



## بررسی شیوع عوارض غددی در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور

پرستو رستمی<sup>۱\*</sup>، گیسو حاتمی<sup>۱</sup>، افشین شیرکانی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

### چکیده

**زمینه:** اختلالات سیستم غدد داخلی در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور ناشی از افزایش بار آهن به دنبال تزریق مکرر خون بوده و یکی از مهم‌ترین علل ناتوانی و مرگ و میر در این دسته از بیماران به‌شمار می‌آیند. هدف این مطالعه بررسی شیوع اختلالات غددی در بیماران بتا تالاسمی ماژور است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور از نظر وجود اختلال در سیستم غدد داخلی به روش معاینات بالینی و انجام آزمایشات لازم مورد بررسی قرار گرفت و سپس اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری کای دو، ضریب همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** از بین ۶۰ بیمار مورد مطالعه مبتلا به بتا تالاسمی ماژور، ۱۶ بیمار (۲۶/۸ درصد) هیچ‌گونه عارضه غددی نداشتند، اما در ۱۴ بیمار (۲۳/۵ درصد) یک اختلال و در ۳۰ بیمار (۴۸/۷ درصد) بیش از یک اختلال غددی دیده شد. اختلالات غددی به ترتیب شیوع شامل: هیپوگنادیسم (۶۶/۷ درصد)، کوتاهی قد (۴۵ درصد)، هیپوپاراتیروئیدیسم (۲۱/۷ درصد)، دیابت (۱۸/۳ درصد)، عدم تحمل گلوکز (Impaired Glucose Tolerance) ۴ نفر (۶/۷ درصد)، هیپوتیروئیدیسم آشکار (۱/۶۵ درصد) و هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی (۱/۶۵ درصد).

**نتیجه‌گیری:** فراوانی نسبتاً بالای عوارض غددی در بیماران تحت مطالعه ما اهمیت بررسی‌های منظم و دوره‌ای بیماران تالاسمیک به‌خصوص در سن بالای ۱۰ سال، جهت تشخیص و درمان به‌موقع این اختلالات را تأکید می‌کند.

**واژگان کلیدی:** بتا تالاسمی ماژور، عوارض غددی، کوتاهی قد، هیپوگنادیسم، هیپوتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم

دریافت مقاله: ۸۹/۵/۱۵ - پذیرش مقاله: ۸۹/۱۱/۲۲

\* بوشهر، خیابان معلم، روبروی ستاد نماز جمعه، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی

E-mail: drp\_rostami@yahoo.com

## مقدمه

بتا تالاسمی یک هموگلوبینوپاتی ارثی اتوزوم مغلوب است که به دنبال کاهش ساخت زنجیره بتاگلوبین کم‌خونی شدید ایجاد می‌شود. (۱) ۹۵ درصد کل بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در آسیا و هند و خاورمیانه متولد می‌شوند (۲) به طور کلی ۱۳۸۷۹ بیمار مبتلا به تالاسمی در ایران وجود دارد که بیشتر بیماران در بخش‌های شمال و جنوب ایران با سن متوسط ۱۵ سال می‌باشند که ۲۳ درصد از بیماران مسن‌تر از ۲۰ سال هستند (۳) درمان قطعی این بیماری پیوند مغز استخوان است که متأسفانه انجام آن برای همه بیماران مقدور نمی‌باشد. تزریق مکرر خون یکی از درمان‌های علامتی در این بیماران بوده که عوارض بیماری از جمله کم‌خونی و خون‌سازی غیر مؤثر را به حداقل می‌رساند (۱) افزایش بار آهن به دنبال تزریق مکرر خون ایجاد می‌شود که ارگان‌های مختلفی را درگیر می‌کند، شامل: ۱- بافت میوکارد (۴)، ۲- کبد (۱)، ۳- غدد داخلی. از اختلالات اندوکراین شایع می‌توان: کوتاهی قد به علت کمبود هورمون رشد و اختلالات بلوغ به دو شکل: هیپوگنادیسم اولیه (درگیری گونادها) یا هیپوگنادیسم ثانویه (درگیری هیپوفیز یا هیپوتالاموس) (۵)، دیابت: از نوع وابسته به انسولین به علت تخریب سلول‌های بتا پانکراس (۶) هیپوتیروئیدیسم و هیپوپاراتیروئیدیسم (۷) اختلال در تحمل گلوکز (۸) را نام برد.

مطالعات مختلفی در داخل و خارج از کشور در مورد اختلالات غدد داخلی در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون انجام شده است. اونگ (Ong CK) و همکاران در بیمارستان Penag عوارض اندوکراین را در ۲۵ بیمار تالاسمی وابسته به تزریق خون بررسی کردند. شیوع اختلالات غدد داخلی در بیماران تحت مطالعه آنها به صورت کوتاهی قد ۳۶ درصد، هیپوگنادیسم ۴۴ درصد، دیابت ۸ درصد گزارش شده بود، به طوری که ۶۸ درصد

بیماران بیش از یک اختلال غددی داشته‌اند (۱۶). در کشور ما نیز چندین مطالعه در مناطق جغرافیایی مختلف انجام شده است. به طور مثال در شیراز کرمی‌فر و همکاران ۱۵۰ بیمار تالاسمی وابسته به تزریق خون را بررسی کردند که شیوع اختلالات غدد داخلی در بیماران تحت مطالعه آنها بدین صورت گزارش گردید: هیپوگنادیسم اولیه ۶ درصد، هیپوپاراتیروئیدیسم ۷/۳ درصد، دیابت تیپ یک ۷/۳ درصد، نارسایی آدرنال یک نفر (۱۸).

تالاسمی ماژور در کشور ما نیز یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ارثی است. متأسفانه در مورد عوارض همراه این بیماری که مهم‌ترین علت مرگ و میر و ناتوانی این افراد به شمار می‌آید، مطالعات گسترده در تمام مناطق جغرافیایی کشور انجام نشده است. با توجه به این مهم و ضرورت تشخیص و درمان زودرس این اختلالات در جهت افزایش بقاء بیماران و مقایسه نتایج به دست آمده با بررسی‌های انجام شده قبلی در سایر مناطق، بر آن شدیم تا این مطالعه را در بیماران بتا تالاسمی ماژور در جنوب ایران و در شهر بوشهر انجام دهیم.

## مواد و روش کار

در این مطالعه مقطعی، ۶۰ بیمار با بتا تالاسمی هموزیگوت در دامنه سنی ۱۰-۴۴ سال (۱۵ نفر ۲۰-۱۰ سال و ۳۵ نفر ۳۰-۲۰ سال و ۱۰ نفر بالای ۳۰ سال) که به روش سرشماری انتخاب شدند، در بخش تالاسمی شهر بوشهر در فاصله زمانی مرداد ۱۳۸۸ تا تیر ۱۳۸۹ مورد مطالعه قرار گرفتند. تشخیص بتا تالاسمی هموزیگوت در اوایل زندگی با روش‌های استاندارد بررسی اسمیر خون محیطی و الکتروفورز هموگلوبین بوده است (۹). تمام بیماران و کودکان و والدین آنها از مطالعه آگاهی داشته و با رضایت کامل وارد تحقیق شدند. شرح حال کامل در مورد

و پس از آن صدک‌های قد و وزن روی منحنی استاندارد (NCHS) National Center for Health Statistics مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. شاخص قد کمتر از صدک ۵ به‌عنوان کوتاهی قد در نظر گرفته شد. معیار کوتاهی قد در بزرگسالان بر اساس (NCHS) در سن ۱۸ سالگی در نظر گرفته شد. پس از جمع‌آوری اطلاعات توسط پرسشنامه‌ها، کلیه داده‌ها وارد کامپیوتر شده و توسط نرم‌افزار SPSS (USA, Il, Chicago, SPSS Inc) ویرایش ۱۸ و آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار و فاصله اطمینان) و آزمون‌های آماری کای دو، ضریب همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت  $P < 0.05$  معنادار تعریف شده است.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور شامل: ۳۳ (۵۵ درصد) مؤنث، ۲۷ (۴۴ درصد) مذکر مورد بررسی قرار گرفتند. وضعیت بیماران از نظر خصوصیات دموگرافیک و برخی فاکتورهای سرمی در جدول شماره (۱) نشان داده شده است.

جدول (۱) خصوصیات دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه

متغیرها	بیماران تالاسمی ماژور
میانگین سن (سال)	۲۰/۲۳±۲۳
سن شروع تزریق خون (ماه)	۲۴/۷۶±۴۷
هموگلوبین قبل از تزریق (g/dl)	۷/۹±۲۱
متوسط فریتین سرم (mg/l)	۳۱۰۲/۲۸±۶۸۸
تزریق خون درصد (تعداد)	(۵۷)/۹۵
اسپلنکتومی درصد (تعداد)	(۳۶)/۶۰
افزایش آنزیم‌های کبدی درصد (تعداد)	(۲۴)/۴۰

اختلالات غددی به‌ترتیب شیوع شامل: هیپوگنادیسم ۴۰ نفر (۶۶/۷ درصد) با متوسط سنی ۲۱/۷۵±۷/۶۲ سال، شامل: ۲۴ (۶۰ درصد) نفر مؤنث، ۱۶ (۴۰ درصد) نفر مذکر. تمام موارد هیپوگنادیسم از نوع ثانویه بوده و رابطه‌ای بین سن و جنس با شیوع هیپوگنادیسم وجود نداشت. ( $P > 0.05$ )

خصوصیات فردی و سن شروع تزریق خون و چگونگی مصرف داروهای آهن‌زدا گرفته شده و در پرسشنامه‌های مشخص وارد گردید. جهت کلیه بیماران آزمایش‌های هورمونی (TSH, T3, T4, IGF1, PTH, FSH, estradiol, LH, testosterone) و بیوشیمی (Ca, P, ALKP, FBS, BS2hr, OGTT, AST) انجام شد. تمام نمونه‌های خون به‌صورت ناشتا گرفته شد. هورمون PTH به‌روش رادیو ایمونومتری استاندارد (DiaSorin, USA, N-tact) و سطح فریتین سرم به‌روش immunoassay اندازه‌گیری شد. برای بررسی مرحله بلوغ از شرح حال شروع پرئود در دختران و شاخص‌های مراحل بلوغ Marshall-Tanner (۱۰) استفاده شد. هیپوگنادیسم به‌صورت عدم وجود علائم بلوغ در دختران بالای ۱۳ سال و در پسران بالای ۱۴ سال یا توقف بلوغ پس از شروع بلوغ تعریف شد (۱۱). در موارد هیپوگنادیسم اولیه سطح LH و FSH بالا و سطح تستوسترون و استرادیول پایین و در موارد هیپوگنادیسم ثانویه سطح LH و FSH و تستوسترون و استرادیول همگی پایین تعریف شد. عملکرد غده تیروئید با اندازه‌گیری سطح سرمی TSH, T3, T4 به‌روش (RIA) رادیوایمونواسی بررسی گردید. تشخیص هیپوتیروئیدیسم با شاخص‌های اورد (Evered) و همکاران (۱۲) و سابقه مصرف قرص لووتیروکسین یا تشخیص قبلی مطرح انجام گردید. هیپوپاراتیروئیدیسم با کلسیم پایین و فسفر بالا و PTH پایین و یا عدم تناسب سطح PTH با کلسیم سرم تعریف شده است (۹). دیابت وابسته به انسولین با توجه به سابقه تزریق انسولین و در مورد عدم تحمل گلوکز (Impaired Glucose Tolerance) با تست تحمل خوراکی گلوکز مختل تشخیص داده شدند. جهت ارزیابی رشد اندازه‌گیری قد با قدسنج (Stadiometer) انجام شده

بیماران دیابتی  $2716/55 \pm 933$  و در بیماران بدون دیابت  $3188/57 \pm 681$  میکروگرم بر لیتر بود که بین سطح فریتین سرم و دیابت رابطه‌ای پیدا نشد ( $P=0/41$ ). عدم تحمل گلوکز (Impaired Glucose Tolerance) ۴ نفر (۶۷ درصد) با متوسط سنی  $21/75 \pm 5/7$  سال شامل ۲ مؤنث (۵۰ درصد) و ۲ مذکر (۵۰ درصد) بودند. متوسط فریتین سرم در بیماران با IGT  $3643/50 \pm 653$  و در بیماران بدون IGT  $3063/63 \pm 783$  میکروگرم بر لیتر بود که رابطه‌ای بین سن و جنس و سطح فریتین سرم با میزان ابتلا به IGT پیدا نشد.

هیپوتیروئیدیسیم شامل: هیپوتیروئیدیسیم آشکار ۱ مرد (۱/۶۵ درصد) و ۱ مرد (۱/۶۵ درصد) هیپوتیروئیدیسیم تحت بالینی، که در هر دو هیپوتیروئیدیسیم از نوع اولیه بود. متوسط فریتین سرم در بیماران با هیپوتیروئیدیسیم  $2776/50 \pm 1081$  میکروگرم بر لیتر و در بیماران بدون هیپوتیروئیدیسیم  $3113/52 \pm 867$  میکروگرم بر لیتر بود، با توجه به محدود بودن تعداد بیماران نتوانستیم رابطه‌ای به‌دست آوریم.

### بحث

شیوع نسبتاً بالایی از عوارض غددی در بیماران تحت مطالعه ما پیدا شد که شایع‌ترین آنها هیپوگنادیسیم (۶۶٪ درصد) بود. با توجه به نتایج به‌دست آمده، در بروز هیپوگنادیسیم جنس و سن بیماران هیچ‌گونه دخالتی نداشتند و مشابه آمار سایر مطالعات (۱۳ و ۱۴) تمام موارد هیپوگنادیسیم از نوع هیپوگنادوتروپیک یا مرکزی بود. دومین اختلال غددی شایع کوتاهی قد بود که شیوع آن در مقایسه با بررسی‌های قبلی (۱۵ و ۱۶) بالاتر ولی کمتر از مطالعه نجفی‌پور و همکاران (۱۱) بود.

هر چند در مطالعه حاضر سطح GH تحریک شده اندازه‌گیری نشد، ولی سطح IGF1 بررسی شد و طبق نتایج به‌دست آمده در بیماران با کوتاهی قد سطح IGF1 پایین بود. در تحقیقات

متوسط فریتین سرم در بیماران با هیپوگنادیسیم  $3044/38 \pm 1878$  میکروگرم بر لیتر و در بیماران بدون هیپوگنادیسیم  $3145/17 \pm 931$  میکروگرم بر لیتر بود که رابطه‌ای بین سطح فریتین سرم با هیپوگنادیسیم وجود نداشت ( $P=0/816$ ). کوتاهی قد ۲۷ نفر (۴۵ درصد) با متوسط سنی  $18/56 \pm 6/5$  سال، شامل: مؤنث ۱۲ (۴۴/۴ درصد) و ۱۵ نفر (۵۵/۶ درصد) نفر مذکر بودند. بین سن و جنس و شیوع کوتاهی قد رابطه‌ای پیدا نشد ( $P>0/05$ ). در ۶۲/۹۶ درصد از بیماران با کوتاهی قد سطح IGF1 کاهش یافته بود. طبق نتایج به‌دست آمده، بین سطح IGF1 و کوتاهی قد رابطه معنادار به‌دست آمد ( $P<0/006$ ).

از طرف دیگر متوسط فریتین سرم در بیماران با کوتاهی قد  $3280/89 \pm 786$  میکروگرم بر لیتر و در بیماران بدون کوتاهی قد  $2918/03 \pm 936$  میکروگرم بر لیتر بود که رابطه بین سطح فریتین سرم و کوتاهی قد معنادار نبود ( $P=0/1$ ). هیپوپاراتیروئیدیسیم در ۱۳ (۲۱/۷ درصد) نفر با متوسط سنی  $25/69 \pm 8/84$  سال، شامل ۶ (۴۶/۱ درصد) مؤنث و ۷ (۵۳/۸ درصد) نفر مذکر پیدا شد. بین جنس و میزان ابتلا به هیپوپاراتیروئیدیسیم رابطه‌ای به‌دست نیامد ( $P>0/05$ ), ولی بین سن بیماران و هیپوپاراتیروئیدیسیم ارتباط وجود داشت ( $P<0/05$ ). متوسط فریتین سرم در بیماران با هیپوپاراتیروئیدیسیم  $3086/77 \pm 911$  میکروگرم بر لیتر و در بیماران بدون هیپوپاراتیروئیدیسیم  $3106/57 \pm 889$  میکروگرم بر لیتر بود که بین سطح فریتین سرم و هیپوپاراتیروئیدیسیم رابطه‌ای وجود نداشت ( $P=0/38$ ).

شیوع دیابت وابسته به انسولین ۱۱ نفر (۱۸/۳ درصد) با متوسط سن  $27/18 \pm 6/7$  سال، شامل ۷ مؤنث (۶۳/۶ درصد) و ۴ مذکر (۳۶/۳ درصد) بود. طبق نتایج به‌دست آمده، بیماران از نظر ابتلا به دیابت به تفکیک دو جنس تفاوتی با هم نداشتند ( $P>0/05$ ). ولی بین سن و ابتلا به دیابت رابطه معنادار بود ( $P<0/05$ ). سطح فریتین سرم در

متعدد علل کوتاهی قد در بیماران بتا تالاسمی ماژور علاوه بر کاهش GH و IGF1 عوامل دیگری مانند مقاومت به هورمون رشد، نوع تغذیه، کمبود روی، افزایش بار آهن، هیپوکسی مزمن و تأثیر دفروکسامین روی صفحه رشد عنوان شده است (۱۷).

در مطالعه حاضر ۲۱/۷ درصد از بیماران بتا تالاسمی ماژور هیپوپاراتیروئیدیسم داشتند، این آمار در مقایسه با تحقیقات قبلی (۱۸-۲۰) بیشتر بود. متوسط سن بیماران ما نسبت به مطالعات فوق بالاتر بود. با توجه به نتایج مطالعه، شاید یک رابطه مستقیم بین سن بالا و بروز هیپوپاراتیروئیدیسم باشد.

تمام بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین در این مطالعه از قبل تشخیص داده شده بودند و در طی مطالعه موارد جدیدی کشف نشد. دیابت در همه آنها با آزمون تحمل گلوکز تشخیص داده شده بود، بنابراین آزمون قند ناشتا به تنهایی در پیگیری بیماران تالاسمی کافی نیست و در بیماران مشکوک باید تست تحمل گلوکز خوراکی انجام شود. فراوانی دیابت در تحقیق حاضر بالاتر از سایر بررسی‌ها (۱۵، ۲۰-۱۸) بود. البته در کشورها و شهرهای مختلف آمارهای متفاوتی گزارش شده که این شاید به علت پروتوکل‌های درمانی مختلف و سن بیماران باشد. در مطالعاتی که سن بیماران پایین‌تر بود، شیوع دیابت هم کمتر بود، در بررسی ما از ۱۱ بیمار بتا تالاسمی ماژور ۹ نفر بالای ۲۰ سال و فقط ۲ نفر زیر ۲۰ سال بودند، با توجه به نتایج به دست آمده، سن بالا با بروز دیابت مرتبط است.

در تحقیق حاضر ۶/۷ درصد از بیماران اختلال در تحمل گلوکز داشتند که در مقایسه با آمار سایر مطالعات (۲۱) فراوانی IGT در بیماران تحت مطالعه ما کمتر بود. در بروز اختلال متابولیسم قند در بیماران تالاسمی ماژور عواملی از جمله ازدیاد بار آهن، بیماری مزمن کبدی، عفونت‌های ویروسی و عوامل ژنتیکی نقش دارند (۱۴). شاید اختلاف آماری در مطالعه حاضر با سایر بررسی‌ها را بتوان با تفاوت در فاکتورهای مستعدکننده فوق در جمعیت‌های مختلف توجیه کرد.

هیپوتیروئیدیسم اولیه آشکار در ۱/۶۵ درصد از بیماران تحت

مطالعه ما پیدا شد که شیوع آن در مقایسه با تحقیقات قبلی (۱۵، ۱۶ و ۱۸) بسیار کمتر بود، از طرف دیگر به جز یک مورد هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی، اختلالات عملکرد تیروئید وجود نداشت. یکی از علل آمارهای متفاوت گزارش شده توسط محققان محل انجام مطالعه است. تحقیق حاضر در یک منطقه هم-جوار با دریا انجام شده که به وفور غذاهای دریایی غنی از ید را استفاده می‌کنند، با توجه به این مهم، این فرضیه عنوان می‌شود که آیا مصرف غذاهای دریایی می‌تواند یک عامل پیشگیری کننده از بروز هیپوتیروئیدیسم در بیماران تالاسمی باشد؟ برای اثبات تئوری فوق پیشنهاد می‌شود که مطالعات مشابه در مناطق اطراف دریا انجام شود.

با توجه به اینکه سطح فریتین سرم نشانگر تجمع آهن در ۳ ماه گذشته است، از طرف دیگر برای ایجاد عوارض غددی زمان طولانی‌تری لازم است، متأسفانه به علت نقص در پرونده‌ها نتوانستیم در مورد سطح فریتین در گذشته نتایج دقیق‌تری به دست آوریم، به همین دلیل در مطالعه حاضر بین سطح فریتین سرم و اختلالات غددی رابطه‌ای پیدا نشد در حالی که در سایر تحقیقات (۲۲ و ۲۳) این رابطه نشان داده شده است.

در پایان یادآور می‌شویم که اختلالات غددی در بیماران تالاسمی ماژور شایع بوده و در بروز آنها فاکتورهای خطر متعددی دخالت دارند. تفاوت در شیوع اختلالات غددی در مطالعات گذشته و حال بیانگر پروتوکل‌های درمانی و فاکتورهای مستعد کننده مختلف است. با توجه به این مهم، در هر منطقه جغرافیایی باید فاکتورهای خطر ویژه آن ناحیه مورد بررسی دقیق قرار گیرد و یک برنامه دقیق جهت بررسی‌های دوره‌ای و منظم بیماران بتا تالاسمی ماژور به منظور تشخیص و درمان به موقع

عوارض غدد درون‌ریز، به‌خصوص در بیماران بالای

۱۰ سال تدوین گردد.

**References:**

1. Behrman RE, Kligman RM, Jenson HB, et al, editors. Nelson Text book of pediatric. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007: p. 2033-8.
2. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89: 1187-93.
3. Abolghasemi H, Amid A, Zeinali S, Radfar MH, Eshghi P, Rahiminejad MS, Ehsani MA, Najmabadi H, Akbari MT, Afrasiabi A, Akhavan-Niaki H, Hoorfar H. Thalassemia in Iran: epidemiology, prevention, and management. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Apr; 29(4):233-8.
4. Atiq M, Bana M, Ahmed US, et al. Cardiac disease in beta thalassaemia major: Is it reversible?. *Singapore Med J* 2006; 47: 693-6.
5. Moayeri H, Oloomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major. *Arch Iran Med* 2006; 9: 329-34.
6. Khalifa AS, Salem M, Mounir E, et al. Abnormal glucoSetolerance in Egyptian beta-thalassemic patients: possible association with genotyping. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 126-32.
7. Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 138-45.
8. Jyoti S, Hemraj I, Deshmukh CT. Insulin Resistance and beta cell function in chronically transfused Patients of thalassemia Major. *Indian Pediatrics* 2006; 43: 394-400.
9. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: A multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord* 2003; 3: 4.
10. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51: 170-9.
11. Najafipour F, Sarisorkhabi R, Zareizadeh M, et al. Endocrine & Research Institute for Endocrine Sciences 2007; 10: 35-43.
12. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, et al. Grade of hypothyroidism. *BMJ* 1973; 1: 657-62.
13. Soliman AT, elZalabany M, Amer M, et al. Growth and pubertal development in transfusion dependent children and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr* 1999; 45: 23-30.
14. Chern JP, Lin KH, Tsai WY, et al. Hypogonadotropic hypogonadism and hematologic phenotype in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 880-4.
15. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, et al. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 5: 642-8.
16. Ong CK, Lim SL, Tan WC, et al. Endocrine complication in transfusion dependent thalassemia in penag hospital. *Med J Malaysia* 2008; 63: 109-12.
17. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassemia major. *J pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 175-84.
18. Karamifar H, Shahriari M, Sadjadian N. Prevalence of endocrine complications in beta-thalassaemia major in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2003; 9: 55-60.
19. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2 Suppl 2: 249-55.
20. Mehrvar A, Azarkeivan A, Faranoush M, et al. Endocrinopathies in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25: 187-94.
21. Chern JP, Lin KH, Lu MY, et al. Abnormal glucose tolerance in transfusion dependent beta-thalassemic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 850-4.
22. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, et al. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyoid* 2002; 12: 151-4.
23. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous  $\beta$ -thalassemia. *N Eng J Med* 1994; 331: 574-8.