

بررسی متابولیسم کلسیم در بیماران بتاتالاسمی ماژور

دکتر مصطفی قانعی^۱، دکتر مصطفی حکمت^۲ و دکتر ابوالقاسم مشهدی اسماعیل^۳

خلاصه

اختلال متابولیسم کلسیم و ضایعات استخوانی از عوارض شناخته شده بیماری بتاتالاسمی ماژور است. هر چند رسوب آهن عامل اصلی اختلال عملکرد احشاء این بیماران است، فراوانی نسبی پایین هیپوپاراتیروئیدیسم بحث در مورد اختلال متابولیسم Ca را بیش از سایر علل مورد توجه قرار داده است. دسترسی به تعداد بیماران بیشتر نسبت به مطالعات قبلی و انجام مطالعات پایه‌ای گذشته ما را به انجام مطالعه فعلی رهنمون ساخت. طی یک مطالعه توصیفی در خرداد ماه ۱۳۷۴ از بین ۷۰۰ بیمار تالاسمی ۱۵۳ نفر به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند و آزمایش‌های P, Ca, آلکالن فسفاتاز، فریتین، Mg، آلبومین و تست‌های کبدی بر روی نمونه خون ناشتا و قبل از انجام ترانسفوزیون صورت گرفت. نمونه‌ها به طور متوسط یک ماه بعد از آخرین تزریق خون از بیماران گرفته شد و مشخصات دموگرافیک آنها مانند قد و وزن و سابقه ترانسفوزیون ثبت شد و با انجام گروه‌بندی متناسب، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. بر اساس نتایج به دست آمده ۶/۳٪ (ده نفر) از بیماران Ca سرم پایین داشتند که از این عده در یک نفر PTH سرم پایین بود و در مورد دیگر آلبومین پایین هیپوکلسمی واقعی را رد کرد و در سایر موارد به جز یک نفر که فسفر سرم پایین داشت، هیپوکلسمی توأم با PTH طبیعی و فسفر نرمال سرم وجود داشت، بنابراین می‌توان ادعا کرد بیماران با Ca پایین، PTH پایین یا نرمال و P بالا یا نرمال هیپوپاراتیروئیدیسم بوده‌اند. بین گروه‌های سنی با فریتین و BMI (Body Mass Index) و نیز بین گروه‌های مختلف BMI با سن و Ca و همچنین بین فسفر سرم با تعداد ترانسفوزیون در سه ماه اخیر ارتباط وجود داشت ($P < 0/05$). هیپوپاراتیروئیدیسم فراوانی نسبی حدود ۳/۶٪ داشت و به نظر می‌رسد در این بیماران اختلال کلسیم به عللی غیر از کاهش PTH مربوط باشد. ارتباط فسفر با ترانسفوزیون سه ماه گذشته می‌تواند این احتمال را که افزایش فسفر سرم ناشی از همولیز بیش از حد بوده و از طرفی کلسیم به دلیل این مطلب و همچنین به دلیل سوء جذب و اختلال عملکرد کبد دچار اختلال شده باشد را مطرح می‌نماید. این نتایج برای اتخاذ تصمیم درمانی جهت تجویز Ca و ویتامین D، با توجه به کفایت PTH در اکثریت افراد بیمار قابل استفاده خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: بتاتالاسمی ماژور، کلسیم، هورمون پاراتیروئید

۱- استادیار گروه داخلی، ۲- دستیار قلب و عروقی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان

۳- پزشک عمومی

مقدمه

بتاتالاسمی ماژور یک اختلال ژنتیکی، همراه با کاهش سنتز زنجیره بتای گلوبین و نیز مکرر گلبول‌های قرمز است که موجب بروز آنمی می‌گردد. نیاز به تزریق خون مکرر برای جبران کم‌خونی در این بیماران بدن را با سربار آهن در احشاء مختلف مواجه می‌سازد (۳). طی مطالعات قبلی پوکی استخوان و شکستگی‌های خود به خودی را در این بیماران گزارش کرده‌اند. اختلال متابولیسم کلسیم به کمبود ویتامین D (1,25-di-hydroxy-cholecalciferol) و همچنین کاهش هورمون پاراتیروئید (PTH) نسبت داده شده است (۴،۹). با این وجود محدود بودن تعداد بیماران در این مطالعات باعث شده تا قضاوت نهایی در مورد اختلال متابولیسم Ca با تردید صورت پذیرد و در مطالعات مختلف یافته‌های ضد و نقیضی ارائه شود. در شهر اصفهان بالغ بر ۷۰۰ بیمار تالاسمی در یک مرکز پزشکی تحت درمان و مراقبت قرار دارند که مطالعات رادیولوژیک قبلی بر روی آنها نشان دهنده فراوانی نسبی بالای پوکی استخوان و شکستگی استخوان‌های پهن در این بیماران می‌باشد (۱). اما تعداد افراد مبتلا به کمبود کلسیم و علل آن (در صورت وجود) نامعلوم بود. تعداد کافی بیماران مورد بررسی این امکان را فراهم ساخت تا نسبت به مطالعات قبلی بهتر بتوان در خصوص فراوانی نسبی اختلالات PTH, Ca و هیپوپاراتیروئیدسم (HPT) به قضاوت پرداخت.

مواد و روش

طی یک مطالعه توصیفی در خرداد ماه ۱۳۷۴ از بین بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور مراجعه کننده به بخش تالاسمی مرکز پزشکی حضرت سیدالشهداء (ع) تعداد ۱۵۳ بیمار به طور تصادفی ساده انتخاب شدند که همه آنها تحت درمان معمول (تزریق خون و دفروکسامین) قرار داشتند. معیار ورود به مطالعه وجود یک الکتروفورز هموگلوبین مطابق با بتاتالاسمی ماژور در پرونده بیمار بود. افرادی که به هر دلیل با کلسیم درمان شده یا سایر داروهای مداخله کننده در متابولیسم کلسیم دریافت می‌کردند یا مدارکی مبنی بر هیپوپاراتیروئید بودن در پرونده‌شان داشتند از مطالعه حذف گردیدند.

طی بیست روز نمونه گیری از بیماران مراجعه کننده از هر فرد ۳ میلی‌لیتر خون لخته در اولین ساعات صبح قبل از شروع تزریق خون گرفته شده و جهت انجام آزمایش‌های لازم به یک مرکز مجهز و معتبر ارسال شد و یک نمونه از سرم مشابه برای تکرار آزمایش در محیط مناسب نگهداری شد.

آزمایش‌ها و دستگاه‌ها

آزمایش کلسیم سرم با استفاده از دستگاه Technicon RA-1000 ساخت کشور فرانسه بر روی نمونه‌ها انجام شد (۱۰). در تمام مواردی که Ca کمتر از ۸/۵mg/dl گزارش می‌شده، آزمایش Ca بر روی سرم بایگانی شده تکرار می‌شد و در صورتی که Ca مجدداً کمتر از میزان فوق گزارش می‌شد فرد هیپوکلسیمیک قلمداد شده و آزمایش‌های تکمیلی انجام می‌گرفت این آزمایش‌ها شامل PTH، فسفر (P)، منیزیم (Mg)، آلبومین (Alb)، BUN، کراتینین، SGPT و PT بود.

در آزمایش فسفر از کیت Technicon و در مابقی آزمایش‌ها به جز سه مورد (PTH, PTT, PT) از کیت MAN ساخت ایران استفاده شد. آزمایش‌های PTT و PT به روش بیومر با کیت Biomerieux ساخت فرانسه انجام شد و آزمایش PTH با استفاده از دستگاه LB96 Benthold Automatic / G Gamma Counter و با Amerlex laboratory kit ساخت کشور انگلستان صورت گرفت.

دسته‌بندی یافته‌ها

بیماران بر اساس سن در سه گروه زیر ۵ سال، ۵-۱۰ سال و بالای ۱۰ سال تقسیم‌بندی شدند که دلیل این تقسیم‌بندی دریافت خون مورد نیاز برای ایجاد هموکروماتوزیس (۱۰۰ مورد) بود که بر این اساس افراد زیر ۵ سال به این میزان نمی‌رسیدند و گروه دوم طی ۵-۱۰ سال این میزان را دریافت می‌کردند و افراد بالای ۱۰ سال قطعاً دریافت کرده بودند. همچنین با استفاده از فرمول $BMI = \frac{Weight(kg)}{High(m)^2}$ Body mass Index بیماران به سه گروه با $BMI < 20$ ، (زیر وزن مطلوب)، $20 < BMI < 27/3$ در زنان نرمال، $27/8 < BMI < 30$ در مردان نرمال، $27/8 < BMI < 30$ و $BMI > 30$ چاقی خفیف، $30 < BMI < 40$ چاقی شدید و $BMI > 40$ چاقی خطرناک تقسیم شدند (۲).

بیماران بر اساس سطح فریتین به سه گروه با فریتین کمتر از $1000 \mu g/lit$ ، $1000-2000$ و بالای 2000 (۱۱) و از نظر میزان Mg به سه گروه منیزیم پایین ($Mg < 1/8 mg/dl$)، طبیعی ($1/9-3 mg/dl$) و بالا ($Mg > 3/1 mg/dl$) (۷) و نیز بر اساس فسفر به سه گروه فسفر پایین ($P < 3 mg/dl$)، طبیعی ($3-4/5 mg/dl$) و بالا ($P > 4/5 mg/dl$) تقسیم شدند. در افراد هیپوکلسیمی عدد فسفر سرم بر اساس سن با جدول‌ها و نمودارهای مربوطه کنترل و آزمایش بالینی از نظر علامت تروسو (Trousseau sign) و شوستوک (Chovosteks sign) در مورد کلیه بیماران انجام شد.

جدول ۲: شاخص‌های آماری متغیرهای اندازه‌گیری شده در ۱۰ بیمار هیپوکلسمی مبتلا به پتانالاسمی مازور

انحراف معیار	میانگین	حداکثر	حداقل	آزمایش
۰/۷۲	۴/۰۷	۴/۸	۲/۵	آلبومین g/dl
۱/۵	۸/۱	۱۱	۶	mg/dl BUN
۰/۱۲	۰/۳۴	۰/۶	۰/۲	mg/dl کراتینین
۱۳/۴	۱۶/۱	۵۴	۹	U/L SGPT
۰/۷۴	۲/۷	۴/۱	۱/۳	mg/dl منیزیم
۰/۴۰	۱۴/۱	۱۵	۱۴	PT ثانیه
۲۲/۷	۸۰/۹	۹۷/۲	۳۶/۵	$\mu\text{mol/l}$ PTH
۱/۱۹	۳/۱۴	۹	۱	تعداد نوبت ترانسفوزیون طی سه ماه

ارتباطی بین فریتین سرم و سایر یافته‌ها نشان نداد.

پس از تقسیم‌بندی بیماران در دو گروه هیپوکلسمی و گروه با کلسیم نرمال مشاهده گردید میانگین فسفر (۵/۴ ± ۱/۷۱) در بیماران هیپوکلسمی بالاتر از میانگین فسفر (۴/۸ ± ۰/۶) در گروه با کلسیم طبیعی می‌باشد (P=۰/۰۴). همچنین مشخص شد که BMI با میانگین (۱۷/۴ ± ۳/۳) در بیماران هیپوکلسمی بالاتر از گروه مقابل (۱۵/۵ ± ۲/۲) است (P=۰/۰۴).

اختلاف نسبتاً معنی‌دار ولی نه چندان قوی در تعداد ترانسفوزیون خون در سه ماه اخیر این دو گروه دیده شد به این صورت که گروه هیپوکلسمی (۳/۸ ± ۱/۰۵) و در گروه دیگر (۳/۰۹ ± ۱/۱۹) بود (P=۰/۰۵۳). هیچ‌گونه ارتباطی بین جنس با کلسیم، آلکالین فسفاتاز، BMI، فریتین سرم، فسفر سرم و دریافت خون وجود نداشت. در عین حال تفاوت سنی نیز در دو گروه دختر و پسر دیده نمی‌شد.

نتایج آزمون‌های آماری و آنالیز واریانس در طبقه‌بندی‌های مختلف گروه‌ها نشان داد که در گروه‌های مختلف BMI، فسفر سرم تفاوت دارد (P=۰/۰۱). همچنین نشان داده شد که فسفر سرم با ترانسفوزیون در سه ماه گذشته ارتباط دارد (P=۰/۰۳). در این مورد فریتین نیز با افزایش تعداد ترانسفوزیون افزایش می‌یافت (P=۰/۰۴) و این افزایش در ارتباط با سن نیز مشاهده می‌شد (P=۰/۰۴).

مربع کای گروه‌های کلسیم سرم با گروه‌های BMI ارتباط قابل توجهی داشتند (P=۰/۰۰۴). گروه‌های مختلف فریتین با گروه‌های طبقه‌بندی شده ترانسفوزیون در سه ماه اخیر ارتباط قوی داشت (P=۰/۰۰۱). در معاینه بالینی، هیچ‌کدام از بیماران علامت شوستوک یا تروسوی مثبت نداشتند.

نتایج

میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۵۰/۶ ± ۹/۴ سال با حداقل ۱ و حداکثر ۳۵ سال بود. در بررسی ۱۵۳ بیمار میانگین کلسیم (با حداقل ۶/۷ و حداکثر ۱۰/۲) حدود ۹/۰۲ ± ۰/۵۱ به دست آمد که ۶/۳٪ (۱۰ نفر) از آنها Ca پایین‌تر از حد نرمال داشتند. میانگین Ca سرم در بیماران هیپوکلسمی ۷/۸۷ ± ۰/۷۴ mg/dl و به طور مشخص کمتر از میانگین کلسیم بیماران غیر هیپوکلسمیک بود (P=۰/۰۰۰۱). نتایج حداقل، حداکثر، میانگین و انحراف معیار متغیرهای کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، فریتین، سن، قد، وزن و BMI در جدول ۱ ذکر شده است.

جدول ۱: شاخص‌های آماری متغیرهای اندازه‌گیری شده در ۱۵۳ بیمار مبتلا به پتانالاسمی مازور

انحراف معیار	میانگین	حداکثر	حداقل	آزمایش
۰/۵۱	۹/۰۲	۱۰/۲	۶/۷	کلسیم mg/dl
۰/۸	۴/۹	۸/۸	۱/۹	فسفر mg/dl
۱۷۶/۵	۴۵۸/۴	۱۵۰۰	۱۱۶	آلکالین فسفاتاز U/L
۱۳۳۹/۴	۱۵۳۴/۱	۷۰۴۱	۱۳۸	فریتین $\mu\text{g/lit}$
۵/۶	۹/۴	۳۵	۱	سن year
۲۱/۲	۱۲۰/۶	۱۸۰	۷۴	قد Cm
۹/۸	۲۴/۳	۵۳	۱۰	وزن Kg
۲/۳۸	۱۶/۰۵	۳۱/۲	۷/۱	BMI

جدول ۲ نشان‌دهنده نتایج حاصل از آزمایش‌های بیماران هیپوکلسمی و شامل حداقل، حداکثر، میانگین و انحراف معیار متغیرهای آلبومین، BUN، Cr، SGPT، Mg، PT، PTH و میزان ترانسفوزیون طی سه ماه گذشته می‌باشد.

رگرسیون میزان Ca سرم با میزان دفروکسامین مصرفی در ماه ارتباط داشت (P=۰/۰۳۴) و این ارتباط در مورد BMI ضعیف بود (P=۰/۰۵) در سایر موارد بین Ca و متغیرهای دیگر ارتباطی دیده نشد.

رگرسیون فسفر سرم با میزان آلکالین فسفاتاز (P=۰/۰۲) و تعداد ترانسفوزیون در سه ماه گذشته (P=۰/۰۰۱) ارتباط معنی‌داری داشت و همانند Ca، در این مورد نیز ارتباط ضعیفی با BMI (P=۰/۰۵) وجود داشت ولی با سایر متغیرها ارتباطی مشاهده نشد.

رگرسیون نشان می‌دهد که فریتین بیماران به موازات افزایش سن بالا می‌رود (P=۰/۰۴)، همچنین ارتباط آن با تعداد ترانسفوزیون در طی سه ماه معنی‌دار بود (P=۰/۰۱)، ولی محاسبات آماری

بحث

بروز هیپوپاراتیروئیدسم (HPT) در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور قبلاً نیز گزارش شده که اکثراً علت آن را رسوب آهن در غده پاراتیروئید ذکر کرده‌اند (۶،۹). نکته قابل توجه در این مطالعات بالاتر بودن میانگین سنی افراد مورد مطالعه در سایر نقاط نسبت به میانگین سنی افراد این مطالعه است به نحوی که در یک بررسی طیف سنی بین ۱۹-۱۵ سال (۹) و در این مطالعه میانگین سنی ۹/۴ سال بوده است. همچنین در گروه‌های سنی بالاتر و در کسانی که تزریق خون بیشتر دارند فریتین سرم بالاتر است لذا انتظار این است که رسوب آهن ناشی از هموکروماتوزیس را در سنین بالا مشاهده نماییم و در نتیجه در نسبت دادن هیپوکلسمی (با فراوانی نسبی ۳/۶٪) به هیپوپاراتیروئیدسم باید تأمل نمود. در عین حال در یک مطالعه دیگر با ۲۲ بیمار با سنین بالاتر نیز موردی از کاهش PTH گزارش نشده است (۹) در حالی که در همین مطالعه میزان سرمی ۲۵ هیدروکسی کلسیفرول (۲۵OH₂D) پایین بوده است. بالاتر بودن فراوانی نسبی HPT در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه مشابه می‌تواند به دلیل عدم دسترسی کافی به دسفرال باشد که بالا بودن میانگین فریتین سرم بیماران این ادعا را تقویت می‌کند. از طرفی تعداد بیماران مطالعه شده در این تحقیق چندین برابر مطالعات قبلی است و این حجم نمونه شانس یافتن بیماران مبتلا به HPT را با توجه به فراوانی پایین آن بیشتر می‌کند.

بر اساس مطالعات مختلف افزایش آهن بدن به طور موقت یا دائم باعث اختلال عملکرد میتوکندری و سایر اندامک‌های داخل سلولی می‌شود (۳،۴). در این مطالعه امکان اندازه‌گیری ۲۵OH₂D وجود نداشت ولی بالا بودن فریتین سرم همه بیماران و شواهد اثبات شده قبلی، دال بر این است که کید اولین محل

رسوب آهن می‌باشد (۳) و در عین حال احتمال مختل بودن ساخت ویتامین D در مرحله کبیدی این بیماران را نیز مطرح می‌نماید.

پایین بودن BMI در بیماران مورد مطالعه احتمال نقش سوءجذب روده‌ای را به عنوان عامل هیپوکلسمی بیشتر می‌سازد و ارتباط Ca با گروه‌های مختلف BMI خود مؤید این امر است. طبیعی بودن فسفر سرم بیماران توأم با Ca پایین می‌تواند ناشی از لیز سلولی بیش از حد در این بیماران باشد که خود در دفع Ca تأثیر خواهد داشت (۱۰) این مسأله با یافته این تحقیق دال بر بالاتر بودن فسفر سرم در گروه‌هایی که تزریق خون بیشتر داشتند قوت می‌یابد.

از طرفی ارتباط بین میزان دسفرال مصرفی و سطح کلسیم سرم (با ازدیاد مصرف دسفرال سطح کلسیم پایین‌تر می‌آید) ($P=0/03$) این احتمال را مطرح می‌سازد که دسفرال به عنوان یک عامل چنگک‌کننده فلزات دو ظرفیتی بدن توانسته در سطح کلسیم سرم نیز تأثیر بگذارد (۸) که این تأثیر در کلسیم غیر یونیزه بوده است زیرا هیچ یک از بیماران این مطالعه علائم بالینی هیپوکلسمی را نشان ندادند. با وجود اینکه اختلال اصلی در بیماران بتاتالاسمی ماژور رسوب آهن در احشاء مختلف می‌باشد شاید علت عمده هیپوکلسمی این بیماران به عللی غیر از کاهش PTH مربوط باشد. نظر به اینکه امکان درمان قطعی بیماران با پیوند مغز استخوان فراهم شده است پیشنهاد می‌شود از ابتدای درمان بیماران بتاتالاسمی ماژور اختلال Ca مورد توجه و درمان قرار گیرد. از طرفی در درمان بیماران با توجه به عملکرد مناسب غده پاراتیروئید در اکثر بیماران توجه اصلی به Ca و ویتامین D معطوف شود.

Summary

Study of Calcium Metabolism in Beta-Talassemia Major Patients

M. Ghanei, MD¹; M. Hekmat, MD²; and A. Mashhadi Esmail, MD³

1. Assistant Professor of Internal Medicine 2. Resident of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran 3. General Practitioner

Disturbances in calcium metabolism and bone impairment are some of the known complications observed in beta thalassemia major patients. Although iron deposition has been recognized to be the main factor for organ dysfunction in these patients, the relatively low prevalence of hypoparathyroidism has led to giving more emphasis to Ca metabolism disturbance among others. Availability of more patients compared to the previous studies was the determining factor in doing this study. In this descriptive study

of 700 major thalassemic patients in Seyed-Al-shohada hospital in June 1995, a population of 153 patients were selected based on simple random sampling before transfusion. Analysis of serum Ca, P, Alkaline phosphatase, ferritin, Mg, albumine and liver function tests were performed prior to transfusion and on fasting blood. Samples were taken on average a month after blood transfusion and demographic characteristics like height, weight and blood transfusion history was taken and with proper grouping, the results were analysed. Ten patients (6.3%) had hypocalcemia and one patient with a low serum PTH, low serum albumin in another patient rejected true hypocalcemia. All other patients had normal PTH & serum P, except one patient who had low serum P. Thus it is possible to conclude that patients with hypocalcemia, low or normal PTH, high or normal P had hypoparathyroidism. There was also a significant correlation between different age groups & ferritin, BMI; correlation between different BMI groups & age, Ca was significant, too. Yet, the correlation between serum P & number of transfusion in the last three months was significant ($P < 0.05$). The relative prevalence of hypothyroidism was about 3.6%. It seemed that calcium disturbance in these patients was due to factors other than low PTH. The correlation between Ca & number of transfusion in the last three months suggests that P increases has been the result of an increase in hemolysis. This also suggests that because of the same reason & also due to malabsorption & liver dysfunction, there has been a disturbance in Ca metabolism. These results imply that prescribing Ca & vit D will be applicable and useful in most of the patients.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1997; 4(1): 32-37

Key Words: Beta thalassemia major, Calcium, Parathyroid hormones

منابع

1. میرفادری، سیدمحسن: یافته‌های رادیولوژیک بیماران تالاسمی ماژور و ارتباط آن با فریتین سرم میزان ترانسفوزیون و هموگلوبین در یکصد بیمار. پایان نامه تخصصی رادیولوژی. دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۳. 581-586.
2. Bray GA. The syndromes of obesity, An endocrine approach. In: Degroot LJ, Besser M, Burger HG *et al* (Eds). Endocrinology. 5th ed., Philadelphia, Saunders Company., 1995; pp2624-2663.
3. Britton RS, Ramm GA, Olynyk J, Singh R, O'Neill R and Bacon BR. Pathophysiology of iron toxicity. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356: 239-253
4. Ceccaelli D, Gallesi D, Giovannini F, Ferrali M and Masini A. Relationship between free iron level and rat liver mitochondrial dysfunction in experimental dietary iron overload. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209(1): 53-59.
5. De-Sanctis V, Pintor C, Gamberini MR *et al*. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. *Clin Endocrinol* 1995; 42(6): 581-586.
6. Downs Jr RW and Levine MA. Hypoparathyroidism and other causes of hypocalcemia. In: Becker KL, Bilezikian JP and Bremner WJ (Eds). Principles and practice of endocrinology and metabolism. 1st ed., Philadelphia, J.B.Lipinott Company. 1990; pp 447-457.
7. Holick MF, Krane SM and Potts Jr JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium regulatory hormones. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS and Kasper DL (Eds). Harrison's principles of internal medicine. 13th ed, New York, McGraw Hill Inc., 1994; pp 2137-2151.
8. Klaassen CD. Heavy metal and heavy metal antagonists. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Neis AS and Taylor P(Eds). The pharmacological basis of

- therapeutics. 8th ed., New York, Pergamon press., 1991; pp 1592-1614.
9. Mautalen CA, Kvicala R, Perriard D, Bugnard E, Rossi E and Duhart J. Hypoparathyroidism and iron storage disease. Threatment with 25-hydroxy-vitamin D₃. *Am J Med Sci* 1975; 276(3): 363-368
 10. Schwartz E and Benz Jr EJ. The thalassemia syndromes. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, Furie B and Cohen HJ (Eds) Hematology, Basic principles and practice, 1st ed., New York, Churchill Livingstone., 1991; PP368-392.
 11. Villo R and Modell B: What is thalassemia. 2nd ed, Nicosia & Cyprus, The thalassemia international federation, 1995; p39.