

# Desferrioksamin ile düzenli şelasyon tedavisi gören beta talasemi majör hastalarının işitme ve iç kulak fonksiyonlarının değerlendirilmesi

## *Evaluation of hearing and inner ear functions of beta-thalassemia major patients receiving regular chelation therapy with desferrioxamine*

Ahmet Yükkaldıran<sup>1</sup>, Osman Erdoğan<sup>1</sup>, Gürcan Dikme<sup>2</sup>, Gizem Zengin Ersoy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>2</sup>Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>3</sup>Bahçelievler Medikal Park Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada desferrioksamin ile şelasyon tedavisi gören beta (β) talasemi majör hastalarının işitme fonksiyonları ve iç kulak durumu değerlendirildi.

**Hastalar ve Yöntemler:** Bu çalışma Ocak 2017 - Ocak 2020 tarihleri arasında çocuk hematoloji ve onkoloji kliniğinde takipli yedi yaş ve üstü, en az üç yıldır düzenli demir şelatlama ajanı olan desferrioksamin ile tedavi görmüş, β talasemi majör tanılı 69 çocuk hasta (Talasemi grubu; 42 erkek, 27 kadın; ort. yaş 11.0±4.1 yıl; dağılım 7-15 yıl) ve pediatrik hematoloji ve onkoloji kliniğinde takip edilen işitme kaybı ve kronik kulak rahatsızlığı olmayan 67 çocuk (Kontrol grubu; 36 erkek, 31 kadın; ort. yaş 12.4±6.8 yıl; dağılım 5-17 yıl) ile yapıldı. Hasta ve kontrol grupları kulak burun boğaz hekimleri tarafından muayene edildi. Hasta ve kontrol grubunun pür ton odyometri ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testleri yapıldı ve sonuçlar karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Talasemi ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Pür ton odyometride işitme eşiklerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında sağ ve sol kulakta 8000 Hz frekansında talasemi grubunun işitme eşiklerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu görüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi ile sinyal-gürültü oranlarının gruplar arasında karşılaştırılmasında sağ kulakta 1000 Hz ve 6000 Hz frekanslarındaki desibel değerleri talasemi grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük kaydedildi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızda desferrioksamin ile tedavi edilen hastalarda iç kulak fonksiyonlarının etkilendiği tespit edildi. Beta-talasemi majör hastalarının klinik olarak işitme kaybı tarif etmese bile tekrarlayan desferrioksamin tedavisi ile yüksek frekanslardan başlayarak işitme eşiklerinin artacağını ve işitme kaybı yaşayabileceklerini düşünmekteyiz.

**Anahtar sözcükler:** Desferrioksamin, işitme kaybı, otoakustik emisyon, pür ton odyometri, talasemi majör.

### ABSTRACT

**Objectives:** In this study, the hearing functions and inner ear conditions of beta (β)-thalassemia major patients who were treated with desferrioxamine were evaluated.

**Patients and Methods:** This study was conducted with 69 pediatric patients aged seven years and older (Thalassemia group; 42 males, 27 females; mean age 11.0±4.1 year; range, 7 to 15 year), diagnosed with β-thalassemia major, treated with regular iron-chelating agent desferrioxamine for at least three years, and followed in the pediatric hematology and oncology clinic and 67 children (Control group; 36 male, 31 female; mean 12.4±6.8 year; range, 5 to 17 year) without hearing loss and chronic ear disease between January 2017 and January 2020. The patient and control groups were examined by an otolaryngologist. Pure-tone audiometry and distortion product otoacoustic emission tests were performed on the patient and control groups, and the results were compared.

**Results:** No significant difference was found in terms of age and sex in the thalassemia and control groups. In the comparison of hearing thresholds between groups with pure-tone audiometry, the hearing thresholds of the thalassemia group were higher than the control group at a frequency of 8000 Hz in the right and left ears, and the difference was statistically significant. In the comparison of the signal-to-noise ratios between the groups with the distortion product otoacoustic emission test, the decibel values in the right ear at frequencies of 1000 Hz and 6000 Hz were lower in the thalassemia group than in the control group, and the difference was statistically significant.

**Conclusion:** In the study, the inner ear functions were found to be affected in patients treated with desferrioxamine. Even if β-thalassemia major patients do not clinically describe hearing loss, we believe their hearing thresholds will increase starting from high frequencies with repetitive desferrioxamine treatment, and they may experience a hearing loss.

**Keywords:** Desferrioxamine, hearing loss, otoacoustic emission, pure-tone audiometry, thalassemia major.

Geliş tarihi: 16 Haziran 2021 Kabul tarihi: 04 Ekim 2021 Online yayın tarihi: 25 Şubat 2022

İletişim adresi: Dr. Ahmet Yükkaldıran, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, 63300 Şanlıurfa, Türkiye. e-posta: ayukkaldiran@gmail.com

### Atrf:

Yükkaldıran A, Erdoğan O, Dikme G, Zengin Ersoy G. Desferrioksamin ile düzenli şelasyon tedavisi gören beta talasemi majör hastalarının işitme ve iç kulak fonksiyonlarının değerlendirilmesi. KBB Uygulamaları 2022;10(1):5-9.

Beta ( $\beta$ ) talasemi hemoglobinin tetramerinin beta globulin zincirinin sentezlenememesi veya düşük düzeyde olmasından kaynaklanan bir hastalıktır.<sup>[1]</sup> Beta talasemi 11. kromozom üzerinde hemoglobin subunit  $\beta$  genindeki mutasyon sonucu oluşur. Beta globulin genlerinin her ikisinin mutasyonu sonucu şiddetli transfüzyona bağlı anemiye neden olan  $\beta$  talasemi majör gelişir.<sup>[2]</sup> Beta talasemi majör hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, yılda 330.000 yenidoğanı etkileyen önemli bir hastalıktır. Talasemi ve hemoglobin bozuklukları dünya çapında en sık görülen kalıtsal anemilerin nedenidir. Dünya nüfusunun %5-7'sinin hemoglobin bozukluğundan etkilendiği bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Güneydoğu asya, batı afrika, akdeniz bölgesi, ortadoğu ülkeleri talasemi kuşağında olduğundan en fazla etkilenen coğrafyalardır.<sup>[4-6]</sup> Talasemi hastalarında hemoliz ve inefektif eritropoeze bağlı olarak artan eritropoez sonucu kemik iliği alanının kemik dokusuna doğru genişlemesine neden olur. Bu hastalarda karaciğer, dalak ve diğer bölgelerde ekstremiteler eritropoez görülür.<sup>[7]</sup> Bu durum sonucunda hastalarda ciddi anemi, masif hepatosplenomegali ve ciddi büyüme geriliği ve endokrinopatiler görülür.<sup>[8,9]</sup> Beta talasemi majör hastalarında akut semptomları azaltmak için aylık düzenli kan transfüzyonları yapılır, bununla birlikte hem hemoliz hem de uzun süreli kan transfüzyonları sonucu vücutta demir yükü artar ve demir birikimlerine bağlı birçok organda patoloji gelişebilir. Aşırı demir yüklenmesinin komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek için, demir şelasyon tedavisi esastır.<sup>[10,11]</sup> Demir şelasyon tedavisinde en yaygın kullanılan maddelerden biri desferrioksamin (DFO)'dir bunun yanında deferriprone ve deferrasiroxta kullanılmakta olup yan etki profili DFO'ya kıyasla daha azdır.<sup>[12]</sup>

Desferrioksaminin neden olduğu ototoksisite ilk olarak 1980'lerde bildirilmiştir.<sup>[13]</sup> Talasemi hastalarında işitme kaybı DFO ototoksisitesi yanında kronik anemi, aşırı demir yükü ile de ilişkilidir.

Bu çalışmamızda DFO ile şelasyon tedavisi gören  $\beta$  talasemi majör hastalarının işitme fonksiyonlarını ve iç kulak durumunu değerlendirmeyi amaçladık.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ocak 2017 - Ocak 2020 yılları arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğinde takipli yedi yaş ve üstü, en az üç yıldır düzenli demir şelatlama ajanı olan DFO ile tedavi görmüş,  $\beta$  talasemi majör tanılı 69 çocuk hasta (Talasemi grubu; 42 erkek, 27 kadın; ort. yaş 11.0±4.1 yıl; dağılım 7-15 yıl) ve kronik kulak rahatsızlığı olmayan 67 çocuk (Kontrol grubu; 36 erkek, 31 kadın; ort. yaş 12.4±6.8 yıl; dağılım 5-17 yıl) ile yapıldı. Kronik otitis media, effüzyonlu otitis media, akut otitis media, akustik travma sorası işitme kaybı ve ani işitme kaybı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta ve kontrol grubu kulak burun boğaz hekimi tarafından muayene edildi. Hasta ve kontrol grubunun pür ton odyometri, timpanometri ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DP-OAE) testleri yapıldı. Pür ton odyometri testi için klinik odyometri cihazı kullanıldı (AC-40, DK-500; Interacoustics, Middelfart, Danimarka). Hava yolu işitme eşikleri için TDH 39 kulaklık kullanıldı. Odyometride her iki kulak için 250-8000 Hz aralığında hava yolu işitme eşikleri ölçüldü. Sağ ve sol kulakta 500, 1000, 2000, 4000 Hz frekansta hava yolu işitme eşikleri toplanarak aritmetik ortalamaları hesaplandı.

**Tablo 1**  
Talasemi ve kontrol grubunun desibel cinsinden pür ton odyometri sonuçları

	Sağ kulak (dB)			Sol kulak (dB)		
	Talasemi	Kontrol	<i>p</i>	Talasemi	Kontrol	<i>p</i>
Frekans	Mean±SD	Mean±SD	<i>p</i>	Mean±SD	Mean±SD	<i>p</i>
250 Hz	14.4±7.6	13.8±8.0	0.570	14.8±9.1	12.6±6.0	0.359
500 Hz	13.4±6.0	13.1±7.2	0.552	14.1±8.3	12.4±5.9	0.592
1000 Hz	11.2±3.1	11.2±5.3	0.504	11.5±4.0	11.3±5.4	0.537
2000 Hz	10.6±2.8	10.3±4.6	0.432	11.2±4.1	10.7±4.9	0.319
4000 Hz	11.7±4.7	10.5±4.6	0.061	12.9±8.0	11.1±5.0	0.149
6000 Hz	13.3±6.8	11.4±5.3	0.316	14.9±10.1	11.5±4.8	0.061
8000 Hz	13.3±6.5	11.1±4.9	0.039	14.9±10.0	11.2±4.6	0.003
Ortalama	11.7±3.5	11.2±4.8	0.140	12.5±4.9	11.3±4.6	0.279

dB: Desibel.

Tablo 2						
Talasemi ve kontrol grubunun desibel cinsinden DP-OAE sinyal-gürültü oranı sonuçları						
	Sağ kulak (dB)			Sol kulak (dB)		
	Talasemi	Kontrol	<i>p</i>	Talasemi	Kontrol	<i>p</i>
Frekans	Mean±SD	Mean±SD	<i>p</i>	Mean±SD	Mean±SD	<i>p</i>
500 Hz	0.9±5.3	2.0±5.1	0.133	1.7±5.0	1.9±5.5	0.576
1000 Hz	7.6±6.7	11.3±4.2	0.001	9.8±5.7	10.6±5.9	0.205
2000 Hz	14.1±6.2	15.7±6.1	0.135	14.3±6.7	15.1±6.6	0.513
4000 Hz	17.0±5.9	18.5±5.4	0.100	17.3±6.8	18.4±5.9	0.303
6000 Hz	13.3±8.3	16.7±7.2	0.006	15.2±7.7	16.2±6.7	0.512
8000 Hz	4.9±6.0	6.2±6.7	0.097	6.0±6.5	5.2±6.5	0.966

dB: Desibel.

DP-OAE kaydı için 'ILO 96 Otoakustik Emission Analyzer' (Otodynamics, London, UK) kullanıldı. Klik uyarı ile 80±3 dB SPL (Sound Pressure Level) şiddet seviyesinde kullanıldı. Sinyal gürültü oranı en az üç frekansta 6 dB'e geçtiği durumda geçti kabul edildi. Hasta ve kontrol grubunun 500-8000 Hz aralığındaki frekanslarda sinyal gürültü oranları değerlendirmeye alındı.

Hastalar yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı. Çalışma protokolü Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih/no: 24.02.2020/25) tarafından onaylandı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri uyarınca gerçekleştirildi.

### İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS Mac için 26.0 versiyon (IBM Corp., Armonk, NY, USA) istatistik yazılımı kullanıldı. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk test ile değerlendirildi. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Non-parametrik sürekli değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.662$ ). Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.358$ ). Pür ton odyometri de işitme eşiklerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında sağ ve sol kulakta 8000 Hz frekansında talasemi grubunun işitme eşiklerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu görüldü. Diğer frekanslarda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki kulak için talasemi ve kontrol grupların işitme eşik değerleri ortalaması ve standart

sapma değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testinde sinyal-gürültü oranlarının gruplar arasında karşılaştırılmasında sağ kulakta 1000 Hz ve 6000 Hz frekanslarındaki desibel değerleri talasemi grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük kaydedildi. Sağ kulağın diğer frekanslarında ve sol kulakta talasemi ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmadı. Her iki kulak için talasemi ve kontrol grubunun sinyal-gürültü oranı ortalaması ve standart sapma değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

### TARTIŞMA

Talasemi majör ilk olarak 1928'de Cooley<sup>[14]</sup> tarafından tanımlanan hematolojik bir hastalıktır ve dünya çapında en sık görülen kalıtsal hemoglobinopatilerdir.<sup>[15]</sup> Kesin tedavi kök hücre tedavisidir fakat inefektif eritropoez ve anemi için standart kabul edilen tedavi transfüzyondur.<sup>[16]</sup> Beta talasemi majör hastalarında transfüzyon, hemoliz ve inefektif eritropoez sonucu vücutta demir birikimine neden olur. Bu demir birikimleri iç organlara zarar verebilir. Vücutta biriken demiri azaltmak, dengede tutmak için şelatlama ajanları kullanılır. Beta talasemi majör hastalarında en yaygın kullanılan demir şelatlama DFO'dur. Desferrioksamin ototoksiste, oküler toksiste ve büyüme geriliğine yol açabilir. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte ototoksiste DFO ile ilişkilendirilmiştir.<sup>[17]</sup> İç kulak fonksiyonunun değerlendirilmesi ve kokleanın monitörizasyonu için DP-OAE testi kullanılır. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon kokleada dış tüy hücrelerinin fonksiyonlarını değerlendirmede hızlı, non-invaziv ve objektif bir testtir.<sup>[18]</sup> Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon ile kokleanın lokalize edilmesi daha uygundur ve DP-OAE frekansa spesifik olması nedeniyle kokleanın bazal turn ve apex bölümlerinde etkilenen

alanları rahatlıkla gösterebilir.<sup>[18,19]</sup> Pür ton odyometri ile tespit edilecek sensörinöral işitme kaybı, DP-OAE ile birlikte iç kulak fonksiyonu hakkında önemli bilgi verir. Ototoksisite, kokleanın bazal kısmında dış tüylü hücreleri etkileyerek yüksek frekanslı işitme kaybına yol açar.<sup>[16]</sup> Yapılan çalışmalarda DFO ile tedavi edilen  $\beta$  talasemi majör hastalarında sensörinöral işitme kaybının yüksek frekanslarda özellikle de 4000 Hz ve üzeri frekanslarda görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[20,21]</sup> Karimi ve ark.nın<sup>[20]</sup> yaptığı çalışmada hastaların %30'undan fazlasında 8000 Hz frekansta sensörinöral işitme kaybı bildirilmiştir.<sup>[20]</sup> Faramarzi ve ark.nın<sup>[22]</sup> yapmış olduğu çalışmada ise  $\beta$  talasemi majör hastalarında sağ kulakta sensörinöral işitme kaybı prevalansı 250, 500, 1000 ve 2000 Hz frekanslarında %0, 3000 Hz'de %0.3, 4000 Hz'de %1, 8000 Hz'de %2.6, sol kulakta ise 250, 500, 1000 Hz'de %0, 2000, 3000, 4000 Hz'de %0.3, 8000 Hz'de %2.3 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak sağ ve sol kulakta işitme eşikleri 8000 Hz'de kontrol grubuna kıyasla talasemi grubunda daha yüksek ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı zamanda pür ton odyometride talasemi grubunun sağ ve sol kulak ortalama işitme eşikleri kontrol grubuna kıyasla yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonda ise tüm frekanslarda sinyal-gürültü oranları kontrol grubuna kıyasla talasemi grubunda düşük tespit edilmesine rağmen sadece sağ kulakta 1000 ve 6000 Hz'de sinyal-gürültü oranları istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken bazı kısıtlamalar göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda DFO'nun işitme üzerine etkisinin değerlendirilmesi, hastaların tedavi öncesi odyolojik parametreleri yerine normal işiten kulaklarla karşılaştırılarak yapılmıştır. Talasemi majör hastalarında iç kulak yapılarında demir birikiminin işitme üzerine etkilerini değerlendiren histolojik çalışmalara ve DFO tedavisinin ototoksik etkisine ek olarak iç kulakta demir birikimi üzerine etkisini birlikte değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda talasemi majör hastalarında DFO ile tedavi edilen hastalarda iç kulak fonksiyonlarının etkilendiği tespit edildi. Beta talasemi majör hastaları klinik olarak işitme kaybı tarif etmese bile tekrarlayan DFO tedavisi ile yüksek frekanslardan başlayarak işitme eşiklerinin artacağı ve işitme kaybı yaşayabileceklerini düşünmekteyiz.

#### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### KAYNAKLAR

1. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med* 2010;12:61-76.
2. Origa R. Beta-thalassemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, editors. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington; 2000. p. 1993-2022.
3. McGann PT, Nero AC, Ware RE. Clinical features of  $\beta$ -thalassemia and sickle cell disease. In: Malik P, Tisdale J, editors. *Gene and cell therapies for beta-globinopathies*. New York: Springer; 2017. p. 1-26.
4. Weatherall D. The Thalassemias. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 562-64.
5. Fawdry A. Erythroblastic anaemia of childhood (Cooley's anaemia). *Cyprus: Lancet*; 1944.
6. Hassanzadeh J, Mirahmadizadeh A, Karimi M, Rezaeian S. Delay in diagnosis of hemoglobinopathies (thalassemia, sickle cell anemia): A need for management of thalassemia programs. *Iran J Pediatr* 2017;27:e6740
7. Popova D, Popov TM. Cochlear implantation in a pediatric patient with thalassemia major. *Auris Nasus Larynx* 2009;36:594-7.
8. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. In: Orkin SH, Nathan DG, Gensburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1015-8.
9. Dilmeç F, Koç A, Akkafa F. Investigation of  $\beta$ -globin gene mutations in patients with  $\beta$ -thalassemia in Şanlıurfa province of Turkey. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2010;30:514-9.
10. Eleftheriou A. Introduction. In: Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A, editors. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*. 2nd ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation. 2008. p. 11-3.
11. Porter J. Ironoverload. In: Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A, editors. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*. 2nd ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2008. p. 33-63.
12. Ejaz MS, Baloch S, Arif F. Efficacy and adverse effects of oral chelating therapy (deferasirox) in multi-transfused Pakistani children with  $\beta$ -thalassemia major. *Pak J Med Sci* 2015;31:621-5.
13. 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;8:239-49.
14. Cooley TB. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc* 1925;37:29-30.

15. Derin S, Azık FM, Topal Y, Topal H, Karakuş V, Çetinkaya PU, et al. The incidence of ototoxicity in patients using iron chelators. *J Int Adv Otol* 2017;13:136-9.
16. Alzaree FA, Shehata MA, Atti MA, Elzaree GA, El-Kassas GM. New advances in evaluation of hearing in a sample of Egyptian children with  $\beta$ -thalassemia major. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7:1494-8.
17. 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* 2005;27:651-3.
18. Probst R, Harris FP. Otoacoustic emissions. *Adv Otorhinolaryngol* 1997;53:182-204.
19. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 1991;89:2027-67.
20. 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* 2002;108:79-83.
21. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 1986;314:869-73.
22. Faramarzi A, Karimi M, Heydari ST, Shishegar M, Kaviani M. Frequency of sensory neural hearing loss in major Beta-thalassemias in Southern Iran. *Iran J Pediatr* 2010;20:308-12.