

علائم پوستی و مخاطی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در اصفهان

دکتر علی مؤمنی^{۱*}، دکتر مرتضی ادبی^۲، دکتر ملیح السادات امین جواهری^۳، دکتر حمید هورفر^۴

۱- استادیار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۲- دستیار پوست

۳- متخصص پاتولوژی، فلوشیپ درماتوپاتولوژی ۴- پزشک عمومی

سابقه و هدف: بتاتالاسمی ماژور از بیماریهای شایع ارثی در ایران می باشد. شیوع ناقلین ژن در اصفهان به ۸٪ می رسد. تاکنون اطلاعات زیادی راجع به علائم پوستی این بیماران منتشر نشده است. هدف این مطالعه بررسی علائم پوستی بیماران تالاسمی و ارتباط آن با یافته های آزمایشگاهی و آسیب شناسی می باشد.

مواد و روشها: در طی سالهای ۷۷ و ۷۸ تعداد ۲۶۷ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مرکز تالاسمی اصفهان از نظر بالینی مورد معاینه قرار گرفتند. برای همه بیماران آزمایشات لازم انجام و از تعدادی ضایعات پوستی نمونه برداری شد. سپس علائم بالینی به تفکیک با، سن، جنس، میزان فریتین سرم، سطح هورمون تیروئید، میزان آنزیم های کبدی و مقدار دسفرال مصرفی از نظر آماری مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته ها: از علائم شایع، خشکی پوست (۵۲٪)، کک مک (۳۳٪)، لنتیگو (۲۸٪)، موهای زیر و خشن (۲۴٪)، جوشگاه و پیگمانتاسیون محل تزریق دسفرال به ترتیب (۲۸٪ و ۲۰٪)، شکستگی انتهای ناخن (۲۲٪)، خشونت صفحه ناخن (۲۱٪) و پیگمانتاسیون کام سخت در (۲۰٪) موارد دیده شد. برخی از ضایعات پوستی با، سن، جنس، میزان فریتین سرم، مقدار هموگلوبین و هورمون تیروئید رابطه معنی دار داشتند، بطوریکه به جز خشکی پوست و مو، تمامی ضایعات با افزایش سن بیمار تشدید شدند.

نتیجه گیری: علائم پوستی و مخاطی که در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور شایع می باشند، اکثراً ناشی از تجمع بیش از حد آهن، در پوست و اعضای دیگر بدن و درمان ناقص بیماران با روش های کنونی می باشد. واژه های کلیدی: تالاسمی، یافته های پوستی، اصفهان، علائم مخاطی.

مقدمه

تالاسمی بیماری ارثی هراس انگیزی است که دهها هزار نفر از مردم به آن مبتلا هستند و در گستره جهانی فراوانترین ناهنجاری مربوط به یک ژن در انسان است (۱). بتاتالاسمی بیماری است که به علت جهش نقطه ای در ژنهای تولید کننده زنجیره بتا در ساختمان هموگلوبین

انسان بوجود می آید (۲ و ۳).

ایران یکی از کشورهای مستقر بر روی کمربند تالاسمی در سطح جهان محسوب می شود. شیوع بیماری بیشتر در حاشیه دریای خزر، خلیج فارس و دریای عمان شامل مازندران، گیلان، خوزستان، فارس، بوشهر،

۱۳۷۸ به مرکز تالاسمی بیمارستان سیدالشهداء اصفهان جهت تزریق خون مراجعه می‌کردند انجام شد. بیماران از نظر علائم پوستی و مخاطی مورد معاینه دقیق قرار گرفتند. از ضایعات گروهی از بیماران نمونه برداری و جهت بررسی به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال گردید. برای هر یک از بیماران پرسشنامه جداگانه‌ای تنظیم شد که علائم پوستی، تعداد دفعات تزریق خون و دسفرال، طول مدت بیماری، مصرف داروهای مکرر و نتایج آزمایشات CBC، سطح فریتین سرم، هورمونهای تیروئید، آنزیمهای کبدی، کلسیم، فسفر و ادراری ثبت گردید.

نمونه‌های تهیه شده از پوست صورت، اندامها و تنه بیماران مبتلا به بتاتالاسمی در محلول فرمالین ثابت و برشهای بافتی تهیه شده توسط هماتوکسیلین - ائوزین، ماسون فوتانا (Masson-Fontana) و پرل (Perl's stain) رنگ آمیزی گردیدند.

یافته‌ها توسط نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمونهای آماری شامل آزمون دقیق فشره، آزمون مجذور کای، آزمون لون و T-test بود که برحسب نیاز استفاده گردید. و از نظر بالینی علائم بیماران در چهار ناحیه پوست، مخاط، مو و ناخن مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۳۶۷ بیمار ۱۸۹ نفر (۵۱/۵٪) مذکر و ۱۷۸ نفر (۴۸/۵٪) مونث بودند. سن متوسط بیماران $12/2 \pm 5/3$ بود، که از یک سال تا ۳۵ سال متغیر بود. ۳۵۸ نفر (۹۷/۵٪) از بیماران دسفرال دریافت می‌کردند. ۳۵۰ نفر (۹۵/۴٪) روزانه یک قرص اسیدفولیک و ۲۶۱ نفر (۷۱٪) آنها ۱۰۰ میلی گرم ویتامین C هنگام تزریق دسفرال مصرف می‌کردند. در ۱۳۵ نفر (۳۶/۸٪)، بیماری در یکی از افراد درجه یک فامیل (خواهر یا برادر) وجود داشت.

میانگین سطح فریتین سرم $3673/64 \text{ ng/ml}$ (حداکثر 11264 ng/ml و حداقل 100 ng/ml) بود. فقط ۲۸ نفر

هرمزگان، سیستان و بلوچستان و کرمان می‌باشد. در کناره‌های دریای خزر ۱۸-۱۰ درصد و در جنوب کشور ۱۰ درصد مردم ناقل ژن تالاسمی هستند و در سایر نواحی این میزان بین ۸-۴ درصد متغیر است. شیوع این ژن در اصفهان به ۸ درصد می‌رسد (۶-۴). بر اساس گزارشهای اداره کل مبارزه با بیماریهای وزارت بهداشت تعداد بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در ایران بیش از ۲۰ هزار نفر است.

تالاسمی در کشورهای غربی بیشتر در افراد مهاجری که اجداد آنها از مناطق با شیوع زیاد به آن منطقه مهاجرت کردند، دیده می‌شود. به عنوان مثال در آمریکا حدود ۱۰۰۰ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی ماژور وجود دارد که اکثراً مهاجرین کشورهای هند، چین و آسیای جنوبی می‌باشند (۷-۹). این تعداد، نصف بیماران تالاسمی ماژور استان مازندران می‌باشد. بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در طول حیات خود احتیاج به تزریق مکرر خون و از طرف دیگر برای دفع آهن اضافی نیاز به مصرف پی‌درپی ترکیبات متصل شونده آهن (Iron chelating agent) دارند. مجموعه عوامل فوق و نیز طحال بردای و کم‌خونی، بیماران را مستعد به عفونت (ویروسی و باکتریایی)، اختلالات استخوانی، غدد، قلب، کلیه و ضایعات حاد و مزمن پوستی - مخاطی می‌نماید (۱۰ و ۱۱).

تاکنون اطلاعات زیادی راجع به علائم و عوارض پوستی این بیماران منتشر نگردیده است و در کتابها نیز اشاره مختصری به علائم پوستی شده است (۱۲-۱۳). در این تحقیق بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مرکز تالاسمی اصفهان بطور دقیق مورد معاینه قرار گرفته و علائم پوستی آنها بررسی گردید. که در این تحقیق مورد مقایسه قرار خواهد گرفت (۱۴).

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی - تحلیلی بر روی ۳۶۷ نفر از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور که طی سالهای ۷۷ و

جدول ۱. توزیع فراوانی و درصد علائم پوستی و مخاطی بیماران

مبتلا به تالاسمی ماژور در اصفهان (۷۸-۱۳۷۷)

محل ضایعه	علائم بالینی	فراوانی %	درصد
پوست	خشکی پوست	۱۹۵	۵۳
	کک مک	۱۲۱	۳۳
	لنتیگو	۱۰۳	۲۸
	رنگ پریدگی	۸۴	۲۳
	پیگمانتاسیون محل تزریق دسفرال	۱۰۳	۲۸
	جوشگاه (اسکار) محل تزریق دسفرال	۱۰۳	۲۸
	ماکول‌های هاپیوهاپیروپیگمانته در پشت دست و پا	۷۰	۱۹
	پیگمانتاسیون دور چشم	۶۲	۱۷
	ضخیم شدن پوست ناحیه آرنج و زانو	۴۸	۱۳
	پتیریازیس آلبا	۳۳	۹
	آتروفی کرمی شکل صورت	۶۶	۱۸
	رنگ پوست برنزه	۲۶	۷
	زردی پوست	۱۸	۵
	آکنه	۱۳	۳/۵
	پیری زودرس	۱۱	۳
	زگیل	۱۵	۴
	کراتوز پیلار	۷	۲
مخاط	پیگمانتاسیون کام سخت	۱۱۰	۳۰
	رنگ پریدگی	۹۹	۲۷
	تیرگی منتشر	۳۷	۱۰
	التهاب گوشه لب	۱۱	۳
	گلو سیت	۱۸	۵
	زبان باردار	۱۳	۳/۵
	التهاب و تورم لثه	۹	۲/۵
مو	زبان جغرافیایی	۴	۱
	خشکی مو	۱۱۰	۳۰
	زبری و خشنی موها	۸۸	۲۴
	رشد کند موها	۶۶	۱۸
	ریزش منتشر مو	۵۵	۱۵
	شکنندگی مو	۱۸	۱۰
	شوره سر	۱۵	۴
	تغییر رنگ مو	۹	۲/۵
	ریزش منطقه‌ای موی سر	۷	۲
ناخن	رنگ پریدگی	۸۸	۲۴
	شکنندگی انتهای ناخن	۸۱	۲۲
	خشونت صفحه ناخن	۵۵	۱۵
	خطوط طولی	۲۹	۸
	خطوط عرضی قرمز	۱۱	۳
	ناخن قاشقی	۲۲	۶
	کلاپینگ	۱۸	۵
	فرورفتگی نقطه‌ای شکل صفحه ناخن	۱۸	۵
	خطوط عرضی سفید	۱۳	۳/۵

تعداد کل بیماران ۳۶۷ نفر می‌باشد.

(۷٪) از بیماران فریتین کمتر از ۱۰۰۰ ng/ml داشتند. بیماران از نظر رنگ پوست (بر اساس تقسیم بندی Fitzpatrick) نیز بررسی شدند که ۸۱ نفر (۲۲٪) نوع ۲، ۲۶۲ نفر (۷۱٪) نوع ۳ و ۲۴ نفر (۷٪) پوست برنزه داشتند.

بطور کلی علائم بالینی بیماران به چهار ناحیه مختلف تقسیم گردید (تصاویر ۴-۱). از علائم شایع، خشکی پوست ۱۵۹ نفر (۵۳٪)، خشکی مو، ۱۲۲ نفر (۳۰٪)، کک مک، ۱۲۱ نفر (۳۰٪) لنتیگوی صورت، ۱۰۰ نفر (۲۸٪) پیگمانتاسیون کام سخت، ۱۱۱ نفر (۳۰/۲٪) پیگمانتاسیون و جوشگاه (اسکار) محل تزریق دسفرال ۱۰۲ نفر (۲۷/۸٪) را می‌توان نام برد (جدول ۱).

رابطه علائم بالینی به تفکیک با سن، جنس، سطح فریتین، میزان مصرف دسفرال، طحال‌برداری، میزان آنزیم‌های کبدی، مقدار هموگلوبین و هورمون تیروئید با آزمونهای آماری مناسب مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. بجز خشکی پوست و مو، اکثر ضایعات پوست رابطه معنی‌دار با افزایش سن داشتند، یعنی میانگین سنی بیماران مبتلا بالاتر از افراد بدون علامت بود. در مورد رابطه جنس بیماران با ضایعات پوست و مخاط، بجز پیگمانتاسیون کام سخت، خشکی پوست، آتروفی کرمی شکل صورت و ضخیم شدن پوست زانو و آرنج اختلاف معنی‌داری بدست نیامد، بطوریکه خشکی پوست، آتروفی کرمی شکل و ضخیم شدن پوست در مردان بیشتر از زنان بود اما پیگمانتاسیون کام در خانمها بیشتر بود.

میانگین سطح فریتین سرم نیز با خشکی پوست و مو، هاپیروپیگمانتاسیون پوست در نواحی باز بدن و رنگ پریدگی مخاط و ناخن رابطه معنی‌داری داشت ($p < 0/05$). ولی رابطه آن با ضایعات ناخن مثل کلاپینگ، ناخن قاشقی، شکنندگی و خشونت انتهای ناخن و فرورفتگی سطح ناخن معنی‌دار نبود.



شکل ۱. کک مک و لنتیگو در صورت



شکل ۲. پیگمانتاسیون در کام سخت



شکل ۳. هایپرپیگمانتاسیون منتشر در نواحی باز و پوشیده بدن



شکل ۴. جوشگاه، پیگمانتاسیون و قرمزی ناشی از تزریق دسفرال

ملانین لایه بازال اپیدرم بود.

بحث

تشخیص بیماری تالاسمی مانند هر بیماری مزمن و محدود کننده دیگر تأثیر نامطلوب بر سلامت روانی بیمار و خانواده او خواهد داشت (۱۵). در بیماران تالاسمی ماژور پوست مانند بسیاری از ارگانهای داخلی آسیب خواهد دید. اکثر علائم پوستی، ثانوی به درگیری دیگر اعضای بدن، درمانهای معمول و عوارض آن می باشد. تزریق های مکرر خون و افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش سبب رسوب آهن و ایجاد هموسیدروز می شود که خود علائم پوستی گوناگونی را ایجاد می کند (۴).

با افزایش سن، ضایعات پوستی (بجز خشکی پوست) شدت می یابد، اما رنگ پریدگی به علت تیرگی در اثر همولیز مکرر و هایپرپیگماتاسیون منتشر، کمتر نمایان می شود. در یک مطالعه خشکی پوست بیشتر در افرادی دیده شد که هموگلوبین آنها کمتر از 7g/dl بوده است (۱۴). در این تحقیق میانگین هموگلوبین بیماران مبتلا به خشکی پوست $8/2\text{g/dl}$ ، میانگین هورمون T_4 بیماران مبتلا به خشکی پوست $7/6\mu\text{g/dl}$ و در بیماران غیرمبتلا $7/9\mu\text{g/dl}$ بدست آمد که از نظر آماری این تفاوت معنی دار نبود. علیرغم خشکی نسبتاً شدید هیچ یک از بیماران از خارش شاکی نبودند. در مورد میزان شیوع کم کاری غده تیروئید در بیماران مبتلا به تالاسمی اختلاف نظر وجود دارد و در بعضی گزارشها گرفتاری این عضو بندرت ذکر شده است (۱۶ و ۱۷). میانگین سطح سرمی T_4 در بیماران مبتلا به ریزش مو $7/4\mu\text{g/dl}$ بود که از نظر آماری نیز معنی دار بود ($P < 0/05$). ریزش منتشر مو می تواند، تنها علامت کم کاری تیروئید باشد و ارتباطی بین میزان ریزش مو و شدت و مدت بیماری وجود ندارد (۱۸ و ۱۹).

استفاده منظم از دسفرال باعث کاهش ذخیره های آهن بافتی شده و از آسیب رسانیدن آهن به اعضای گوناگون

بین میزان مصرف دسفرال با برخی از علائم پوستی مثل ریزش مو، کک مک و لنتیگو، پیگماتاسیون مناطق باز بدن، رنگ پریدگی مخاط و ناخن ارتباط معنی دار مشاهده شد. همچنین قرمزی، خارش، سوزش و سفتی محل تزریق دسفرال در ۲۲ نفر (۶٪) و عفونت موضعی در ۹ نفر (۲/۵٪) یافت شد. اکثر ضایعات پوست و مخاط در بیمارانی که طحال برداری شدند بیشتر بود. در این مطالعه دو بیمار مبتلا به زخم مزمن ساق پا بودند که هر دو آنها مذکر و سن بالای ۲۰ سال داشتند. میانگین هموگلوبین این بیماران $9/1\text{g/dl}$ بود که ارتباط معنی دار با رنگ پریدگی پوست و مخاط و ناخن قاشقی داشت. میانگین سطح سرمی هورمون T_4 برابر با $7/85\mu\text{g/dl}$ بود که با علائمی مثل ریزش منتشر مو و دیستروفی ناخن ارتباط معنی دار داشت. جز پیگماتاسیون پوست، بین میزان آنزیم های کبدی و ضایعات پوستی رابطه معنی دار بدست نیامد.

در مطالعات میکروسکوپی ضایعات پیگماته، افزایش پیگمان ملانین در لایه بازال و میزان کم پیگمان قهوه ای سیاه رنگ در درم فوقانی، اطراف غدد اکرین، فولیکول مو و دیواره عروق در رنگ آمیزی همتاکسیلین - اتوزین مشاهده شد و در دو بیمار علاوه بر یافته های فوق افزایش تعداد ملانوسیتها نیز وجود داشت. در روش رنگ آمیزی ماسون فونتانا افزایش پیگمان ملانین در تمام لایه های اپیدرم بخصوص با تراکم بیشتر در لایه بازال و درم فوقانی آشکار شد اما پیگمان اطراف غدد اکرین، فولیکول مو و دیواره عروق با روش فوق دیده نشد و در روش رنگ آمیزی Perl's به رنگ آبی مشاهده گردیدند که نشانگر رسوب هموسیدرین در غشاء قاعده ای غدد از نوع اکرین، در بافت همبندی اطراف فولیکول مو، عضله صاف کننده مو و دیواره عروق بود، اما میزان رسوب پیگمان، از نوع ملانین یا هموسیدرین در بیماران مختلف یکسان نبود.

برشهای بافتی از نمونه های نواحی اسکار نمایانگر فیروز مختصر در ناحیه درم به همراه افزایش پیگمان

بنظر می‌رسد عمده این علائم پوستی ناشی از طول مدت بیماری باشد (بجز خشکی پوست و مو). متأسفانه بررسی مشابه مبنی بر ارتباط بین عمل جراحی طحال در بیماران تالاسمی و افزایش ضایعات پوستی بدست نیامد.

علیرغم شیوع زیاد زخم پا در بیماران مبتلا به کم‌خونی داسی شکل و اسفروسیتوز (به ترتیب ۵۰٪ و ۷۰٪)، همراهی زخم پا با تالاسمی ماژور نادر است (۲ مورد در این مطالعه). شدت زخم با شدت کم‌خونی، نیاز به تزریق خون، هموسیدروز بافتی و طحال‌برداری ارتباط ندارد. حتی در بیماران مبتلا به تالاسمی میانه نیز گزارش گردیده است که می‌تواند از شدت بیشتری برخوردار باشد. علت آنرا می‌توان شرایط زندگی ویژه در بیماران تالاسمی ماژور و مرگ زودرس بیماران ذکر کرد (۲۴).

در یک مطالعه روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به تالاسمی، ضایعات پوستی شبیه PXE در ۱۰ درصد و ترک‌های رگ مانند شبکیه^۲ در ۲۰ درصد گزارش شد (۲۵)، اما ضایعات پوستی شبیه PXE در این تحقیق یافت نشد.

پیگماتاسیون پوستی در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ناشی از افزایش سرعت سنتز ملانین و آزاد شدن آن به داخل کراتینوسیتها است که احتمالاً عامل محرک رسوب پیگمان هموسیدرین در قسمتهای عمقی درم همانند مواردی که فلزات سنگین در درم رسوب نموده و سنتز ملانین را تحریک می‌نماید، می‌باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بدلیل حمایت مالی جهت انجام این طرح تحقیقاتی به شماره ۷۸۱۰۰ تشکر می‌گردد.

1) Pseudoxanthoma elasticum

2) Angioid streaks

جلوگیری می‌کند و نهایتاً موجب بهبود نسبی بیماران مبتلا به انباشتگی آهن ناشی از تزریق خون می‌شود. گرچه درمان با این دارو نمی‌تواند تمام مشکلات بیماران را مرتفع سازد ولی تأثیرات سودمند آن طول عمر بیماران را بهبود می‌بخشد (۲۱ و ۲۰). تزریق پوستی دسفرال بوسیله پمپ باعث قرمزی موضعی، سوزش و خارش و گاهی کهیر می‌شود (۲۲). در این مطالعه نیز عوارض پوستی نسبت به دسفرال مشاهده گردید. بنظر می‌رسد بسیاری از عوارض موضعی ناشی از قرار دادن نامناسب سرسوزن پمپ حاوی دسفرال باشد که در داخل درم قرار می‌گیرد. روش صحیح آن است که سر سوزن در زیر پوست قرار گیرد و به ازای هر ۵۰۰ میلی‌گرم دسفرال ۲/۵ تا ۵ میلی‌لیتر آب مقطر به آن اضافه شود (۲۲).

در مطالعه‌ای دیگر روی تعدادی از بیماران تالاسمی ماژور در ایران نیز ارتباط بین میزان مصرف دسفرال و علائم پوستی مثل خشکی، کک‌مک، افزایش طول مژه، خطوط طولی و خشونت سطح ناخن ذکر شده است (۱۴). متأسفانه سطح فریتین اکثر بیماران تالاسمی (۹۳٪) بالاتر از ۱۰۰۰ ng/ml بود که برای این بیماران طبیعی در نظر گرفته می‌شود (مقدار طبیعی فریتین در سرم افراد نرمال ۱۲-۳۲۵ ng/ml می‌باشد). میانگین سطح سرمی فریتین در تمامی بیماران علامت‌دار بالاتر از بیماران بدون علامت بود که در مورد بعضی از ضایعات پوستی ارتباط کاملاً معنی‌دار وجود داشت ($P < 0.05$).

با مصرف روزانه انفوزیون زیرپوستی دسفرال، میزان فریتین سرم و غلظت آهن کبدی کاهش یافته، در بعضی از بیماران به حدود طبیعی باز می‌گردد (۲۳).

بدنبال طحال‌برداری بسیاری از ضایعات پوستی بروز کرده است، اما با توجه به اینکه میانگین سنی اکثر بیماران علامت‌دار بالای ۱۰ سال بوده و از طرفی ۵۸٪ بیماران طحال‌برداری شدند بین سنین ۱۹-۱۰ سال قرار داشتند،

References

1. Cao A, Saba L, Galanello R, Rosatelli MC. Molecular diagnosis and carrier screening for beta thalassemia. JAMA 1997; 278 (15): 1273-7.
2. Weatherall DJ, Clegg JB, eds. Thalassemia syndroms. Oxford: Blackwell scientific publication 1981; p:120.
3. Weatherall DJ. Thalassaemia in: Stamatoyannopulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, varmus H, eds. The molecular basis of blood diseases, 2nd ed, New York, W.B. Saunders 1993; pp: 157-206.
۴. حق شناس م، زمانی ج. تالاسمی. ۱۳۷۶؛ ص: ۲۳-۲۸، ۶۰-۲۵۰.
5. Habibzadeh F, Yadollahie M, Merat A, et al. Thalassemia in Iran; An overview. Arch Irn Med 1998; 1(1): 27-33.
6. Varnavides L, Old J, Mitchell M, et al. Proceedings of the 5th international conference on thalassemias and the haemoglobinopathies, Nicosia 1993; pp: 30-52.
7. Lorey FW, Arnopp J, Cunningham GC. Distribution of hemoglobinopathy variants by ethnicity in a multiethnic state. Genet Epidemiol 1996; 13(5): 501-12.
8. Birgens HS, Karle H, Guldberg P, Guttler F. Hemoglobinopathy in the country of copenhagen). Ugeskr Laeger 1997 ; 159(25): 3934-9.
9. Vetter B, Schwarz C, Kohne E, Kulozik AE. Beta thalassemia in the immigrant and non-immigrant German populations. Br J Haematol 1997; 97(2): 266-72.
10. Hoing GR. Hemoglobin disorders. In: Behrman RE, Kleigman RM, Arvin AM (eds). Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: WB. Saunders 1996; pp: 1390-1400.
11. Beutler E. Disorders of hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (eds). Harrison's Principle of internal medicine. New York: MC Grawhill 1998; pp: 645-52.
12. Ryan TJ, Burnad KG. Disease of the veins and arteries; Leg ulcers. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathach SM (eds). Rook / Wilkinson / Ebling textbook of dermatology. Oxford : Black well science 1998; 2228-76.
13. Warren WP. Skin manifestation of hematologic disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, et al (eds). Fitz patrik's Dermatology in general medicine. 5th ed, New York: MC Graw -Hill 1999; pp: 1867-79.
14. Fekri A, Shamsaddini SA, Maghsoodloonejad A. Skin and mucous membrane lesions in beta-thalassemia. Irn Jour Dermatol 2000; 3 (4):7-14.
15. Woo R, Giordina PJV, Hilgartner MW. Psychological needs, Assessment of patients with homozygous thalassemia. 5th cooleyes anemia symposiom annals of New York, Academy of sciences 1990; 445: 316-23.
16. Cavallo LD, Licci A, Acquafredda M, et al. Endocrine involvement in children with beta-thalassemia major. Acta Endocrinol 1984; 49: 107.
17. Sabato A, Desanctis V, Atti L, et al. Primary hypothyroidism in thalassemia major. Arch Dis Child 1983; 58(120): 241-76.

18. Church RE. Hypothyroid hair loss. *Br J Dermatol* 1965; 77: 661-2.
19. Freinkel RK, Freinkel N. Hair growth and alopecia in hypothyroidism. *Arch Dermatol* 1972; 106: 349-52.
20. Cohen A, Martin M, Schwartz E. Response to long-term deferoxamine therapy in thalassemia. *J Pediatr* 1981; 99: 689-94.
21. Modell E, Letsky EA, Flynn DM, et al. Survival and deferoxamine in thalassemia major. *Br Med J* 1982; 284: 1081-4.
22. Cappellini N, Vincenzo D, Androulla E, et al. Thalassemia management educational materials 6th international TIF educational workshop on clinical management of thalassemia, TIF publication 1999; pp: 60-9.
23. Cohen A, Martin M, Schwartz E. Depletion of excess liver iron stores with deferoxamine. *Br J Haematol* 1984; 58: 369-73.
24. Gimmon Z, Menachem RW, Eliezer AR. Juvenile leg ulceration in beta-thalassemia major and intermedia. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69(2): 320-6.
25. Aessopos A, Savrides P, Stamatelos G, et al. Pseudoxanthoma elasticum like skin lesions and angioid streaks in beta thalassemia major. *Am J Hematol* 1992; 41: 159.