

TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERDE ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR ve TEDAVİSİ

Doç. Dr. Bumin Dündar

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı
e-mail: bdundar@med.sdu.edu.tr www.cocukendokrin.net

Hemoglobinopatiler içinde endokrin komplikasyonların en sık görüldüğü hastalık grubunu talasemiler oluşturmaktadır. Tedavi amaçlı sık transfüzyon alan bu hasta grubunda özellikle vücutta biriken demir yükünün endokrin sistemde yaptığı etkiler nedeniyle, erken dönemde şelasyon tedavisi başlanan olgularda bile, endokrin komplikasyonlar sık görülmektedir. Bunun yanında bazı şelatör ajanlarında endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri de bildirilmiştir. Son yıllarda talasemili olgularda tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların yaşam sürelerini uzatırken, daha yüksek yaşam kalitesinde bir hayat sürmeleri için endokrin komplikasyonların tanı ve tedavisinin önemini daha da artırmıştır.

Talasemili olgularda sık görülen endokrin komplikasyonlar sırasıyla boy kısalığı, puberte gecikmesi ve hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm olarak sayılabilir (1-6).

Boy kısalığı

Büyüme bir çocuğun sağlıklı olduğunun en önemli göstergesidir. Büyüme değerlendirirken yaşa ve cinse göre hazırlanmış büyüme eğrileri ve persentil cetvellerinden faydalanılır. Örneğin boy kısalığı var demek için boy persentilinin yaşa ve cinse göre değerlendirildiğinde 3 persentil altında olması (yaklaşık 2 standart deviasyon (SD)) yeterlidir.

Boy kısalığı talasemi majörlü olgularda %40-50 gibi yüksek oranlarda görülmektedir. Genelde boy kısalığı şiddetli olmakta ve olgular yaşa ve cinse göre -2 SD'nin altında kalmaktadırlar. Bu olgulardaki büyüme geriliğinin nedenleri olarak; kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeniyle artmış kalori ihtiyacına rağmen beslenme azlığı; artmış demir yükünün endokrin hipotalamo-hipofizer düzeyde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu (BH) eksikliği, hipotiroidi; puberte gecikmesi ve hipogonadizm nedeniyle pubertal büyüme hamlesinin yapılamaması, psikososyal faktörler gibi nedenler sayılabilir (3-6). Yoğun transfüzyon alan bazı olgularda hemoglobin düzeylerinin 10 gr/dl üzerinde tutulması sonucu aneminin etkilerinin azaltılması ile geçici büyüme hızlanması rapor edilse de; bu durum aynı zamanda demir yükünün daha da artmasına neden olmakta ve büyüme geriliği çoğu olguda özellikle puberte çağında belirgin hale gelmektedir (6).

Tüm bu nedenlerin yanında şelasyon amacıyla sıkça kullanılan desferrioksaminin (DFO) hem çinko eksikliğine yol açması hem de yüksek dozlarda büyüme kıkırdakları üzerine toksik etkileri nedeniyle büyümeyi olumsuz etkilediğini belirten birçok çalışma vardır (6,7). DFO'nun yaptığı kemik toksisitesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Kemikteki

kollojen dokuyu etkilediği düşünülmektedir. DFO'nun büyüme üzerine toksik etkilerinin azaltılması amacıyla toksisite indeksinin 0.025'i geçmemesi, şelasyon tedavisinin 2-3 yaşından sonra başlanması ve DFO dozunun 50 mg/kg/günü geçmemesi önerilmektedir (3,6,8)

Bu olgularda BH düzeyleri üzerine yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Düşük BH düzeyleri saptanan olgularda bunun nedeni olarak hipotalamus veya hipofiz düzeyinde oluşan demir toksisitesi öne sürülmüştür. Bazı olgularda ise artmış BH düzeyleri ile beraber azalmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri bulunması bu olgularda BH duyarlılığında da azalma olabileceğini düşündürmüştür (9). Ancak bu konudaki genel kabul bu olgularda BH sekresyon bozukluklarının daha önemli olduğu yönündedir (10).

BH eksikliği düşünülen tanıda hastalarda BH geceleri daha çok ve pulsatil salınan bir hormon olduğundan tek seferlik BH düzeylerinin bakılması yarırsızdır. BH uyarı testleri yapılmalı ve en az iki testte BH pik değerinin 10 ng/ml altında olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri de tanıda yardımcı olabilir.

Talasemi majörlü hastalarda BH tedavisi ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Ancak BH'nin uzun dönem kullanımı ve final boya katkısı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. 0.14-0.7 U/kg/gün dozlarında tedavinin ilk yılında tedavi almayanlara göre büyüme hızında yıllık 3 ile 5 cm arasında büyüme hızlarında artışlar bildirilmiştir (3-6, 11,12). 4 yıl BH tedavisi verilen 5 hastalık bir talasemik grupta büyüme hızlarının giderek azaldığı saptanmıştır (12).

Berberinde puberte gecikmesi de varsa puberte büyüme hamlesi yapılamadığından büyüme geriliğinin şiddeti artmaktadır. Gecikmiş puberte sınırına gelmiş olmasına rağmen pubertenin kendiliğinden başlamadığı olgularda dışardan seks steroidleri verilmesi ile pubertenin uyarılması büyüme geriliği şiddetinde nispeten azalma sağlayabilmektedir. Ancak puberte başlangıcına kadar boyun %80'ninin kazanıldığı ve puberte büyüme hamlesinin final boyun ancak %20'lik kısmını etkilediği unutulmamalıdır. Ayrıca tüm hastalarda aynı düzeyde pubertal büyüme hamlesi gerçekleşmemektedir. Daha fazla transfüzyon alan ve erken şelasyon tedavisi başlanan olguların puberte büyüme hamlelerinin daha iyi olduğu saptanmıştır (13). Bu hastaların yaşları daha küçükken büyüme hızlarının yakından izlenip tedavilerinde gerekli düzenlemelerin yapılması final boylarının iyi olması yönünden büyük önem taşımaktadır. Büyüme hormonu tedavisiyle ilgili yeterli çalışma yoktur. Ancak tahmini erişkin boyu çok düşük hesaplanan olgularda düşünülebilir.

Puberte Gecikmesi ve Hipogonadizm

Gecikmiş puberte diyebilmek için kızlarda 13.5, erkeklerde 14 yaşına gelmiş olmasına rağmen puberte bulgularının başlamaması kriter olarak alınmalıdır. Kızlarda genelde meme gelişimi (önce tek taraflı başlayabilir) pubertenin ilk bulgusu olmakta ve bunu pubik ve aksiller kıllanma takip etmekte; erkeklerde ise testis volümlerinin 4 ml olması (veya testis boyunun 2.5 cm olması) pubertenin ilk bulgusu olarak kabul edilmekte; bunu pubik ve aksiller kıllanmanın yanında yüz ve vücudun diğer yerlerinde tüylenme ve peniste büyüme takip etmektedir. Sekonder seks karakterlerinin yanısıra hormonal olarak ta pubertenin başlayıp başlamadığı anlaşılabilir. Sabah erken saatlerde alınacak FSH, LH,

kızlarda estradiol, erkeklerde total testosteron düzeylerinin pubertal sınırlarda olması puberteye girişin göstergesidir. Şüphede kalınan olgularda puberteye girişin kesin tanısı için gonadotropik salgılatıcı hormonla (GNRH) uyarı testi yapılmalıdır.

Gecikmiş puberte talasemili olgularda büyümeyi de etkileyen sıkça görülen endokrin sorunlardan biridir. İtalya'da yapılan bir çalışmada 12-16 yaş arası talasemi majörlü 250 adölesan arasından kızların %38'nin, erkeklerin ise %67'sinin hiç puberte bulgusuna sahip olmadığı saptanmıştır (14). Aynı çalışmada daha iyi şelasyon tedavisinin özellikle kız grubunda puberteye girmede önemli bir faktör olduğu ve yüksek ferritin düzeylerinin pubertal gelişimi negatif yönde etkilediği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada 14 yaşını doldurmuş 41 talasemi hastasının ancak %32'sinin kendiliğinden puberteye girdikleri saptanmıştır (15).

Talasemili olgularda sıkça görülen puberte gecikmesine hipotalamus, hipofiz ve gonadlarda demir birikiminin yol açtığı benzer çalışmalarla desteklenmiştir. Eğer hipotalamus ve hipofiz primer ve daha fazla etkilenirse hipergonadotropik hipogonadizm; gonadlar daha fazla etkilenirse hipogonadotropik hipogonadizm ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda GNRH ile FSH ve LH'nin pulsatil salınımlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır (13). Bir çalışmada 10 yaş öncesinden şelasyon tedavisi başlanan olguların %90'nının zamanında puberteye girdikleri saptanırken; şelasyon tedavisi geç başlanan grubun ancak %38'nin kendiliğinden zamanında puberteye girdikleri tespit edilmiştir (16).

Gecikmiş puberteli olguların ne zaman pubertelerinin indüklenmesi gerektiği tartışmalı bir konudur. Kemik yaşı ve büyümesi geri olgularda seks steroidleri ile hemen puberteyi indüklemek kemik yaşının hızla ilerlemesi ve final boyun kısa kalmasına neden olabilir. Bu tür çocukların mutlaka bir pediatrik endokrinolog tarafından değerlendirilmesi gerekir. Gerekli görülen vakalarda erkeklerde testosteron, kızlarda ise estradiol preparatları ile 3-4 aylık tedavilerle puberte indüklenebilir. Hipotalamo-hipofizer sistemde ve gonadlarda ciddi problem olmayan olgularda genelde tedavi sonunda hipotalamo-hipofizer-gonadal sistem aktive olur. Tedavi sonunda puberteye girmediği saptanan olgularda verilen tedavi bir kez daha tekrarlanır. Yine puberte başlamamışsa seks steroidleri ile sürekli tedaviye başlanır. Pubertesi tedaviye rağmen başlamayan olgularda hipogonadizm olasılığı yüksektir. Tedavi süresince hasta en az 2 aylık periyotlarla değerlendirilir ve tedavi devam ederken puberteye giren olgularda tedavi kesilir. Olgu puberteye girse bile puberte duraklaması olabileceğinden izleme devam edilir. Seks steroidleri sekonder seks karakterlerinin gelişmesine neden olacağından, bunların görülmesinin olgunun puberteye girdiğinin göstergesi olmayacağı unutulmamalıdır. Seks steroidlerinin olası yan etkileri dolayısıyla kullanım dozları ve tedavi şekilleri mutlaka bir uzman hekimce ayarlanmalıdır.

Talasemili adölesan ve erişkin bayanlarda primer veya sekonder amenore de sıkça karşılaşılan bir durumdur. Kızlarda 16 yaşına gelmiş olmasına rağmen adet görmeme primer, düzenli adet sürerken 6 ay geçmesine rağmen adet görmeme sekonder amenore olarak adlandırılır. Pubertal durumun değerlendirilmesi ve gerekli hormonal tetkiklerin analizinden sonra eğer endikasyon konduysa oral kontraseptiflerle hastaların adet görmeleri sağlanabilir.

Erişkin erkek hastalarda yeterli testosteron düzeylerinin sağlanması ile normal seksüel fonksiyonlar sağlanabilir. Kızlarda over yetmezliği sık karşılaşılan bir durumdur ancak

spontan gebelikler bildirilmiştir. Diğer olgularda ovülasyonun indüklenmesi ile gebelik sağlanabilir. Gebelik süresince annenin anemik olmamasına dikkat edilmelidir.

Kemik Hastalıkları

Talasemili hastalarda osteoporoz sık karşılaşılan bir sorundur. Artmış demir yükü, kemik iliği ekspansiyonu nedeniyle oluşan kortikal incelme, şelatör ajanların kalsiyum (Ca), fosfor (P) emilimine yaptıkları olumsuz etkiler yanında bu olgularda sıklıkla görülebilen hipogonadizm ve hipoparatiroidi talasemililerde osteoporoz nedenlerini oluşturmaktadır (17). Bu olgularda osteoblastlar üzerine olumlu etkileri olan IGF-1'in azalmış düzeyleri ile osteoporoz arasında güçlü ilişki bulan çalışmalar vardır (18). Osteoporoza bağlı artmış kemik kırıkları ve kemik ağrıları bu hastaların morbititelerini etkileyen en önemli faktörlerdendir.

Osteoporoz tanısı için en sık kullanılan yöntem femur ve vertebra kemik mineral yoğunluklarının dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) yöntemiyle ölçümüdür. Yaşa ve cinse göre -2.5 SD altındaki değerler osteoporoz, -1 ile -2.5 arasındaki değerler ise osteopeni olarak adlandırılmaktadır.

Talasemilerde osteoporoz tedavisinde bifosfonat tedavileri uzun yıllardan beri kullanılmaktadır ve bir çok çalışmada kemik mineral yoğunluğu üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (19). Ancak çocuklarda hem doz hem de tedavi süresi konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Son yıllarda osteoporoz tedavisinde alendronat gibi oral kullanılan bifosfanat türevlerinin kullanımı, hem kolay kullanım hem de intravenöz kullanılanlarla benzer etkileri oluşturmaları nedeniyle, çocukluk yaş grubunda yaygınlık kazanmaktadır.

Talasemili olgularda aynı zamanda karaciğerdeki demir birikimine bağlı vitamin-D'nin 25 hidroksilasyonunun bozulması sonucu geliştiği düşünülen vitamin D eksikliği de kemik metabolizması üzerine negatif etki yapan bir başka neden olurken, raşitizmle de sonuçlanabilmektedir. Uygun şelasyon yapılan hastalarda da raşitizm görülmesi talasemililerde vitamin D metabolizmasında başka bozuklukların da olabileceğini akla getirmiştir. Gerekli görülen olgulara vitamin D replasmanı yapılmalıdır.

Hipoparatiroidizm

Talasemili hastalarda oluşabilen hipoparatiroidi ilk kez 1971 yılında bildirilmiş ve değişik yayınlarda sıklığı %3.6 ile %22.5 arasında rapor edilmiştir (20,21). Literatürde ferritin düzeyleri ile hipoparatiroidi sıklığı arasında ilişki bulan ve bulamayan çalışmalar bulunmaktadır. Patogeneizde artmış demir yükünün paratiroid bezde serbest radikalleri artırması, mitokondriyal ve lizozomal membran hasarına neden olarak paratiroid bezlerde toksik etki yapması sonucu parathormon (PTH) sekresyonunun bozulması ileri sürülmektedir. Özellikle hafif hipoparatiroidisi olan olgularda hipokalsemi sessiz olabilmekte ve geç ortaya çıkabilmektedir. Uygun ve yeterli şelasyon tedavisi alan olgularda hipoparatiroidi sıklığının azaldığı görülmüştür.

Hipoparatiroidi gelişir ve tedavi edilmezse ciddi hipokalsemi bulgularının yanında; talasemilerde zaten sıklıkla saptanan kemik yoğunluğunun azalması, kırıklar ve kemik ağrıları gibi bulguların şiddetlerinin artmasına katkı yapabilir.

Olguların en az 6 aylık aralarla Ca, P ve PTH düzeylerinin değerlendirilmesinde yarar vardır. Hipoparatiroidinin klasik laboratuvar bulgusu Ca düşüklüğü ile beraber P yüksekliği ve PTH düşüklüğüdür. Hipoparatiroidi saptanan olgularda bir endokrinolog gözetiminde

kalsiyum ve kalsitriol tedavileri uygun dozlarda başlanmalıdır. Tedavi alan olgularda özellikle nefrokalsinozise neden olabileceğinden hiperkalsemi açısından yakın izlem yapılmalı ve gerekirse dozlar azaltılmalıdır.

Diyabet

Talasemililerde %2.3-24 sıklıkla bildirilen glukoz intoleransı ve diyabet genelde yaşamın ikinci dekatında ortaya çıkmaktadır (22). Bu olgularda başlangıçta azalmış insülin salınımından ziyade artmış insülin direnci söz konusudur. Azalmış insülin salınımı pankreasta demir birikiminin geç bulgusu olarak daha sonra karşımıza çıkmaktadır. Talasemililerde insülin bağımlı diyabet % 4.9 sıklıkla bildirilmiştir. Talasemililerde diyabet gelişimi artmış ferritin düzeyleri, hastanın yaşı, puberte durumu, kan trasfüzyon sıklığı, şelasyon tedavisi ve ailede diyabet bulunması ile yakın ilişkili bulunmuştur (23).

10 yaşından büyük olgularda en az yılda bir kez açlık ve tokluk kan şekeri (KŞ) bakılmalıdır. En az 12 saatlik açlık sonrası KŞ'nin 126 mg/dl ve üstü olması diyabet tanısı için yeterlidir. 100-125 mg/dl arası değerlerde mutlaka glukoz yükleme testi yapılmalıdır. Bazen tokluk KŞ ilk bozulan değer olabilmektedir. Yemekten 2 saat sonra alınan KŞ'nin 200 mg/dl üzerinde olması ileri inceleme gerektirir. Şüpheli vakalarda c-peptid düzeyleri ile endojen insülin salınımları ve son 3 aylık kan şekeri düzeyleri hakkında bilgi veren HbA1c düzeyleri değerlendirilebilir. Diyabet tanısı konan hastalar endokrinolog gözetiminde öncelikle yaşlarına uygun diyet tedavisine alınmalı ve KŞ değerlerine göre gerekirse oral antidiyabetikler veya insülin tedavisi başlanmalıdır.

Hipotiroidizm

Talasemili olgularda hipotroidi görülme sıklığı %6-16 arasında bildirilmiştir (24). Hipotroidi genelde ikinci dekatta ortaya çıkar. Tiroid bezinde demir birikimine sekonder ortaya çıkan primer hipotroidi sekonder hipotroidididen daha sık görülmektedir. Bu olguların zaten kronik hastalıklarının olması hipotroidi bulgularının gözden kaçmasına neden olabilir. Guatr bazen ilk bulgu olabilmektedir.

Talasemili hastalar mutlaka tiroid fonksiyonları açısından en az yılda bir kez taranmalı ve TSH yüksek T4 düşük olan aşikar hipotroidili olgularda yaşa ve kilolarına uygun dozlarda L-thyroxine tedavisi başlanmalıdır. Sekonder hipotroidide TSH'nin normal ve T4'ün düşük olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu olgulara TRH testi ile tanı konabilir. TSH'nin yüksek T4 düzeylerinin normal olduğu kompanse veya sınırdaki hipotroidi vakalarının tedavisi tartışmalıdır. Bu olgular yakından izlenmelidir.

Adrenal Yetmezlik

Adrenal yetmezlik talasemililerde oluştuğunda hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Bir çalışmada talasemili olgularda %13 sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (8). Adrenal bezde demir birikimine bağlı ACTH düzeylerinin yüksek, kortizol düzeylerinin düşük olduğu primer adrenal yetmezlik daha sık görülür. Tanı için en az yılda bir kez sabah kortizol düzeylerine bakmak gerekir. 10 µgr/dl altı değerler şüpheli adrenal yetmezlik düşündürürken, 3 µgr/dl altı değerler adrenal yetmezlik tanısını destekler. Beraberinde artmış ACTH düzeyleri de gösterilebilir. Kesin tanı için ACTH uyarı testi yapılmalıdır. Akut adrenal yetmezlik bulguları

bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal, ateş, dehidratasyon, hipotansiyon, konfüzyon, şok, komadır. Laboratuvarda hipoglisemi, hiponatremi ve hiperkalemi tipiktir. Bulantı, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, halsizlik, postural hipotansiyon, hiperpigmentasyon ise kronik adrenal yetmezlik bulguları olarak sayılabilir.

Akut adrenal yetmezlik tedavisi acildir ve hastaya hızla steroid replasmanı ve sıvı desteği vermek gerekir. Adrenal yetmezlik tanısı alan olguların uzun dönemli tedavilerinde sürekli hidrokortizon veya eşdeğer steroid preparatları kullanmaları ve stres hallerinde dozların artırılması gerekir.

Diğer Hemoglobinopatilerdeki Endokrin Komplikasyonlar

Diğer hemoglobinopatiler içinde endokrin komplikasyonların en sık bildirildiği hastalık orak hücreli anemidir. Bu olgularda en sık büyüme geriliğine rastlanır. Büyüme doğumda normalken, 1-2 yaştan sonra gerilemeye başlar. 63 olguluk bir çalışmada orak hücreli anemili olguların %25'nin boyu 5 persentil altında bildirilmiştir (25). Bu hastalıktaki büyüme geriliği mekanizması tam açıklığa kavuşturulamamıştır. Yetersiz beslenme, mikrobelerin eksikliği genelde öne sürülen nedenler olurken bazı çalışmalarda hipofiz infarktına bağlı BH eksikliği bildirilmiş ve 3 yıllık BH tedavisi sonunda bu hastaların büyüme hızlarında önemli artışlar olduğu gösterilmiştir (25-27). Yine az sayıdaki çalışmada özellikle şiddetli olgularda FSH, LH, kortizol ve testosteron düzeylerinde düşüklükler saptanırken, tiroid hormon düzeyleri açısından kontrollere göre fark bildirilmemiştir (26,27). Talasemili hastalara göre daha az sıklıkla görülmesine rağmen orak hücreli anemili hastalarda transfüzyon alan ve almayan olgularda benzer oranlarda olmak üzere osteoporoz, hipogonadizm ve hipotiroidizm de rapor edilmiştir (27).

Kaynaklar

1. Update On Growth, Reproductive And Endocrine Complications In Thalassemia. Proceeding Of The 9th International Conference On Thalassemia And Hemoglobinopaties, Terrasini (Palermo Italy) October 15-19,2003, Pediatric Endocrinology Review, 2004; 2:242-322.
2. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malavventura C; Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. 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.
3. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. J Pediatr Endocrinol Metab. 1997;10:175-84.
4. Saka N, Sukur M, Bundak R, Anak S, Neyzi O, Gedikoglu G. Growth and puberty in thalassemia major. J Pediatr Endocrinol Metab. 1995;8:181-6.
5. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, Kantar M, Cetingul N. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. J Trop Pediatr. 2002;48:50-4.
6. Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003;16:957-64.

7. Grundy RG, Woods KA, Savage MO, Evans JP. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major. *Arch Dis Child*. 1994;71:128-32.
8. Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS. Early onset of endocrine abnormalities in beta-thalassemia major in a developing country. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:651-6.
9. Soliman AT, elZalabany MM, Mazloum Y, Bedair SM, Ragab MS, Rogol AD, Ansari BM. Spontaneous and provoked growth hormone (GH) secretion and insulin-like growth factor I (IGF-I) concentration in patients with beta thalassaemia and delayed growth. *J Trop Pediatr*. 1999 ;45:327-37.
10. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR, Vullo C. Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr*. 1996 ;155:368-72.
11. Arcasoy A, Ocal G, Kemahli S, Berberoglu M, Yildirmak Y, Canatan D, Akcurin S, Akar N, Uysal Z, Adiyaman P, Cetinkaya E. Recombinant human growth hormone treatment in children with thalassemia major. *Pediatr Int*. 1999;41:655-61.
12. Low LC. Growth of children with beta-thalassemia major. *Indian J Pediatr*. 2005 ;72:159-64.
13. Valenti S, Giusti M, McGuinness D, Guido R, Mori PG, Giordano G, Dahl KD. Delayed puberty in males with beta-thalassemia major: pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration induces changes in gonadotropin isoform profiles and an increase in sex steroids. *Eur J Endocrinol*. 1995;133:48-56.
14. Borgna-Pignatti C, De Stefano p, Zonta L et al. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr*. 1985 ;106:150-55.
15. Low LCK, Kwan E, Cheung PT et al. Growth and puberty in children with β -thalassemia major. 21st International Symposium on Growth and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism. Venice 1996. Abstract 81.
16. Bronsiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in beta-thalassemia major. *N Engl J Med*. 1990;323:713-9.
17. Molyvda-Athanasopoulou E, Sioundas A, Karatzas N, Aggellaki M, Pazaitou K, Vainas I. Bone mineral density of patients with thalassemia major: four-year follow-up. *Calcif Tissue Int*. 1999;64:481-4.
18. Soliman AT, El Banna N, Abdel Fattah M, ElZalabani MM, Ansari BM. Bone mineral density in prepubertal children with beta-thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabolism*. 1998;47:541-8.
19. Morabito N, Lasco A, Gaudio A, Crisafulli A, Di Pietro C, Meo A, Frisina N. Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2002;13:644-9.
20. Gabriele OF. Hypoparathyroidism associate with thalassemia. *South Med J*. 1971;64:115-6.
21. Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:291-3.
22. Labropoulou-Karatzas C, Goritsas C, Fragopanagou H, Repandi M, Matsouka P, Alexandrides T. High prevalence of diabetes mellitus among adult beta-thalassaemic patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 ;11:1033-6.
23. el-Hazmi MA, al-Swailem A, al-Fawaz I, Warsey AS, al-Swailem A. Diabetes mellitus in children suffering from beta-thalassaemia. *J Trop Pediatr*. 1994;40:261-6.
24. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, Tolis G. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid*. 2002;12:151-4.

25. Nunlee-Bland G, Rana SR, Houston-Yu PE, Odonkor W. Growth hormone deficiency in patients with sickle cell disease and growth failure. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:601-6.
26. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD et al., Multi-Centre Study of Iron Overload Research Group. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol.* 2006 ;135:574-82.
27. el-Hazmi MA, Bahakim HM, al-Fawaz I. Endocrine functions in sickle cell anaemia patients. *J Trop Pediatr.* 1991 ;38:307-13.