

فراوانی هیپوپاراتیروئیدیسم در بیماران تالاسمی ماژور بیش از ۱۰ سال

دکتر خدامراد زندیان، فوق تخصص خون و انکولوژی کودکان، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی دانشگاه علوم

پزشکی اهواز

دکتر عبدالمجید محمدیان نسب*، دستیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

دکتر کورش ریاحی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

دکتر حاجیه شهبازیان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

دکتر فهیمه خوشحال دهدار، دستیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر نرگس سلاجقه، دکترای علوم آزمایشگاهی

خلاصه

هدف: تالاسمی یک کم‌خونی همولتیک ناشی از هموگلوبینوپاتی‌ها می‌باشد که در کشور ما بخصوص در استان خوزستان شایع است. و عوارض غدد درون ریز آن از جمله هیپوپاراتیروئیدی، بدلیل رسوب آهن در بافت پاراتیروئید در دهه دوم شایع می‌باشد. با تشخیص و درمان زودرس هیپوکلسمی و هیپوپاراتیروئید این بیماران میتوان از عوارضی نظیر تشنج یا پارستزی جلوگیری کرد. هدف از این مطالعه بررسی بروز هیپوپاراتیروئیدی در بیماران تالاسمی بعد از دهه اول زندگی بود.

روش مطالعه: در این مطالعه توصیفی-مقطعی کلیه بیماران تالاسمیک بیمارستان شقای اهواز که سن بیش از ۱۰ سال داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات از طریق پرسشنامه تهیه و معاینه بالینی از نظر وجود نشانه‌های تروسو، شوستوک و اسپاسم کارپوپدال انجام و سطح سرمی کلسیم، فسفر آکالین فسفاتاز، هورمون پاراتیروئید، پروتئین تام، آلبومین و فریتین اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: از ۹۶ بیمار مورد بررسی ۲۶ بیمار (۲۷/۱٪) هیپوپاراتیروئید بودند. تمام بیماران هیپوپاراتیروئید، کلسیم پائین، فسفر بالای حد طبیعی هر سن متناسب با سن، PTH پائین و آکالین فسفاتاز طبیعی یا پائین داشتند. از ۲۶ بیمار هیپوپاراتیروئید ۴۶٪ دارای علامت گزگز و مور مور، ۳۸/۴٪ دارای علامت شوستوک، ۳۰/۷٪ دارای علامت تروسو و ۱۱/۵٪ دارای علامت اسپاسم کارپوپدال بودند. ۳۰/۸٪ بیماران هیچکدام از علائم بالینی هیپوپاراتیروئیدی را نداشتند. میانگین سطح سرمی فریتین در بیماران هیپوپاراتیروئید بطور معنی‌داری بیش از بیماران غیر هیپوپاراتیروئید بود ($P=0/002$). هرچند هیپوپاراتیروئیدی در جنس مذکر شایعتر و بروز زودتری نسبت به جنس مؤنث نشان داد ولی این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. پانزده سال بعد از تشخیص تالاسمی ماژور، فراوانی هیپوپاراتیروئیدی افزایش چشمگیر پیدا کرده بود ($P=0/04$).

نتیجه‌گیری: توصیه می‌شود بدون توجه به علائم بالینی، سطح PTH در تمام بیماران تالاسمی بالای پانزده سال به صورت هر ۶ ماه یا سالیانه اندازه‌گیری شود و برای جلوگیری از تجمع بیش از حد آهن دسفرال بصورت منظم تجویز شود.

*مسئول مقاله، آدرس:

اهواز، خیابان مرکز تحقیقات
تالاسمی و هموگلوبینوپاتی دانشگاه
علوم پزشکی اهواز

E-mail:
ehsan944m@yahoo.com

واژه‌های کلیدی: تالاسمی ماژور، هیپوپاراتیروئیدی، پاراتورمون، تروسو، فریتین

مقدمه

می‌رسد و به عقیده ای، شایعترین بیماری ژنتیکی انسان

می‌باشد [۱]. کمربند تالاسمی در منطقه‌ای از کرانه‌های

دریای مدیترانه و سرتاسر شبه جزیره عربستان، ترکیه،

تالاسمی ماژور یک آنمی همولتیک مزمن ناشی از

هموگلوبینوپاتیها است که بصورت اتوزمال مغلوب به ارث

ترانسفیوژن، مدت زمان دریافت دسفرال، وزن، قد، نحوه مصرف دسفرال، انجام عمل طحال برداری، سابقه گزگز و مورمور و تشنج از بیمار به دست آمد و معاینه بالینی جهت بررسی علائم شوستوک، تروسو، اسپاسم کارپوپدال انجام شد و سطح سرمی کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، PTH، کراتینین، اوره خون، آلبومین، فریتین و کل پروتئین سرم تعیین شد. در صورت وجود یافته های آزمایشگاهی یا علائم بالینی بنفع هیپوپاراتیروئید بیمار مجدداً معاینه شد. معیارهای تشخیص هیپوپاراتیروئید، کلسیم پائین تر از $8/5$ میلی گرم/دسی لیتر، فسفر بالای حد طبیعی هر سن، PTH پائین تر از 10 نانوگرم/میلی لیتر و آلکالین فسفاتاز نرمال یا پائین در حضور BUN/Cr و توتال پروتئین و آلبومین طبیعی بودند. آزمایش های انجام شده همه به شکل دوره ای بود.

رضایت کلیه والدین بیماران کمتر از ۱۸ سال و رضایت کلیه بیماران بالای ۱۸ سال برای شرکت در مطالعه اخذ گردید. جهت تحلیل ارتباط بین یافته ها در صورت لزوم از تست Fisher exact، Chi-square، Test of conditional independence و test استفاده و p کمتر از $0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از مجموع ۱۳۸ بیمار تالاسمی ماژور بالای ۱۰ سال ۹۶ بیمار حاضر به شرکت در این طرح شدند. از کل بیماران ۴۹ بیمار (۵۱٪) مذکر و ۴۷ مورد (۴۹٪) مؤنث بودند. میانگین سنی کل بیماران $17/6$ سال (محدوده ۱۱ تا ۳۹ سال) بود و نیمی از آنان (۴۸ بیمار) در رده سنی ۱۵ تا ۱۹ سال قرار داشتند. ۲۶ بیمار (۲۷/۱٪) معیارهای هیپوپاراتیروئیدی را داشتند که ۱۶ نفر آنان (۶۱/۵٪) مذکر و ۱۰ نفر (۳۸/۵٪) مؤنث بودند (نمودار ۱).

میانگین سنی بیماران هیپوپاراتیروئید $19/3$ سال بود که ۱۲ نفر (۴۶٪) آنها در محدوده سنی ۱۵ تا ۱۹ سال بودند (نمودار ۲). در دو گروه بیماران مبتلا و غیر مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی از لحاظ بروز سنی و جنسی اختلاف معنی دار آماری وجود نداشت. تمام ۱۶ مورد (۱۰۰٪) بیماران مذکر، و ۷ مورد (۷۰٪) بیماران مؤنث، قبل از ۲۵ سالگی دچار هیپوپاراتیروئیدی شده بودند. ۱۸ مورد (۳۶٪) بیمارانی که بیشتر از ۱۵ سال از تشخیص تالاسمی آنها می گذشت هیپوپاراتیروئیدی داشتند، در

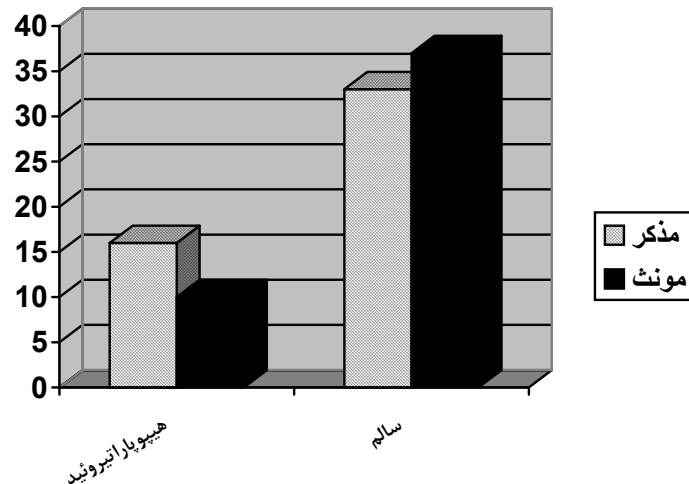
ایران، هند و آسیای جنوب شرقی گسترش دارد [۱۲]. در کشور ما نیز بیماری بیشتر در حاشیه دریای خزر، عمان و خلیج فارس شامل مازنداران، گیلان، خوزستان، فارس، بوشهر، هرمزگان و زاهدان شایع می باشد بطوری که در سواحل دریای خزر و در جنوب ۱۰٪ مردم ناقل ژن تالاسمی می باشند [۱۳].

در استان خوزستان نیز بدلیل رواج ازدواج های مکرر فAMILIAL بیماری شایعی است. تظاهرات تالاسمی ماژور در ۶ ماه اول زندگی با رنگ پریدگی شروع و بعدها به صورت عدم رشد کافی، عدم بهبودی عفونتها و تغییرات استخوانی مشخص می شود و در دراز مدت عوارض دیگری که بیشتر ناشی از تجمع آهن و رسوب هموسیدرین در بافت های مختلف در ارگانهای مختلف می باشد رخ می دهد [۱۲]. یکی از عوارض طولانی مدت تالاسمی ماژور عوارض غددی از جمله گرفتاری هیپوپاراتیروئید می باشد. در منابع مختلف بروز این اختلال را در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور از $4/5$ ٪ در مطالعه شیراز و ایتالیا تا ۲۰٪ در مطالعه عربستان متغیر گزارش کرده اند [۱۴].

هورمون پاراتیروئید با اثر مستقیم در کلیه و استخوان و اثر غیر مستقیم بر روی روده در حفظ کلسیم خارج سلولی در یک محدوده مشخص نقش دارد [۱۵]. علائم بالینی کمبود آن درد و کرامپهای عضلانی، گزگز و مورمور، تشنج و وجود علائم تروسو، شوستوک و اسپاسم کارپوپدال و یافته های آزمایشگاهی آن کلسیم پائین، فسفر بالا، PTH پائین در حضور آلکالین فسفاتاز پائین یا نرمال می باشد [۱۴]. هدف از این مطالعه بررسی بروز هیپوپاراتیروئیدی در افراد مبتلا به تالاسمی که بیش از ۱۰ سال از تشخیص بیماری آنان گذشته می باشد.

مواد و روشها

در این مطالعه که به روش توصیفی مقطعی (Cross Sectional) انجام شد کلیه بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بالای ۱۰ سال مراجعه کننده به بیمارستان شفا در سال ۱۳۸۲ و ۱۳۸۳ مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیماران تحت درمان با دسفرال و تزریق خون بوده و تشخیص قطعی آنها بوسیله الکتروفورز هموگلوبین داده شده بود. اطلاعات از طریق پرسشنامه از بیماران شامل سن بیمار، جنس، مدت تشخیص بیماری، مدت زمان

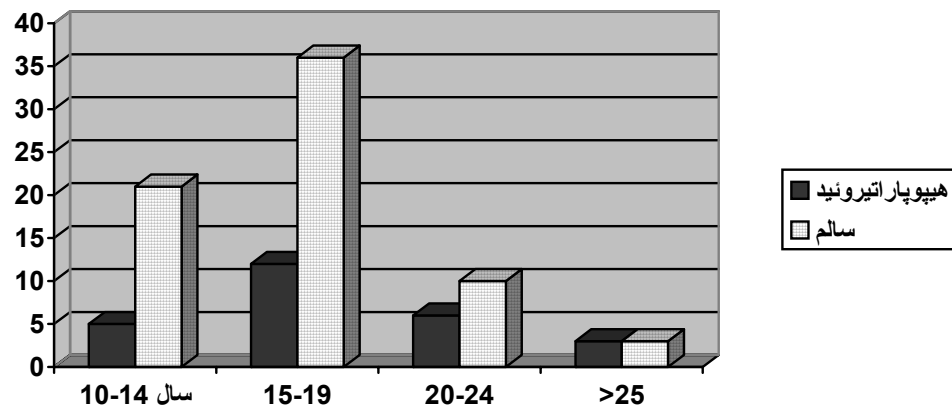


نمودار ۱- بررسی فراوانی هیپوپاراتیروئیدی بر اساس جنس

صورتی که فقط ۸ مورد (۱۷٪) بیمارانی که کمتر از ۱۵ سال از تشخیص تالاسمی آنها می‌گذشت هیپوپاراتیروئید بودند ($p=0/04$). ده بیمار که قبلاً تشخیص هیپوپارا- تیروئیدی در آنها داده شده بود تحت درمان با ویتامین D و کلسیم قرار داشتند.

بروز علائم بالینی در مجموع بیماران تالاسمیک مورد مطالعه و در دو گروه با هیپوپاراتیروئیدی و بدون آن در جدول ۱ نشان داده شده است. همانگونه که در جدول مشخص است بروز علائم در بیماران مبتلا بیشتر است. در بررسی انجام شده از لحاظ سطح سواد والدین اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی و

بدون آن مشاهده نشد. نسبت اوره به کراتینین سرم، پروتئین کل سرم و آلبومین در تمام بیماران طبیعی و آلکالن فسفاتاز پائین یا طبیعی بود. در بیست و یک نفر (۲۱/۸٪) از کل بیماران و ۹ بیمار (۳۴/۶٪) مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی اسپلنکتومی انجام شده بود. ۶۵ مورد (۶۷/۷٪) کل بیماران و ۱۵ مورد (۵۷/۷٪) بیماران هیپوپاراتیروئید دارای اندازه طحال متوسط بودند. از نظر سطح سرمی فریتین، بیماران مورد بررسی به سه گروه تقسیم شدند. جدول ۲ فراوانی میزان فریتین سرم را در دو گروه نشان می‌دهد. در مجموع فریتین 50 ± 20 نانوگرم/میلی‌لیتر افراد هیپوپاراتیروئید بود (نمودار ۳).



نمودار ۲- بررسی فراوانی هیپوپاراتیروئیدی بر حسب سن

جدول ۱- فراوانی علائم بالینی در بیماران هیپوپاراتیروئید و غیر هیپوپاراتیروئید

بیماران علائم	مجموع بیماران	بیماران هیپوپاراتیروئید	بیماران غیر هیپوپاراتیروئید
گزگز و مورمور	۱۹ (۱۹/۸٪)	۱۲ (۴۶٪)	۷ (۱۰٪)
شوستوک	۱۵ (۱۵/۶٪)	۱۰ (۳۸/۴٪)	۵ (۷/۱٪)
تروسو	۸ (۳۰/۷٪)	۸ (۳۰/۷٪)	--
اسپاسم کارپویدال	۵ (۵/۲٪)	۳ (۱۱/۵٪)	۲ (۲/۸٪)
تشنج	۶ (۶/۲٪)	۶ (۲۳٪)	--

بحث

هدف از این مطالعه بررسی بروز هیپوپاراتیروئیدی و عوامل مؤثر بر آن در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور بود. بروز هیپوپاراتیروئید در بیماران مورد بررسی ۲۷/۱٪ بود. در مجموع بروز هیپوپاراتیروئیدی در این مطالعه بیش از مطالعات دیگر بود.

در مطالعه ای که در سال ۱۳۸۱ در تهران انجام گرفت بروز هیپوپاراتیروئیدی ۷/۶٪ گزارش شد [۵]. بروز کمتر این بیماری در آن مطالعه می تواند ناشی از گروه سنی مورد مطالعه، همکاری بیمار و والدین در کنترل عوارض تالاسمی و فاکتورهای دیگری مانند اختلاف سواد والدین باشد. هرچند در مطالعه ما اختلاف معنی داری بین سواد والدین در گروه هیپوپاراتیروئید و غیر آن دیده نشد. همچنین سطح سرمی پائین تر فریتین در آن مطالعه، مدت پی گیری بیماران و استعداد فردی به اثرات سمی آهن می تواند دلایل اختلاف قابل توجه بروز در این دو مطالعه باشد.

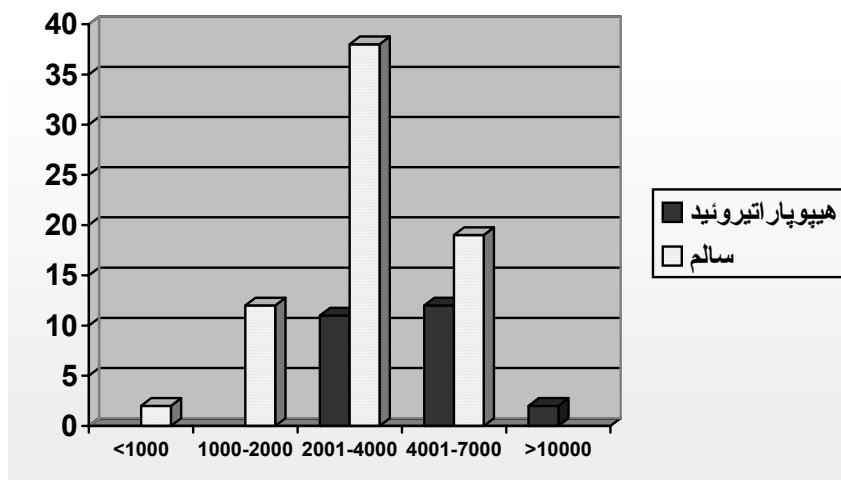
تمام بیماران دسفرال را از طریق پمپ دریافت می کردند که ۱۰ مورد (۱۰/۴٪ کل بیماران) و ۷ مورد (۲۷٪ بیماران هیپوپاراتیروئید) دارای تزریق نامنظم (کمتر از ۵ بار در هفته) بودند. ارتباط معنی داری بین سطح سرمی بالای فریتین و تزریق نامنظم دسفرال با فراوانی هیپوپاراتیروئید وجود داشت (p=۰/۰۰۲).

از نظر میزان دریافت دسفرال نیز بیماران به سه گروه تقسیم شدند. فراوانی میزان مصرف در هر گروه در جدول ۳ نشان داده شده است. بین افزایش میزان دریافت دسفرال با کاهش فراوانی هیپوپاراتیروئید ارتباط معنی داری وجود نداشت (p=۰/۲).

شصت و شش بیمار غیر هیپوپاراتیروئید (۹۴/۳٪) و ۲۳ بیمار (۸۸/۵٪) هیپوپاراتیروئید تزریق کمتر از ۲۴۰ میلی لیتر/کیلوگرم در سال داشتند، در حالی که ۷ مورد بیشتر از ۲۴۰ میلی لیتر/کیلوگرم در سال تزریق خون داشتند. سه نفر از بیماران هیپوپاراتیروئید (۱۱/۵٪) و چهار نفر از بیماران غیر هیپوپاراتیروئید (۵/۷٪) تزریق خون بیش از ۲۴۰ میلی لیتر/کیلوگرم در سال داشتند (p=۰/۰۰۲).

جدول ۲- توزیع فراوانی سطح فریتین سرم در بیماران هیپوپاراتیروئید و غیر هیپوپاراتیروئید

بیماران غیر- هیپوپاراتیروئید	بیماران هیپوپاراتیروئید	مجموع بیماران	گروه بیماران سطح فریتین سرم (µg/ml)
۱۴ (۱۴/۵٪)	--	۱۴ (۱۴/۵٪)	کمتر از ۲۰۰۰
۳۸ (۵۴/۲٪)	۱۱ (۴۲/۳٪)	۴۹ (۵۱٪)	۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰
۱۸ (۲۵/۷٪)	۱۳ (۵۰٪)	۳۱ (۳۲/۲٪)	۴۰۰۰ تا ۷۰۰۰
--	۲ (۷/۷٪)	۲ (۲/۸٪)	بالای ۷۰۰۰



نمودار ۳- مقایسه فریتین سرم در بیماران هیپوپاراتیروئید و غیر هیپوپاراتیروئید مورد مطالعه

هیپوپاراتیروئیدی و میانگین فریتین سرم در مطالعات مختلف در جدول ۳ مقایسه شده است.

در مطالعه ما شیوع هیپوپاراتیروئیدی در بیماران تالاسمیک مذکر شایع تر بود. مطالعه قبلی انجام شده در تهران نیز شیوع بیشتر در جنس مذکر را نشان داده است [۵].

درصد کمی (۱۱/۵٪) از بیماران هر چهار علامت مثبت بالینی هیپوپاراتیروئیدی را داشتند در حالیکه حدود یک سوم بیماران علیرغم داشتن هیپوپاراتیروئیدی هیچ علامت بالینی نداشتند. بنابراین برای تشخیص هیپوپاراتیروئیدی در بیماران تالاسمی نباید صرفاً بر وجود علائم بالینی بسنده نمود.

بطور کلی اختلاف در فراوانی در مطالعات مختلف می تواند ناشی از یک استعداد ژنتیکی و فردی به اثرات سمی تجمع آهن در بافت اندوکراین، سطح سرمی فریتین، دریافت منظم یا نامنظم دسفرال و یا میزان ترانسفیوژن باشد.

نتیجه گیری

بدون توجه به وجود علائم بالینی هیپوپاراتیروئیدی در بیماران تالاسمی، اندازه گیری سطح سرمی پاراتورمون، کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز این بیماران بعد از ۱۵ سالگی بصورت هر ۶ ماه یا سالیانه توصیه می شود. در صورت وجود علائم آزمایشگاهی بنفع هیپوپاراتیروئیدی درمان های حمایتی با ویتامین D و کلسیم لازم است. با

در مطالعه دیگر که در سال ۲۰۰۰ در عربستان انجام شد بروز هیپوپاراتیروئیدی ۲۰٪ گزارش شد که به میزان بروز در این مطالعه نزدیک تر است. این در حالی است که میانگین سنی بیماران آن مطالعه ۱۳/۶ سال و از این مطالعه کمتر بود [۹]. در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۲ در تایوان انجام شد بروز هیپوپاراتیروئیدی ۱۰/۷٪ بود [۵]. در یک مطالعه ۱۸ ساله در ایتالیا نیز بروز هیپوپاراتیروئیدی ۴/۵٪ گزارش شده است که کمترین میزان گزارش شده می باشد [۱۱]. بروز پائین تر بیماری می تواند ناشی از سن پائین گروه مورد مطالعه (۱۱ تا ۲۴ سال در مقابل ۱۱ تا ۳۹ سال مطالعه حاضر) و مدت پیگیری بیماران و یا سطح فریتین پائین تر بیماران آن مطالعه باشد.

در این مطالعه فراوانی هیپوپاراتیروئیدی به طور بارزی ۱۵ سال بعد از تشخیص تالاسمی ماژور افزایش نشان داد. در مطالعه تایوان نیز فراوانی هیپوپاراتیروئیدی ۱۸ سال بعد از تشخیص تالاسمی افزایش بارزی را نشان داد که نزدیک به این مطالعه باشد [۷].

در این مطالعه با افزایش سطح سرمی فریتین و تزریق نامنظم دسفرال فراوانی هیپوپاراتیروئیدی نیز افزایش یافته بود. ارتباط افزایش سطح سرمی فریتین با بروز هیپوپاراتیروئیدی در مطالعه Aleem (عربستان) [۹]، Ecnonoma [۸]، مطالعه ایتالیا [۱۱] و مطالعه قبلی انجام شده در ایران [۵] مطابقت دارد. شیوع

تجویز و مصرف منظم دسفرال و افزودن داروهای عوارض اندوکراین به ویژه هیپوپاراتیروئیدی جلوگیری خوراکی آهن زدا می‌توان با کنترل فریتین سرم از بروز کرد.

جدول ۳- مقایسه نتایج این مطالعه با مطالعات مشابه از لحاظ میزان بروز هیپوپاراتیروئیدی و میانگین فریتین سرم

مطالعه	بروز هیپوپاراتیروئیدی	میانگین فریتین سرم (نانوگرم/میلی لیتر)
ایتالیا	٪۴/۵	۳۷۷۲
ایران	٪۷/۶	۱۴۴۴
قبرس	٪۲/۶	۳۲۵۰
مطالعه حاضر	٪۲۷/۱	۵۰۲۰

The prevalence of hypoparathyroidism among patients with major thalassemia aged above 10 years

KM Zandian MD, Pediatric Oncologist, Professore of Research Center For Thalassemia and Hemoglobinopathies, Ahwaz

AM Mohammadian Nasab* MD, Pediatrics Resident, Gondishpur University of Medical Sciences

K Riahy MD, Ass Prof, Gondishpur University of Medical Sciences

H Shahbazian, Ass Prof, Gondishpur University of Medical Sciences

F Khoshhal Dehder MD, Pediatrics Resident, Tehran University of Medical Sciences

MR Ashrafi MD, Assoc Prof, Tehran University of Medical Sciences

N Salajaghah D Lab Sci

Abstract

Background: Major Thalassemia is a chronic hemolytic anemia. It is the most common hemoglobinopathy disorder in Khuzestan province. Hypoparathyroidism is one of its endocrinologic complications due to Iron deposition especially in the second decade of life. Early diagnosis of this complication could prevent other severe disorders such as seizures, osteopenia, and osteoporsis.

Methods: In a cross sectional study, 96 patients with major thalassemia at the age above ten years referred to Shafa Thalassemia Center, Ahwaz, in addition information about age, sex, weight, height, duration and route of desferral injection, duration of transfusion therapy, vitamin D and calcium consumption, social and educational level of parents, history of splenectomy, any history of seizures, tingling, chvostek, trousseau, carpopedal signs, plasma level of calcium, phosphorus, alkaline phpsphatase, PTH, BUN, Cr, ferritin, and total protein were obtained using questionnaires.

Findings: In ninety-six patients with major thalassemia the prevalence of hypoparathyroidism was %27/1 in 11-39 year-olds (average 19.3 years). All patients had low serum calcium, PTH, high serum phosphorus and low to normal alkaline phosphatase. In 26 patients with hypoparathyraidism, 46% had tingling, 38.4% positive chvostek, 30.7% positive trousseau and 11.5% carpopedal spasm. 69.2% of the patients had only sign, whereas 30.8% showed clinically no signs. The average level of serum ferritin in thalassemia patients without hypoparathyroidism was 2770 ng/ml, in hypoparathyroid patients 5020 ng/ml. From 10 patients with irregular desferral consumption 7 patients had overt hypoparthyroidism. Significant correlation was seen between irregular desferral consumption, high ferritin level and hypoparathyroidism.

Conclusions: Screening for hypoparathyroidism is recommended in children with major thalassemia aged above 15 years once every 6 months or yearly with measurement of plasma level of PTH, Ca and alkaline phosphatase. .

*Correspondence author,
Address: Research Center
For Thalassemia and
Hemoglobinopathies, Ahwaz
IR Iran.
E-mail:
ehsan944m@yahoo.com

Key Words: Hypoparathyroidism, Major thalassemia, PTH, trousseau, Ferritin

REFERENCES

1. Quirelo K, Vichinsky E. Hemoglobin Disorders. In: Behramn; Kliegman, Jenson. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, Saunders. 2004 Pp:1623-34.
۲. حق شناس م، زمانی ر. تالاسمی، چاپ اول، انتشارات دانشگاه شیراز. سال ۱۳۷۲ صفحه ۱ تا ۳۰.
۳. مقالات پایگاههای سازمان انتقال خون کشور. تالاسمی. مطلوبترین شیوه پیشگیری از تالاسمی در ایران. اسفند ۱۳۷۲ انتشارات کوشا مهر، صفحه ۱۰-۱.
4. Bringhurst FR, Demag MB, Kroneberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Larson PR, Kroneberg HM, Melmed S. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia, Sunders. 2000 Pp:1304-68.
5. Karimi M, Habibzadeh F, De Sanctis V. Hypoparathyroidism with extensive intra cerebral calcification patients with Thalassemia major. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16(6):883-6.
6. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Pourzahed-Gilani M, et al. Metabolic and endocrinologic complication in beta. thalassemia major. Multi center study in Tehran. BMC Endocr Disorder 2003. 3(1):4.
7. Chern K. Hrpoparathyroidism in transfusion-dependent patient with beta-thalassemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2002; 24:291-3.
8. Ecnonoma M. Katzos C. Kaussi A, et al. Hypoparathyroidism in Beta-Thalassemia patients. Pediatr Hematol Oncol 2003;25(3):275-6.
9. Aamer A, Abdul-Kareem A, Mohammed SA, et al. Hypocalcemia due to hypoparathyroidism in beta-thalassemia major patients. Ann Saudi 2000 ,20(5-6):361-366.
10. Endres DB, Rude RK. Mineral and bone metabolism. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia, Sunders. 1999 Pp 1393-457.
11. De Sanctis V, Vullo C, Bagni B. Hypoparathyroidism in thalassemia major: elinical and laboratory observations in 24 patients. Departofment Pediatrics, Arcispedale S. Anna, Ferrara. Italy 1992; 88(2-3):105-8.