, η βαρηκοΐα εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα. Στην πραγματικότητα, είναι γνωστό ότι η απώλεια ακοής ευνοεί, ιδίως στην ενήλικη ζωή, την κοινωνική απομόνωση, την κατάθλιψη και τη γνωστική έκπτωση (23), η οποία έχει επανειλημμένα περιγραφεί σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία (24–27).

Παρά τον υψηλό επιπολασμό της και τις αρκετές μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, η πραγματική επίπτωση της απώλειας ακοής στη ζωή των ασθενών με β-θαλασσαιμία δεν έχει αποσαφηνιστεί. Οι περισσότερες μελέτες δεν εξετάζουν την ενσωμάτωση μιας υγιούς ομάδας ελέγχου, με αποτέλεσμα τα σχετικά ποσοστά επιπολασμού να μην μπορούν να αξιολογηθούν σε σχέση με τον επιπολασμό της νόσου στον γενικό πληθυσμό. Εκτός αυτού, τα ευρήματα είναι εντυπωσιακά ετερογενή και αντικρουόμενα με ποσοστά επικράτησης που κυμαίνονται από απουσία βαρηκοΐας σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία, έως διαπίστωση ελλείμματος ακοής στους περισσότερους ασθενείς. Οι ασυμφωνίες περιλαμβάνουν επίσης τον τύπο της βαρηκοΐας, τη σοβαρότητά της και την πορεία της. Υπάρχει ετερογένεια ως προς την αντιμετώπιση της βαρηκοΐας αγωγής και της μικτής μορφής βαρηκοΐας, με κάποιες μελέτες να τις αποκλείουν, άλλες να τις συμπεριλαμβάνουν και άλλες να μην τις διαφοροποιούν. Ακόμη και ως προς την νευροαισθητήριο βαρηκοΐα υπάρχει διαφοροποίηση ως προς τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, αφού κάποιες μελέτες εξετάζουν όλες τις συχνότητες και άλλες μόνο τις υψηλές. Λίγες μελέτες επίσης είναι προοπτικές και εξετάζουν την εξέλιξη της βαρηκοΐας σε έναν πληθυσμό ατόμων με β-θαλασσαιμία που υποβάλλονται σε θεραπεία αποσιδήρωσης. Επιπλέον, η συσχέτιση με τον φαινότυπο της β-θαλασσαιμίας, τη θεραπεία αποσιδήρωσης, τα εργαστηριακά ευρήματα, την ηλικία και το φύλο, είναι ανεπαρκώς καθορισμένη και η κατάλληλη διαχείριση της λειτουργίας της ακοής ποικίλλει από ετήσιες εξετάσεις έως καθόλου διερεύνηση, χωρίς συμφωνημένες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με το προτιμώμενο διαγνωστικό εργαλείο. Καμία μελέτη τέλος δεν αξιολογεί την συνεπίδραση του θορύβου στον πληθυσμό αυτό.

Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αποτελέσει πιλότο μεγαλύτερης μελέτης όπου θα διαπιστωθεί η παρουσία ή απουσία βαρηκοΐας σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία και θα διερευνηθεί ο πιθανός ρόλος ανεξάρτητων παραγόντων, όπως η θεραπεία αποσιδήρωσης, ο φαινότυπος της β-θαλασσαιμίας, η ηλικία, το φύλο και η έκθεση σε θόρυβο. Στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας θα γίνει αναλυτική παρουσίαση των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών, των εργαστηριακών εξετάσεων και των αποτελεσμάτων των ακοολογικών εξετάσεων που έχουν διενεργηθεί. Επίσης, οι ουδοί τονικής ακοομετρίας ασθενών με β-θαλασσαιμία θα συγκριθούν με ακουστικές ουδούς σταθμισμένες ως προς το φύλο και την ηλικία που αντιστοιχούν στις διάμεσες τιμές σύμφωνα με το πρότυπο ISO 7029. Τέλος, θα διερευνηθεί πιθανή συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων της τονικής ακοομετρίας και ανεξάρτητων παραγόντων όπως ο μέσος αριθμός ml RBC που μεταγγίστηκαν ανά κιλό βάρους και ανά έτος, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, τα επίπεδα φερριτίνης, η ηλικία και το φύλο.

Πρωταρχικές υποθέσεις

Οι ουδοί PTA (Pure Tone Audiometry - τονικής ακοομετρίας) (κατά μέσο όρο στα 4000, 6000 και 8000 Hz) θα συσχετίζονται αρνητικά 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 (κανένας, δεσφεριοξαμίνη, δεφεριπρόνη, δεφερασιρόζη) και δ) τα μέσα (ετήσια) επίπεδα φερριτίνης.

Δευτερεύουσες υποθέσεις

Το πλάτος DPOAE (Distortion Product Otoacoustic Emissions - Ωτακουστικές εκπομπές προϊόντων παραμόρφωσης) (κατά μέσο όρο στα 4000, 6000 και 8000 Hz) θα συσχετιστεί αρνητικά με α) την ανάγκη και τον όγκο των μεταγγίσεων (μέσος αριθμός μονάδων ανά έτος), β) το μέσο (ετήσιο) επίπεδο αιμοσφαιρίνης, γ) τη χρήση και τον τύπο χηλικού παράγοντα (κανέννας, δεσφεριοξαμίνη, δεφεριπρόνη, δεφερασιρόξη) και δ) τα μέσα (ετήσια) επίπεδα φερριτίνης.

Μέθοδος

Σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για μία πιλοτική μελέτη παρατηρήσεως, συγχρονική, η οποία εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Αθήνας «Ιπποκράτειο» τον Οκτώβριο του 2023 (20/17-10-23). Στην μελέτη έλαβαν μέρος 28 ασθενείς, στους οποίους εδόθησαν προφορικές και γραπτές εξηγήσεις για το σκοπό και τις διαδικασίες της μελέτης. Αφού συμφώνησαν να συμμετάσχουν, τους ζητήθηκε να υπογράψουν το σχετικό έντυπο συγκατάθεσης. Στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε λήψη ιατρικού ιστορικού και ιστορικού απώλειας ακοής, φυσική εξέταση, ωτομικροσκόπηση, τυμπανομετρία, τονική ακοομετρία και ωτακουστικές εκπομπές προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAE). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν τελικά 20 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού.

Οι ερευνητές που διεξήγαγαν τη συλλογή και την ανάλυση των δεδομένων ήταν τυφλοί ως προς τους προγνωστικούς παράγοντες κάθε υποκειμένου. Δεν χρησιμοποιήθηκε πρόσθετη τύφλωση και δεν έγινε τυχαιοποίηση.

Τοποθεσία

Όλες οι διαδικασίες της μελέτης πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια ειδικού κλινικοεργαστηριακού εξοπλισμού που βρίσκεται στο εργαστήριο Νευρωτολογίας της 1ης Πανεπιστημιακής ΩΡΛ Κλινικής, στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ιπποκράτειο", στην Αθήνα, Ελλάδα. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Δεκέμβριο του 2022 έως τον Ιανουάριο του 2023.

Συμμετέχοντες

Όλοι οι υποψήφιοι αντλήθηκαν από τη βάση δεδομένων θαλασσαιμίας του Αιματολογικού Τμήματος στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια: άντρες και γυναίκες, άνω των 18 ετών, που έχουν διαγνωσθεί με β-θαλασσαιμία. Υποψήφιοι αποκλείστηκαν σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια: συμμετέχοντες με παθολογία του μέσου ωτός (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, καθώς και όσοι έχουν λάβει ακτινοθεραπεία ή ωτοτοξικές ουσίες (όπως σισπλατίνη, αμινογλυκοσίδες, διουρητικά της αγκύλης, ανθελονοσιακά φάρμακα και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) κατά τους τελευταίους 12 μήνες ή έχουν εκτεθεί σε επικίνδυνο θόρυβο κατά τις τελευταίες 72 ώρες.

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη ήταν εθελοντές, που δεν έλαβαν αμοιβή για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Όλοι οι συμμετέχοντες έπρεπε να διαβάσουν και να κατανοήσουν ενημερωτικό σημείωμα ως προς τη μελέτη και να υπογράψουν έντυπο συγκατάθεσης. Σε όλους τους συμμετέχοντες επετράπη να αποσυρθούν από τη μελέτη ανά πάσα στιγμή.

Μεταβλητές

Χειριζόμενη μεταβλητή

Καμία

Μετρούμενες μεταβλητές

Αν και εξετάστηκαν και τα δύο αυτιά, μόνο το αυτί με τη χειρότερη ακοή (όπως καθορίζεται από τον χειρότερο ουδό αέρινης αγωγής στην τονική ακοομετρία και το πλάτος των DPOAEs συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση.

Εξαρτημένες μεταβλητές (μέτρα έκβασης): 1) ουδοί τονικής ακοομετρίας για αέρινη αγωγή (μέσος όρος για 4000, 6000 και 8000 Hz)- 2) πλάτη DPOAE (μέσος όρος για 4000, 6000 και 8000 Hz).

Ανεξάρτητες μεταβλητές: α) μέσος αριθμός ml PRBC που μεταγγίστηκαν ανά έτος και ανά κιλό βάρους, κατά τα τελευταία 3 έτη (μεταβλητή μέτρησης), β) χρήση και τύπος χηλικού παράγοντα (παράγοντας 4 επιπέδων: κανένας, δεσφεριοξαμίνη, δεφεριπρόνη, δεφερασιρόξη) και γ) μέσος (ετήσιος) αριθμός επιπέδων φερριτίνης (g/ml).

Συμμεταβλητές: Ηλικία, Φύλο

Η εκτίμηση της έκθεσης σε θόρυβο κατά τη διάρκεια της ζωής των συμμετεχόντων έγινε μέσω μιας πρώιμης έκδοσης του εργαλείου NESI (Noise Exposure Structured Interview (28) στα πλαίσια post hoc ανάλυσης. Μία μονάδα έκθεσης σε θόρυβο ισοδυναμεί με ένα εργασιακό έτος έκθεσης (2080 ώρες) σε ημερήσιο επίπεδο 90 dBA.

Διαδικασίες συλλογής δεδομένων

Σε όλους τους συμμετέχοντες ανακτήθηκαν τα ακόλουθα δεδομένα από τη βάση δεδομένων: ηλικία, φύλο, βάρος, μέσος αριθμός ml PRBC που μεταγγίστηκαν ανά έτος και ανά κιλό βάρους κατά τα τελευταία 3 έτη, χρήση και τύπος χηλικού παράγοντα (παράγοντας 4 επιπέδων: κανένας, δεσφεριοξαμίνη, δεφεριπρόνη, δεφερασιρόξη), το μέσο (ετήσιο) επίπεδο αιμοσφαιρίνης, μέσος (ετήσιος) αριθμός επιπέδων φερριτίνης (g/ml), γονότυπος.

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν στις ακόλουθες αξιολογήσεις:

1. Ενδελεχές ιατρικό ιστορικό και ιστορικό βαρηκοΐας

2. Ωτομικροσκόπηση: Προκειμένου να καταγραφεί οποιαδήποτε παθολογία του πτερυγίου, του έξω ακουστικού πόρου ή της τυμπανικής μεμβράνης και να αποκλειστούν περιπτώσεις με βαρηκοΐα αγωγής.

3. Τυμπανομετρία: Η κινητικότητα του τυμπάνου (συμμόρφωση - compliance) και ο όγκος του μέσου ωτός μετρήθηκαν με τυμπανομετρητή Titan, για να εκτιμηθεί η παθολογία του μέσου ωτός που θα μπορούσε να επηρεάσει τα ακοομετρικά αποτελέσματα και να αποκλειστούν περιπτώσεις με βαρηκοΐα αγωγής. 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.

4. Ακοομετρική εξέταση: Και στα δύο αυτιά

4.1. Τονική Ακοομετρία: PTA (αέρινη και οστέινη οδός) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Βρετανικής Εταιρείας Ακοολογίας (British Society of Audiology) (2018) στα 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 και 8000 Hz. Το επίπεδο σήματος μεταβάλλεται κατά 10 dB προς τα πάνω και κατά 5 dB προς τα κάτω. Η όλη διαδικασία πραγματοποιήθηκε με ακοομετρητή Affinity (EN 60645-1, ANSI S3.6, Interacoustics) χρησιμοποιώντας ακουστικά TDH39.

4.2. Καταληκτικά σημεία: ουδοί αέρινης αγωγής στην τονική ακοομετρία

5. Ωτοακουστικές Εκπομπές προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAEs): Η συσκευή Titan της Interacoustics χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των OAE. Ο λόγος συχνότητας των κύριων τόνων, F2/F1, είναι 1,22 και τα επίπεδα έντασής τους 65 και 55 dB SPL, αντίστοιχα. Ο μέγιστος υπολειπόμενος θόρυβος ορίστηκε στα 30 dB SPL. Ο γεωμετρικός μέσος όρος του ζεύγους σαρώθηκε από 8 έως 1 kHz, με τις μετρήσεις να γίνονται σε δύο σημεία ανά οκτάβα. Η συλλογή δεδομένων σταμάτησε μετά από τρεις

τέτοιες σαρώσεις. Η in-situ βαθμονόμηση εκτελέστηκε σε κάθε αυτί χρησιμοποιώντας τον προεπιλεγμένο τόνο βαθμονόμησης 1 kHz του προγράμματος πριν από τη δοκιμή, ακολουθούμενη από λήψη DP-διαγράμματος. Η συχνότητα δοκιμής, DPOAE f2, μετρήθηκε με φθίνουσα σειρά σε επτά συχνότητες (8, 5.5, 4, 3, 2 και 1 kHz), καθώς αυτή είναι η πιο κοινή σειρά κλινικών δοκιμών. Πραγματοποιήθηκαν δύο δοκιμές για κάθε αυτί και η δοκιμή με το συνολικά καλύτερο SNR χρησιμοποιήθηκε για ανάλυση.

Ρύθμιση αξιοπιστίας στο 99,9%

Καταληκτικά σημεία: Πλάτος DPOAE

6. NESI (Noise Exposure Structured Interview)

Το NESI ζητά από τους συμμετέχοντες, με τη βοήθεια δομημένης συνέντευξης, να εντοπίσουν θορυβώδεις επαγγελματικές και ψυχαγωγικές δραστηριότητες (άνω των ~ 80 dB A) στις οποίες έχουν εμπλακεί κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Για κάθε δραστηριότητα, ο συμμετέχων προσδιόρισε περιόδους στη ζωή του κατά τις οποίες οι συνήθειες έκθεσης ήταν σχετικά σταθερές (π.χ. επίσκεψη σε νυχτερινά κέντρα διασκέδασης σε ηλικία 18-21 ετών), και παρείχε μια εκτίμηση της συχνότητας και της διάρκειας της έκθεσης για κάθε περίοδο της ζωής. Το επίπεδο έκθεσης στο θόρυβο εκτιμήθηκε με βάση τη φωνητική προσπάθεια που απαιτείται για τη διεξαγωγή μιας συνομιλίας ή στην περίπτωση χρήσης ακουστικών για την ακρόαση μουσικής. Ζητήθηκε επίσης από τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τη χρήση και τον τύπο των συσκευών προστασίας της ακοής, εάν υπήρχαν.

Για κάθε δραστηριότητα, η συχνότητα, η διάρκεια, το επίπεδο έντασης και η χρήση συσκευών ηχοπροστασίας συνδυάστηκαν για να δημιουργηθούν μονάδες έκθεσης σε θόρυβο με βάση την αρχής της ίσης ενέργειας:

$$U = 10^{\frac{L-A-90}{10}} \times Y \times W \times D \times H/2080$$

όπου U είναι η αθροιστική έκθεση σε θόρυβο, L είναι η εκτιμώμενη έκθεση σε θόρυβο σε dB A, A είναι το επίπεδο εξασθένησης που παρέχει η ηχοπροστασία σε dB, Y είναι τα έτη έκθεσης, W είναι οι εβδομάδες έκθεσης ανά έτος, D είναι ημέρες έκθεσης ανά εβδομάδα, H είναι οι ώρες έκθεσης ανά ημέρα και 2080 αντιστοιχεί στον αριθμό των ωρών ενός εργασιακού έτους. Μία μονάδα έκθεσης σε θόρυβο ισοδυναμεί με ένα εργασιακό έτος έκθεσης σε ημερήσιο επίπεδο 90 dBA. Οι συμμετέχοντες με τουλάχιστον μία λογαριθμική μονάδα συνολικής έκθεσης σε θόρυβο (ισοδυναμεί με 10 εργασιακά έτη έκθεσης σε 90 dB A) ταξινομήθηκαν ως υψηλή έκθεση σε θόρυβο, ενώ όσοι είχαν λιγότερο από μία μονάδα λογαρίθμου ταξινομήθηκαν ως χαμηλή έκθεση σε θόρυβο).

Μέγεθος δείγματος

Για την πιλοτική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 20 συμμετέχοντες.

Σχέδιο ανάλυσης

Στατιστικά μοντέλα

Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για όλες τις υποθέσεις

Υπόθεση 1:

Αποτελέσματα: Μέσοι ουδοί στην PTA

Ρυθμιστές: μέσος αριθμός ml PRBC ανά κιλό και ανά έτος που μεταγγίστηκαν, χηλικός παράγοντας, μέσο επίπεδο φερριτίνης.

Συμμεταβλητές: Ηλικία και Φύλο

Υπόθεση 2:

Αποτελέσματα: Μέσο επίπεδο πλάτους DPOAE

Παράγοντες: μέσος αριθμός μονάδων PRBC που μεταγγίστηκαν, ηλικικός παράγοντας, μέσο επίπεδο φερριτίνης

Συμμεταβλητές: Ηλικία και Φύλο

Αποτελέσματα

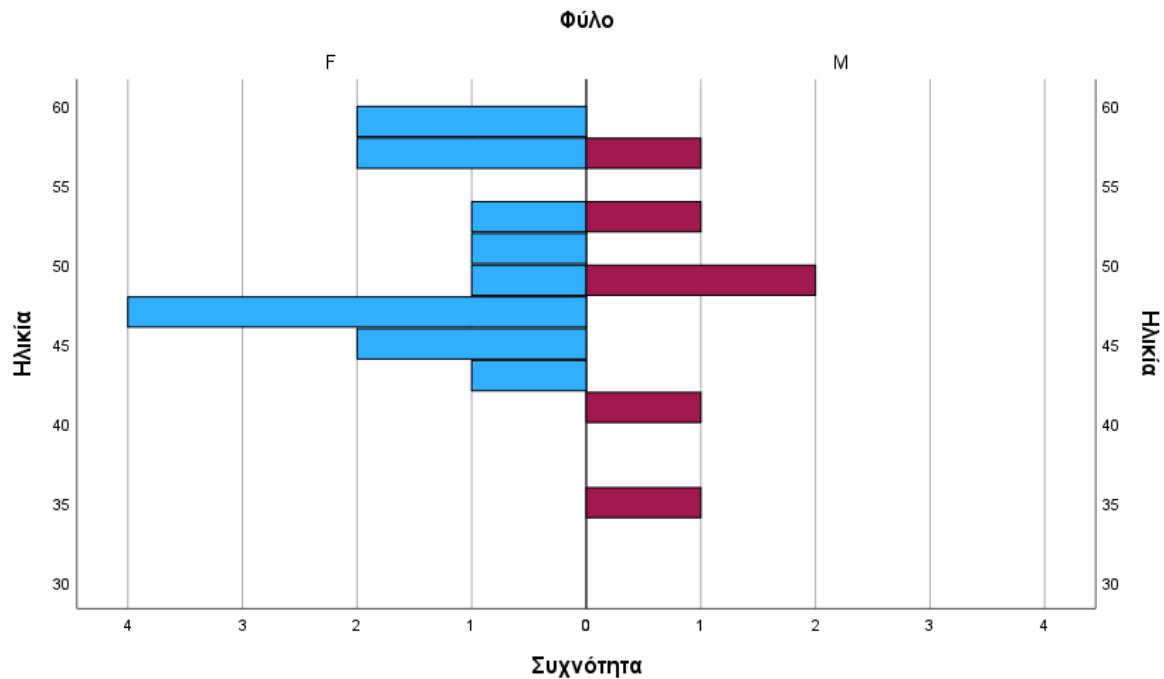
Συμμετέχοντες

Στον Πίνακα 1 απεικονίζονται τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών μας καθώς και συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας, από το ατομικό αναμνηστικό τους.

Πίνακας 1: Δημογραφικό στοιχεία και ατομικό αναμνηστικό.

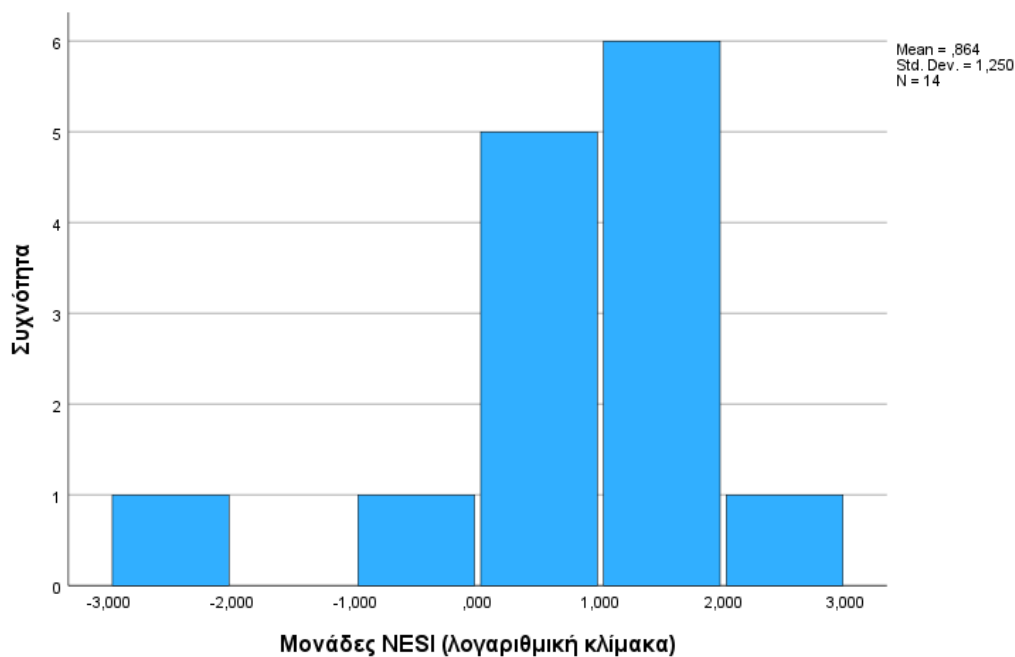
	N(%)
Ηλικία mean (SD)	49,1 (±6,274)
Φύλο	
Άνδρες	6 (30%)
Γυναίκες	14(70%)
Βάρος mean (SD)	62,1 (±9,072)
Επίπεδο εκπαίδευσης	
Απόφοιτος δημοτικού	1 (5%)
Απόφοιτος Γυμνασίου	0 (0%)
Απόφοιτος Λυκείου	7 (35%)
Ανωτάτη εκπαίδευση (Απόφοιτος πανεπιστημίου, μεταπτυχιακές σπουδές, διδακτορική διατριβή)	12 (60%)
Κατανάλωση αλκοόλ	
Ναι	7 (35%)
Όχι	13 (65%)
Καπνιστές	13 (65%)
Μη καπνιστές	7 (35%)
Προβλήματα υγείας	
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 ευερεθίστου εντέρου	1 (5%)
Οστεοαρθρίτιδα	1 (5%)
Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	1 (5%)
Ηπατίτιδα C	2 (10%)
Θρομβοφιλία	1 (5%)
Πρόωρη εμμηνόπαση	1 (5%)
Καρδιακή ανεπάρκεια	1 (5%)
Έλκος στομάχου	1 (5%)

Η πλειοψηφία των ασθενών μας είναι γυναίκες (14, 70%). Το ηλικιακό γκρουπ με τους περισσότερους ασθενείς είναι το 45-49,9 (8 ασθενείς, 40%). Δεν είχαμε ασθενείς ηλικίας κάτω των 35 και άνω των 60. Το Γράφημα 1 δείχνει την κατανομή των ασθενών ανά φύλο και ηλικιακό γκρουπ.



Γράφημα 1: Κατανομή ασθενών ανά φύλο και ηλικιακό γκρουπ.

Ο βαθμός έκθεσης των ασθενών σε θόρυβο, με τη χρήση μονάδων NESI σε λογαριθμική κλίμακα, απεικονίζεται στο Γράφημα 2. Σημειώνεται πως 6 από τους 20 ασθενείς δεν αναφέρουν έκθεση σε θόρυβο.



Γράφημα 2: Βαθμός έκθεσης συμμετεχόντων σε θόρυβο.

Η ωτομικροσκοπηση ήταν φυσιολογική για όλους τους συμμετέχοντες. Το τυμπανόγραμμα όλων των συμμετεχόντων ήταν τύπου Α και για τα 2 αυτιά.

Θεραπεία αποσιδήρωσης

Η χηλική ένωση που χρησιμοποιείται στον πληθυσμό μας πιο συχνά ως μονοθεραπεία είναι η δεφερασιρόξη (10/20 ασθενείς, 50%), ακολουθούμενη από δεσφεριοξαμίνη (2/20 ασθενείς, 10%). Σημειώνεται πως κανείς από τους ασθενείς δεν λαμβάνει δεφεριπρόνη ως μονοθεραπεία. Συνδυασμό δεφεριπρόνης και δεσφεριοξαμίνης λαμβάνουν 7 ασθενείς (7/20 ασθενείς, 35%), ενώ μόλις ένας ασθενής λαμβάνει συνδυασμό δεφερασιρόξης και δεφεριπρόνης (1/20 ασθενείς, 5%). Συνολικά, η πλειοψηφία των ασθενών λαμβάνει θεραπεία αποσιδήρωσης ως μονοθεραπεία (12/20 ασθενείς, 60%).

Μεταγγίσεις

Όλοι οι ασθενείς μας χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις (μέσος όρος 23,1 μεταγγίσεις/έτος, σταθερή απόκλιση $\pm 6,252$). Τακτικές χαρακτηρίζονται οι μεταγγίσεις όταν απαιτούνται από 2 ανά εβδομάδα έως μία ανά 12 εβδομάδες.

Επίπεδα φερριτίνης

Συνολικά, 15 (75%) ασθενείς είχαν επίπεδα φερριτίνης <1000 $\mu\text{g/L}$, 4 (20%) ασθενείς είχαν επίπεδα φερριτίνης 1000 – 2499 $\mu\text{g/L}$ και μόλις 1 (5%) ασθενής είχε επίπεδα φερριτίνης > 2500 $\mu\text{g/L}$.

Γονότυποι β -θαλασσαιμίας

Σύμφωνα με τη μοριακή ανάλυση του γονιδιώματος των ασθενών μας, η συντριπτική πλειοψηφία τους (95%) παρουσιάζει σημειακές μεταλλάξεις. Επί του συνόλου των γονιδιακών μεταλλάξεων που έχουν παρατηρηθεί στο δείγμα μας, οι σημειακές μεταλλάξεις αφορούν στο 97,5%. Ένας μόλις ασθενής εμφανίζει μεγάλη διαγραφή, η οποία είναι υπεύθυνη για δβ θαλασσαιμία Σικελικού τύπου. Ανιχνεύτηκαν συνολικά 12 διαφορετικές γονιδιακές μεταλλάξεις της β -σφαιρίνης που οδηγούν σε φαινότυπους β^+ και β^0 . Στον Πίνακα 2 φαίνεται η κατανομή των μεταλλάξεων που διαπιστώθηκαν στον πληθυσμό των ασθενών μας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά η μετάλλαξη IVS-I-110 G>A αποτελεί το 37,5% των μεταλλάξεων που παρατηρήθηκαν και μαζί με τις CD39 C→T, IVS I-1 G→A, IVS II-745 C→G, IVS II-1 G→A και IVS I-5 (G→A) αποτελούν το 85% των παρατηρούμενων μεταλλάξεων.

Πίνακας 2: Ανάλυση γονιδιώματος ασθενών.

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, -87 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%

Τονική ακοομετρία και ωτακουστικές εκπομπές

Ο γενικός μέσος όρος για την αέρια αγωγή του αριστερού ωτός είναι $20,09 \pm 15,65$ dB HL, ενώ για το δεξιό αυτί $18,72 \pm 14,53$ dB HL. Ως προς το αριστερό αυτί, εξέταση της τονικής ακοομετρίας στα 4, 6 και 8 kHz δείχνει πως οι ουδοί αέριας αγωγής είναι από 0 έως 25 dB σε 11 ασθενείς (55%). Στους υπόλοιπους 9 ασθενείς (45%) εντοπίστηκε νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, με ουδούς αέριας αγωγής ≥ 26 dB. Ως προς το δεξιό αυτί, 12 ασθενείς (60%) είχαν φυσιολογική ακοή, ενώ νευροαισθητήριο βαρηκοΐα εντοπίστηκε σε 8 ασθενείς (40%).

Στον Πίνακα 3 και στον Πίνακα 4 απεικονίζονται οι μέσοι όροι και οι ενδοτεταρτημοριακό εύρος ακουστικών ουδών για την αέρια και οστέινη αγωγή, ανά πλευρά και συχνότητα αντίστοιχα.

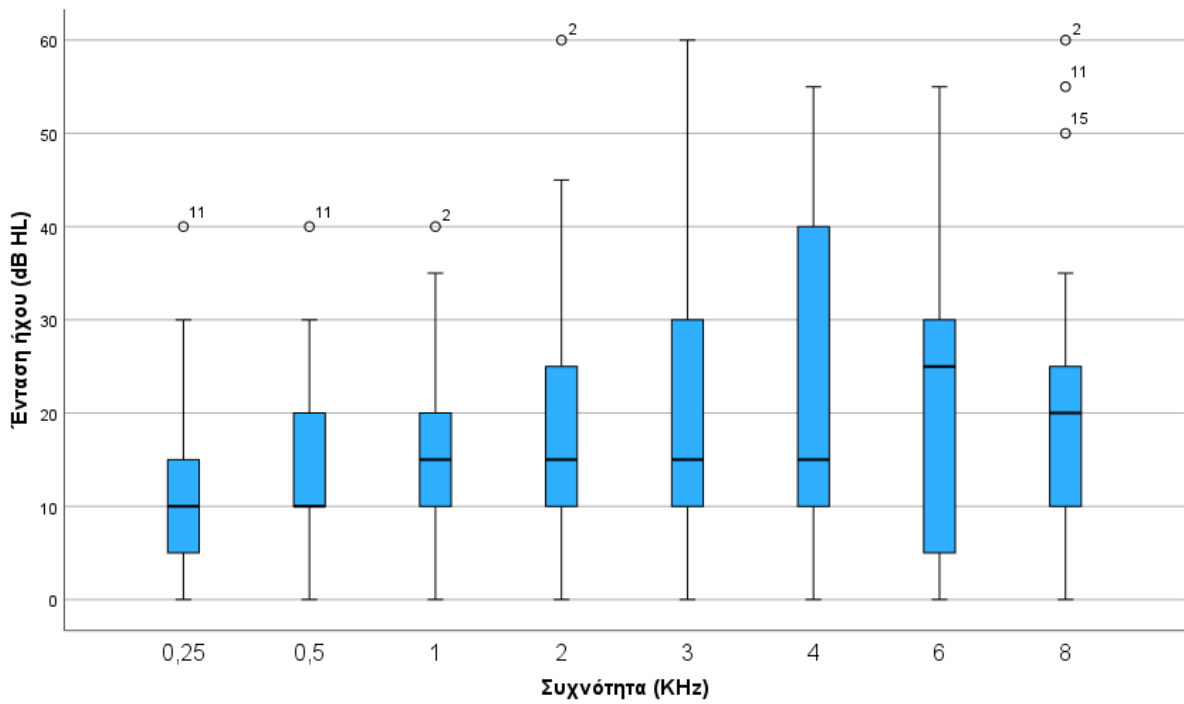
Πίνακας 3: Μέσος όρος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος ακουστικών ουδών αέριας αγωγής ανά συχνότητα.

Αέρια αγωγή								
	Μέσος όρος \pm ενδοτεταρτημοριακό εύρος							
Πλευρά	0,25 kHz	0,5 kHz	1 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
Δεξιά	12,50 \pm 9,25	14,50 \pm 8,87	15,50 \pm 9,45	18 \pm 14,72	20,50 \pm 15,64	23,50 \pm 19,06	22,75 \pm 17,13	22,50 \pm 16,26
Αριστερά	13 \pm 7,50	15 \pm 8,89	13,75 \pm 9,98	15,75 \pm 16,96	24,50 \pm 14,86	26 \pm 18,18	26,75 \pm 17,42	26 \pm 19,71

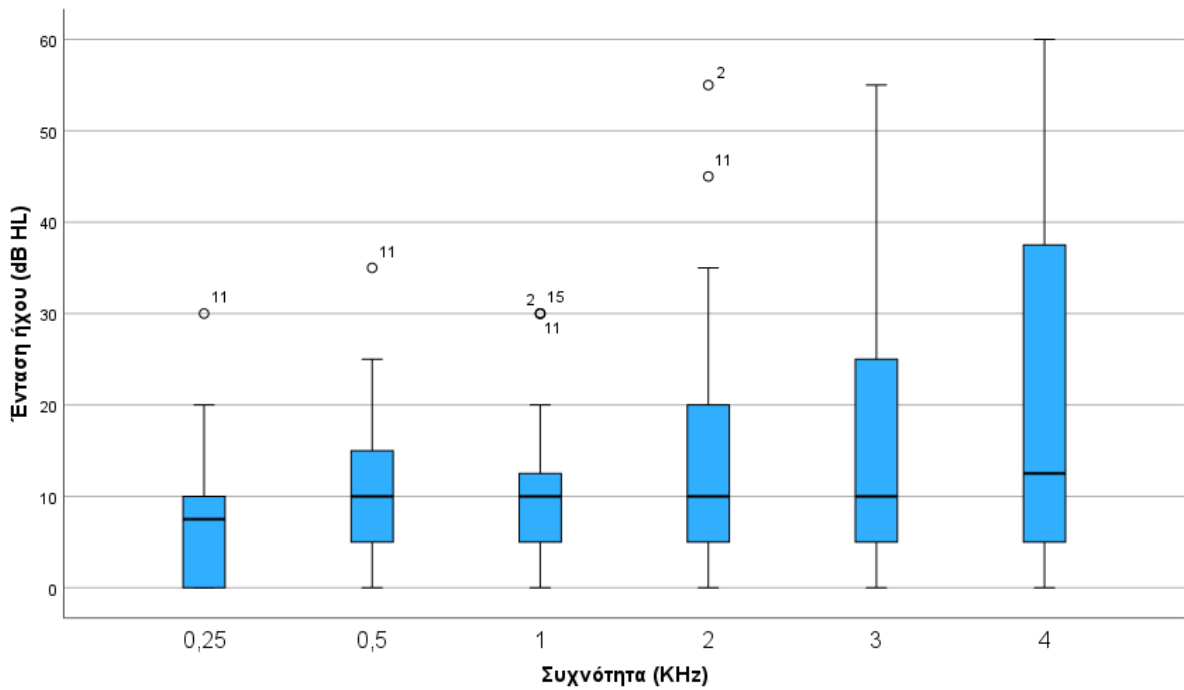
Πίνακας 4: Μέσος όρος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος ακουστικών ουδών οστέιας αγωγής ανά συχνότητα.

Οστέια αγωγή						
	Μέσος όρος \pm ενδοτεταρτημοριακό εύρος					
Πλευρά	0,25 kHz	0,5 kHz	1 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz
Δεξιά	7,25 \pm 7,69	11,25 \pm 8,57	12 \pm 8,80	15 \pm 15,48	16,50 \pm 16,07	20 \pm 19,80
Αριστερά	7,50 \pm 7,16	10,25 \pm 8,50	10 \pm 9,73	13,75 \pm 16,45	17,75 \pm 15,60	21 \pm 18,61

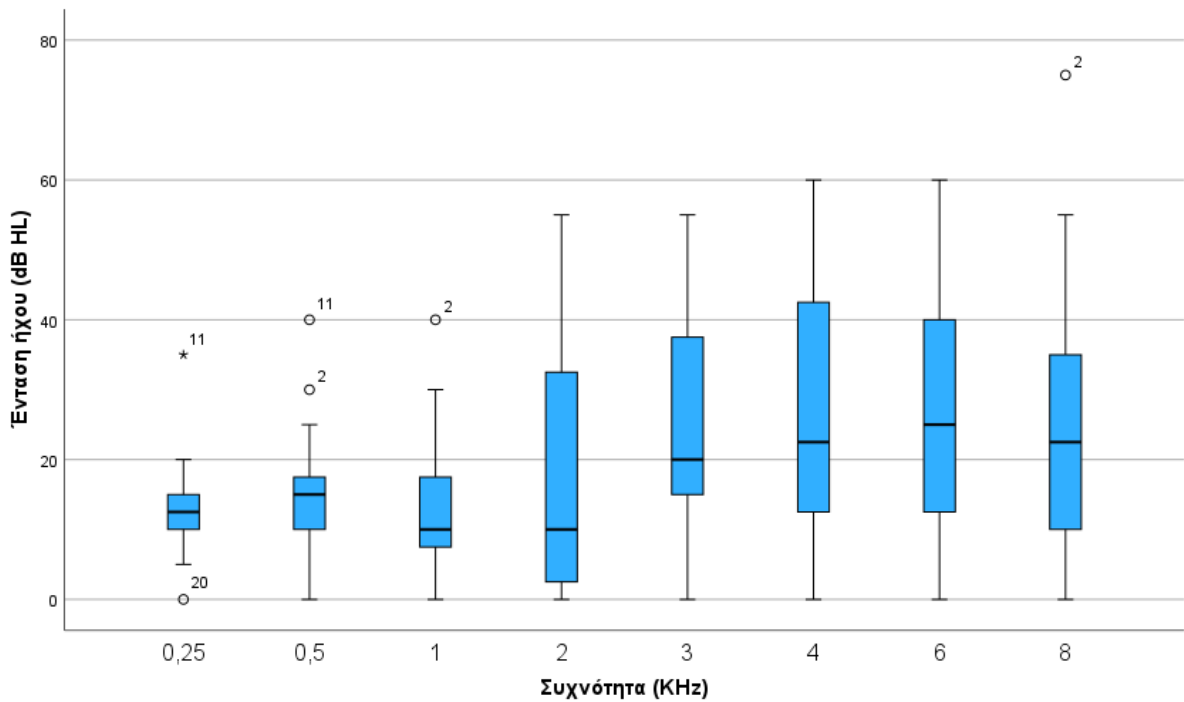
Στα ακόλουθα γραφήματα απεικονίζονται τα σχετικά θηκογράμματα (boxplots) για την αέρια και οστέια αγωγή.



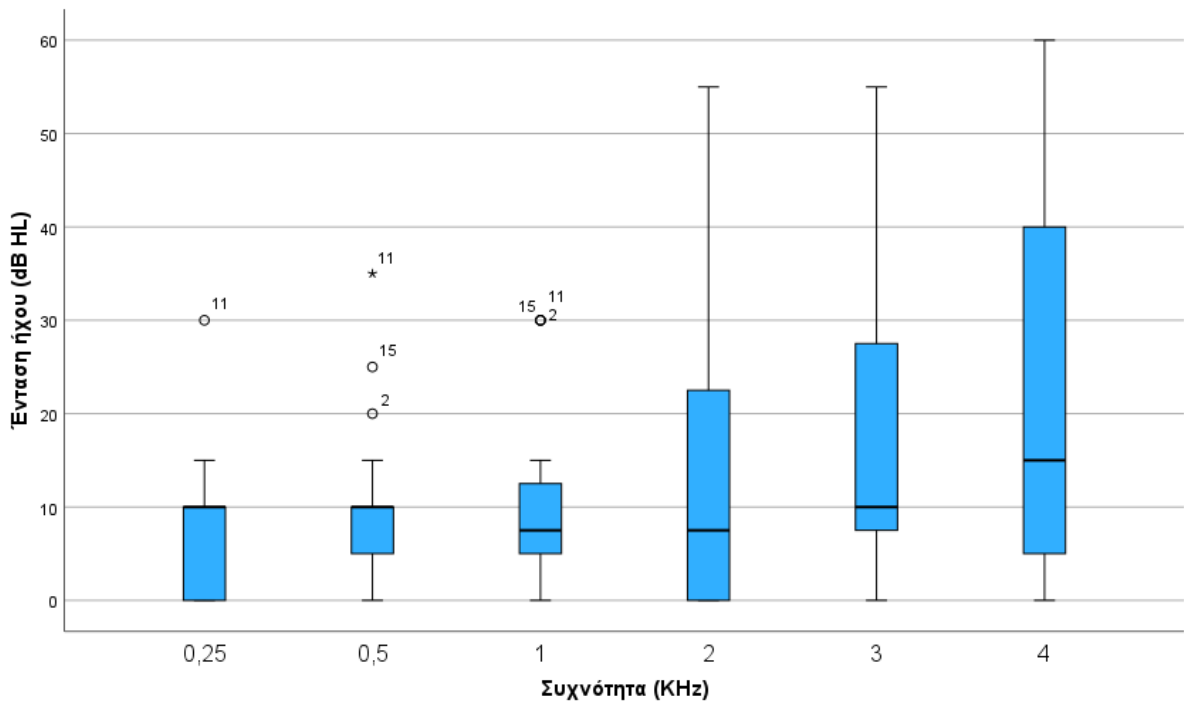
Γράφημα 3: Θηκόγραμμα (boxplot) αέρινης αγωγής δεξιά.



Γράφημα 4: Θηκόγραμμα (boxplot) οστέινης αγωγής δεξιά.



Γράφημα 5: Θηκόγραμμα (boxplot) αέρινης αγωγής αριστερά.



Γράφημα 6: Θηκόγραμμα (boxplot) οστέινης αγωγής αριστερά.

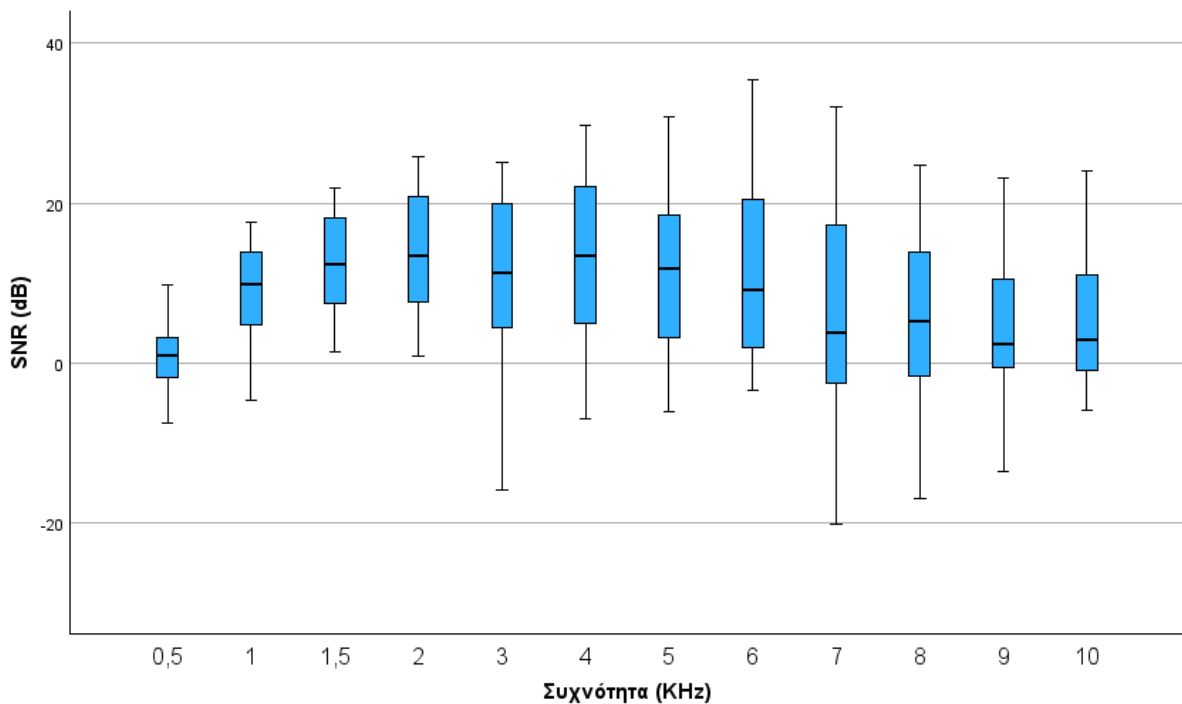
Η εξέταση των ωτακουστικών εκπομπών για το αριστερό ουσ, έδειξε πως η αναλογία σήματος/θορύβου στα 4,6 και 8 kHz ήταν ≥ 6 σε 11 ασθενείς (55%) και <6 στους υπόλοιπους 9

ασθενείς (45%). Για το δεξιό ους, η αναλογία σήματος/θορύβου στα 4,6 και 8 kHz ήταν ≥ 6 σε 14 ασθενείς (70%) και <6 στους υπόλοιπους 6 ασθενείς (30%). Στον Πίνακα 5 απεικονίζονται ο μέσος όρος SNR και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος ανά συχνότητα.

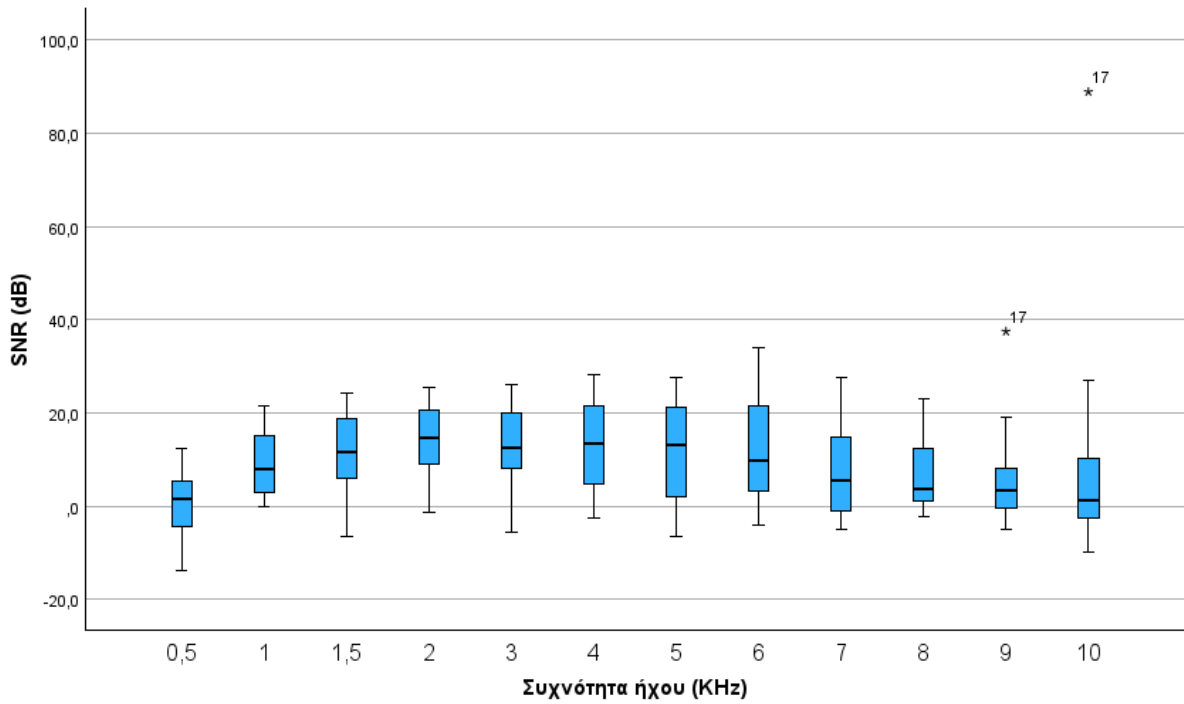
Πίνακας 5: Μέσος όρος SNR και ενδοτεταρτημοριακό εύρος ανά συχνότητα.

		Ωτακουστικές εκπομπές (DPOAE)										
		Μέσος όρος SNR \pm τυπική απόκλιση										
Πλευρά	0,5 kHz	1 kHz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	5 kHz	6 kHz	7 kHz	8 kHz	9 kHz	10
Δεξιά	0,19 \pm 6,67	8,89 \pm 6,84	12,1 \pm 8,78	13,86 \pm 7,62	13,20 \pm 8,97	12,95 \pm 9,80	11,78 \pm 10,82	12,20 \pm 10,94	7,45 \pm 9,97	6,61 \pm 7,37	5,85 \pm 9,71	7,42 \pm 21,03
Αριστερά	0,57 \pm 5,00	8,73 \pm 6,14	12,44 \pm 6,51	13,47 \pm 7,92	10,6 \pm 10,48	12,4 \pm 10,32	12,34 \pm 10,93	11,75 \pm 11,49	6,16 \pm 12,38	6 \pm 9,71	4,80 \pm 9,07	4,89 \pm 8,09

Ακολουθούν τα σχετικά θηκογράμματα για το αριστερό και το δεξιό ους.



Γράφημα 7: Θηκογράμμα (boxplot) μέσου όρου SNR και ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ανά συχνότητα, αριστερού ωτός.

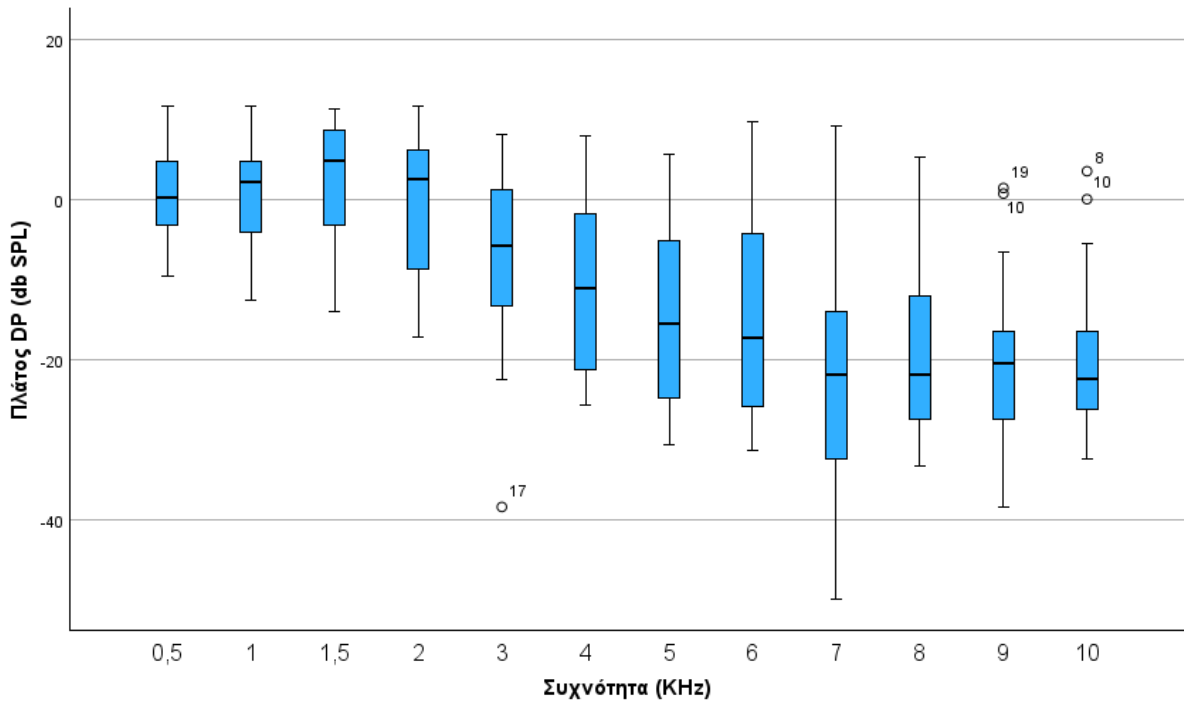


Γράφημα 8: Θηκογράμμα (boxplot) μέσου όρου SNR και ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ανά συχνότητα, δεξιού ωτός.

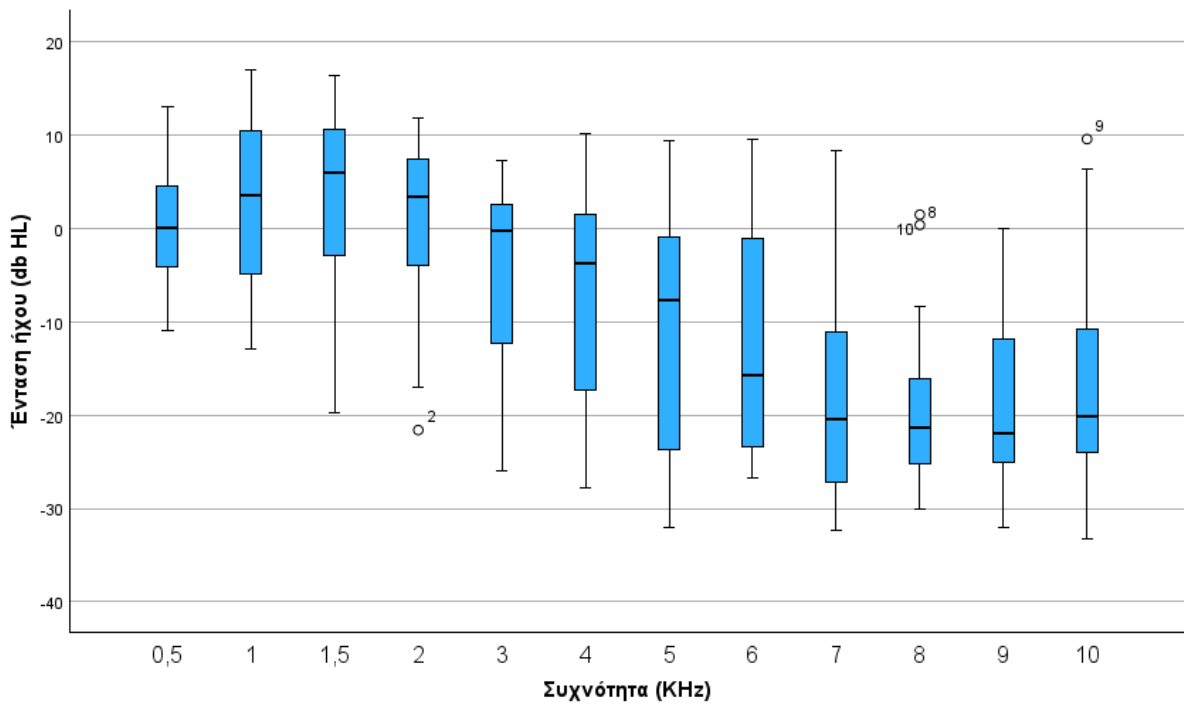
Ακολουθούν ο πίνακας και τα θηκογράμματα που αναφέρονται στον μέσο όρο του πλάτους DP και στο ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ανά συχνότητα.

Πίνακας 6: Μέσος όρος πλάτους DP και ενδοτεταρτημοριακό εύρος ανά συχνότητα.

Ωτακουστικές εκπομπές (DPOAE)												
	Μέσος όρος πλάτους DP ± τυπική απόκλιση											
Πλευρά	0,5 kHz	1 kHz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	5 kHz	6 kHz	7 kHz	8 kHz	9 kHz	10
Δεξιά	0,41 ± 6,45	2,67 ± 8,67	2,99 ± 10,31	1,26 ± 9,22	-4,98 ± 10,10	-7,31 ± 11,21	-11,08 ± 12,61	-12,33 ± 12,47	-17,48 ± 12,95	-18,84 ± 8,76	-19,15 ± 9,37	-15,96 ± 11,91
Αριστερά	0,97 ± 6,16	1,08 ± 6,60	2,63 ± 7,44	-0,12 ± 9,14	-7,53 ± 11,10	-10,93 ± 10,11	-14,48 ± 11,26	-15,66 ± 12,25	-22,04 ± 12,93	-19,55 ± 9,74	-19,88 ± 10,40	-19,96 ± 9,59



Γράφημα 9: Θηκόγραμμα (boxplot) μέσου όρου πλάτους DP και ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ανά συχνότητα, αριστερού ωτός.



Γράφημα 10: Θηκόγραμμα (boxplot) μέσου όρου πλάτους DP και ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ανά συχνότητα, δεξιού ωτός.

Η κατανομή των ασθενών μας, συμπεριλαμβανομένων όσων αποκλείστηκαν λόγω ασυμμετρίας ακοής, ανά ηλικιακές ομάδες και φύλο, απεικονίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας 7: Κατανομή των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων όσων αποκλείστηκαν λόγω ασύμμετρης ακοής, κατά ηλικία και φύλο

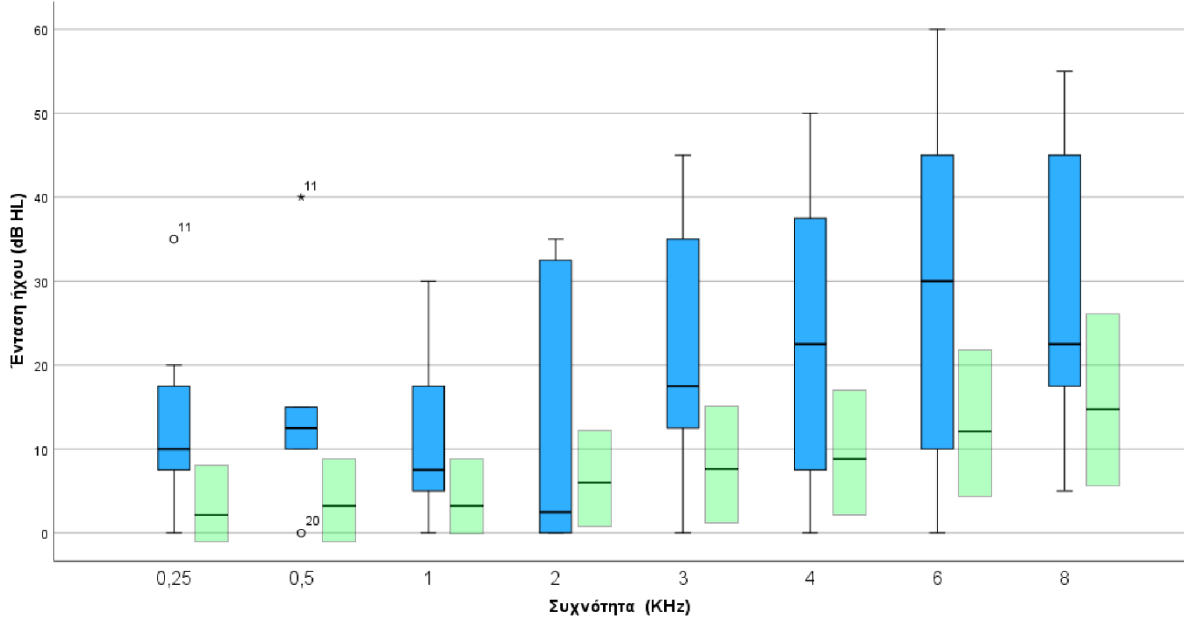
Ηλικιακή ομάδα	Γυναίκες	Άντρες
30-40	1	1
40-50	8	4
50-60	7	2
60-70	1	0

Στις ομάδες γυναίκες 40-50 ετών και γυναίκες 50-60 ετών, όπου ο αριθμός του δείγματος είναι μεγαλύτερος, επιχειρήθηκε να γίνει σύγκριση με το πρότυπο ISO 7029. Στη συγκεκριμένη σύγκριση συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ασύμμετρη ακοή, καθώς δεν γίνεται ανάλογος διαχωρισμός από το πρότυπο. Το πρότυπο ISO 7029 παρέχει περιγραφικά στατιστικά στοιχεία της απόκλισης των ακουστικών ουδών για πληθυσμούς ωτολογικά φυσιολογικών ατόμων, διαφόρων ηλικιών υπό συνθήκες ακρόασης με μονοφωνικά ακουστικά. Καθορίζει τα ακόλουθα, για πληθυσμούς εντός των ηλικιακών ορίων από 18 έως 80 ετών για το εύρος ακοομετρικών συχνοτήτων από 125 Hz έως 8000 Hz:

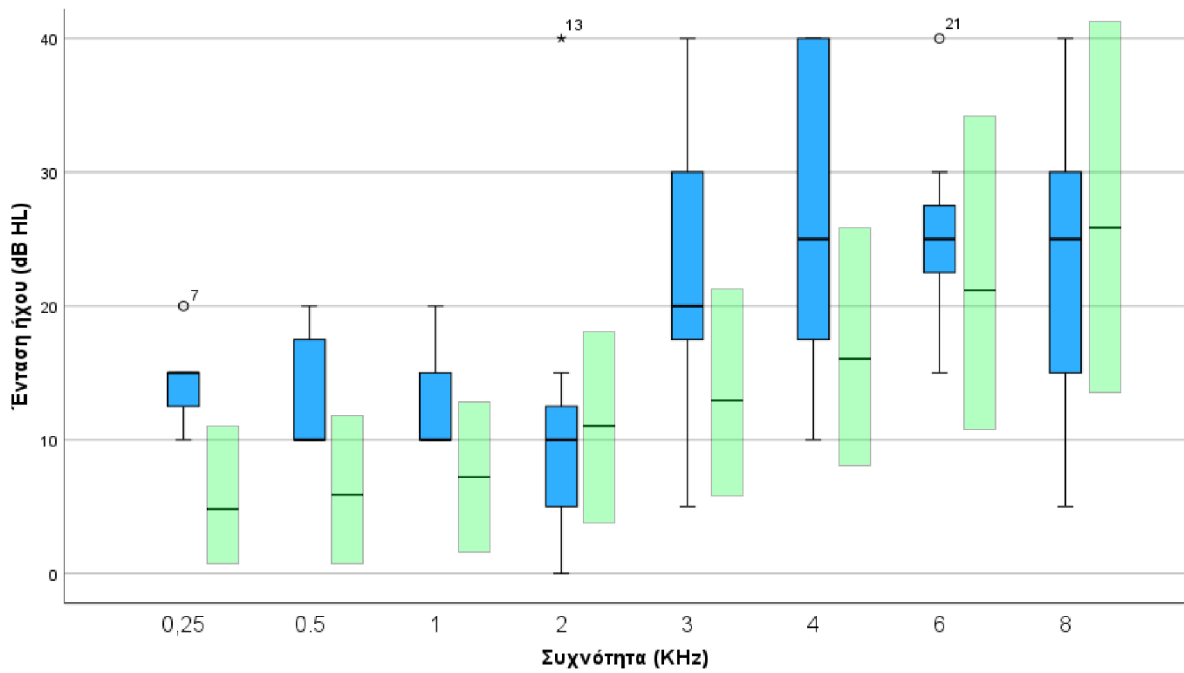
α) την αναμενόμενη διάμεση τιμή των ακουστικών ουδών που δίνεται σε σχέση με τον διάμεσο ακουστικό ουδό στην ηλικία των 18 ετών,

β) την αναμενόμενη στατιστική κατανομή πάνω και κάτω από τη διάμεση τιμή.

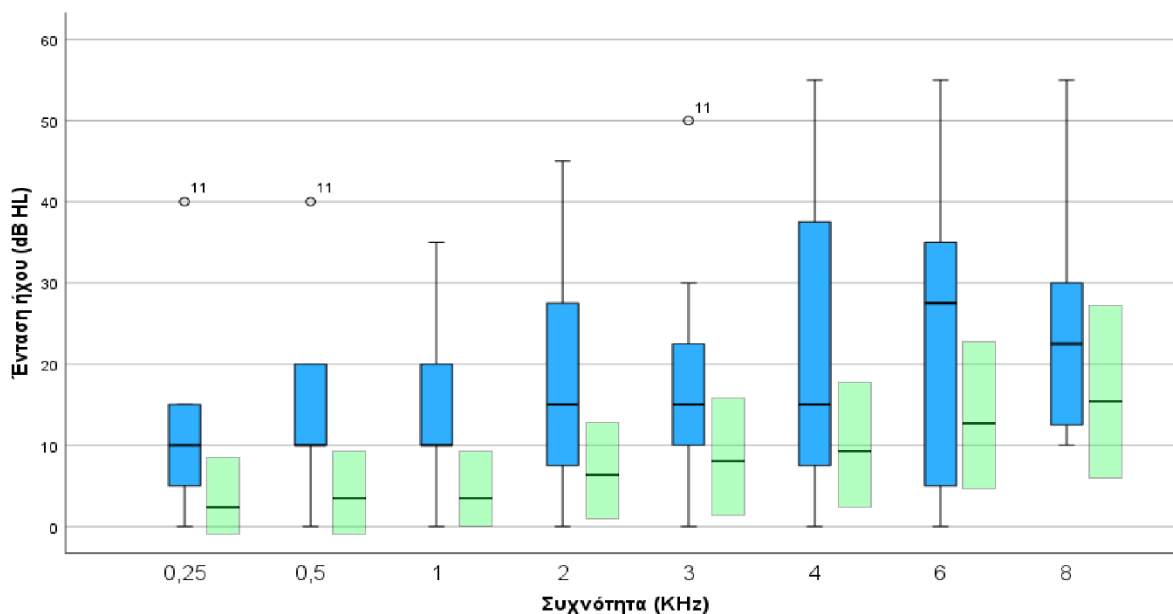
Στα ακόλουθα γραφήματα απεικονίζονται θηκογράμματα με τα δεδομένα τονικής ακοομετρίας για γυναίκες 40-50 ετών και 50-60 ετών. Επιπροβάλλονται στα γραφήματα, η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος ανά συχνότητα, βάσει του προτύπου ISO 7029, για το ίδιο φύλο και την ίδια ηλικιακή ομάδα.



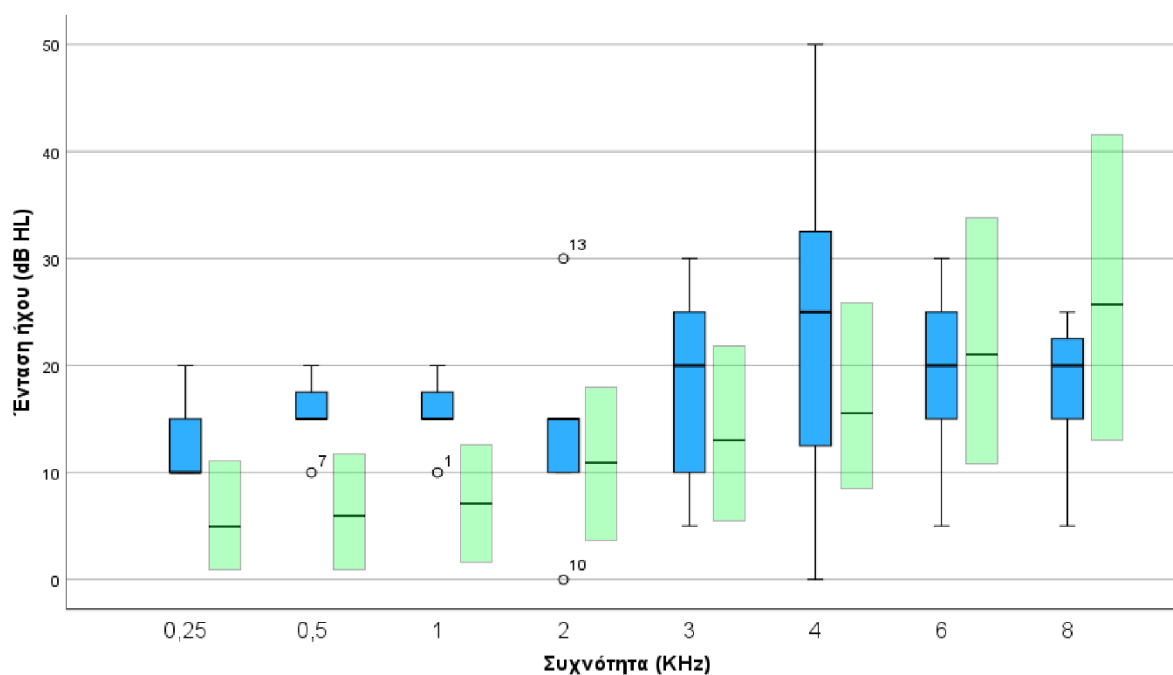
Γράφημα 11: Γυναίκες ηλικίας 40 έως 50 ετών, αριστερό αυτί. Με μπλε χρώμα απεικονίζονται τα θηκογράμματα του δείγματός μας και με πράσινο το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για την ίδια ηλικιακή ομάδα και το ίδιο φύλο, σύμφωνα με το πρότυπο ISO 7029.



Γράφημα 12: Γυναίκες ηλικίας 50 έως 60 ετών, αριστερό αυτί. Με μπλε χρώμα απεικονίζονται τα θηκογράμματα του δείγματός μας και με πράσινο το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για την ίδια ηλικιακή ομάδα και το ίδιο φύλο, σύμφωνα με το πρότυπο ISO 7029.



Γράφημα 13:Γυναίκες ηλικίας 40 έως 50 ετών, δεξιό αυτί. Με μπλε χρώμα απεικονίζονται τα θερμογράμματα του δείγματός μας και με πράσινο το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για την ίδια ηλικιακή ομάδα και το ίδιο φύλο, σύμφωνα με το πρότυπο ISO 7029.



Γράφημα 14:Γυναίκες ηλικίας 50 έως 60 ετών, δεξιό αυτί. Με μπλε χρώμα απεικονίζονται τα θερμογράμματα του δείγματός μας και με πράσινο το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για την ίδια ηλικιακή ομάδα και το ίδιο φύλο, σύμφωνα με το πρότυπο ISO 7029.

Η σύγκριση των διάμεσων τιμών έγινε με εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας One-Sample Wilcoxon Signed Rank Test με τη βοήθεια της εφαρμογής IBM SPSS v29.0.2.0. Η διαφορά στην διάμεση τιμή ανάμεσα στα συγκεκριμένα γκρουπ των ασθενών μας και το πρότυπο ISO 7029 ήταν στατιστικώς σημαντική ($p < 0,05$), κυρίως για τις χαμηλότερες συχνότητες (250 έως 1000 Hz), και για τα δύο αυτιά

(Πίνακας 8). Να σημειωθεί πως η σημαντικότητα χάνεται αν οι τιμές του p διορθωθούν κατά Bonferroni.

Πίνακας 8: One-Sample Wilcoxon Signed Rank Test. Σύγκριση γυναικών συγκεκριμένων ηλικιακών ομάδων με το πρότυπο ISO 7029. Με κόκκινο χρώμα μαρκάρονται οι συχνότητες, όπου η διαφορά μεταξύ των διάμεσων τιμών δείγματος και προτύπου ήταν στατιστικώς σημαντική. Σε παρένθεση οι τιμές του p διορθωμένες κατά Bonferroni.

One-Sample Wilcoxon Signed Rank Test

Asymp. Sig. (2-tailed)		250	500	1000	2000	3000	4000	6000	8000
Γυναίκες 40-50, αριστερό ους	0,024 (0,192)	0,016 (0,128)	0,049 (0,392)	0,670	0,050 (0,4)	0,068	0,068	0,075	
Γυναίκες 50-60, αριστερό ους	0,016 (0,128)	0,016 (0,128)	0,016 (0,128)	0,497	0,09	0,89	0,173	0,498	
Γυναίκες 40-50, δεξιό ους	0,035 (0,28)	0,016 (0,128)	0,016 (0,128)	0,068	0,119	0,123	0,092	0,088	
Γυναίκες 50-60, δεξιό ους	0,016 (0,128)	0,016 (0,128)	0,016 (0,128)	0,394	0,395	0,310	0,611	0,017 (0,136)	

Στα πλαίσια της πιλοτικής μελέτης έγινε επίσης πολυπαραμετρική ανάλυση παλινδρόμησης (multivariate regression) με τη βοήθεια της εφαρμογής IBM SPSS v29.0.2.0. Για τη σύγκριση χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των ουδών τονικής ακοομετρίας για αέρια αγωγή στα 4000, 6000 και 8000 Hz του χειρότερου αυτιού. Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων της τονικής ακοομετρίας και ανεξάρτητων παραγόντων όπως ο μέσος αριθμός ml RBC που μεταγγίστηκαν ανά κιλό βάρους και ανά έτος, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, τα επίπεδα φερριτίνης του αίματος, την ηλικία και το φύλο των ασθενών ($p > 0,05$ για όλες τις εξεταζόμενες ανεξάρτητες μεταβλητές). Στον Πίνακα 9 απεικονίζεται η περίληψη του μοντέλου και στον Πίνακα 10 τα δεδομένα που αφορούν στις ανεξάρτητες μεταβλητές.

Πίνακας 9: Περίληψη μοντέλου.

Περίληψη μοντέλου

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,479 ^a	,229	-,046	17,39272

a. Predictors: (Constant), PRBC/kg/έτος, Ηλικία, Αιμοσφαιρίνη, Φύλο, Φερριτίνη

Πίνακας 10: Ανεξάρτητες μεταβλητές.

Ανεξάρτητες μεταβλητές^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	24,096	76,932		,313	,759	-140,906	189,098
	Φερριτίνη	,006	,005	,285	1,088	,295	-,006	,018
	Αιμοσφαιρίνη	-3,328	6,300	-,125	-,528	,606	-16,839	10,183
	Φύλο	-9,422	9,192	-,260	-1,025	,323	-29,138	10,293
	Ηλικία	,830	,659	,306	1,259	,229	-,584	2,244
	PRBC/kgιέτος	,041	,062	,169	,668	,515	-,091	,174

a. Dependent Variable: WorsePTA

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αποτελεί πιλότο μεγαλύτερης μελέτης, όπου θα διερευνηθεί η σχέση μεταξύ βαρηκοΐας και β-θαλασσαιμίας. Η μελέτη παρουσίασε τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των 20 ασθενών, καθώς και τα ακοολογικά ευρήματα από την τονική ακοομετρία και τις ωτακουστικές εκπομπές. Διερευνήθηκε επίσης, η παρουσία αυξημένου επιπολασμού νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας σε υποομάδες του πληθυσμού των ασθενών μας, καθώς και πιθανή συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων της τονικής ακοομετρίας και ανεξάρτητων παραγόντων όπως ο μέσος αριθμός ml RBC που μεταγγίστηκαν ανά κιλό βάρους και ανά έτος, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, τα επίπεδα φερριτίνης, η ηλικία και το φύλο. Στις ακόλουθες παραγράφους θα συζητήσουμε τα ευρήματα της μελέτης σε σχέση με τη γνώση που έχει ήδη αποκτηθεί από τη βιβλιογραφία.

Διαγνωστικά εργαλεία

Στη βιβλιογραφία, σε σχέση με τη β-θαλασσαιμία, έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά διαγνωστικά εργαλεία για την ανίχνευση της βαρηκοΐας, κάτι που έχει επίπτωση στην ποικιλία των παρατηρούμενων ποσοστών επιπολασμού της απώλειας ακοής στον πληθυσμό των πασχόντων.

Αποφασίστηκε στη μελέτη μας να μην χρησιμοποιηθούν συνεντεύξεις και ερωτηματολόγια, καθώς αυτά υποεκτιμούν ευρέως την απώλεια ακοής. Έχει επίσης διαπιστωθεί πως μόνο μια μειοψηφία των ασθενών με β-θαλασσαιμία και αποδεδειγμένη βαρηκοΐα, παραπονείται για διαταραχή της ακοής (20,29–32). Επιπλέον, είναι μία μέθοδος που δεν είναι εφαρμόσιμη σε μικρά παιδιά.

Η τονική ακοομετρία είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την ανίχνευση βαρηκοΐας στην κλινική πράξη και είναι μία από τις μεθόδους που χρησιμοποιήσαμε στον πληθυσμό μας. Μπορεί να ανιχνεύσει και να κατηγοριοποιήσει τον βαθμό της απώλειας ακοής ανάλογα με τον ουδό ακοής (ήπια, μέτρια, μεγάλη ή σοβαρή βαρηκοΐα), τον τύπο της (νευροαισθητήρια, αγωγής και μικτή) και το ακοομετρικό πρότυπο (δηλ. επίπεδη καμπύλη, επικλινής και ανοδική). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, βαρηκοΐα παρουσιάζει περίπου το 1/3 των ασθενών με β-θαλασσαιμία, ποσοστό όμως που ποικίλει μεταξύ των μελετών (0%-88%) (33). Στη δική μας μελέτη το ποσοστό των ασθενών με βαρηκοΐα βάσει της τονικής ακοομετρίας ήταν 40% για το δεξιό ουσ και 55% για το αριστερό.

Οι ωτοακουστικές εκπομπές, τόσο οι παροδικά προκλητές (TEOAEs) όσο και οι ωτοακουστικές εκπομπές προϊόντος παραμόρφωσης (DPOAEs), αποτελούν ακριβή μέθοδο για την αξιολόγηση της κοχλιακής λειτουργίας. Οι DPOAEs είναι ο τύπος ωτακουστικών εκπομπών που έχει μελετηθεί περισσότερο. Μπορούν να μετρηθούν με αξιοπιστία σχεδόν σε όλα τα ανθρώπινα αυτιά με φυσιολογική λειτουργία του μέσου ωτός και του κοχλία. Ο υψηλός βαθμός επαναληψιμότητας των αποτελεσμάτων, η ακρίβεια, η ταχύτητα λήψης των μετρήσεων, η ευαισθησία και το γεγονός ότι είναι μία μη επεμβατική εξέταση τις καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμες στην παρακολούθηση δυναμικών αλλαγών της λειτουργικότητας του κοχλία. Μπορούν να εφαρμοστούν ακόμη και σε μη συνεργάσιμα άτομα και φαίνεται να είναι χρήσιμες για την αντικειμενική έγκαιρη ανίχνευση της υποκλινικής απώλειας ακοής, ακόμη και πριν την ανίχνευση παθολογικών ευρημάτων στην τονική ακοομετρία (34,35). Για το λόγο αυτό αποφασίστηκε η χρήση τους στη μελέτη. Βαρηκοΐα βάσει των DPOAEs διαπιστώθηκε στο 30% των δεξιών αυτιών και στο 45% των αριστερών αυτιών. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί πως οι πληροφορίες που παρέχει η τονική ακοομετρία είναι πιο ολοκληρωμένες. Στην πραγματικότητα, οι DPOAE εξετάζονται σε συγκεκριμένες εντάσεις (π.χ. 35 dB), με αποτέλεσμα να μην παρέχουν τη συνολική εικόνα της σοβαρότητας της απώλειας ακοής. Για το λόγο αυτό, οι DPOAE θα πρέπει να θεωρούνται εξέταση διαλογής σε μη συνεργάσιμους ασθενείς (π.χ. ηλικίας κάτω των έξι ετών) και τα ευρήματά τους θα πρέπει πάντα να επιβεβαιώνονται με άλλα διαγνωστικά εργαλεία (π.χ. ακουστικά προκλητά δυναμικά, τονική ακοομετρία).

Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως υπάρχει συμφωνία και συνέπεια των αποτελεσμάτων τονικής ακοομετρίας και ωτακουστικών εκπομπών και πως και οι δύο διαγνωστικές εξετάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά για τη πρώιμη διάγνωση της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας γενικότερα (36), αλλά και στην περίπτωση ασθενών με β-θαλασσαιμία (37).

Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις που δεν επιλέξαμε για τη μελέτη μας, αλλά μπορούν δυνητικά να προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες στην πρώιμη ή και προκλινική διάγνωση βαρηκοΐας και έχουν χρησιμοποιηθεί σε παρόμοιες μελέτες είναι η ακοομετρία υπερυψηλών συχνοτήτων (38,39) και τα ακουστικά προκλητά δυναμικά στελέχους (40,41). Αποφύγαμε τη χρήση ακοομετρίας υπερυψηλών συχνοτήτων καθώς σε αντίθεση με το συμβατικό εύρος συχνοτήτων (0,25-8 kHz), όπου το φυσιολογικό εύρος ακοής είναι σαφώς προσδιορισμένο, δεν έχει οριστεί «φυσιολογικό εύρος» για συχνότητες άνω των 8 kHz στους ενήλικες και η διακύμανση μεταξύ των ατόμων ως προς τις ουδούς των υπερυψηλών συχνοτήτων είναι υψηλή. Τα ακουστικά προκλητά δυναμικά του στελέχους είναι επίσης αντικειμενική δοκιμασία και μπορεί να παρέχουν περισσότερες πληροφορίες από τις ωτοακουστικές εκπομπές, όπως ουδό ακοής. Ωστόσο, στην κλινική πράξη, η χρήση τους περιορίζεται σε συγκεκριμένες συχνότητες (2000-4000 Hz), για να μειωθεί η διάρκεια της εξέτασης και να βελτιωθεί η συμμόρφωση των ασθενών. Η χρήση τους περιορίζεται κυρίως σε βρέφη, σε μη συνεργάσιμους ασθενείς ή σε ερευνητικό περιβάλλον.

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός πως από την έρευνα της βιβλιογραφίας δεν έχει εντοπιστεί μελέτη που να χρησιμοποιεί την ομιλητική ακοομετρία ή την ομιλητική ακοομετρία σε θόρυβο για τη διερεύνηση ασθενών με β-θαλασσαιμία, κάτι που θα μπορούσε να αποτελέσει τομέα μελλοντικής έρευνας.

Διαγνωστικά κριτήρια

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η διάγνωση της απώλειας ακοής βασίζεται σε μια μέση αύξηση του ουδού ακοής άνω των 25 dB στα 500, 1000 και 2000 Hz (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας- Βαθμοί βαρηκοΐας σε διάφορα επίπεδα σοβαρότητας). Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των ουδών τονικής ακοομετρίας για αέρινη αγωγή στα 4000, 6000 και 8000 Hz, καθώς είναι γνωστό πως η ωτοτοξικότητα επηρεάζει πρωτίστως την περιοχή υψηλών συχνοτήτων (π.χ. 6000-8000 Hz) και η εξέταση των συχνοτήτων αυτών με τονική ακοομετρία μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη ανίχνευσή της. Στις υπάρχουσες μελέτες που αφορούν στην βαρηκοΐα ατόμων που πάσχουν από μεσογειακή αναιμία, δεν υπάρχει συμφωνία ως προς το πώς ορίζεται η βαρηκοΐα. Υπάρχουν μελέτες που ορίζουν ως βαρηκοΐα ακοή άνω των 10 (42), 15 (43), 20 (20,29,30,32,37,40,44-52), 25 (31,39,53-56), 30 (57) ή 40 dB (32) σε μία, συνεχόμενες ή πολλαπλές συχνότητες, μονόπλευρα ή αμφίπλευρα.

Επιπλέον, τόσο οι ωτοακουστικές εκπομπές όσο και τα ακουστικά προκλητά δυναμικά ενδέχεται να ανιχνεύουν αντικειμενικές ανωμαλίες στην ακουστική οδό που δεν σχετίζονται αυστηρά με τον ουδό ακοής. Ως προς τις ωτακουστικές εκπομπές είναι χαρακτηριστικό και στη δική μας μελέτη πως αν χρησιμοποιηθεί ως κριτήριο παρουσίας ωτακουστικών εκπομπών τιμή SNR > 6 (συνήθης πρακτική σε μελέτες), τα ποσοστά της παρατηρούμενης βαρηκοΐας (έχουν ήδη αναφερθεί στην προηγούμενη ενότητα) είναι διαφορετικά από το αν συνυπολογιστεί ως κριτήριο ποσοστό αξιοπιστίας >98%. Στην τελευταία περίπτωση τα αντίστοιχα ποσοστά βαρηκοΐας είναι 80% και στα δύο αυτιά. Αυτές οι προσεγγίσεις έχουν διευρύνει περαιτέρω τα κριτήρια για την ανίχνευση διαταραχών της ακοής στη β-θαλασσαιμία, μερικές φορές χωρίς ταυτόχρονη λήψη δεδομένων τονικής ακοομετρίας (58). Τέλος, ορισμένες μελέτες συμπεριέλαβαν περιπτώσεις βαρηκοΐας αγωγής ή μικτού τύπου ή περιπτώσεις ασθενών με μονόπλευρη βαρηκοΐα, ενώ άλλες μελέτες απέκλεισαν σκόπιμα τους παραπάνω ασθενείς (31,51,57).

Η έλλειψη ενιαίων διαγνωστικών κριτηρίων έχει προφανώς επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό τον επιπολασμό της βαρηκοΐας στη βιβλιογραφία καθιστώντας πολύ δύσκολη οποιαδήποτε σύγκριση μεταξύ των μελετών και δυσχεραίνοντας κάθε προσπάθεια προσδιορισμού του ποσοστού της βαρηκοΐας στη β-θαλασσαιμία. Επιπλέον, στις περισσότερες μελέτες δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου, που θα μπορούσε να βοηθήσει στην κατανόηση του ρόλου της β-θαλασσαιμίας (ή των θεραπειών της) στην εμφάνιση ελλειμμάτων ακοής.

Ηλικία και ακοή

Στη μελέτη μας συμμετείχαν αποκλειστικά ενήλικες ασθενείς ηλικίας 35 έως 60 ετών. Η εξασθένηση της ακοής συνδέεται συνήθως με τη γήρανση του γενικού πληθυσμού, συνεπώς αναμένεται υψηλότερος επιπολασμός τη βαρηκοΐας κατά την ενήλικη ζωή και στους πάσχοντες από β-θαλασσαιμία. Ωστόσο, στον πληθυσμό που μελετήσαμε δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ βαρηκοΐας και ηλικίας, κάτι που είναι σε συμφωνία με τις περισσότερες μελέτες.

Η σχέση μεταξύ της ηλικίας και της απώλειας ακοής διερευνήθηκε στο παρελθόν, με ετερογενή και ασαφή αποτελέσματα. Οι περισσότερες μελέτες δεν αναφέρουν συσχέτιση μεταξύ της απώλειας ακοής και της ηλικίας των ασθενών (20,29,31,32,37,44,50,53,54), ενώ λίγες εντοπίζουν αυξημένο επιπολασμό με την ηλικία (22,52,59,60). Τέλος σε ορισμένες μελέτες υπήρξε μάλλον μείωση του επιπολασμού της βαρηκοΐας με την αύξηση της ηλικίας (39,61). Οι Olivieri et al. και Albera et al. επιβεβαίωσαν ότι οι νεότεροι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, και ως εκ τούτου πρότειναν ότι η ωτοτοξική επίδραση φαίνεται να οφείλεται σε μεγαλύτερη ευαισθησία του κοχλίου σε νεότερα άτομα (62).

Πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης ανέφερε ποσοστά επιπολασμού της βαρηκοΐας ελαφρώς υψηλότερα στους ενήλικες με β-θαλασσαιμία (43,1%, εύρος 16,6%-58,8%) από ό,τι στα παιδιά (38,2%, εύρος 15,5%-73,3%), αλλά η διαφορά δεν ήταν σημαντική ($p = 0,29$) (33). Ως προς τον τύπο απώλειας ακοής, η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα ήταν πιο συχνή στους ενήλικες σε σχέση με τα παιδιά (37,0% έναντι 18,1%), ενώ η βαρηκοΐα αγωγής και η μικτού τύπου δεν παρουσίαζαν διακυμάνσεις ανάλογα με την ηλικία.

Από τις 40 μελέτες που διερευνούν τη λειτουργία της ακοής στη μεσογειακή αναιμία, οι 25 διεξήχθησαν σε μικτό πληθυσμό (ενήλικες και παιδιά) και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνολικά, χωρίς να γίνεται διάκριση μεταξύ παιδιατρικού και ενήλικου πληθυσμού. Να σημειωθεί ότι στις μελέτες αυτές συμπεριλήφθηκαν κυρίως νέοι ασθενείς, με τη μέση ηλικία να κυμαίνεται από 9 (49) έως 28 ετών (51). Πέντε μελέτες δεν ανέφεραν την ηλικία των ασθενών που έλαβαν μέρος.

Σε τρεις μελέτες συμμετείχαν αποκλειστικά ενήλικες (συνολικά 137 άτομα, 117/137 μεταγγιζο-εξαρτώμενοι ασθενείς) και σε πέντε μόνο παιδιά (συνολικά 650 παιδιά, όλα μεταγγιζο-εξαρτώμενα)-μεταξύ των τελευταίων, οι Alzaree et al. δεν αναφέρουν δεδομένα για ασθενείς, αλλά για τα αυτιά (52).

Γενικά, η φτωχή ή ανύπαρκτη συσχέτιση μεταξύ της απώλειας ακοής και της ηλικίας φαίνεται να υποδηλώνει ότι εντός του πληθυσμού της β-θαλασσαιμίας, ορισμένα άτομα είναι πιο ευάλωτα, ακόμη και στην πρώιμη φάση της νόσου, ενώ άλλα είναι σχεδόν ανθεκτικά στην ακουστική βλάβη. Άλλοι παράγοντες, όπως η ίδια η νόσος ή οι ταυτόχρονες θεραπείες και οι συννοσηρότητες, θα μπορούσαν επίσης να διαδραματίσουν παθογενετικό ρόλο στην εμφάνιση βαρηκοΐας στη β-θαλασσαιμία.

Θεραπεία αποσιδήρωσης και βαρηκοΐα

Ο πιθανός ρόλος της θεραπείας με χηλικές ενώσεις στην παθογένεια της νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας, σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία, έχει εξεταστεί σχεδόν από την εισαγωγή του πρώτου χηλικού παράγοντα, της δεσφεριοξαμίνης, το 1979 (44). Σε μια ομάδα 75 παιδιών με μεταγγιζοεξαρτώμενη θαλασσαιμία εντοπίστηκε βαρηκοΐα (αγωγής και νευροαισθητήριος) σε ποσοστό 73,3% του πληθυσμού. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με δεσφεριοξαμίνη, η οποία εκείνη την εποχή εξακολουθούσε να χορηγείται ενδομυϊκά, με δόσεις που κυμαίνονταν από 750 έως 1000 mg/ημέρα (δεν αναφέρεται δόση/kg). Παρά ταύτα, η υπερφόρτωση του σιδήρου και η διόγκωση του μυελού των οστών θεωρήθηκαν υπεύθυνες για τη βαρηκοΐα. Στη συνέχεια, περιεγράφηκαν ορισμένες περιπτώσεις ύποπτης ωτοτοξικότητας σχετιζόμενης με χορήγηση υψηλών δόσεων δεσφεριοξαμίνης (63,64), εγείροντας το ενδιαφέρον για την παρακολούθηση της λειτουργίας της ακοής σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία που υποβάλλονται σε θεραπεία με χηλικές ενώσεις.

Ωστόσο, η διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν φαίνεται να συμφωνεί όσον αφορά στην ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στη θεραπεία αποσιδήρωσης και στην πρόκληση απώλειας ακοής. Πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης της βιβλιογραφίας δείχνει ότι υπάρχει συσχέτιση με τη δόση του χηλικού παράγοντα, κυρίως όταν οι δόσεις είναι υψηλότερες από τις συνιστώμενες (δηλαδή μεγαλύτερες από 40 mg/kg/ημέρα για την δεσφεριοξαμίνη)(33).

Στη δική μας μελέτη, η πλειοψηφία των ασθενών είναι σε μονοθεραπεία με δεφερασιρόξη (50%), ή συνδυασμό δεφεριπρόνης και δεσφεριοξαμίνης (35%). Μόλις 2 ασθενείς λαμβάνουν μονοθεραπεία με δεσφεριοξαμίνη και ένας συνδυασμό δεφερασιρόξης και δεφεριπρόνης. Όλοι όμως οι ασθενείς έχουν λάβει για κάποιο χρονικό διάστημα στο παρελθόν δεσφεριοξαμίνη. Επίσης, η δόση που λαμβάνουν έχει τροποποιηθεί αρκετές φορές για τον κάθε ασθενή ανάλογα με τις ανάγκες για θεραπεία αποσιδήρωσης, βάσει των αιματολογικών δεδομένων. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τον μικρό αριθμό ασθενών που συμμετέχουν στην πιλοτική μελέτη καθιστούν δύσκολη την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ωτοτοξικότητα του κάθε χηλικού παράγοντα ξεχωριστά.

Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτει πως οι περισσότερες μελέτες διεξήχθησαν σε ασθενείς που λάμβαναν δεσφεριοξαμίνη, οπότε τα δεδομένα είναι ελάχιστα για τις άλλες δύο χηλικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται. Υπάρχουν μόνο δύο μελέτες στις οποίες η δεφερασιρόξη ήταν ο μοναδικός χηλικός παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε (65,66) και δεν βρέθηκε μελέτη για ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με δεφεριπρόνη. Υπάρχουν μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς σε διαφορετικά φάρμακα αποσιδήρωσης (37,40,55,56,67–69), αλλά δεν αναφέρουν ξεχωριστά δεδομένα για κάθε χηλικό παράγοντα. Επιπλέον, δεν είναι σαφές εάν οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δεφερασιρόξη ή δεφεριπρόνη είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με δεσφεριοξαμίνη.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός, πως εντοπίστηκαν παθολογικά προκλητά δυναμικά στελέχους (70,71), αλλά και νευροαισθητήριος βαρηκοΐα (55) και σε μη μεταγγιζοεξαρτώμενους ασθενείς με β-θαλασσαιμία, κάτι που μπορεί να υποδεικνύει πως η νευροαισθητήριος βαρηκοΐα ίσως να είναι επιπλοκή της ίδιας της β-θαλασσαιμίας. Πράγματι, οι ασθενείς με β-θαλασσαιμία (ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου και την θεραπεία αποσιδήρωσης) παρουσίασαν μεταβολές στην αιμάτωση του εγκεφάλου στο επίπεδο του πρωτογενούς ακουστικού φλοιού, γεγονός που υποδηλώνει μια πιο σύνθετη παθογένεια της δυσλειτουργίας της ακοής (55).

Υπάρχει μία μόνο, πολύ πρόσφατη, μεγάλη, πολυκεντρική μελέτη (60) η οποία συνέκρινε 66 μη μεταγγιζοεξαρτώμενους ασθενείς με β-θαλασσαιμία με 310 μεταγγιζοεξαρτώμενους, ως προς την

ακοή τους. Η μελέτη αυτή εντοπίζει αυξημένα ποσοστά νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας και στις 2 ομάδες ασθενών, χωρίς όμως αυτή να σχετίζεται με τον φαινότυπο (19% έναντι 21,3%). Επίσης, δεν φαίνεται οι μεταγγιζοεξαρτώμενοι ασθενείς να πάσχουν από σοβαρότερου βαθμού νευροαισθητήριο βαρηκοΐα σε σχέση με τους μη μεταγγιζοεξαρτώμενους. Η μελέτη καταλήγει στο ότι η σοβαρότητα της αναιμίας και το ιστορικό μεταγγίσεων έχουν μικρό ή καθόλου αντίκτυπο στην εμφάνιση ή στη σοβαρότητα της νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας.

Υπερφόρτωση σιδήρου και θαλασσαιμία

Μία από τις κύριες επιπλοκές στους ασθενείς με μεταγγιζοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία είναι η δευτερογενής αιμοχρωμάτωση. Αυτή οφείλεται στην εναπόθεση ιστικού σιδήρου που συμβαίνει κατά την πορεία της νόσου και τις επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν ότι η θεραπεία πρέπει να αρχίζει μετά την αύξηση της φερριτίνης ορού πάνω από 1000 µg/L.

Τα χαμηλά επίπεδα της φερριτίνης στον ορό (πιθανή ένδειξη «υπερθεραπείας» με χηλικές ενώσεις) έχουν συσχετιστεί ως με την ανάπτυξη ακουστικής δυσλειτουργίας, αλλά η σχέση εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη. Στη δική μας μελέτη, σε συμφωνία με τους περισσότερους συγγραφείς (30,31,43,46,49–51,53,54,59,72–74), δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα φερριτίνης μεταξύ ασθενών με και χωρίς βαρηκοΐα.

Υπάρχουν όμως και μελέτες όπου η χαμηλή φερριτίνη ορού εμφανίστηκε ως παράγοντας κινδύνου για νευροαισθητήριο βαρηκοΐα (20,37,40,52,62). Αυτό αποδόθηκε στην θεραπεία με δεσφεριοξαμίνη για τη μείωση της υπερφόρτωσης σιδήρου σε ασθενείς με επίπεδα φερριτίνης άνω των 3000 µg/L (22) ή στην εξάντληση των μετάλλων σε ασθενείς που «υπερθεραπεύτηκαν» με χηλικούς παράγοντες (75). Ωστόσο, δύο μικρές μελέτες είχαν αντίθετα αποτελέσματα, συσχετίζοντας τις υψηλές τιμές φερριτίνης με νευροαισθητήριο βαρηκοΐα. Αυτό υποδηλώνει ότι η υπερφόρτωση σιδήρου θα μπορούσε επίσης να σχετίζεται με νευροαισθητήριο βαρηκοΐα υψηλών συχνοτήτων (39,44).

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, τόσο η υπερφόρτωση σιδήρου όσο και η υπερβολική θεραπεία αποσιδήρωσης θα πρέπει να αποφεύγονται και να υιοθετείται μια πιο προσαρμοσμένη κατά περίπτωση, θεραπεία με χηλικούς παράγοντες.

Αναιμία και απώλεια ακοής

Στη μελέτη μας δεν διαπιστώθηκε σχέση μεταξύ της ακοής και της σοβαρότητας της αναιμίας (επίπεδα αιμοσφαιρίνης και μέσος αριθμός ml PRBC που μεταγγίστηκαν ανά κιλό βάρους και ανά έτος). Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία. Πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης (33), όπου αναλύθηκαν δεδομένα περισσότερων από 1200 ασθενείς που υποβάλλονταν σε τακτικές μεταγγίσεις οδήγησε στα ακόλουθα αποτελέσματα: τα παθολογικά αποτελέσματα τονικής ακοομετρίας και η απώλεια ακοής δεν σχετίζονταν με τις τιμές της προ της μετάγγισης αιμοσφαιρίνης (40,59), τη διάρκεια της θεραπείας μετάγγισης (40), την ηλικία κατά την πρώτη μετάγγιση αίματος (29), τη μέση αιμοσφαιρίνη τους τελευταίους τρεις μήνες (50) ή τις τιμές της μέσης ετήσιας αιμοσφαιρίνης (44).

Σε ένα μικρό δείγμα ασθενών με μεταγγιζοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία, η επιδείνωση της ακοής συσχετίστηκε με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, τις μεταγγίσεις ανά έτος και τη χρονικό διάστημα που παρεμβλήθηκε από την τελευταία μετάγγιση. Επιπλέον, καθώς ο συνολικός αριθμός μεταγγίσεων αυξήθηκε, επιδεινώθηκαν τα ευρήματα της τονικής ακοομετρίας και της ακοομετρίας υψηλών συχνοτήτων (39). Η υπόθεση αυτή όμως δεν έχει υποστηριχθεί από καμία άλλη μελέτη.

Φύλο και απώλεια ακοής

Στην παρούσα μελέτη δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ φύλου και απώλειας ακοής σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Αρκετές ακόμα μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ φύλου και βαρηκοΐας προκειμένου να εντοπιστούν πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για ωτοτοξικότητα. Η πλειοψηφία των μελετών απέτυχε να ανιχνεύσει σημαντική συσχέτιση (22,37,40,43,49,50,52). Μόνο τρία άρθρα έδειξαν μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ φύλου και βαρηκοΐας. Τα δύο από αυτά διαπίστωσαν αυξημένη επίπτωση στους άντρες (31,60) ενώ ένα (39) μειωμένη σοβαρότητα στους άνδρες. Συνεπώς, δεν φαίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ φύλου και απώλειας ακοής στη β-θαλασσαιμία. Η αυξημένη επίπτωση βαρηκοΐας στους άντρες που παρατηρήθηκε σε 2 μελέτες πιθανόν να εξηγείται από την αυξημένη επίπτωση της βαρηκοΐας στους άντρες και στον γενικό πληθυσμό (76).

Ακοολογική παρακολούθηση και διαχείριση

Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες ως προς την ακοολογική αξιολόγηση και διαχείριση ασθενών με β-θαλασσαιμία. Στις κλινικές μελέτες για τη χρήση χηλικών ενώσεων στις θεραπείες αποσιδήρωσης, η ακοολογική αξιολόγηση γινόταν ετησίως και αυτό υιοθετήθηκε αξιωματικά στην κλινική πράξη. Μελέτες που ακολούθησαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν υψηλές δόσεις χηλικών παραγόντων και εμφάνισαν ωτοτοξικότητα οδήγησαν στην υιοθέτηση ενός αυστηρού πλάνου παρακολούθησης της ακοής και σε μείωση της χορηγούμενης δοσολογίας (61). Το αν υπάρχει πραγματική ανάγκη για μία τόσο αυστηρή και τακτική παρακολούθηση παραμένει ασαφές (77).

Δεδομένου ότι δεν μπορεί να προβλεφθεί το πότε θα ξεκινήσει μία απώλεια ακοής, προτείνεται να γίνεται ακοολογική εξέταση πριν από την έναρξη της θεραπείας με χηλικούς παράγοντες. Ο έλεγχος της ακοής είναι υποχρεωτικός σε περίπτωση εμφάνισης διαταραχών της ακοής (υποκειμενική απώλεια ακοής, αίσθημα πληρότητας ωτών, εμβοές). Πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης (33), ενσωματώνοντας προηγούμενες προτάσεις (56) προτείνει στην περίπτωση ασθενών με φυσιολογική λειτουργία της ακοής, να προγραμματίζονται ακοολογικές εξετάσεις κάθε χρόνο στην παιδική ηλικία και κάθε δύο χρόνια στην εφηβεία (κυρίως λόγω των δραματικών επιπτώσεων μίας αδιάγνωστης βαρηκοΐας στην σχολική επίδοση). Στην ενήλικη ζωή, προτείνεται ακοολογικός έλεγχος κάθε 3-5 χρόνια, ακόμα και σε ασθενείς που δεν αναφέρουν βαρηκοΐα. Η ανίχνευση μιας ταχέως εξελισσόμενης βαρηκοΐας θα πρέπει να οδηγεί σε αυστηρότερη παρακολούθηση. Τα ακουστικά βαρηκοΐας θα πρέπει να προτείνονται άμεσα, όταν η απώλεια ακοής επηρεάζει αρνητικά την καθημερινότητα και την κοινωνικοποίηση των ασθενών (20).

Περιορισμοί μελέτης

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς. Σημαντικός περιορισμός είναι το μικρό μέγεθος του δείγματος, άλλωστε η παρούσα εργασία αποτελεί πιλότο μεγαλύτερης. Επίσης, δεν χρησιμοποιήσαμε ακοομετρία υψηλών συχνοτήτων, για τον έλεγχο συχνοτήτων υψηλότερων των 8 kHz, μέθοδο που αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο για τον εντοπισμό πρώιμων κοχλιοτοξικών αλλαγών. Παρόλα αυτά, χρησιμοποιήσαμε τις ωτακουστικές εκπομπές που είναι επίσης ευαίσθητες στην πρώιμη ανίχνευση ωτοτοξικότητας. Επιπλέον, απουσιάζει ομάδα ελέγχου, με την οποία θα μπορούσε να εξεταστεί ένα γκρουπ ανθρώπων με παρόμοια κατάσταση υγείας, ηλικία και φύλο. Μια τέτοια ομάδα ελέγχου θα μπορούσε να απαρτίζεται από μη μεταγγιζοεξαρτώμενους ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Επιπρόσθετα, η χρήση του προτύπου ISO 7029 συνεπάγεται περιορισμούς, καθώς το πρότυπο βασίζεται σε εκτιμήσεις που γίνονται σε μεγάλους πληθυσμούς. Τέλος, η χρήση του NESI ως μέθοδο αξιολόγησης της έκθεσης των ασθενών μας σε θόρυβο, μπορεί να επιφέρει σφάλμα ανάκλησης (recall bias), καθώς στηρίζεται σε συνεντεύξεις που λαμβάνονται από τους ασθενείς και αφορούν γεγονότα που εξελίσσονται σε ορίζοντα δεκαετιών.

Συμπεράσματα

Οι θαλασσαιμίες είναι μια ετερογενής ομάδα γενετικών διαταραχών που κληρονομούνται με υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα και οφείλονται σε μειωμένη σύνθεση ή απουσία των άλφα ή βήτα αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Η β-θαλασσαιμία προκύπτει από σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο της β-σφαιρίνης. Οι πιο σοβαρές μορφές μεσογειακής αναιμίας συχνά απαιτούν τακτικές μεταγγίσεις αίματος, ενδεχομένως κάθε λίγες εβδομάδες. Η υπερφόρτωση με σίδηρο, συνεπεία των τακτικών μεταγγίσεων, παραμένει ένα από τα πιο σημαντικά κλινικά ζητήματα στη β-θαλασσαιμία. Τις τελευταίες δεκαετίες, η εισαγωγή της θεραπείας αποσιδήρωσης με χηλικούς παράγοντες βελτίωσε περαιτέρω το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με β-θαλασσαιμία, επιτρέποντας την εμφάνιση όψιμων επιπλοκών που σχετίζονται με τη νόσο και τη θεραπεία, με μη αμελητέο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Μία από τις επιπλοκές αυτές είναι η νευροαισθητήριος βαρηκοΐα. Πράγματι, πλήθος μελετών εντοπίζει υποακουσία σχεδόν στο 1/3 των ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αποτελέσει πιλότο μεγαλύτερης μελέτης όπου θα διαπιστωθεί η παρουσία ή απουσία βαρηκοΐας σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία και θα διερευνηθεί ο πιθανός ρόλος ανεξάρτητων παραγόντων στην πρόκληση βαρηκοΐας. Στην πιλοτική αυτή μελέτη συγκεντρώθηκαν δημογραφικά και εργαστηριακά στοιχεία ασθενών με μεταγγιζοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τονική ακοομετρία, τυμπανομετρία και εξέταση ωτακουστικών εκπομπών. Τα παραπάνω στοιχεία και τα δεδομένα που προέκυψαν από τις εξετάσεις παρουσιάστηκαν αναλυτικά.

Στην παρούσα μελέτη, σε συμφωνία με τις περισσότερες μελέτες, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ βαρηκοΐας και ηλικίας. Επίσης, η σοβαρότητα της αναιμίας και το ιστορικό μεταγγίσεων έχουν μικρό ή καθόλου αντίκτυπο στην εμφάνιση ή στη σοβαρότητα της νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας. Τέλος, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ φύλου και απώλειας ακοής σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία.

Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες ως προς την ακοολογική αξιολόγηση και διαχείριση ασθενών με β-θαλασσαιμία. Τόσο η υπερφόρτωση σιδήρου όσο και η υπερβολική θεραπεία αποσιδήρωσης θα πρέπει να αποφεύγονται. Συστήνεται στην περίπτωση ασθενών με φυσιολογική λειτουργία της ακοής, να προγραμματίζονται ακοολογικές εξετάσεις κάθε χρόνο στην παιδιατρική ηλικία και κάθε δύο χρόνια στην εφηβεία. Στην ενήλικη ζωή, προτείνεται ακοολογικός έλεγχος κάθε 3-5 χρόνια, ακόμα και σε ασθενείς που δεν αναφέρουν βαρηκοΐα. Η ανίχνευση μιας ταχέως εξελισσόμενης βαρηκοΐας θα πρέπει να οδηγεί σε αυστηρότερη παρακολούθηση.

Παρά τον μεγάλο αριθμό μελετών που ασχολούνται με το θέμα της απώλειας ακοής στη β-θαλασσαιμία, οι αποκλίσεις στα διαγνωστικά εργαλεία και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται στα πλαίσια της αξιολόγησης, καθιστούν δύσκολη την οποιαδήποτε σύγκριση μεταξύ των μελετών και δεν επιτρέπουν την απόκτηση μιας αξιόπιστης και ακριβούς εικόνας του προβλήματος αυτού. Μελλοντικές μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες με λεπτομερή περιγραφή του δείγματος, της θεραπείας και του ελλείμματος ακοής θα μπορούσαν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του πραγματικού επιπολασμού της νόσου στον συγκεκριμένο πληθυσμό και στην κατανόηση της παθογένειας της βαρηκοΐας, ώστε να προκύψουν ασφαλέστερα συμπεράσματα ως προς την βέλτιστη παρακολούθηση και διαχείριση αυτής της ομάδας ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Sep 15 [cited 2024 Mar 25];353(11):1135–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16162884/>
2. Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Mar 25];19(6):609–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27811859/>
3. Steinberg M, Forget B, Higgs D, Weatherall D. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management [Internet]. 2009 [cited 2024 Mar 25]. Available from: <https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=5UcgAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR5&dq=Steinberg+MH,+Forget+BG,+Higgs+DR,+Weatherall+DJ.+Disorders+of+hemoglobin:+genetics,+pathophysiology,+and+clinical+management.+2nd+ed.+New+York:+Cambridge+University+Press,+2009.&ots=6sw79uxkNm&sig=xH-ZfEmZ9d6IEbJh-ns8cWXE91M>
4. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Mar 25];105(6):692–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32886826/>
5. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2024 Mar 25];99(5):811–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24790059/>
6. Mohamed SY. Thalassemia Major: Transplantation or Transfusion and Chelation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Mar 25];10(4):290–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651066/>
7. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Apr 19 [cited 2024 Mar 25];378(16):1479–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669226/>
8. Antoniani C, Meneghini V, Lattanzi A, Felix T, Romano O, Magrin E, et al. Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human β -globin locus. *Blood* [Internet]. 2018 Apr 26 [cited 2024 Mar 25];131(17):1960–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29519807/>
9. Psatha N, Reik A, Phelps S, Zhou Y, Dalas D, Yannaki E, et al. Disruption of the BCL11A Erythroid Enhancer Reactivates Fetal Hemoglobin in Erythroid Cells of Patients with β -Thalassemia Major. *Mol Ther Methods Clin Dev* [Internet]. 2018 Sep 21 [cited 2024 Mar 25];10:313–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182035/>
10. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jan 13 [cited 2024 Mar 25];364(2):146–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21226580/>
11. Cappellini M, Cohen A, Eleftheriou A, ... AP... of T, 2014 undefined. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. *air.unimi.it* [Internet]. [cited 2024 Mar 25]; Available from: <https://air.unimi.it/handle/2434/247195>

12. Maggio A, Kattamis A, Felisi M, Reggiardo G, El-Beshlawy A, Bejaoui M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of deferiprone compared with deferasirox in paediatric patients with transfusion-dependent haemoglobinopathies (DEEP-2): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Mar 25];7(6):e469–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470438/>
13. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: A randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis* [Internet]. 2002 [cited 2024 Mar 25];28(2):196–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12064916/>
14. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood* [Internet]. 2011 Jul 28 [cited 2024 Mar 25];118(4):884–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21628399/>
15. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with β -thalassemia major. *Haematologica* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2024 Mar 25];97(6):842–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22271905/>
16. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* [Internet]. 2007 Apr [cited 2024 Mar 25];115(14):1876–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17372174/>
17. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai Y, El-Beshlawy A, Belhouli KM, et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in β -thalassemia major (CORDELIA). *Blood* [Internet]. 2014 Mar 6 [cited 2024 Mar 25];123(10):1447–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24385534/>
18. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2024 Jan 10];107(9):3738–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16352815/>
19. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT). *Thalassaemia International Federation* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 25]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269382/>
20. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JWP. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol*. 1989 Nov 12;73(3):403–9.
21. Chonat S, Quinn CT. Current Standards of Care and Long Term Outcomes for Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 25];1013:59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/301159/>
22. 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. *Caspian J Intern Med*. 2017;8(4):239–49.

23. Gates GA, Mills JH. Presbycusis. *Lancet* [Internet]. 2005 Sep 24 [cited 2024 Mar 25];366(9491):1111–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16182900/>
24. Mihailescu AM, Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Less “reds” more “blues”: hemoglobin level and depression in non-transfusion-dependent thalassemia. *Ann Hematol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Mar 25];99(4):903–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32086585/>
25. Monastero R, Monastero G, Ciaccio C, Padovani A, Camarda R. Cognitive deficits in beta-thalassemia major. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2000 [cited 2024 Mar 25];102(3):162–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10987375/>
26. 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. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Mar 25];1375(1):19–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27447535/>
27. 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. *Br J Haematol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Mar 25];186(4):592–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31106405/>
28. Guest H, Dewey RS, Plack CJ, Couth S, Prendergast G, Bakay W, et al. The Noise Exposure Structured Interview (NESI): An Instrument for the Comprehensive Estimation of Lifetime Noise Exposure. *Trends Hear*. 2018 Jan 8;22:233121651880321.
29. Faramarzi A, Karimi M, Heydari ST, Shishegar M, Kaviani M. Frequency of sensory neural hearing loss in major Beta-thalassemsias in southern iran. *Iran J Pediatr*. 2010 Sep;20(3):308–12.
30. Argiolu F, Diana G, Avignone A, Cao A, Ninni S Di. Hearing impairment during deferoxamine therapy for thalassemia major. *J Pediatr* [Internet]. 1991 [cited 2024 Mar 11];118(5):826. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2019945/>
31. Sonbolestan M, MOKHTARINEZHAD F, Omrani M. An Evaluation of sensory neural hearing loss in thalassaemic patients treated with desferrioxamine and its risk factors. 2005 [cited 2024 Mar 11]; Available from: https://www.sid.ir/EN/VEWSSID/J_pdf/91720050411.pdf
32. BERJIS N, Sonbolestan S, Nemati S. Otorhinolaryngologic manifestations in thalassemia major patients. 2007 [cited 2024 Mar 11]; Available from: <https://www.sid.ir/paper/75878/en>
33. Tartaglione I, Carfora R, Brotto D, Barillari MR, Costa G, Perrotta S, et al. Hearing Loss in Beta-Thalassemia: Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Dec 25;11(1):102.
34. Hotz MA, Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions: an approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope* [Internet]. 1994 [cited 2024 Sep 28];104(9):1130–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8072361/>
35. Franklin DJ, Mc Coy MJ, Martin GK, Martin BLL. Test/retest reliability of distortion-product and transiently evoked otoacoustic emissions. *Ear Hear* [Internet]. 1992 [cited 2024 Sep 28];13(6):417–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1487104/>
36. Arnold DJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. High-frequency hearing influences lower-frequency distortion-product otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 1999

- [cited 2024 Sep 28];125(2):215–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037289/>
37. Osma U, Kurtoglu E, Eyigor H, Yilmaz MD, Aygener N. Sensorineural Hearing Loss in β -thalassemia Patients Treated with iron Chelation. *Ear Nose Throat J*. 2015 Dec 11;94(12):481–5.
 38. Jiang S, Chen P, Wu ZG. [The application of extended high frequency audiometry in detecting the early hearing loss for thalassemia]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* [Internet]. 2016 May 20 [cited 2024 Sep 28];30(10):795–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29798056/>
 39. BUDAK B, MULUK N, ... FGJ of EN, 2008 undefined. Pure tone and high frequency audiometries in beta thalassemia major. *dergi.kbb-bbc.org.tr* BUDAK, NB MULUK, F GÜMRÜK, G BUDAK *Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery*, 2008•*dergi.kbb-bbc.org.tr* [Internet]. 2008 [cited 2024 Sep 28];16(1):10–5. Available from: <https://dergi.kbb-bbc.org.tr/current-issue/get-pdf/618/kbb16-1-3.pdf>
 40. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Dec;60(12):1963–6.
 41. Kumar K, Ettiyathara MT, Kalaiah MK, Ebenezer A, Bhat KG, Selvam M. Auditory Brainstem Response in Children with Thalassemia Major under Chelating Therapy. *Int Tinnitus J* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Sep 28];26(2):143–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36724364/>
 42. Masala W, MF, GD, “Careddu, M”, “Secchi, G”, “Cuccuru, GB”, “Loriga, V”, “Salvo, G.” Can deferoxamine be considered an ototoxic drug? *Scand Audiol Suppl*. 1988;30:237–8.
 43. Shamsian BS, Aminasnafi A, Moghadassian H, Gachkar L, Arzani MT, Alavi S, et al. Sensory neural hearing loss in beta-thalassemia major patients treated with deferoxamine. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2024 Mar 11];25(6):502–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18728969/>
 44. de Virgiliis S, Argioli F, Sanna G, Cornacchia G, Cossu P, Cao A, et al. Auditory involvement in thalassemia major. *Acta Haematol* [Internet]. 1979 [cited 2024 Mar 11];61(4):209–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/108901/>
 45. Barratt PS, Toogood IRG. Hearing loss attributed to desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major. *Med J Aust* [Internet]. 1987 [cited 2024 Mar 11];147(4):177–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3657630/>
 46. Albera R, Pia F, Morra B, Lacilla M, Bianco L, Gabutti V, et al. Hearing loss and desferrioxamine in homozygous beta-thalassemia. *Audiology* [Internet]. 1988 [cited 2024 Mar 11];27(4):207–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3190562/>
 47. Cohen A, Martin M, Mizanin J, Konkle DF, Schwartz E. Vision and hearing during deferoxamine therapy. *J Pediatr*. 1990 Aug;117(2):326–30.
 48. Önerci M, Aslan S, Gümrük F, Aksoy S, Belgin E, Özçelik T, et al. Audiologic and impedancemetric findings within thalassaemic patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 1994 [cited 2024 Mar 11];28(2–3):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8157415/>

49. 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. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 1996 [cited 2024 Mar 11];35(3):223–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8762595/>
50. 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 Haematol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Mar 11];108(2):79–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187025/>
51. Delehaye E, Capobianco S, Bertetto IB, Meloni F. Distortion-product otoacoustic emission: Early detection in deferoxamine induced ototoxicity. *Auris Nasus Larynx*. 2008 Jun;35(2):198–202.
52. Alzaree FA, Shehata MA, Abdel Atti M, Elzaree GA, El-Kassas GM. New Advances in Evaluation of Hearing in a Sample of Egyptian Children with β -Thalassemia Major. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2019 May 15 [cited 2024 Mar 11];7(9):1494–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31198461/>
53. Ambrosetti U, Dondè E, Piatti G, Cappellini MD. Audiological evaluation in adult beta-thalassemia major patients under regular chelation treatment. *Pharmacol Res* [Internet]. 2000 [cited 2024 Mar 11];42(5):485–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11023713/>
54. Chen SH, Liang DC, Lin HC, Cheng SY, Chen LJ, Liu HC. Auditory and visual toxicity during deferoxamine therapy in transfusion-dependent patients. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2024 Mar 11];27(12):651–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16344669/>
55. Manara R, Ponticorvo S, Perrotta S, Barillari MR, Costa G, Brotto D, et al. Auditory cortex hypoperfusion: a metabolic hallmark in Beta Thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Mar 11];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34353346/>
56. Bhardwaj V, Verma R, Chopra H, Sobti P. Chelation-induced ototoxicity in thalassemic patients: Role of distortion-product otoacoustic emissions and various management parameters. *Indian Journal of Otology*. 2016;22(3):193.
57. Wonke B, Hoffbrand A V., Aldouri M, Wickens D, Flynn D, Stearns M, et al. Reversal of desferrioxamine induced auditory neurotoxicity during treatment with Ca-DTPA. *Arch Dis Child* [Internet]. 1989 [cited 2024 Mar 11];64(1):77–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2923478/>
58. Passat J, Munthe BG, Mahfuzh F, Tambunan T. Brainstem auditory evoked potentials features in thalassemia major. *Paediatr Indones*. 2001 Jun 30;41(3):166.
59. Derin S, Azik FM, Topal Y, Topal H, Karakus V, Cetinkaya PU, et al. The Incidence of Ototoxicity in Patients Using Iron Chelators. *J Int Adv Otol*. 2017 May 29;13(1):136–9.
60. Manara R, Brotto D, Barillari MR, Costa G, Villani AV, Perna C, et al. Hearing loss in beta-thalassaemia: An Italian multicentre case-control study. *Br J Haematol* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Sep 29];204(5):2016–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38500389/>

61. Sacco M, Meleleo D, Tricarico N, Greco Miani A, Serra E, Parlato L. [Evaluation of desferrioxamine ototoxicity in thalassemic patients. Follow-up over a 5-year period and results]. *Minerva Pediatr.* 1994 May;46(5):225–30.
62. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison R V, Keenan N, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med.* 1986 Apr 3;314(14):869–73.
63. Orton RB, de Veber LL, Sulh HM. Ocular and auditory toxicity of long-term, high-dose subcutaneous deferoxamine therapy. *Can J Ophthalmol.* 1985 Jun;20(4):153–6.
64. Marsh MN, Clark C, Holbrook IB, Shaffer JL. Tinnitus in a patient with beta-thalassaemia intermedia on long-term treatment with desferrioxamine. *Postgrad Med J [Internet].* 1981 [cited 2024 Sep 11];57(671):582–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7329898/>
65. Sirisena M, Birman CS, McKibbin AJ, O’Brien KJ. Bilateral auditory ossicular expansions in a child with beta-thalassemia major: Case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet].* 2018 Sep 1 [cited 2024 Sep 11];112:126–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055721/>
66. 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.* 2019 Aug 22;
67. Uygun V, Kurtoglu E. Iron-chelation therapy with oral chelators in patients with thalassemia major. *Hematology [Internet].* 2013 Jan [cited 2024 Sep 11];18(1):50–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321010/>
68. Vir D, Panda NK, Marwaha RK. Desferrioximine induced Ototoxicity in Thalassemic patients. *Ann Neurosci [Internet].* 2010 Oct 1 [cited 2024 Sep 11];17(4):182. Available from: </pmc/articles/PMC4117009/>
69. Lanigan A, Fordham MT. Temporal bone extramedullary hematopoiesis as a cause of pediatric bilateral conductive hearing loss: Case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet].* 2017 Jun 1 [cited 2024 Sep 11];97:135–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483223/>
70. Levine JE, Cohen A, MacQueen M, Martin M, Giardina PJ. Sensorimotor neurotoxicity associated with high-dose deferoxamine treatment. *J Pediatr Hematol Oncol [Internet].* 1997 [cited 2024 Sep 11];19(2):139–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9149744/>
71. Teli A, Economou M, Rudolf J, Tzovaras F, Gourtsa V, Kondou A, et al. Subclinical central nervous system involvement and thrombophilic status in young thalassemia intermedia patients of Greek origin. *Blood Coagul Fibrinolysis [Internet].* 2012 Apr [cited 2024 Sep 11];23(3):195–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322135/>
72. Kong MH, Goh BS, Hamidah A, Zarina AL. The Prevalence of Sensorineural Hearing Loss in β -thalassaemia patient treated with Desferrioxamine. *Med J Malaysia.* 2014 Feb;69(1):9–12.
73. Gallant T, Boyden MH, Gallant LA, Carley H, Freedman MH. Serial studies of auditory neurotoxicity in patients receiving deferoxamine therapy. *Am J Med [Internet].* 1987 [cited 2024 Sep 12];83(6):1085–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3503576/>

74. Triantafyllou N, Fisfis M, Sideris G, Triantafyllou D, Rombos A, Vrettou H, et al. Neurophysiological and neuro-otological study of homozygous beta-thalassemia under long-term desferrioxamine (DFO) treatment. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1991 [cited 2024 Sep 12];83(5):306–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1648295/>
75. Wong V, Li A, Lee ACW. Neurophysiologic study of beta-thalassemia patients. *J Child Neurol* [Internet]. 1993 [cited 2024 Sep 12];8(4):330–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8228027/>
76. Hansen RS, Scheel-Hincke LL, Jeune B, Ahrenfeldt LJ. Sex differences in vision and hearing impairments across age and European regions: Findings from SHARE. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Oct 3];136(1–2):55–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-023-02223-2>
77. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2024 Jan 10];107(9):3455–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16352812/>

Παράρτημα Α

Πρωτογενή (ανώνυμα) δεδομένα ασθενών

ID	Entry to the study	Inclusion	Exposure	Gender	Age	Weight
1	30/11/2023	Yes	Yes	F	56	60
2	28/11/2023	Yes	Yes	M	49	60
3	28/11/2023	Yes	Yes	F	51	65
4	2/12/2023	Yes	Yes	F	44	65
5	2/12/2023	Yes	Yes	F	47	51
6	2/12/2023	Yes	Yes	M	35	69
7	2/12/2023	Yes	Yes	F	52	54
8	2/12/2023	Yes	Yes	M	41	64
9	3/12/2023	Yes	Yes	F	49	60
10	3/12/2023	Yes	Yes	F	56	48
11	3/12/2023	Yes	Yes	F	42	68
12	12/12/2023	Yes	Yes	F	45	52
13	12/12/2023	Yes	Yes	F	59	70
14	19/12/2023	Yes	Yes	M	57	83
15	19/12/2023	Yes	Yes	M	53	68
16	19/12/2023	Yes	Yes	F	47	75
17	5/12/2023	Yes	Yes	F	58	58
18	3/12/2023	Yes	Yes	F	46	47
19	5/12/2023	Yes	Yes	M	49	65
20	5/1/2024	Yes	Yes	F	46	60

ransfusion event	PRBC/kg	Chelator	chelator 2	Ferritin	Hb
20	232	defepirone	desferroxamine	184 ng/mL	10.4
25	192	deferasirox		425	10.2
21	180	defepirone	desferroxamine	1940 ng/mL	10.8
26	102	defepirone	desferroxamine	700	9.8
20	215	defepirone	desferroxamine	1212 ng/mL	9.8
27	254	defepirone	desferroxamine	687 ng/mL	11.0
20	203	deferasirox		1011 ng/mL	10.3
22	151	deferasirox		143	10.9
20	215	desferoxamine		663 ng/mL	10.7
37	246	desferoxamine	deferiprone	726 ng/mL	10.8
22	280	deferasirox		1194 ng/mL	9.5
17	100	desferoxamine	deferiprone	445 ng/mL	10.0
25	258	deferasirox		660 ng/mL	9.0
35	280	deferasirox		818 ng/ml	9.9
18	82	deferasirox		421 ng/ml	10.1
35	278	deferasirox		799	10.8
15	118	deferasirox		433	11.7
24	267	desferoxamine		142 ng/mL	11.1
14	81	deferasirox		327	10.0
19	153	deferasirox	deferiprone	850 ng/mL	10.9

genes

HBB:c.92+1G>A, IVS I-1 G>A HBB:c.93-21G>A, IVS I-110 G>A
HBB:c.316-106C>G, IVS II-745 C>G HBB:c.93-21G>A, IVS I-110 G>A
HBB:c.93-21G>A, IVS I-110 G>A HBB:c.93-21G>A, IVS I-110 G>A
IVS1-6/IVSI-110
HBB:c.92+1G>A, IVS I-1 G>A HBB:c.93-21G>A, IVS I-110 G>A
HBB:c.93-21G>A, IVS I-110 G>A HBB:c.316-106C>G, IVS II-745 C>G
HBB:c.93-21G>A, IVS I-110 G>A HBB:c.118C>T, CD 39 (CAG>TAG)
HBB:c.118C>T, CD 39 (CAG>TAG) HBB:c.315+1G>A, IVS II-1 G>A
HBB:c.92+1G>A, IVS I-1 G>A HBB:c.92+1G>A, IVS I-1 G>A
HBB:c.93-21G>A, IVS I-110 G>A HBB:c.118C>T, CD 39 (CAG>TAG)
HBB:c.92+5G>A, IVS I-5 (G>A) HBB:c.118C>T, CD 39 (CAG>TAG)
HBB:c.118C>T, CD 39 (CAG>TAG) HBB:c.92+5G>T, IVS I-5 (G>T)
HBB:c.27_28insAGAA, CD 8/9 +AGAA HBB:c.-137C>G, -87 C>G
ivsii-745/ivsi-1
c118/c192
IVSI-110/CD5
IVSI-110/IVSII-1
HBB:c.92+1G>A, IVS I-1 G>A HBB:c.93-21G>A, IVS I-110 G>A
ivsi-110/δβ σικελια με εμβρυικη παραμονη F
HBB:c.93-21G>A, IVS I-110 G>A HBB:c.93-21G>A, IVS I-110 G>A

ΜΗ 1

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ - ΣΥΓΚΟΠΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ - ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣ

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

ΣΔ

ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΟΥΡΙΑ

ΑΣΘΜΑ

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

ΣΔ

ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΟΥΡΙΑ

ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

ΣΔ

ΣΔ

ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ

ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

ΑΡΡΥΘΜΙΑ

ΣΔ

ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

ΜΗ 2	ΜΗ 3	ΜΗ 4
ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ/HASHIMOTO	Ca ΗΠΑΤΟΣ - ΗΠΑΤΕΚΤΟΜΗ	ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C
ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ		
ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΑΕΕ	ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ
ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		
ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ	ΧΟΛΟΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ	ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ
ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ	
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ		
ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ	ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜ
ΓΟΠ	ΣΔ	ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ
ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ	ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C	ΠΡΟΩΡΗ ΕΜΜΗΝ
ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ		
ΑΡΡΥΘΜΙΑ	ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣ
ΥΠΕΡΤΑΣΗ		
ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		
ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ		
ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ	ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	
ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ	ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠ

ΜΗ 4	Medication	CH 1	CH 2	CH 3	M 1
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		T4
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ		ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ	DIUREN
ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		CONCOR
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		SEROXAT
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		FILICIN
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ	BENDROFL
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ	ENTACT
ABLATION		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		CONCOR
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		XANAX
ΟΠΑΥΣΗ		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ		ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ	BENDROFL
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		ZYLAPOUR
ΕΛΚΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ				ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ	BENDROFL
				ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ	T4
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ	TRIA TEC
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ	RENITEC
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ	CYBALTA
				ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ	BENDROFL
		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ			FILICIN
ΟΣΤΟΠΕΝΙΑ		ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ	ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ		GLUCOPHA
			ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ	ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ	THYRONOR

M2	M3	M 4	M5	M6	M7	M8	Nationality
FILICIN	LOPRESOR	ANGORON	ELIQUIS	CALCIORAL		LOSEC	EA
BIT. D3	TROFOCARD	B12	ΦΥΛΛΙΚΟ				EA
SINTROM	TYROSIN	FILICINE	LOSEC				EA
ΟΙΣΤΡΟΓΟ	ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ						EA
SALOSPIR	DIUREN	GLUGOPHAG	DEFIX				EA
UMETHIAZI	FILLICIN	BIT. D	T4	CALCIORAL	NEXIUM	SALOSPIR	EA
FILLICINE	SINGULAIR	FOSAVANCE	XAMAX				EA
DIUREN	ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ	SINTROM	DELTIVS				EA
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	TYROSIN	ONE ALPHA	FILLICINE	XARELTO	FLEGARYTHM	CONCOR	EA
PARIET	JANUVIA	SALOSPIR	BIT. D	PROLIA			EA
SALOSPIR	FILLICIN	D3 FIX	B-BLOCKER	DIUREN			EA
T4	FILLICIN	D3 FIX					EA
JANUMET	CONCOR	D3 FIX	EVIOL	Mg			EA
CARVEPEN	SALOSPIR	FILLICIN					EA
SALOSPIR	INDERAL	FILLICIN	ZOLOFT	ACRONIL			EA
CIPRALEX	XANAX	SALOSPIR	FILLICINE	BIT. D			EA
CARVEPEN	SALOSPIR	SEROPRAM	LYRICA	PROLIA	FILICIN	BIT. D	EA
LOPRESOR							EA
SALOSPIR	SEROXAT	SAXID					EA
MONE	ALDACTONE	ATACAND	LASIX	CRESTOR	ONE ALPHA	LOSEC - SALOFEA	

Education	ALCOHOL	UNITS/WEEK	DRUGS	Smoking
ΑΠΟΦ. ΔΗΜΟΤΙΚΟΥ	ΌΧΙ		ΌΧΙ	ΝΑΙ
ΑΝΩΤΑΤΗ	ΝΑΙ		6 ΌΧΙ	ΝΑΙ
ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟΥ	ΌΧΙ		ΌΧΙ	ΌΧΙ
ΑΝΩΤΑΤΗ	ΌΧΙ		ΌΧΙ	ΌΧΙ
ΑΝΩΤΑΤΗ	ΝΑΙ	1.5	ΌΧΙ	ΌΧΙ
ΑΝΩΤΑΤΗ	ΝΑΙ		9 ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΑΝΩΤΑΤΗ	ΝΑΙ		21 ΌΧΙ	ΝΑΙ
ΑΝΩΤΑΤΗ	ΌΧΙ		ΌΧΙ	ΌΧΙ
ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟΥ	ΌΧΙ		ΌΧΙ	ΌΧΙ
ΑΝΩΤΑΤΗ	ΌΧΙ		ΌΧΙ	ΝΑΙ
ΑΝΩΤΑΤΗ	ΌΧΙ		ΌΧΙ	ΝΑΙ
ΑΝΩΤΑΤΗ	ΌΧΙ		ΌΧΙ	ΝΑΙ
ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟΥ	ΌΧΙ		ΌΧΙ	ΝΑΙ
ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟΥ	ΟΧΙ		ΟΧΙ	ΝΑΙ
ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟΥ	ΟΧΙ		ΟΧΙ	ΝΑΙ
ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟΥ	ΟΧΙ		ΟΧΙ	ΝΑΙ
ΑΝΩΤΑΤΗ	ΝΑΙ		1 ΟΧΙ	ΟΧΙ
ΑΝΩΤΑΤΗ	ΟΧΙ		ΟΧΙ	ΝΑΙ
ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΛΥΚΕΙΟΥ	ΝΑΙ		1 ΟΧΙ	ΟΧΙ
ΑΝΩΤΑΤΗ	ΝΑΙ		2 ΟΧΙ	ΝΑΙ

Smoking (pack/years)	Otologic History	Otoscopy R	Otoscopy L	Balance disorders
ΠΕΡΙΣΤΑΣΙΑΚΑ	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ		ΌΧΙ
	10 ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΌΧΙ
	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΝΑΙ
	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΌΧΙ
	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΝΑΙ
ΠΕΡΙΣΤΑΣΙΑΚΑ	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΌΧΙ
	10 ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΝΑΙ
	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΝΑΙ
	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΌΧΙ
	19 ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΌΧΙ
2.5	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΌΧΙ
	4 ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΝΑΙ
	40 ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΝΑΙ
	6 ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΝΑΙ
	7,5 ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΟΧΙ
	15 ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΝΑΙ
	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΟΧΙ
	3,75 ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΟΧΙ
	ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΟΧΙ
	2 ΕΛΕΥΘΕΡΟ	ΚΦ	ΚΦ	ΟΧΙ

Net10	Noise History	NESI UNITS	Tymp R	Volume (ml)	ak Pressure (da)
	ΌΧΙ			0.98	-71
	ΝΑΙ	3,991		1.68	
ΙΛΙΓΓΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	ΌΧΙ			1.10	2
	ΌΧΙ			0.84	-37
ΙΛΙΓΓΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	ΝΑΙ	35,063		1.93	-15
	ΝΑΙ	58,842		2.51	-56
ΙΛΙΓΓΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	ΌΧΙ			0.84	
	ΝΑΙ	19,161		1.47	-15
	ΌΧΙ			0.49	
	ΝΑΙ	29,948		1.16	-30
	ΝΑΙ	0,113		1.21	0
ΙΛΙΓΓΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	ΝΑΙ	6,837		1.05	-3
ΙΛΙΓΓΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	ΝΑΙ	2,706		1.28	-5
ΙΛΙΓΓΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	ΝΑΙ	60,243		1.84	0
	ΝΑΙ	464,936		1.99	-9
ΙΛΙΓΓΟΣ ΘΕΣΕΩΣ	ΝΑΙ	91,949		2	12
	ΝΑΙ	4,891		1.08	-12
	ΝΑΙ	0,007		0.66	-1
	ΝΑΙ	1,446		2.26	-18
	ΌΧΙ			1.84	0

Compliance (ml) Tymp L Volume (ml) Pressure Compliance					AC250L	AC500L	AC1000L	
0.48		0.94	-55	0.58	15	10	10	
		1.88	-32	1.18	15	30	40	
0.25		1.04	10	0.78	15	15	15	
0.74		0.95	-9	0.56	15	15	10	
0.73		1.88	-13	0.68	5	10	5	
1.19		1.50	-56	0.91	5	15	15	
		0.68	-7	0.37	20	20	10	
0.58		1.44	-9	0.69	5	5	5	
		0.77	-29	0.30	10	15	15	
0.26		0.92	-45	0.26	15	10	10	
0.53		1.28	-7	0.57	35	40	30	
0.46		0.89	0	0.41	10	10	5	
1.07		0.93	-3	1.04	15	20	20	
	0,77		1,84	0	0,92	10	15	10
	0,38		1,94	2	0,72	20	25	30
	2,09		1,9	9	1,99	20	15	20
	0,65		1,2	-6	0,65	10	10	10
	0,42		0,71	9	0,28	10	10	5
	0,84		1,64	-42	0,31	10	10	10
	0,99		2,26	1	1,06	0	0	0

AC2000L	AC3000L	AC4000L	AC6000L	AC8000L	BC250L	BC500L	BC1000L	BC2000L
10	15	15	20	25	10	10	10	10
55	55	60	55	75	10	20	30	55
5	20	25	25	10	10	10	10	5
0	0	0	0	5	10	10	5	0
35	10	0	5	15	0	5	0	25
5	10	5	5	0	0	10	10	5
10	20	20	25	30	10	10	5	5
5	20	5	10	5	0	0	5	0
0	30	30	45	50	10	15	10	0
0	5	10	15	5	5	5	5	0
35	45	45	60	55	30	35	30	45
5	15	15	15	20	5	5	0	0
40	40	40	25	30	10	10	15	30
15	35	50	35	30	0	0	0	15
40	45	45	50	50	15	25	30	35
30	40	50	45	40	10	10	15	20
15	30	40	30	20	5	10	10	15
0	20	25	30	25	10	10	5	0
10	20	20	10	10	0	5	5	10
0	15	20	30	20	0	0	0	0

BC3000L	BC4000L	PTA low	PTA high	DP500L	DP1000L	DP1500L	DP2000L	DP3000L
10	10			1,1	10,2	18,1	13,6	9,8
55	60			0	9	4,6	3,2	4,9
15	20			8,4	14,8	18,2	10,7	20,1
0	0			3,7	10,3	11,1	22	21,2
0	0			0,2	0,6	5,8	5,5	15,6
5	5			-7,4	4	14,1	23,2	15,5
10	10			1,4	14,9	21	13,2	14,5
10	0			9,7	14,3	20,8	18	11,1
20	20			-2,1	10,8	2,5	11,8	2,5
5	5			-0,9	7,9	10,3	13,9	25,1
45	45			-1,4	-0,5	4,7	3,6	-6,8
10	10			0,9	10,8	21,9	24,5	22,8
35	30			2,8	0,6	9,3	2,1	5,5
25	40			8,7	8,6	9,6	9,8	4,1
40	45			3,7	-4,7	1,4	0,9	0,2
30	45			-7,3	5,6	10	10,2	10
10	40			1,5	17,7	20,3	19,6	-15,9
15	15			-6,3	13,6	14,7	14	11,6
5	5			-6,6	16,6	16,9	23,7	20,3
10	15			1,2	9,5	13,5	25,8	19,9

DP4000L	DP5000L	DP6000L	DP7000L	DP8000L	DP9000L	DP10000L	SiB(-3)L
12,2	11,9	10,5	-8,4	-2,3	-0,5	2,2	16
5,1	-1,7	7,8	-20,1	6,6	-3,4	3,8	8
22,3	18,9	18,6	9,6	15,3	9,1	-3,5	22
23,4	11,8	14,5	12,5	10,6	-4	-3,4	30
14,5	17	23,6	16,5	12,6	10,6	-5,9	22
24,1	25,7	17,9	8,5	13,2	-0,3	10,8	40
23,6	29,1	27,1	20,7	15,1	13,3	15,8	24
17,5	17,9	20,6	18,1	14,4	14,7	24	30
4,7	0,1	7,3	6	-16,9	0	9,6	12
29,7	30,8	35,4	32,1	24,8	21	14,4	26
5,3	2	3,9	1,7	1,2	3,4	-5,5	6
21,8	26,9	26,9	19,2	15,7	10,4	11,2	20
-5,8	4,5	-2,7	1,8	-1,9	1,5	0	16
1,1	-6	2,1	0,4	1,7	-0,6	4,2	12
-6,9	-1,5	-3,4	0,6	-0,7	0,7	1,7	18
11	6,4	1,5	-4	-1,6	-4,2	1,3	30
2	7,8	-1,7	-5,5	4	-13,5	-1,5	42
11,3	9,8	1,9	-2,7	-1,7	6,7	-0,2	14
15,7	18	20,5	18,6	12,8	23,2	14,1	32
15,4	17,4	2,6	-2,4	-2,9	7,8	4,7	26

SiB(0)L	SiB(3)L	SiB(6)L	SiB(9)L	AC250R	AC500R	AC1000R	AC2000R	AC3000R
52	84	94	96	15	15	10	10	5
14	34	74	90	30	30	40	60	60
62	82	96	96	15	20	20	15	20
64	94	88	94	5	10	10	0	0
44	80	90	96	5	10	10	25	5
96	92	100	98	5	10	20	10	5
60	88	96	88	10	10	15	15	20
66	82	100	96	5	10	10	10	15
52	66	92	86	15	20	15	5	15
58	84	96	96	10	15	15	0	5
18	80	60	84	40	40	35	45	50
58	82	98	98	10	10	10	20	15
48	64	92	90	20	20	20	30	30
44	58	90	82	15	10	10	15	20
36	76	78	96	10	10	15	25	40
52	68	94	86	10	20	25	30	30
86	86	94	100	10	15	15	15	30
40	86	78	96	15	10	10	10	15
64	90	96	94	5	5	5	10	15
68	86	98	100	0	0	0	10	15

AC4000R	AC6000R	AC8000R	BC250R	BC500R	BC1000R	BC2000R	BC3000R	BC4000R
10	15	15	10	15	10	10	0	10
55	50	60	20	20	30	55	55	60
25	25	25	10	15	10	15	20	15
0	5	10	0	5	5	0	0	0
5	5	25	0	5	10	20	0	5
5	0	10	0	5	10	5	5	5
15	20	20	5	10	5	5	10	10
10	0	0	0	0	5	0	10	0
15	30	35	10	20	10	5	10	15
0	5	5	0	5	10	0	5	0
55	55	55	30	35	30	45	45	55
15	0	10	10	10	10	10	10	15
30	25	20	10	10	15	30	35	30
40	25	25	5	10	5	15	20	35
40	50	50	10	25	30	35	40	45
55	30	25	10	10	20	20	30	45
50	30	15	5	10	10	15	10	40
20	40	20	10	10	10	5	10	10
15	20	10	0	5	5	10	5	5
10	25	15	0	0	0	0	10	0

PTA low		PTA high		DP500R	DP1000R	DP1500R	DP2000R	DP3000R	DP4000R	DP5000R
		-4,9	3	12,1	14,8	21,2	13,4	14,2		
		3,3	3	8,4	-1,2	8,1	-2,5	-3		
		5,1	5,2	11,2	23,5	3,8	15,1	11,9		
		-3,3	5	10,9	13,6	11,7	10,6	16		
		-8,2	2,9	-3,7	8,5	26	10,3	19,8		
		2,2	9,8	17,4	14,6	19,5	23,1	24,8		
		12,3	21,4	22,6	20,4	24,1	20,1	21,7		
		5,7	14,5	22,6	21,8	19,2	25,8	27,5		
		-3,8	1,4	4	9,8	8,2	-1,9	-6,6		
		-10,6	1	8,7	15,7	20,7	28,3	22		
		-0,8	-0,1	-6,5	-0,7	-5,6	4	-0,8		
		6,3	16,3	24,3	22,1	19,4	25,7	27,7		
		1,6	6,7	6,4	8,4	10,5	13,6	6,2		
		4	10,3	16,6	15,1	5,6	-0,1	1,2		
		-4,8	2,5	5,7	3,6	-5,2	6	-0,8		
		-3	11,8	4,6	13,8	11,9	3,4	2,6		
		-13,8	9,2	18,8	21,1	11,7	5,5	3,3		
		7,3	17,7	23,1	10	16,5	19,6	12,3		
		1,7	20,2	19	16,8	13,5	14,3	14,7		
		7,4	15,9	15,8	25,5	23,1	24,7	20,8		

DP6000R DP7000R DP8000R DP9000R DP10000R						SiB(-3)R	SiB(0)R	SiB(3)R
16,1	4,4	0,2	0,3	-9,9	26	44	80	
5,9	-5,1	3,4	2,3	-1,6	0	0	24	
2,5	6,8	2	4,9	11,4	10	86	78	
10	5,2	1,1	-4,9	-3,4	28	48	74	
19,1	-0,3	14,3	7,9	0	22	46	66	
25,7	17	13,9	14,8	11,4	26	54	86	
23,1	13,2	2,7	-3,6	1,8	36	40	94	
33,9	27,2	21,5	19	26,9	22	52	88	
3,3	3,7	4,4	4,3	-4,5	20	40	88	
29,1	27,7	23,2	8,6	9	36	54	80	
4,6	-3,2	0,9	0,5	3,6	0	8	46	
24,3	21,8	14,5	11,8	15	38	48	96	
3,4	7,1	5,6	1,5	-1,9	20	46	92	
-3,9	-2,8	0,8	-2,1	-0,3	34	48	90	
-1,3	-1,7	-2,3	1,8	-4,6	10	40	82	
5,3	1,6	3,9	7,1	-5,8	24	54	84	
9,7	5,8	10,9	37,5	88,9	36	52	84	
2,2	-1,8	0,1	-1,8	2,8	10	22	64	
11,2	5,8	2,3	-0,9	0,5	32	50	84	
19,7	16,6	8,8	7,9	9	12	78	86	

SiB(6)R	SiB(9)R
---------	---------

98	98
72	70
92	98
96	96
92	96
98	98
88	100
96	100
100	100
92	96
78	80
98	100
94	100
92	98
86	96
84	96
94	98
90	98
94	96
96	96

Παράρτημα Β

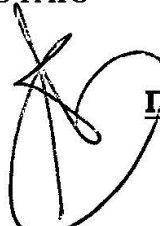
Έγκριση επιτροπής δεοντολογίας

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

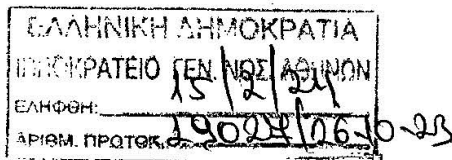
Αθήνα, 15/02/2024

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 Αρτεμής | 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 Μπάλα 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 αναμμία.»



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 ΜΗΑΪΛΑ