

Original Article

Hearing loss in Iranian children with cystic fibrosis

Mandana Rafeey¹, Yalda Jabbari Moghaddam^{1*}, Saman Rezaeeyan

Children's Health Research Center, Children Hospital, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: Yj_moghaddam@yahoo.com

Received: 31 February 2017 Accepted: 21 May 2017 First Published online: 5 March 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 April-May; 41(1):30-35

Abstract

Background: Cystic fibrosis is the most common genetic disease in white populations. Regard to chronic obstructive pulmonary disease and exocrine glands disorders, increased risk of hearing loss in these patients should be considered.

Methods: In this descriptive study, 47 children with cystic fibrosis selected and For all of patients, complete ear, mouth, throat and nose examinations and audiometric tests and assessment of hearing loss (conductive, sensorineural and mixed) and tympanometric test was performed. Hearing loss defined as decreased hearing from normal, more than 15 db in two frequencies or more than two frequencies between 250 HZ to 8000 HZ.

Results: Audiometric tests show that overall prevalence of hearing loss was 17.02 %, 10.6 % was sensorineural and 6.4% conductive.

Conclusion: This study revealed that there was high prevalence of hearing loss, which makes cystic fibrosis patients in high risk group which needs periodic assessment by an otolaryngologist.

Keyword: Cystic Fibrosis, Children, Hearing Loss, Conductive, Sensorineural.

How to cite this article: Rafeey M, Jabbari Moghaddam Y, Rezaeeyan S. [Hearing loss in Iranian children with cystic fibrosis.]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 April-May;41(1):30-35. Persian.

مقاله پژوهشی

کاهش شنوایی در کودکان ایرانی مبتلا به سیستمیک فیبروزیس

ماندانا رفیعی^{ID}، یلدا جباری مقدم^{ID*}، سامان رضائیانمرکز تحقیقات سلامت کودکان، بیمارستان کودکان تبریز، تبریز، ایران
* نویسنده مسوول؛ ایمیل: Yj_moghaddam@yahoo.comدریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۶/۲/۳۱ انتشار برخط: ۱۳۹۷/۱۲/۱۴
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۸؛ ۴۱(۱): ۳۰-۳۵

چکیده

زمینه: سیستمیک فیبروزیس شایع ترین بیماری ژنتیکی سفیدپوستان است. در کنار بیماری ریوی انسدادی مزمن و اختلال غدد آگروکراین، خطر افزایش یافته کاهش شنوایی در این بیماران باید مد نظر قرار گیرد.

روش کار: در این مطالعه توصیفی ۴۷ کودک مبتلا به سیستمیک فیبروزیس انتخاب شده و تحت معاینه کامل گوش و دهان و گلو و بینی و انجام تست های شنوایی و ارزیابی کاهش شنوایی (هدایتی، حسی عصبی یا هر دو) و ارزیابی تست تمپانومتري قرار گرفتند. کاهش شنوایی به صورت افت شنوایی از سطح نرمال بیشتر از ۱۵ دسی بل در دو فرکانس متوالی یا بیشتر بین فرکانس های ۲۵۰ هرتز تا ۸۰۰۰ هرتز در نظر گرفته شد.

یافته ها: بر اساس تست های شنوایی، فراوانی کلی کاهش شنوایی ۱۷/۰۲ درصد بود که ۱۰/۶ درصد از نوع حسی عصبی و ۶/۴ درصد از نوع هدایتی بود. **نتیجه گیری:** این مطالعه فراوانی بیشتر کاهش شنوایی را در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس نشان داد. این بیماران در گروه پرخطر از نظر کاهش شنوایی هستند و نیاز به بررسی های دوره ای توسط یک متخصص گوش و حلق و بینی دارند.

کلید واژه ها: سیستمیک فیبروزیس، کودکان، کاهش شنوایی، هدایتی، حسی عصبی

نحوه استناد به این مقاله: رفیعی م، جباری مقدم ی، رضائیان س. کاهش شنوایی در کودکان ایرانی مبتلا به سیستمیک فیبروزیس. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۱): ۳۰-۳۵

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کربیتو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

سیستیک فیروزیس شایع ترین بیماری ژنتیکی سفیدپوستان با بروز یک در هر ۲۵۰۰ تولد زنده و توارث اتوزوم غالب می باشد (۲۰). اختلال اصلی در این بیماری اختلال غدد آگزوکرین می- باشد که در ریه منجر به اختلال ویسکوزیته موسین و اختلال پاکسازی موکوسیلیاری و بیماری ریوی انسدادی مزمن می شود. درگیری سایر ارگانها مثل پانکراس و غدد عرق و مجاری صفراوی کبدی نیز در این بیماری وجود دارد (۳-۵).

در کنار فراوانی بالای رینوسینوزیت مزمن و درگیری سینوس ها در این بیماری، باید توجه ویژه ای به کاهش شنوایی در این بیماران داشت. در بعضی از مطالعات چندین عامل جهت افزایش خطر کاهش شنوایی در این بیماران گزارش شده است. پاتولوژی گوش میانی ناشی از فیزیوپاتولوژی بیماری سیستیک فیروزیس، درگیری مخاطی و ساختارهای گوش میانی، درگیری کولکنا و سلولهای مویی شنوایی و عوارض دارویی از جمله این عوامل هستند. بیماران مبتلا به سیستیک فیروزیس جهت درمان بیماری های راه هوایی اغلب تحت درمان با آنتی بیوتیک های مختلف از جمله آمینوگلیکوزیدها قرار می گیرند. بنابراین این بیماران مستعد ابتلا به کاهش شنوایی ناشی از عوارض این داروها هستند. بعضی از مطالعات خطر بالای کاهش شنوایی حسی عصبی ناشی از عوارض دارویی و سایر علل را در این بیماران نشان داده است (۶-۹).

در ایران در مورد بیماری سیستیک فیروزیس تحقیقات معدودی انجام شده است. به علت عدم وجود سیستم ثبت بیماری در مورد نوزادان و در دسترس بودن محدود تست های تشخیصی و نیز به علت شرایط اقتصادی و اجتماعی در بعضی مناطق، آمار دقیق از شیوع و بروز این بیماری در کشور وجود ندارد. تاکنون چندین مطالعه جهت بررسی ژنتیک این بیماری در ایران انجام شده که بر اساس این مطالعات اغلب بیماران ایرانی طیفی از جهش های هتروژن دارند و اکثراً هتروزیگوت مرکب از یک جهش شدید و یک جهش ملایم یا دو جهش ملایم هستند و به همین دلیل بیماران ایرانی فنوتیپ ملایم تری نسبت به بیماران کشورهای غربی دارند (۱۰-۱۲).

علی رغم مطالعات متعددی که در سایر کشورها در مورد تظاهرات اتولوژیک بیماری سیستیک فیروزیس انجام شده متأسفانه در کشور ما تا کنون مطالعه ای در این مورد انجام نشده است. با وجود تعداد زیاد بیماران تشخیص داده شده و با توجه به تفاوت های ژنتیکی و فنوتیپی و تفاوت احتمالی در رژیم های درمانی این بیماران در ایران با سایر کشورها، این مطالعه جهت بررسی فراوانی کاهش شنوایی در بیماران مبتلا به سیستیک فیروزیس طراحی و اجرا شده است.

روش کار

در این مطالعه Cross Sectional، ۴۷ کودک که بر اساس تست های استاندارد، مبتلا به سیستیک فیروزیس تشخیص داده شده اند و در بیمارستان کودکان تبریز تحت پیگیری می باشند، در یک بازه زمانی یک ساله به ترتیب شماره پرونده وارد مطالعه شدند. جهت همی بیماران از طریق تکمیل پرسشنامه، یافته های دموگرافیک، شکایت های شایع مربوط به گوش و حلق و بینی در بیماری سیستیک فیروزیس، سابقه ی کاهش شنوایی، جراحی گوش و استفاده از سایر داروهای اتوتوکسیک ثبت شد. همه کودکان تحت معاینه کامل گوش و دهان و گلو و بینی قرار گرفتند. در صورت انجام تست های شنوایی در گذشته، نتایج آن ثبت گردید و در صورت عدم انجام آن، جهت بیماران تست شنوایی متناسب با سن کودک انجام شد. به این صورت که کودکانی که سن کمتر داشته و قادر به انجام تست ادیومتری استاندارد نبودند، تحت انجام تست شنوایی استاندارد OAE قرار گرفتند. نتایج تست های شنوایی بر اساس میزان و نوع کاهش شنوایی (هدایتی، حسی عصبی یا هر دو) و تمپانومتري برای همی بیماران ثبت شد. کاهش شنوایی به صورت افت شنوایی از سطح نرمال بیشتر از ۱۵ دسی بل در دو فرکانس متوالی یا بیشتر بین فرکانس های ۲۵۰ تا ۸۰۰۰ در نظر گرفته شد. داده های به دست آمده از مطالعه، به روش آمار توصیفی (میانگین \pm انحراف معیار، فراوانی و درصد)، با استفاده از آزمون فیشر برای مقایسه متغیرهای کیفی، آزمون Whitney mann u برای مقایسه متغیرهای کمی و آزمون کلموگروف برای نرمال بودن توزیع داده ها، مورد ارزیابی قرار گرفت.

معیارهای خروج از مطالعه:

هرگونه عدم قطعیت یا شک تشخیصی در مورد ابتلا به سیستیک فیروزیس
وجود هر بیماری مزمن همراه که همپوشانی علایم با بیماری سیستیک فیروزیس دارند.
عدم رضایت والدین برای ورود به مطالعه

یافته ها

۴۷ بیمار وارد مطالعه شدند. متوسط سن بیماران ۹/۳۸ سال ($SD = ۴/۲$) و متوسط وزن بیماران ۲۵/۳ کیلوگرم بود. ۴۰/۴ درصد بیماران دختر بودند. توزیع یافته های سن و وزن و جنس بیماران از توزیع نرمال تبعیت می کرد. هیچ یک از بیماران سابقه جراحی گوش، استفاده از سمعک، دفورمیتی لاله گوش و آترزی کانال گوش نداشتند.

در مطالعات فراوانی کاهش شنوایی بر اساس نوع طبقه بندی بر اساس ژنتیک یا اکتسابی، هدایتی یا حسی عصبی و نیز گروه بندی سنی، متفاوت بوده است. ضمناً در هر گروه اتیولوژی کاهش شنوایی نیز متفاوت می باشد (۱۴).

در مطالعه ما، فراوانی کلی کاهش شنوایی در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس ۱۷/۰۲ درصد بود که ۱۰/۶ درصد از نوع حسی عصبی و ۶/۴ درصد از نوع هدایتی بوده است.

در بسیاری از مطالعات انجام شده در سایر کشورها، افزایش خطر کاهش شنوایی به ویژه از نوع حسی عصبی در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس گزارش شده است (۱۵).

یکی از گزینه های درمانی در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس استفاده از داروهای دسته آمینوگلیکوزیدها می باشد. اثرات اتوتوکسیک این داروها در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته و ثبت شده است (۱۷،۱۶،۶).

چندین مطالعه که به بررسی میزان کاهش شنوایی حسی عصبی در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس پرداخته، خطر بیشتر کاهش شنوایی نوع حسی عصبی را در بیمارانی ذکر کرده اند که تحت درمان با داروهای آمینوگلیکوزید بوده اند (۱۹،۱۸،۷).

با این وجود در مورد افزایش خطر کاهش شنوایی در بیماری سیستمیک فیبروزیس هنوز بحث مطرح است به طوریکه در بعضی از مطالعات انجام شده، بررسی بیماری های گوش و وضعیت شنوایی در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس، نتایج متضادی به همراه داشته است. بعضی از مطالعات افزایشی در بروز کاهش شنوایی هدایتی و حسی عصبی در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس در مقایسه با جمعیت سالم گزارش نکردند (۲۱،۲۰). در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۲ توسط Cipolli و همکاران انجام شد، افزایشی در بیماری های گوش در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس ذکر نشد (۲۲).

مطالعات انجام شده در زمینه بررسی میزان کاهش شنوایی از نظر نوع روش تشخیصی، نوع طبقه بندی گروه های سنی و جمعیت هدف آن ها، دارای تفاوت های اساسی و نتایج آن ها نیز متنوع بوده است که امکان مقایسه این مطالعات را محدود می سازد. ضمناً بسیاری از این مطالعات طیف سنی وسیعی را مورد بررسی قرار داده در صورتی که مطالعه ما فقط به بررسی جمعیت کودکان پرداخته است.

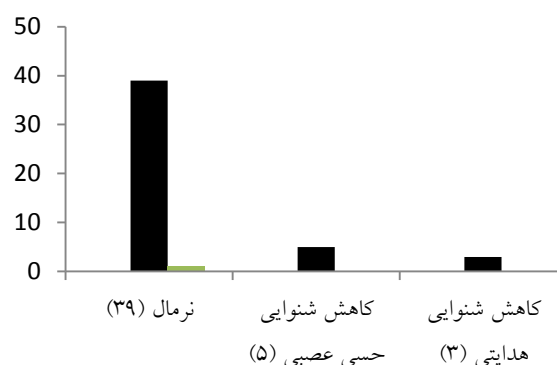
در چندین مطالعه که در کشور ما در زمینه بررسی فراوانی کاهش شنوایی در کودکان نرمال انجام شده، فراوانی کاهش شنوایی در کودکان سنین قبل از مدرسه در یک مطالعه ۹/۸ درصد (۵۹/۷ درصد هدایتی و ۴۰/۳ درصد حسی عصبی) و در مطالعه ای دیگر در کودکان دبستانی، کاهش شنوایی هدایتی در دخترها ۸/۸ درصد و در پسرها ۷/۱ درصد و کاهش شنوایی نوع حسی عصبی ۱ و

۵ بیمار (۱۰/۶ درصد) کاهش شنوایی از نوع حسی عصبی بیشتر از ۱۵ دسی بل در دو فرکانس یا بیشتر در فرکانس های ۲۵۰ تا ۸۰۰۰ داشتند.

۳ بیمار (۶/۴ درصد) در ادیومتری انجام شده، کاهش شنوایی از نوع هدایتی (وجود gap بین هدایت استخوانی و هدایت هوایی در ادیومتری با تون خالص) داشتند.

نمودار شماره ۱ نسبت فراوانی کاهش شنوایی به تفکیک نوع کاهش شنوایی را در جمعیت مورد مطالعه نشان می دهد.

در گروه مبتلا به کاهش شنوایی حسی عصبی حداکثر میزان افت شنوایی ۳۰ دسی بل و با میانگین ۲۶ دسی بل بود ($SD = ۴/۱$). میانگین کاهش شنوایی هدایتی ۲۳/۷۵ دسی بل ($SD = ۴/۷$) بود.



نمودار ۱: نسبت فراوانی انواع کاهش شنوایی در جمعیت مورد مطالعه

در بررسی آماری، ارتباط معناداری بین کاهش شنوایی با یافته هایی مثل سن، جنس، قه، وزن، وجود گرفتگی بینی، رینوره چرکی، اختلال خواب، خرخر شبانه، سردرد، تنفس با دهان باز، گرید تانسیل، ترشح پشت حلق و وجود پولیپ در معاینه، وجود نداشت.

همچنین بین کاهش شنوایی و شدت آن با یافته های مثبت در سی تی اسکن بینی و سینوس های پارانازال بیماران ارتباطی وجود نداشت. ۸۰ درصد از بیماران با کاهش شنوایی حسی عصبی و ۸۷/۲ درصد بیماران در گروه کاهش شنوایی هدایتی سابقه ای از مشکل شنوایی را در گذشته ذکر نمی کردند.

بحث

کاهش شنوایی در کودکان می تواند به صورت حسی عصبی، هدایتی یا ترکیبی از هر دو باشد. شدت آن از موارد خفیف تا شدید و عمیق متغیر است. همچنین می تواند به صورت یک طرفه یا دو طرفه، قرینه یا غیر قرینه بروز نماید. در بعضی از موارد کاهش شنوایی مادرزادی و سندرمیک و در بعضی دیگر اکتسابی می باشد. (۱۳)

سایر جنبه های بیماری سیستمیک فیبروزیس، در آینده ضروری به نظر می‌رسد.

قدردانی

بدین وسیله از ادیولوژیست های محترم، جناب آقای ناصر شادی و خانم آیدا آریا فر که در اجرای این مطالعه نقش و همکاری داشته اند تشکر و سپاسگزاری می شود.

ملاحظات اخلاقی

برای والدین همه کودکان مورد مطالعه، روند معاینه و پروسیجر مورد انجام به طور کامل و به زبان ساده توضیح داده شد. عوارض احتمالی هر یک از معاینات و اقدامات شرح داده شد و رضایت نامه کتبی آگاهانه اخذ گردید. بیماران و والدین آن‌ها اجازه داشتند در صورت عدم تمایل در هر مرحله ای از طرح همکاری خود را قطع کنند بدون اینکه تداخلی در روند پیگیری و درمان آن‌ها ایجاد شود. نمونه فرم رضایت نامه آگاهانه ضمیمه شده است.

شماره پایان نامه

۹۴/۳ - ۷/۲

منابع مالی

منابع مالی حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی تحت شماره ۹۴-۱۸۰ از طرف مرکز تحقیقات سلامت کودکان بیمارستان کودکان تبریز صورت پذیرفته است.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می دارد که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

ماندانا رفیعی و یلدا جباری مقدم و همکاران طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشتند. یلدا جباری مقدم همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را مطالعه و تایید کرده است.

۰/۷ درصد به ترتیب در پسرها و دخترها گزارش شده است (۲۴،۲۳).

با توجه به عدم وجود نتایج واحد و نیز با توجه به تنوع بازه سنی مطالعه ما (۱ تا ۱۸ سال با متوسط سن ۹/۳ سال)، امکان مقایسه آماری دقیقی وجود نداشت. در مطالعه ما میزان کاهش شنوایی نوع هدایتی ۶/۴ درصد بود. در مقایسه این میزان با مطالعات انجام شده قبلی در کشور ما و مطالعات سایر کشورها، بیشتر از کودکان سالم به نظر نمی رسد (۲۵).

لازم به ذکر می باشد، در مطالعه حاضر از ۳ کودک مبتلا به کاهش شنوایی نوع هدایتی، در ۲ کودک تمپانومتري انجام شده از نوع تیپ C بود که می تواند ناشی از وجود پاتولوژی دیگری غیر از بیماری سیستمیک فیبروزیس در بروز آن باشد که برای کودکان در این بازه سنی یافته ناشیایی نمی باشد.

اما میزان کاهش شنوایی حسی عصبی ۱۰/۶ درصد در مقایسه با آمارهای حاصل از کودکان سالم، بیشتر می باشد. در مطالعه Cheng و همکاران که در سال ۲۰۰۹ انجام شد، ۱۴ درصد از مبتلا به سیستمیک فیبروزیس این نوع کاهش شنوایی را داشتند در حالی که سایر مطالعات فراوانی ۲۸/۵ و حتی تا ۳۹ درصد را ذکر کرده- اند (۲۵، ۱۸، ۱۷).

یکی از عواملی که می تواند توجیه کننده بروز پایین تر نتایج مطالعه ما نسبت به موارد انجام شده در سایر کشورها باشد، جهش ژنتیکی و فنوتیپ ملایم تر بیماران ایرانی می باشد که می تواند نیاز آن‌ها به درمان های دارویی از جمله آمینوگلیکوزیدها را محدود سازد (۱۲، ۱۱، ۱۰).

از محدودیت های مطالعه حاضر، عدم بررسی مدت زمان و تعداد دوره های تجویز داروهای اتوتوکسیک، تعداد دفعات بستری بیمارستانی که احتمال دریافت داروهای آمینوگلیکوزید و ریددی را افزایش می دهد، می باشد.

در بررسی آماری انجام شده، وقوع کاهش شنوایی بدون ارتباط با سایر علائم و نشانه های بیماری سیستمیک فیبروزیس بوده است.

نتیجه گیری

کودکان مبتلا به بیماری سیستمیک فیبروزیس در خطر بیشتر ابتلا به کاهش شنوایی از نوع حسی عصبی می باشند که توصیه می گردد ویزیت های متعدد و دوره ای برای پیشگیری و درمان کاهش شنوایی، در این بیماران انجام گیرد. انجام مطالعات بیشتر در این زمینه جهت بررسی اتیولوژی کاهش شنوایی و ارتباط آن با

References

1. Cutting G R. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet* 2015; 16(1): 45-56. doi: 10.1038/nrg3849
2. Ehre C, Ridley C, Thornton D J. Cystic fibrosis: An inherited disease affecting mucin-producing organs. *The International Journal of Biochemistry & Cell*

- Biology* 2014; **52**: 136-145. doi: 10.1016/j.biocel.2014.03.011
3. Kerrebijn J D F, Poublon R M L, Overbeek S E. Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1992; **5**: 1239-1242.
 4. Kang SH, Dalcin P T, Piltcher O B. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol* 2015; **41**(1): 65-76. doi: 10.1590/s1806-37132015000100009
 5. Robertson J M, Friedman E M, Rubin B K. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Pediatric Respiratory Reviews* 2008; **9**: 213-219. doi: 10.1016/j.prrv.2008.04.003
 6. Mulberin D, Fahy J, Grant W, Keogan M, Kavangh B, FitzGerald M. Aminoglycoside Induced ototoxicity in Patients with Cystic Fibrosis. *I.J.M.S* 1991; **160**(6): 173-175. doi: 10.1007/bf02961666
 7. Cheng A, Johnston P, Luz J, Uluer A, Fligor B. Sensorineural hearing loss in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2009; **141**: 86-90. doi: 10.1016/j.otohns.2009.03.020
 8. Pauna H, Monsanto R, Kurata N, Paparella M, Cureoglu S. Changes in the inner ear structures in cystic fibrosis patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2017; **92**: 108-114 doi: 10.1016/j.ijporl.2016.11.013
 9. Steyger P, Garinic A. Hearing Loss Risk Factors for Cystic Fibrosis Patients. *The Hearing Journal* 2016; **12**: 8-9. doi: 10.1097/01.hj.0000481806.21204.6b
 10. Alibakhshi R, Kianishirazi R, Cassiman J. Analysis of the CFTR gene in Iranian cystic fibrosis patients: Identification of eight novel mutations. *Journal of Cystic Fibrosis* 2008; **7**: 102-109. doi: 10.1016/j.jcf.2007.06.001
 11. Bonyadi M, Omrani O, Rafeey M, Bilan N. Spectrum of CFTR gene mutations in Iranian Azeri Turkish patients with cystic fibrosis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; **15**(1-2): 89-92 doi: 10.1089/gtmb.2010.0091
 12. Azmoun S, Omrani O, Jabbarpour Bonyadi M, Rafeey M, Bilan N, Ansarin kh. Analysis of cftr gene in Cystic Fibrosis patients in the North-west Population. *Medical journal of Tabriz university* 2008; **30**(1): 7-13.
 13. Brookhouser P. Sensorineural Hearing Loss in Children. *Pediatric otolaryngology* 1996; **43**(6): 1195-1216. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70514-9
 14. Smith R, Bale J, White K. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 2005; **365**: 879-890 doi: 10.1016/s0140-6736(05)71047-3
 15. Tarshish Y, Huang L, Edwards J, Fligor B, Wilkins A, Ulcer A, et al. Risk Factors for Hearing Loss in Patients with Cystic Fibrosis. *J Am Acad Audiol* 2016; **27**: 6-12.
 16. Selimoglu E. Aminoglycoside-Induced Ototoxicity. *Current Pharmaceutical Design* 2007; **13**: 119-126. doi: 10.2174/138161207779313731
 17. Brummett R, Fox K. Aminoglycoside-Induced Hearing Loss in Humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1989; **33**(6): 797-800. doi: 10.1128/aac.33.6.797
 18. Piltcher O B, Teixeira V N, Oliveira M W. The prevalence of neurosensory hearing loss among cystic fibrosis patients from Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2003; **67**: 939-941. doi: 10.1016/s0165-5876(03)00135-6
 19. Sih T, Godinho R, Franco L P, Piltcher O. Cystic Fibrosis: Brazilian ENT Experience. *International Journal of Otolaryngology* 2012; **12**: 1-7. doi: 10.1155/2012/204696
 20. Forman-Franco B, Abramson A I, Gorvoy J, Stein T. Cystic Fibrosis and Hearing Loss. *Arch Otolaryngology* 1979; **105**: 338-342. doi: 10.1001/archotol.1979.00790180036007
 21. Bak-Pederson K, Larsen P K. Inflammatory Middle Ear Diseases in Patients with Cystic Fibrosis. *Acta Otolaryngology* 1979; **360**: 138-140. doi: 10.3109/00016487809123499
 22. Cipolli M, Canciani M, Cavazzani M, Uras P, Zampieri P, Mastella G. Ear disease is not a common complication in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1993; **152**: 265-266. doi: 10.1007/bf01956160
 23. Sarafraz M, Hekmat-Shoar M, Zaheri S. Determination of Hearing Loss Prevalence in Preschool Children of Ahwaz. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology* 2011; **3**(23): 75-78.
 24. Absalan A, Pirasteh I, Khavidaki G A, Asemi Rad A, Esfehani A A, Nilforosh M H. A Prevalence Study of Hearing Loss among Primary School Children in the South East of Iran. *International Journal of Otolaryngology* 2013; 1-5. doi: 10.1155/2013/138935
 25. Forcucci R, Stark E W. Hearing Loss, Speech-Language, and Cystic Fibrosis. *Arch Otolaryngology* 1972; **96**: 361-364. doi: 10.1001/archotol.1972.00770090537012