

کوتاهی قد در بیماران مبتلا به بتا - تالاسمی ماژور

دکتر سیامک شیوا^۱، دکتر روح انگیز ساری سرخابی^۲

تاریخ دریافت ۸۶/۸/۲، تاریخ پذیرش ۸۶/۱۲/۲۲

چکیده

پیش زمینه و هدف: استفاده از رژیم‌های شلاتور درمانی در کنار تزریق منظم خون به طور قابل توجهی امید به زندگی بیماران تالاسمیک را بهبود بخشیده است. علی‌رغم پیشرفت‌هایی که در درمان این بیماران صورت گرفته، اختلال رشد و کوتاهی قد در درصد قابل توجهی از آنها مشاهده می‌شود. عواملی مثل اضافه بار آهن، سمیت دسفرال و اختلالات اندوکراین در اختلال رشد این بیماران نقش دارند اما ممکن است عوامل ناشناخته دیگری نیز دخیل باشند. در این مطالعه به بررسی وضعیت رشد و عوامل دخیل در کوتاهی قد بیماران تالاسمیک خود پرداختیم.

مواد و روش کار: مطالعه حاضر به صورت توصیفی - تحلیلی بر روی ۷۱ بیمار مبتلا به بتا - تالاسمی ماژور که مراجعه مرتب داشتند و پرونده پزشکی آنها کامل بود در سال ۸۵ انجام گرفت. بیماران از نظر قد، اختلالات اندوکراین، فریتین سرم، هموگلوبین قبل از تزریق خون و آنزیم‌های کبدی مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس در دو گروه کوتاه قد و غیرکوتاه قد با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: ۴۵ پسر و ۲۶ دختر با میانگین سنی 12.9 ± 5.2 سال مورد بررسی قرار گرفتند. ۴۵٫۱ درصد بیماران کوتاه قد بودند و رابطه خطی معکوس بین افزایش سن و SDS قد یافت شد. بیماران دچار اختلالات اندوکراین، کوتاهتر بودند و بیماری‌هایی که چند اختلال اندوکراین را با هم داشتند دچار اختلال رشد شدیدتری بودند. تعداد موارد هیپراسپلنسیسم در میان بیماران کوتاه قد به مراتب بیشتر بود اما اختلاف معنی‌داری بین میانگین هموگلوبین قبل از تزریق خون و فریتین سرم دو گروه وجود نداشت. اگرچه درصد قابل توجهی از بیماران دچار افزایش آنزیم‌های کبدی بودند اما تفاوت معنی‌داری از این نظر بین دو گروه یافت نشد. **بحث و نتیجه‌گیری:** اختلال رشد بیماران مبتلا به بتا - تالاسمی ماژور از دهه اول زندگی شروع می‌شود و با افزایش سن شدت می‌یابد. جهت جلوگیری از کوتاه شدن آنها لازم است به طور مرتب از نظر سرعت رشد بررسی شوند و عوامل دخیل در اختلال رشد به موقع شناسایی شده و تحت درمان مناسب قرار گیرند.

کلید واژگان: بتا - تالاسمی ماژور، کوتاهی قد، عوارض اندوکراین

مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره دوم، ص ۱۳۱-۱۲۵، تابستان ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: تبریز، خیابان ششگلان، بیمارستان کودکان تلفن: ۰۹۱۴۴۰۵۳۹۸۲

Email:Shivasiamak@yahoo.com

مقدمه

بتا - تالاسمی‌ها دسته‌ای از اختلالات مربوط به هموگلوبین هستند که به صورت مغلوب به ارث می‌رسند و اولین بار توسط Cooley و Lee توضیح داده شدند (۱). در شکل هموزیگوت این اختلال (بتا - تالاسمی ماژور) بیماران برای اینکه دچار عوارض کم‌خونی مزمن و تغییرات استخوانی نشوند، نیاز به دریافت منظم خون دارند. از طرف دیگر دریافت مکرر خون باعث تجمع آهن در بدن این بیماران می‌شود که در صورت عدم درمان مناسب منجر به

مرگ در دهه دوم زندگی خواهد شد (۲). تلاش‌های فراوان در جهت کاهش اضافه بار آهن، باعث شد تا از سال ۱۹۶۰ شلاتور درمانی^۱ در این بیماران به کار گرفته شود (۲). استفاده از رژیم‌های شلاتور درمانی در کنار تزریق منظم خون به طور قابل توجهی امید به زندگی بیماران تالاسمیک را بهبود بخشیده است، به طوری که طول عمر بیماران تا دهه چهارم و پنجم زندگی می‌رسد (۳). اگر چه درمان با دسفرال اساس شلاتور درمانی برای این بیماران می‌باشد (۴)، اما عدم تبعیت یا تبعیت ناقص بیماران از رژیم درمانی تجویز شده باعث می‌شود تا این

^۱ فوق تخصص غدد کودکان، استادیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

^۲ فوق تخصص خون و انکولوژی کودکان، استادیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

بیماران در طول عمر دچار عوارض مختلف ناشی از اضافه بار آهن گردند (۶،۵). علی‌رغم این‌که اختلال رشد از عوارض شایع در بیماران تالاسمیک می‌باشد (۸،۷) با این‌حال اغلب این بیماران در سال‌های اول عمر رشد طبیعی دارند. اما به دلایل مختلف از حوالی ۹-۱۰ سالگی دچار کاهش رشد می‌شوند و درصد قابل توجهی از آنها در نهایت کوتاه قد خواهند بود (۹-۱۱). اگرچه عواملی مثل اضافه بار آهن، سمیت دسفرال و اختلالات اندوکراین در کوتاهی قد بیماران تالاسمیک دخیل هستند اما به نظر می‌رسد عوامل ناشناخته دیگری هم وجود دارند که در بیماران مبتلا به تالاسمی باعث اختلال رشد می‌شوند (۹،۱۰،۱۲). احتمالاً حدود ۱۰۰ هزار بیمار مبتلا به بتا - تالاسمی هموزیگوت در سراسر جهان وجود دارند که در مناطق خاصی از دنیا به خصوص کشورهای مدیترانه، آسیا و شرق دور تعداد این بیماران بیشتر می‌باشد (۱۳). در کشور ما نیز بیش از ۲۰ هزار بیمار تالاسمیک وجود دارد (۱۴).

با انجام این مطالعه بر آن شدیم تا به بررسی وضعیت رشد و عوامل دخیل در اختلال رشد بیماران تالاسمیک خود بپردازیم.

مواد و روش کار

این مطالعه توصیفی - تحلیلی در سال ۸۵ در بیمارستان کودکان تبریز انجام گرفت و طی آن کلیه مبتلایان به بتا - تالاسمی مازور تحت پوشش این مرکز که در طی یک‌سال اخیر مراجعه مرتب جهت دریافت خون داشتند و پرونده پزشکی آنها کامل بود مورد بررسی قرار گرفتند. تشخیص بیماری براساس علایم بالینی، یافته‌های موجود در CBC، الکتروفورز هموگلوبین و بررسی لام خون محیطی بیماران توسط هماتولوژیست کودکان و نیز CBC و الکتروفورز هموگلوبین والدین داده شده بود و همه از اوایل کودکی به طور مرتب تحت ترانسفوزیون خون و درمان با دسفرال بودند. قد بیماران با قدسنج دیواری Seca اندازه گیری شده و با استفاده از منحنی استاندارد^۱ NCHS انحراف معیار (SDS^۲) قد بیماران محاسبه شد. بیمارانی که SDS قد آنها کمتر از ۲- بود کوتاه قد در نظر گرفته شدند. ارزیابی وضعیت بلوغ بیماران با استفاده از معیارهای تانر انجام گرفت و عدم وجود جوانه پستانی در دخترها تا ۱۳ سالگی یا کامل نشدن مراحل بلوغ تا ۱۷ سالگی و آمنوره ثانویه به عنوان اختلال در بلوغ در نظر گرفته شد. در پسرها عدم افزایش قطر بیضه به بیش از ۲/۵ سانتی متر تا ۱۴ سالگی یا کامل نشدن علایم بلوغ تا ۱۸ سالگی به عنوان اختلال در عملکرد محور هیپوفیز - گناد در نظر گرفته شد. برای همه بیماران

^۳ Impaired Glucose Tolerance Test

^۴ Hypersplenism

^۱ National Center for Health Statistics

^۲ Standard Deviation Score

یافته‌ها

تعداد ۷۱ بیمار، شامل ۴۵ پسر (۶۳/۴٪) و ۲۶ دختر (۳۶/۶٪) مورد بررسی قرار گرفتند که مشخصات آنها در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول شماره (۱): مقادیر حداقل، حداکثر، میانگین و SD مربوط به مشخصه‌های مختلف بیماران (N=۷۱)

SD	میانگین	حداکثر	حداقل	مشخصه بیمار
۵,۲	۱۲,۹	۲۶	۳,۴	سن (سال)
۱۲۳۴	۳۳۳۷	۵۷۲۵	۵۶۶	میانگین فریتین یک‌سال اخیر (ng/ml)
۱	۹	۱۱,۵	۶,۳	میانگین هموگلوبین قبل از تزریق خون (g/dl)
۲,۱	-۱,۸	۲,۸	-۹,۵	قد SDS

۶۷/۶٪ بیماران (۴۸ نفر) فریتین 2500 ng/ml یا بالاتر داشتند و ۶۳/۲٪ بیماران (۴۳ نفر) دچار آنمی مزمن بودند (میانگین هموگلوبین قبل از تزریق کمتر از $9/5 \text{ g/dl}$). فراوانی اختلالات مختلف یافت شده در بیماران در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول شماره (۲): فراوانی اختلالات مختلف یافت شده در بیماران (N=۷۱)

تعداد	درصد	نوع اختلال
۳۲	۴۵,۱	کوتاهی قد
۱۵	۲۱,۱	عدم تحمل گلوکز
۱۲	۱۶,۹	هیپوتیروئیدی
۶	۸,۵	دیابت ملیتوس
۱۲	۱۶,۹	اختلال عملکرد گنادها
۱۲	۱۶,۹	هیپوپارا تیروئیدی
۳	۴,۲	کمبود هورمون رشد
۳۴	۴۸,۶	افزایش آنزیم‌های کبدی
۱۶	۲۲,۸	هیپراسپلنسیسم
۰	۰	کمبود کورتیزول

۳۲ بیمار کوتاه قد (قد زیر -2 SDS) با ۳۹ بیمار دیگر که قد طبیعی داشتند از نظر پارامترهای مختلف مقایسه شدند که نتایج آن در جدول شماره ۳ آورده شده است.

جدول شماره (۳): نتایج مقایسه بیماران کوتاه و غیرکوتاه از نظر پارامترهای مختلف

P. Value	بیماران غیر کوتاه	بیماران کوتاه	پارامترهای مقایسه شده
$=0/08$	$11/5 \pm 5/5$	$14/8 \pm 4/2$	سن (سال)
$=0/141$	3545 ± 1299	3087 ± 1122	میانگین فریتین (ng/ml)
$=0/171$	$9/2 \pm 0/9$	$8/8 \pm 1$	میانگین هموگلوبین قبل از تزریق خون (g/dl)
$=0/157$	$7/41$	$5/81$	افزایش آنزیم‌های کبدی
$=0/185$	$7/43$	$7/59$	فریتین 2500 یا بیشتر
$=0/602$	$6/15$	$6/67$	هموگلوبین کمتر از $9/5$
$0/01 <$	$1/52$	$7/11$	اختلال اندوکراین
$=0/01$	$7/7$	$4/2$	هیپراسپلنسیسم

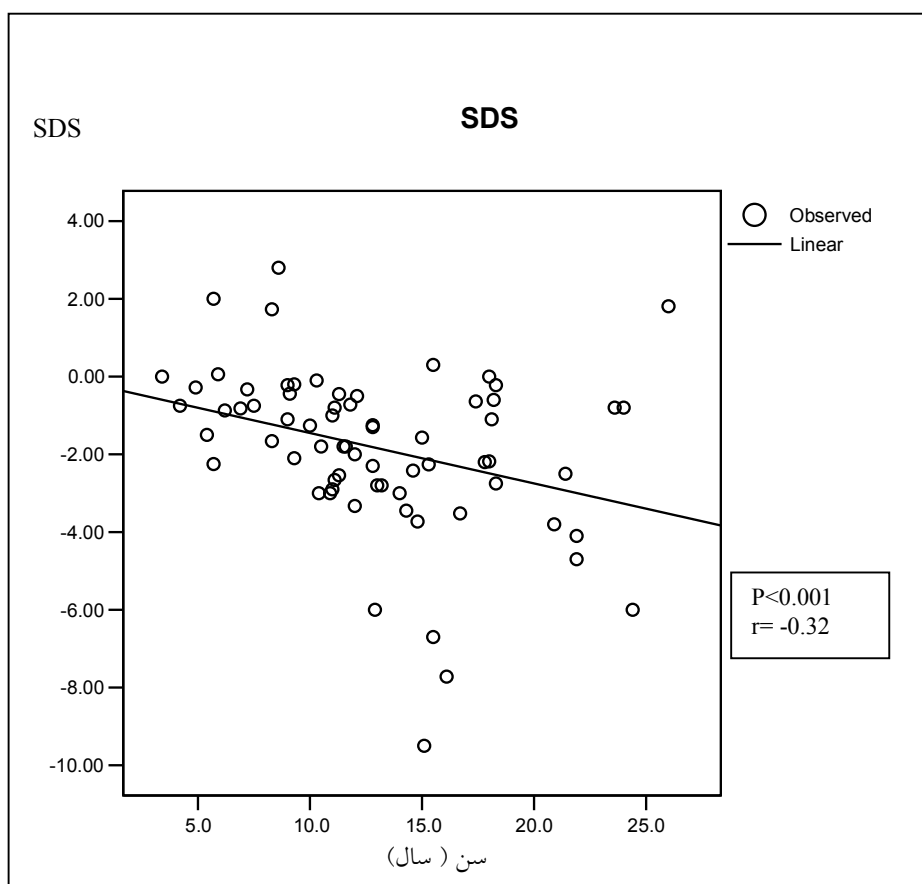
تعداد ۲۰ بیمار سن کمتر یا مساوی ۱۰ سال داشتند که شامل ۱۳ پسر (۶۵٪) و ۷ دختر (۳۵٪) بودند. در این گروه ۴۵٪ بیماران (۹ بیمار) دچار افزایش آنزیم‌های کبدی بودند، ۶۵٪ (۱۳ بیمار) فریتین بالای ۲۵۰۰ ng/ml داشتند و میانگین هموگلوبین قبل از تزریق خون در ۱۲ بیمار (۶۰٪) کمتر از ۹/۵ بود. یک نفر از بیماران (۵٪) دچار هیپراسپینیسیم بود اما هیچ اختلال اندوکراین در این رده سنی یافت نشد. میانگین SDS قد این بیماران $1/2 \pm 0/3$ بود. این رقم در مقایسه با میانگین SDS قد بیماران بالای ده سال ($2/4 \pm 2/1$) به طور قابل توجهی بالاتر می‌باشد ($P < 0/001$). ۱۰٪ بیماران زیر ده سال (۲ مورد) کوتاه قد بودند در حالی که ۲۹ بیمار از ۵۱ بیمار بالای ده سال (۵۶/۹٪) قد زیر $2SDS$ داشتند ($P < 0/001$).

در بررسی رابطه بین افزایش سن و SDS قد بیماران (نمودار شماره ۱) مشاهده شد که یک رابطه خطی قوی به صورت معکوس بین این دو وجود دارد ($r = -0/32$ و $P = 0/007$).

با افزایش تعداد موارد اختلالات اندوکراین، شدت اختلال رشد قدی نیز بیشتر بود. به طوری که (جدول شماره ۴) بهترین وضعیت SDS قدی مربوط به بیمارانی است که اختلال اندوکراین ندارند و بدترین شرایط را بیمارانی دارند که ۴ اختلال اندوکراین را باهم داشتند ($P < 0/001$).

جدول شماره (۴): میانگین SDS قد بیماران براساس تعداد

اختلالات اندوکراین		
تعداد اختلالات اندوکراین	تعداد بیماران	میانگین SDS قد
۰	۳۳	- ۰/۸
۱	۲۲	- ۲/۲
۲	۱۲	- ۲/۹
۳	۲	- ۴/۶
۴	۲	- ۵/۹
$P < 0/001$		



نمودار شماره (۱): رابطه سن با SDS قد بیماران

بحث و نتیجه گیری

تحول چشمگیری که در سه دهه اخیر در درمان مبتلایان به بتا - تالاسمی ماژور صورت گرفته، باعث شده است تا طول عمر این بیماران به طور قابل توجهی افزایش یابد. با تزریق منظم خون عوارض ناشی از کم خونی مزمن و تغییرات استخوانی ناشی از آن تا حد زیادی برطرف شده است. اما به موازات این درمان بیماری دومی که ناشی از تجمع آهن در بافت‌های مختلف بدن می‌باشد به وجود می‌آید که اگر درمان نشود در دهه دوم زندگی کشنده خواهد بود. پیشرفت در شلاتور درمانی برای کاهش اضافه بار آهن در ۲۰ سال اخیر نیز وضعیت زندگی این بیماران را به مراتب بهتر کرده است (۲۰۱۵). علی‌رغم همه پیشرفت‌هایی که در درمان بیماران مبتلا به بتا - تالاسمی ماژور صورت گرفته است، اختلال رشد و کوتاهی قد همچنان از مشکلات مهم در این بیماران می‌باشند (۱۵، ۱۱، ۱۳، ۹). در مطالعه ما ۴۵/۱٪ از بیماران کوتاه قد بودند (قد زیر SDS-۲) که قابل توجه می‌باشد. در مطالعات انجام شده در سراسر دنیا نیز کوتاهی قد از عوارض شایع در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور گزارش شده است. در مطالعه Hamidah و همکارانش در مالزی ۵۴/۵٪ از بیماران کوتاه قد بودند (۱۱). در مطالعه Jha و همکارانش در لندن نیز ۴۰٪ بیماران کوتاه داشتند (۱۰). در مطالعه Shaliton و همکارانش ۳۶٪ بیمارانی که به قد نهایی خود رسیده بودند، کوتاه قد بودند (۱۶). در مطالعه شمشیرساز و همکارانش نیز که به طور چند مرکزی در تهران انجام گرفت، ۳۹/۲٪ از بیماران کوتاه قد بودند (۱۴).

اگرچه تاخیر رشد در بیماران تالاسمیک می‌تواند از سال‌های اول عمر شروع شود اما با درمان‌های امروزی اغلب این بیماران در دهه اول عمر رشد طبیعی دارند. از حوالی ۱۰-۹ سالگی سرعت رشد افت پیدا می‌کند و درصد قابل توجهی از این بیماران در نهایت کوتاه قد می‌شوند (۱۸، ۱۷، ۱۰، ۹). به طوری که در مطالعه Gomber و همکارانش در دهلی هندوستان، ۷۵٪ بیماران ۱۰ ساله یا بیشتر کوتاه قد بودند (۱۶). در مطالعه Hamidah و همکارانش نیز کوتاهی قد در بیماران بالای ۱۰ سال خیلی شایع‌تر (۸۳/۳٪) از بیماران زیر ده سال (۱۶/۷٪) بود (۱۱). در مطالعه کرمی فر و همکارانش در شیراز نیز ۶۵/۷٪ بیماران کوتاه قد بودند. در این مطالعه همه بیماران بررسی شده سن بالای ده سال داشتند (۱۹). در مطالعه ما نیز فقط ۱۰٪ بیماران کمتر از ده سال کوتاه قد بودند، در حالی که ۵۶/۹٪ از بیماران بالای ۱۰ سال قد کوتاه داشتند که این اختلاف کاملاً چشمگیر می‌باشد. در برخی مناطق که بیماران تالاسمیک کنترل بهتری دارند بروز عوارض حتی تا ۱۵ سالگی نیز به تاخیر می‌افتد و در زیر پانزده سال هیچ عارضه‌ای در بیماران تالاسمیک مشاهده نمی‌شود (۲۱، ۲۰). بعلاوه

مطالعه ما نشان می‌دهد که اختلال رشد قدی در مبتلایان به بتا - تالاسمی ماژور اگرچه از دهه اول عمر شروع می‌شود ولی با افزایش سن بر شدت آن افزوده می‌گردد و رابطه خطی قوی بین سن و SDS قد این بیماران به صورت معکوس وجود دارد. علی‌رغم این‌که نشان داده شده رابطه مستقیمی بین فریتین سرم و اختلال رشد وجود دارد (۱۸) و پایین بودن هموگلوبین قبل از تزریق خون از علل اختلال رشد معرفی شده است (۲۳، ۲۲)، ولی در مطالعه ما تفاوت معنی داری بین میانگین فریتین و میانگین هموگلوبین بیماران کوتاه و غیرکوتاه یافت نشد. نبود این تفاوت در مطالعه ما شاید ناشی از آن باشد که ما میانگین فریتین و هموگلوبین را در یکسال قبل از مطالعه محاسبه کردیم. با این حال در مطالعه Gomber و همکارانش نیز چنین رابطه‌ای وجود نداشت (۱۷). اما در مطالعه Hamidah و همکارانش میزان فریتین بیماران کوتاه قد به طور قابل توجهی بیشتر از بیمارانی بود که قد طبیعی داشتند، اگرچه هموگلوبین قبل از تزریق خون دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (۱۱).

نتایج حاصل از بررسی ما نشان می‌دهند که وجود اختلالات اندوکراین در بیماران مبتلا به بتا - تالاسمی ماژور به شدت وضعیت رشد قدی این بیماران را تحت تاثیر قرار می‌دهد و بیمارانی که بیش از یک اختلال اندوکراین دارند با افزایش تعداد اختلالات، بیشتر دچار اختلال رشد و کوتاهی قد می‌شوند. با وجودی که پاتوژنز اختلال رشد در بتا - تالاسمی ماژور هنوز به خوبی طبقه بندی نشده است اما باور عام بر این است که این اختلال رشد با سمیت ناشی از اضافه بار آهن و به خصوص تاثیر آن بر غدد درون ریز رابطه مستقیم دارد (۱۸). بیماری‌های کبدی نیز در مبتلایان به تالاسمی ماژور شایع بوده و حدود ۴۰٪ این بیماران دچار اضافه بار شدید آهن در کبد می‌باشند (۲۴). به نظر می‌رسد پایین بودن سطح IGF-1^۱ سرم در این بیماران به طور معکوس با سطح سرمی آنزیم‌های کبدی در رابطه باشد (۲۵، ۱۷). در مطالعه ما نیز ۵۸/۱٪ از بیماران کوتاه قد و ۴۱٪ از بیمارانی که کوتاه قد نبودند، دچار افزایش قابل توجه در آنزیم‌های کبدی بودند. حتی در بیماران زیر ۱۰ سال نیز افزایش آنزیم‌های کبدی در ۴۵٪ موارد وجود داشت. از یافته‌های مهم دیگر در بررسی ما وجود موارد زیاد هیپراسپلینسم در میان بیماران کوتاه قد بود. این یافته نشان می‌دهد مبتلایان به تالاسمی ماژور که دچار هیپراسپلینسم می‌شوند بیشتر در خطر اختلال رشد و کوتاهی قد قرار دارند.

¹ Insulin Like Growth Factor

رشد به طور مرتب کنترل شوند و عوامل دخیل در اختلال رشد آنها از جمله اختلالات اندوکراین به موقع شناسایی و به صورت مناسب درمان گردند تا از کوتاه قد شدن این بیماران پیشگیری به عمل آید.

نتایج کلی حاصل از مطالعه ما بیانگر این هستند که بیماران مبتلا به بتا - تالاسمی ماژور از همان دهه اول زندگی در خطر اختلال رشد هستند و با افزایش سن این اختلال شدت بیشتری می‌یابد که باعث می‌شود درصد قابل توجهی از این بیماران کوتاه قد شوند. به همین خاطر لازم است از همان اوایل زندگی از نظر وضعیت

References:

1. Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar changes. *Trans Am Pediatr Soc* 1925; 37: 29-30.
2. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *J Blood* 1997; 89(30): 739-61.
3. Model B, Letsky EA, Flynn DM, Peto R, Weatherall DJ. Survival and desferrioxamine in thalassemia major. *BMJ* 1982; 284: 1081-4.
4. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341: 99-109.
5. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331: 567-73.
6. Gabutti V, Piga A. Result of long term iron chelating therapy. *Acta Haematol* 1996; 95: 26-36.
7. Roth C, Pekrun A, Bartz M. Short stature and pubertal development in thalassemia major: evidence for hypothalamic neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion and defective pituitary gonadotropin secretion. *J Pediatr* 1997; 156: 777-83.
8. Saka N, Sukur M, Bundak R. Growth and puberty in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8(3): 181-6.
9. Low Louis CK. Growth of children with β -thalassemia major. *Indian J Pediatr* 2005; 72(2): 159-64.
10. Jha S, Bano G, Nussey SN. Short stature in thalassemia major: multiple aetiologies. *Endocr Abst* 2004; 7: 303.
11. Hamidah A, Rahmah R, Azmi T, Aziz J, Jamal R. Short stature and truncal shortening in transfusion dependent thalassemia patients: results from a thalassemia center in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32(3): 625-30.
12. Karimi M, Karamifar H. Short stature in beta-thalassemia minor subjects. *Med Sci Monit* 2004; 10(11): 603-5.
13. Fica S, Albu A, Vladareanu F, Barbu C, Bunghez R, Nitu L, et al. Endocrine disorders in β -thalassemia major: cross-sectional data. *Acta Endocrinologica* 2005; 1(2): 201-12.
14. Shamsirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, et al. Metabolic and endocrine complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord* 2003; 3: 4-13.
15. Raiola G, Galati MC, De Sanctis V, Caruso Nicoletti M, Pintor C, De Simone M, et al. Growth and puberty in thalassemia major. *J Pediatr Endocr inol Metab* 2003; 16(suppl 2): 259-66.
16. Shlomit S, Doron C, Naomi W, Moshe P, Hagit M, Liora K, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Euro J Haematol* 2005; 74: 93-100.
17. Gomber S, Dewan P. Physical growth patterns and dental caries in thalassemia. *Ind Pediatr* 2006; 43: 1064-9.

18. Saxena A. Growth retardation in thalassemia major patients. *Int J Hum Genet* 2003; 3(4): 237-46.
19. Karamifar H, Shahriari M, Amirhakimi G. Failure of puberty and linear growth in beta-thalassemia major. *Turk J Haematol* 2005; 22(2): 65-9.
20. Chen JPS, Su S, Lin KH, Chang SH, Lu MY, Jou ST, et al. Survival, mortality, and complications in patients with β -thalassemia major in northern Taiwan. *J Pediatr Blood Cancer* 2006; 48(5): 550-4.
21. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of β -thalassemia major in North America. *J Blood* 2004; 104: 34-9.
22. Rodda CP, Reid ED, Johnson S, Doery J, Mathews R, Bowden DK. Short stature in homozygous beta-thalassemia is due to disproportionate truncal shortening. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 587-92.
23. Ortolani M, Wolman IJ. Some clinical features of Cooley's anemia patients as related to transfusion schedules. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 163: 407-14.
24. Perifanis V, Tziomalos K, Tsatra I, Karyda S, Patsiaoura K, Metaxa MA. Prevalence and severity of liver disease in patients with β thalassemia major: A single-institution fifteen-year experience. *J Hematol* 2005; 90: 1136-8.
25. Deluca G, Maggiolini M, Bria M, Giorno A, Salerno M, Marsico S, et al. GH secretion in thalassemia patients with short stature. *Horm Res* 1995; 44(4): 158-63.