

بررسی آستانه شنوایی در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور تحت درمان با دسفرال (Desferrioxamine) مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های خاص شهر کرمان

دکتر کرامت مظفری نیا^{۱*}، دکتر زهرا فرهمندی نیا^۲ و دکتر منصور قزوینی^۳

خلاصه

این مطالعه به منظور تعیین آستانه شنوایی در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور که در مرکز بیماری‌های خاص شهر کرمان تحت درمان و مراقبت دائمی می‌باشند صورت گرفت. به این منظور ۱۷۸ بیمار مراجعه کننده از شهریور ۱۳۸۲ تا اردیبهشت ۱۳۸۳ مورد معاینات کامل گوش و حلق و بینی و انجام تست‌های شنوایی قرار گرفتند. محدوده سنی بیماران ۴ تا ۲۵ سال بود. در مجموع ۴۵/۱ درصد بیماران مؤنث و ۵۴/۹ درصد مذکر بودند. سه نفر از بیماران به علت وجود بیماری گوش میانی و پارگی پرده تمپان از مطالعه حذف شدند. میانگین آستانه شنوایی در ۱۷۵ بیمار مورد مطالعه ۱۲/۴۶ دسی بل بود. شیوع کاهش شنوایی (بیشتر از ۲۵ دسی بل) در فرکانس‌های گفتاری ۱/۸٪ بود. بین طول مدت بیماری، طول مدت مصرف دسفرال (Desferrioxamine: DFO) با افزایش آستانه شنوایی همبستگی دیده شد. ولی دوز دسفرال (با میانگین ۳۸/۶۸mg/kg/day) و سطح فریتین خون (با میانگین ۴۰۴۶ng/ml) با افزایش آستانه شنوایی همبستگی نداشتند.

واژه‌های کلیدی: بتا تالاسمی، کاهش شنوایی، آستانه شنوایی، دسفرال

۱- دانشیار گوش و حلق و بینی، ۲- استادیار اطفال و فوق تخصص خون، ۳- رزیدنت گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

*نویسنده مسؤول: کرمان، بیمارستان شفا

دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۸/۱۷ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۳/۱۲/۵ پذیرش مقاله: ۱۳۸۳/۱۲/۱۹

مقدمه

تالاسمی یک نوع کم خونی ارثی است که منجر به پیدایش آنمی تهدید کننده حیات می شود و اولین بار در سال ۱۹۲۵ توسط کولی (Cooley) شرح داده شد. در این بیماری اختلال اصلی در تولید هموگلوبین است. نوع هموزیگوت بیماری را بتاتالاسمی ماژور و نوع هتروزیگوت بیماری را که از شدت کمتری برخوردار است تالاسمی مینور می گویند. در نوع ماژور به علت کاهش تولید زنجیره گلوبین بتا میزان هموگلوبین طبیعی کاهش می یابد و درصد هموگلوبین F افزایش می یابد.

از آنجایی که درمان اصلی بیماری تزریق خون منظم و مکرر می باشد، قسمت عمده مشکلات این بیماران مربوط به عوارض تزریق خون و از آن جمله رسوب آهن در ارگان های مختلف بدن مثل قلب، کبد و .. می باشد. رسوب آهن در ارگان های حیاتی تهدید کننده حیات است لذا برای دفع آهن و جلوگیری از رسوب آن از دسفرال (Desferrioxamine: DFO) استفاده می شود. که مصرف DFO خود ممکن است باعث عوارضی چون کاهش شنوایی گردد (۱).

در گزارشات مختلف پزشکی به پیدایش کاهش شنوایی در بیماران تالاسمیک اشاره شده است که علت این امر مورد بحث می باشد. عده ای علت کاهش شنوایی را به رسوب آهن در بافت های عصبی گوش و عده ای دیگر به مصرف DFO نسبت داده اند (۳).

در مطالعه کریمی و همکاران در شیراز بین کاهش شنوایی و مصرف DFO و همچنین بین دوز مصرفی DFO با کاهش شنوایی ارتباط معنی دار مشاهده شده است (۷) اما در مطالعات Ambrosetti و همکاران اختلاف قابل توجهی بین آستانه شنوایی بیماران تالاسمیک و غیرتالاسمیک پس از مصرف DFO با دوز ۳۰-۵۰ mg/kg/day گزارش نشده است و آنان درمان با DFO را غیر اتوتوکسیک گزارش کرده اند و موارد اتوتوکسیستی را ناشی از حساسیت فردی به داروی DFO عنوان کرده اند (۲).

برخلاف موارد فوق در مطالعه Cuda و همکاران در بیماران تالاسمیک کاهش شنوایی وجود داشته که شیوع آن را ۱۴ تا ۲۶ درصد در فرکانس های مختلف گزارش کرده اند (۳).

در مطالعات دیگر نیز افزایش آستانه شنوایی در اثر مصرف DFO در فرکانس های بالا تا ۲۷٪ بعد از شش سال گزارش شده است. بنابراین به علت احتمال بروز کاهش شنوایی در بیماران بتاتالاسمی توصیه شده به طور دوره ای از کلیه بیماران ادیومتری به عمل آید تا با تشخیص زودرس کاهش شنوایی از پیشرفت

آن که خود مشکلات دیگری را برای بیمار ایجاد می کند بتوان جلوگیری به عمل آورد (۳،۸). در یک تحقیق در ارزیابی ایمپدانس ادیومتری بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور عدم وجود رفلکس صوتی (Acoustic Reflex: AR) در حضور فشار طبیعی گوش میانی را ناشی از تغییرات پاتولوژیکی گوش میانی که باعث سختی (stiffness) در سیستم انتقال صوتی گوش میانی شده است ذکر کرده اند (۱۰). این نظریه طرفداران زیادی ندارد و در اکثر مطالعات تأیید نشده و در مطالعه مانیز جایگاه مثبتی نداشت.

روش کار

این مطالعه از نوع مقطعی (cross-sectional) می باشد با توجه به این که میانگین شیوع کاهش شنوایی در بیماران تالاسمی ۲۰٪ می باشد (زیرا در فرکانس های مختلف شیوع کاهش شنوایی از ۱۴ تا ۲۶ درصد گزارش شده) و شیوع کاهش شنوایی در کل جامعه حدود ۱۰-۷ درصد می باشد، حجم نمونه حدود ۱۷۷ نفر محاسبه گردید.

طی ۸ ماه از شهریور ماه ۱۳۸۲ تا اردیبهشت ماه ۱۳۸۳ تعداد ۱۷۸ نفر از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور که تحت درمان در مرکز بیماری های خاص شهر کرمان بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. ابتدا از کلیه بیماران شرح حال کامل گرفته شد و پس از معاینه فیزیکی از همه آنها تمپانومتري و ادیومتری انجام شد. سه نفر از بیماران به علت سابقه مصرف داروهای اتوتوکسیک یا سابقه عفونت مزمن گوش میانی و یا بیماری های مؤثر بر میزان شنوایی از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات مربوط به طول مدت بیماری، مدت و مقدار مصرف دسفرال (دوز ۴۰-۲۰ mg/kg/day) و همچنین میانگین سطح فریتین سرم بیماران از پرونده استخراج شده و در فرم مربوطه ثبت گردید.

بیمارانی که شنوایی طبیعی داشتند در یک گروه و بیمارانی که کاهش شنوایی داشتند در گروه دیگر قرار گرفتند. سپس با توجه به متغیرهای مقدار مصرف دسفرال، طول مدت بیماری، مدت زمان مصرف دسفرال، میانگین سطح خونی فریتین، سن و جنس این دو گروه مورد بررسی آماری قرار گرفتند.

نتایج

از ۱۷۸ بیماری که مورد ارزیابی قرار گرفتند، ۳ نفر به علت غیرطبیعی بودن تمپانومتري و اختلاف شدید آستانه ای شنوایی بین دو گوش و پارگی پرده تمپان از مطالعه خارج شدند.

از ۱۷۵ بیمار باقی مانده ۹۶ نفر مذکر (۵۴/۹٪) و ۷۹ نفر مؤنث (۴۵/۱٪) بودند. میانگین سنی در گروه مذکر ۱۲/۴۶ سال و در گروه مؤنث ۱۲/۹ سال بود. حداقل سن بیماران ۴ و حداکثر ۲۵ سال بود. در مجموع ۱۷۲ نفر از بیماران آستانه شنوایی طبیعی و زیر ۲۵ دسی بل با میانگین ۱۲/۲۱ دسی بل و ۳ نفر آستانه شنوایی غیر طبیعی و بالای ۲۵ دسی بل با میانگین ۲۶/۶۶ داشتند. میانگین آستانه شنوایی در فرکانس های گفتاری ۱۲/۴۶ دسی بل بود. میانگین آستانه شنوایی در زن ها ۱۲/۹ و در مردان ۱۲/۲۳ بود که این اختلاف معنی دار نبود ($P > 0.05$).

ضرایب همبستگی بین طول مدت بیماری، طول مصرف دسفرال، دوز مصرفی دسفرال و سطح فریتین خون با آستانه شنوایی بررسی شد که نتایج حاصله به شرح زیر است:

- همبستگی معنی داری بین طول مدت بیماری و آستانه شنوایی دیده شد. به عبارت دیگر با افزایش طول مدت بیماری در تمام فرکانس ها، افزایش آستانه شنوایی دیده شد. میانگین طول مدت بیماری ۱۰/۹ سال (دوره بیماری بین ۱ تا ۲۲ سال) بود (جدول ۱).

- همبستگی معنی داری بین طول مدت مصرف دسفرال و آستانه شنوایی در تمامی فرکانس ها دیده شد. متوسط طول مدت

مصرف دسفرال در این بیماران ۷/۲۳ سال بود (جدول ۲).
- همبستگی معنی داری بین دوز مصرفی دسفرال (با میانگین ۳۸/۶۹ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز) و آستانه شنوایی در فرکانس های مختلف وجود نداشت (ضریب همبستگی و P.value هیچ یک معنی دار نبودند). این امر شاید مربوط به رعایت دوز مناسب دسفرال باشد آن چنان که در پاره ای از مطالعات ذکر شده است با رعایت دوز مناسب DFO آستانه شنوایی تغییر نمی کند. جدول ۳ همبستگی دوز دسفرال و آستانه شنوایی را در فرکانس های مختلف هر دو گوش نشان می دهد.

همبستگی بین سن و آستانه شنوایی نیز بررسی شد که همبستگی معنی داری بین افزایش آستانه شنوایی و افزایش سن دیده شد (جدول ۴).

بین سطح فریتین خون و آستانه شنوایی نیز همبستگی معنی دار نبود.

میانگین سطح فریتین خون ۴۰۵۶ng/ml بود (حداقل ۱۳۱۰ و حداکثر ۱۰۳۵۰). جدول ۵ همبستگی بین سطح فریتین خون و آستانه های شنوایی را در فرکانس های مختلف در دو گوش نشان می دهد.

جدول ۱: ارتباط بین طول مدت بیماری و آستانه شنوایی در فرکانس های مختلف در ۱۷۵ بیمار مورد مطالعه

فرکانس (هرتز)	۲۵۰	۵۰۰	۱۰۰۰	۲۰۰۰	۴۰۰۰	۸۰۰۰
ارتباط						
ضریب همبستگی	۰/۲۲۷	۰/۲۳۸	۰/۲۶۳	۰/۲۸۲	۰/۳۰۴	۰/۲۷۸
P.value	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱

جدول ۲: ارتباط بین آستانه شنوایی و طول مدت مصرف دسفرال در ۱۵۳ بیمار تحت درمان با دسفرال

فرکانس (هرتز)	۲۵۰	۵۰۰	۱۰۰۰	۲۰۰۰	۴۰۰۰	۸۰۰۰
ارتباط						
ضریب همبستگی	۰/۲۳۱	۰/۲۳۱	۰/۲۲۵	۰/۲۳۴	۰/۲۴۸	۰/۲۷۶
P.value	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۵	۰/۰۰۴	۰/۰۰۲	۰/۰۰۱

جدول ۳: ارتباط بین آستانه شنوایی و دوز مصرف دسفرال در ۱۶۶ بیمار

ارتباط	فرکانس (هرتز)					
	۸۰۰۰	۴۰۰۰	۲۰۰۰	۱۰۰۰	۵۰۰	۲۵۰
ضرب همبستگی	۰/۰۷۹	۰/۰۰۲	۰/۰۸۶	۰/۱۲۸	-۰/۱۳۳	۰/۱۴۰
P.value	۰/۳۲۳	۰/۹۸	۰/۲۶۸	۰/۱	۰/۰۸۷	۰/۰۷۲

جدول ۴: ارتباط آستانه شنوایی با سن در ۱۷۵ بیمار مورد مطالعه

ارتباط	فرکانس (هرتز)					
	۸۰۰۰	۴۰۰۰	۲۰۰۰	۱۰۰۰	۵۰۰	۲۵۰
ضرب همبستگی	۰/۲۷۴	۰/۳۱۸	۰/۲۹۲	۰/۲۷۹	۰/۲۴۴	۰/۲۴۱
P.value	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
تعداد	۱۷۵	۱۷۵	۱۷۵	۱۷۵	۱۷۵	۱۷۵

جدول ۵: همبستگی بین سطح فریتین خون و آستانه شنوایی در فرکانس‌های مختلف در هر دو گوش

ارتباط	فرکانس (هرتز)											
	۶۰۰۰		۴۰۰۰		۲۰۰۰		۱۰۰۰		۵۰۰		۲۵۰	
محل	گوش راست	گوش چپ	گوش راست	گوش چپ	گوش راست	گوش چپ	گوش راست	گوش چپ	گوش راست	گوش چپ	گوش راست	گوش چپ
	ضرب همبستگی پیرسون	۰/۰۱۵	۰/۰۲۵	۰/۰۳۶	۰/۰۱۳	۰/۰۲۵	۰/۰۰۴	۰/۰۳۱	۰/۰۰۹	۰/۰۱۰	۰/۰۲۴	۰/۰۲۲
P.value	۰/۸۵۳	۰/۷۶۴	۰/۶۵۵	۰/۸۷۴	۰/۷۵۱	۰/۹۶۳	۰/۶۹۵	۰/۹۰۸	۰/۸۹۷	۰/۷۵۹	۰/۷۸۶	۰/۹۹۵

فردی نسبت داد (۲).

از آنجایی که آستانه شنوایی طبیعی در افراد مختلف متفاوت و براساس توافق موجود بین ۲۵db-۰ می باشد لذا در نظر گرفتن میزان آستانه شنوایی به تنهایی و در یک مقطع زمانی خاص نمی تواند جوابگوی دقیق مطالعه باشد. بنابر این بررسی اثرات اتوتوکسیسیته DFO باید با توجه به رابطه ضرایب همبستگی تغییرات آستانه شنوایی با طول مدت بیماری، طول مدت مصرف DFO، میزان دوز مصرفی آن و نیز سطح سرمی فریتین مورد مطالعه قرار گیرد.

در بعضی مطالعات کاهش شنوایی در فرکانس‌های مختلف

بحث و نتیجه گیری

از بین ۱۷۸ بیماری که مورد ارزیابی ادیولوژیک قرار گرفتند ۳ نفر به علت مشکلات موجود در گوش میانی و پارگی پرده تمپان از مطالعه خارج شدند.

از ۱۷۵ بیمار باقی مانده فقط در ۳ نفر کاهش شنوایی در فرکانس‌های گفتاری بیش از ۲۵ دسی بل بود (میانگین ۲۶/۶ دسی بل). بدون در نظر گرفتن میزان کاهش شنوایی در فرکانس‌های بالا می توان ادعا کرد که گرفتاری فرکانس‌های تکلمی در بیماران بتاتالاسمی در حد خیلی کمی است (۱/۸٪) که این امر را می توان به خصوصیات فردی (۴) و حساسیت‌های

را بین ۱۴ تا ۲۶ درصد گزارش کرده‌اند و این امر ارتباط زیادی با دوز تجمعی (cumulative) داروی دسفرال (DFO) داشته است (۲،۶). مضافاً بر اینکه مصرف DFO خود به تنهایی و بدون در نظر گرفتن میزان تجمع آن ممکن است باعث کاهش شنوایی گردد (۱).

به منظور پایین آوردن خطر کاهش شنوایی یا حداقل ثابت نگه داشتن میزان شنوایی در بیماران تالاسمی تحت درمان با DFO ایندکس درمانی مجاز (Ti) کمتر از ۰/۰۲۵ توصیه شده است. ایندکس درمانی یک مرز مشخص و تعیین کننده (Guide Line) برای تجویز دوز مناسب DFO می‌باشد که از فرمول زیر قابل محاسبه است (۱۱،۱۲):

میانگین دوز DFO

$$Ti = \frac{\text{میانگین فریتین سرم}}{\text{اگر اندکس درمانی بیش از ۰/۰۲۵ باشد بیماران در معرض خطر کری حسی عصبی قرار خواهند گرفت (۱۰).}}$$

در مطالعه حاضر با توجه به میانگین سطح سرمی فریتین (۴۰۵۶ ng/ml) و میانگین دوز مصرفی دسفرال (۳۸/۶۹ mg/kg/day) اندکس درمانی برابر ۰/۰۱ بود که می‌توان ادعا کرد علی‌رغم اثرات اتوتوکسیک DFO همبستگی معنی‌داری بین دوز دسفرال با سطح سرمی فریتین وجود نداشته است. درحالی که اگر DFO با دوز ماکزیمم برای نگهداری سطح فریتین سرم در حد کمتر از ۲۰۰۰ ng/ml داده شود این دو امر به عنوان دو ریسک فاکتور عمده عمل کرده و سهم به‌سزایی در پیدایش اثرات اتوتوکسیستی DFO ایفا خواهند کرد (۱۱). ثابت شده اگر از دوز مجاز DFO یعنی ۲۰ تا ۶۰ میلی‌گرم بازای هر کیلو وزن روزانه استفاده شود خاصیت نورو اتوتوکسیستی آن به حدی نخواهد بود که باعث عیب‌ارگانیک در auditory sphere شود (۶).

در حالی که دوزهای بالای DFO بعنوان یک ریسک فاکتور مرکزی در پاتوژنیستی نورو اتوتوکسیستی محسوب می‌شود (۹). بنابراین با توجه به ثابت شدن نقش DFO مصرفی در ایجاد نورو اتوتوکسیستی لازم است کلیه بیماران مبتلا به بتاتالاسمی برای شناخت زودرس عارضه شنوایی به طور دوره‌ای مورد ارزیابی شنوایی قرار گیرند (۸).

در مطالعه حاضر همبستگی معنی‌داری بین طول مدت مصرف دسفرال و آستانه شنوایی در تمام فرکانس‌ها دیده شد. متوسط طول مدت مصرف دسفرال در بیماران مورد مطالعه ۷/۲۳ سال بود (کمترین مدت ۱ سال و بیشترین مدت ۱۹ سال). این

همبستگی می‌تواند مربوط به افزایش میزان رسوب آهن و در نتیجه آسیب‌های شنوایی در فرکانس‌های بالا باشد (۵،۶) که با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه همبستگی کامل دارد. در مطالعه Onerci و همکاران علی‌رغم وجود تمپانوگرام نرمال عدم وجود رفلکس صوتی در بسیاری از بیماران بیانگر پیدایش تغییرات پاتولوژیکی در گوش میانی بوده که موجب سختی (Stiffness) در سیستم انتقال صدا شده است (۱۰) در حالیکه در مطالعه حاضر هیچگونه شواهدی از پاتولوژی فوق در گوش میانی وجود نداشت.

در مطالعه حاضر همبستگی معنی‌داری بین سن بیماران و افزایش آستانه شنوایی در فرکانس‌های مختلف دیده شد. همچنین همبستگی معنی‌داری بین طول مدت بیماری با افزایش آستانه‌های شنوایی دیده شد که با نتایج حاصل از سایر مطالعات هماهنگی کامل دارد (۳). دلیل این امر را می‌توان به دوز تجمعی DFO در موارد فوق نسبت داد. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد: اتوتوکسیستی حاصل از مصرف DFO و میزان آن در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور می‌تواند ناشی از حساسیت فردی باشد.

- رعایت حد مجاز اندکس درمانی (کمتر از ۰/۰۲۵) برای جلوگیری از پیدایش کاهش شنوایی و یا پیشرفت آن نقش خیلی مهمی ایفا می‌کند.

- همبستگی معنی‌داری بین طول مدت بیماری و افزایش آستانه‌های شنوایی با مصرف دسفرال وجود دارد.

- همبستگی معنی‌داری بین مدت مصرف دسفرال و افزایش آستانه‌های شنوایی وجود دارد.

- همبستگی معنی‌داری بین دوز دسفرال (حداکثر ۴۰ mg/kg/day) و افزایش آستانه شنوایی وجود ندارد.

همبستگی معنی‌داری بین سطح فریتین خون (در حدود ۴۰۰۰ ng/ml) و افزایش آستانه وجود ندارد و با پایین‌تر آمدن سطح فریتین خون خصوصاً به میزان ۲۰۰۰ ng/ml احتمال آسیب شنوایی بیشتر می‌شود.

بنابراین باید در نظر داشت که پایین نگه داشتن سطح فریتین خون به منظور رسوب کمتر آهن در ارگان‌ها از طریق افزایش دوز DFO، احتمال پیدایش اتوتوکسیستی و افزایش آستانه‌های اتوتوکسیستی شنوایی را بالا می‌برد لذا برای جلوگیری از این خطر رعایت اندکس درمانی مجاز (کمتر از ۰/۰۲۵) توصیه می‌شود.

Summary

Evaluation of Hearing Threshold in Patients with Beta Thalassemia Major Receiving Regular Chelation-Therapy with Desferrioxamine (DFO)

Mozafarinia K, MD.¹, Farahmand Z, MD.² and Ghazvini M, MD.³

1. Associate Professor of ENT, 2. Assistant Professor of Pediatrics, 3. Resident of ENT, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran.

The aim of this study was the evaluation of hearing threshold in patients with beta thalassemia major. For this purpose, 178 patients who were under regular chelation therapy with desferrioxamine (DFO) were selected and underwent ear, nose, throat examinations and audiological evaluations. Patients were between 4 to 25 years old and 54.9% were male and 45.1% were female. Three patients were excluded from the study due to middle ear disease and tympanic membrane perforation. Mean hearing threshold was 12.46db. The incidence of hearing loss in speech frequencies was 1.8% and there was a correlation between hearing threshold increase and the duration of disease and desferrioxamine consumption. But no correlation was found between hearing threshold and serum ferritin level (mean 4046 ng/ml) or DFO dose (mean=38.68mg/kg/day).

Key words : Hearing threshold, Beta thalassemic major, Desferrioxamine

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2005; 12(2): 93-98

References

1. Albera R, Pia F, Morra B, Lacilla M, Bianco L, Gabutti V and Piga A. Hearing loss and desferrioxamine in homozygous beta-thalassemia. *Audiology* 1988; 27(4): 207-14.
2. Ambrosetti U, Donde E, Piatti G and Cappellini MD. Audiological evaluation in adult beta-thalassemia major patients under regular chelation treatment. *Pharmacol Res* 2000; 42(5): 485-7.
3. Cuda D, De Benedetto M, Leante M, Corvaglia E. The prevalence and evolution of hypoacusis in Cooley's disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1991; 11(5): 471-81.
4. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, et al. Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr* 1996; 155(5): 368-72.
5. De Virgiliis S, Argioli F, Sanna G, et al. Auditory involvement in thalassemia major. *Acta Haematol* 1979; 61(4): 209-15.
6. Gaini RM, Moretti E, Boffa C, Terzoli S and Carnelli V. Audiologic evaluation of patients with thalassaemic syndromes treated with desferrioxamine B. *Pediatr Med Chir* 1988; 10(5): 503-4.
7. Karimi M, Asadi-Pooya AA, Khademi B, Asadi-Pooya K and Yarmohammadi H. Evaluation of the incidence of sensorineural hearing loss in beta-thalassemia major patients under regular chelation therapy with desferrioxamine. *Acta Haematol* 2002; 108(2): 79-83.
8. Kontzoglou G, Koussi A, Tsatra J, et al. Sensorineural hearing loss in children with thalassemia major in Northern Greece. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 35(3): 223-30.
9. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 1986; 314(14): 869-73.
10. Onerci M, Aslan S, Gumruk F, et al. Audiologic and impedancemetric findings within thalassaemic patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 28(2-3): 167-72.
11. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA and Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* 1989; 73(3): 403-9.
12. Sacco M, Meleleo D, Tricarico N, Greco Miani A, Serra E and Parlato L. Evaluation of desferrioxamine ototoxicity in thalassaemic patients. Follow-up over a 5-year period and results. *Minerva Pediatr* 1994; 46(5): 225-30.