

بررسی عملکرد محور هیپوفیز - تیروئید و متابولیسم کلسیم و فسفر در مبتلایان به تالاسمی ماژور استان هرمزگان

دکتر فرزاد حدائق - استادیار، عضو هیئت علمی گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
دکتر شهرام زارع - استادیار، عضو هیئت علمی گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
دکتر مریم توحیدی - استادیار، عضو هیئت علمی گروه آسیب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
دکتر امید صفا - استادیار، عضو هیئت علمی گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
دکتر خاطره ماهوری - استادیار، عضو هیئت علمی گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

چکیده

ناهنجاری‌های اندوکراین و اختلالات عملکرد غدد درون ریز در مبتلایان به تالاسمی بعثت تجمع آهن متعاقب ترانسفیوژن بطور مکرر گزارش گردیده است. جهت ارزیابی شیوع اختلالات تیروئیدی و متابولیسم کلسیم و فسفر در مبتلایان به تالاسمی استان هرمزگان تعداد ۱۰۹ نفر از بیماران محدوده سنی ۷ تا ۲۱ سال با ۱۰۷ فرد سالم در محدوده سنی مشابه با یکدیگر مورد مقایسه قرار گرفتند. پس از اندازه‌گیری قد و وزن و معاینه تیروئید از کلیه افراد نمونه خون ناشتا جهت اندازه‌گیری T_3 , T_4 , RT_3U , TSH , P , Ca و فریتین صورت گرفت. ۸۶٪ از مبتلایان به تالاسمی دارای فریتین بالای ۱۵۰۰ نانوگرم در میلی لیتر بودند. شیوع گواتر در دختران مورد و شاهد به ترتیب ۷۴٪ و ۴۲٪ بود ($p < 0/05$) اما در پسران تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین T_4 و FT_4I در مبتلایان به تالاسمی کمتر از گروه شاهد بود ($p < 0/05$). در حالیکه میانگین T_3 و TSH در دو گروه مورد و شاهد دارای تفاوت معنی‌داری نبود. ۴۷٪ از افراد تالاسمیک (۳ دختر، ۲ پسر) دارای TSH بالای ۵ و T_4 و FT_4I نرمال بودند (هیپوتیروئیدی تحت بالینی) و ۹/۱٪ آنها (۴ پسر و ۶ دختر) دارای FT_4I کمتر از حد طبیعی و TSH طبیعی بودند که می‌تواند مبین هیپوتیروئیدی مرکزی یا (SES) (Sick Euthyroid Syndrome) باشد. مجموعاً ۱۳/۸٪ از مبتلایان به تالاسمی اختلالات محور هیپوفیزی تیروئیدی را نشان دادند. ارتباط معنی‌داری بین فریتین با شاخصهای تیروئیدی مشاهده نگردید. میانگین کلسیم پسران در گروه مورد و شاهد به ترتیب $9/2 mg/dl$ و $8/7 mg/dl$ ($p < 0/05$) بود اما در دختران تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. میانگین فسفر در پسران و دختران مورد به شکل قابل ملاحظه‌ای بیش از گروه شاهد بود ($p < 0/0001$). در کل ۲۷/۶٪ از مبتلایان به تالاسمی دارای کلسیم کمتر از $8/1 mg/dl$ هستند و احتمال هیپوکلسمی با افزایش سن افزایش می‌یابد ($r = -0/33$, $p < 0/05$). این بررسی معرف آنست که در استان هرمزگان (منطقه با دریافت ید کافی) شیوع هیپوتیروئیدی در مبتلایان به تالاسمی کم می‌باشد اما شیوع بالای هیپوکلسمی خصوصاً با افزایش سن در این بیماران نیاز به ارزیابی‌های دوره‌ای کلسیم و فسفر را ایجاب می‌کند.

کلید واژه‌ها: هورمون‌های تیروئید - تالاسمی - کلسیم

مقدمه:

رشد به همراه ترشح طبیعی یا غیر طبیعی هورمون رشد و اختلالات عملکرد در غدد تیروئیدی، آدرنال و لوزالمعده به طور مکرر دیده می‌شود (۱). هر چند وضعیت تغذیه‌ای

ناهنجاریهای اندوکراین در بیماران تالاسمی ماژور شایع می‌باشد. تغییرات ترشح گنادوتروپین‌ها، نارسائی گنادال، تأخیر

۴/۶ میکروگرم در دسی لیتر و ۸۰ نانوگرم در دسی لیتر در نظر گرفته شد. FT₄I طبیعی بین ۱/۵ تا ۴ در نظر گرفته شد. میزان کلسیم طبیعی بین ۸/۱ و ۱۰/۵ میلی گرم در دسی لیتر و میزان فسفر پلاسما در گروه پیش از بلوغ (تانر I) ۴ تا ۶/۵ و در گروه پس از بلوغ (تانر II تا V) ۲/۵ تا ۵ میلی گرم در دسی لیتر تعیین شد. لذا هیپوکلسمی، کلسیم کمتر از ۸/۱ و هیپرفسفاتی گروهای پیش از بلوغ، فسفر بالای ۶/۵ و در گروه پس از بلوغ فسفر بالای ۵ در نظر گرفته شد. داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از آزمونهای t و کای اسکور مورد آزمون قرار گرفتند و در هر مورد (p < ۰/۰۵) معنی‌دار تلقی گردید. همچنین جهت تعیین رابطه بین متغیرهای مختلف از ضریب همبستگی پیرسون (r) استفاده گردید.

نتایج:

میانگین سن گروههای مورد و شاهد به ترتیب ۳/۷ ± ۱۳ و ۳/۴ ± ۱۲/۵ سال بود. میانگین فریتین در کل افراد تحت مطالعه ۳۱۲۶ ± ۳۸۵۹ نانوگرم در میلی لیتر بود که ۸۶٪ از مبتلایان به تالاسمی دارای فریتین بالای ۱۵۰۰ نانوگرم در میلی لیتر بودند و در سنین بالای ۱۲ سال تنها ۱۶٪ از مبتلایان به بیماری دارای کنترل خوب بودند.

فراوانی گواتر (مرحله I و II) در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۷۲٪ و ۵۷٪ است (p < ۰/۰۵). فراوانی گواتر در پسران شاهد و مورد مشابه یکدیگر و برابر با ۷۰٪ می‌باشد. اما این فراوانی در دختران مورد ۷۴٪ و در دختران شاهد ۴۲٪ است (p < ۰/۰۵). میزان فریتین در مبتلایان به گواتر ۳۰۳۱ ± ۳۷۷۵ و در افراد تالاسمیک بدون گواتر ۳۴۱۹ ± ۴۰۸۶ بود که این تفاوت معنی‌دار نیست.

میانگین T₃، T₄، TSH، FT₄I و $\frac{T3}{T4}$ بر اساس جنس در

گروههای مورد و شاهد در جدول ۱ آمده است.

میانگین T₄ و FT₄I سرمی در کل گروه شاهد بیش از گروه مورد مشاهده گردید (p < ۰/۰۵) اما در

ناهنجار، آنمی مزمن و کمبود اکسیژن بافتی ممکن است توجیه‌کننده اختلالات فوق باشد، اما بسیاری از مطالعات مؤید آن هستند که افزایش طول عمر و کیفیت زندگی سبب ضایعات مرتبط با تجمع آهن در بدن گردیده‌اند (۲، ۳). هدف از مطالعه حاضر بررسی عملکرد اندوکراین شامل اختلالات تیروئیدی، متابولیسم کلسیم و فسفر در مبتلایان به تالاسمی استان هرمزگان و تعیین ارتباط این اختلالات با یکدیگر و با هموکروماتوز ثانوی در جریان این بیماری است.

مواد و روش‌ها:

در این پژوهش ۱۰۹ بیمار تالاسمی در محدوده سنی ۸ تا ۱۸ سال شامل ۵۴ پسر و ۵۵ دختر که به مرکز تالاسمی شهر بندرعباس مراجعه کرده‌اند به صورت نمونه‌گیری مستمر انتخاب شدند. تعداد ۱۰۷ فرد سالم (۵۸ پسر و ۴۹ دختر) از میان دانش‌آموزان مقاطع مختلف تحصیلی مدارس بندرعباس به شکل تصادفی و بعنوان گروه کنترل انتخاب گردیدند. در کلیه افراد گروه مورد و شاهد اندازه‌گیری قد، وزن و مراحل بلوغ جنسی بر اساس طبقه‌بندی مارشال تانر صورت گرفت (۴). در تمامی افراد معاینه تیروئید از نظر حضور گواتر بر اساس تقسیم‌بندی جدید WHO انجام گرفت (۵). مبتلایان به تالاسمی بر اساس مقادیر فریتین به دو گروه کنترل خوب (فریتین کمتر از ۱۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) و کنترل ضعیف (فریتین بالای ۱۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) تقسیم شدند. در کلیه افراد گروه مورد و شاهد در نمونه خون ناشتا ساعت ۸ صبح اندازه‌گیری T₃، T₄، RT₃U، Ca، FT₄I و P صورت گرفت. اندازه‌گیری هورمون‌ها به روش رادیوایمیونواسی با استفاده از کیت‌های کارخانه Amersham صورت گرفت و آزمون‌های بیوشیمیایی با استفاده از دستگاه اتوالیزر (هتیچی ۷۰۴) با استفاده از کیت‌های شرکت "من" انجام شد.

در این مطالعه حد بالای طبیعی TSH، ۴/۸ میکرو واحد در میلی لیتر و حد پائین طبیعی T₄ و T₃ به ترتیب

پسران مورد $1 \pm 8/7$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و پسران شاهد $0/7 \pm 9/2$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بوده است ($p < 0/05$).

۱۴ نفر (۱۳/۳٪) از مبتلایان به تالاسمی دارای کلسیم کمتر از $8/1$ و 11 نفر (۱۰/۵٪) دارای کلسیم کمتر از 7 و 4 نفر (۳/۸٪) دارای کلسیم کمتر از 6 بوده‌اند. در حالیکه در 4 مورد (۳/۷٪) از افراد نرمال کلسیم کمتر از 8 دیده شد و در هیچیک از افراد گروه کنترل کلسیم کمتر از $7/8$ مشاهده نشد. این نتایج حاکی از آن است که با افزایش سن مبتلایان به تالاسمی، میزان کلسیم سرمی به شکل معنی‌داری کاهش می‌یابد ($r = -0/33$ ، $p < 0/05$). سن بیماران دارای هیپوکلسمی $2/8 \pm 16/5$ سال و سن سایر بیماران تالاسمیک نوروکلسیک $3/6 \pm 13/4$ می‌باشد. میانگین فسفر سرمی در گروه مورد به شکل معنی‌داری بیش از گروه شاهد بوده است ($p < 0/0001$). این نتایج در جدول ۲ آورده شده است.

ارزیابی میزان فسفر سرمی بر اساس مراحل بلوغ جنسی در هر یک از دو جنس نیز تفاوت معنی‌دار قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهد. در گروه پیش از بلوغ جنسی (مرحله تانرا I) 15 نفر (۲۲/۷٪) از مبتلایان به تالاسمی و 1 نفر از گروه کنترل دارای فسفر بالاتر از $6/5$ mg/dl بوده‌اند ($p < 0/0001$).

هر یک از دو جنس دختر و پسر میانگین T_4 تفاوت معنی‌داری را در دو گروه مورد و شاهد نشان نمی‌دهد. در هیچیک از افراد گروه شاهد T_4 کمتر از 5 نبود. FT₄I در دختران شاهد بیش از گروه مورد بود ($p < 0/05$) و میانگین T_3 در کل گروه مورد تفاوتی را با گروه شاهد نشان نداد. هیچ یک از افراد گروه کنترل دارای T_3 کمتر از 80 نبوده‌اند اما 3 نفر (۲/۹٪) از مبتلایان به تالاسمی دارای T_3 کمتر از 80 بوده‌اند.

میانگین TSH در دختران و پسران تالاسمیک تفاوتی را با گروه کنترل نشان نداد. هیچ یک از افراد گروه کنترل دارای TSH بالاتر از 5 نبودند اما در 3 دختر و 2 پسر تالاسمیک (۴/۷٪ کل بیماران) TSH بالاتر از 5 مشاهده گردید که همگی دارای T_4 و FT₄I نرمال بوده‌اند. همچنین در 10 نفر (۹/۱٪) از مبتلایان FT₄I کمتر از $1/5$ به همراه TSH نرمال مشاهده گردید. در این گروه میانگین T_3 ، $70 \pm 133/8$ بود در حالیکه در سایر بیماران با FT₄I نرمال این میانگین برابر با $32/4 \pm 149/6$ می‌باشد. از سوی دیگر بین سن مبتلایان به تالاسمی و میزان TSH رابطه معکوس و ضعیفی مشاهده گردید ($r = -0/011$).

در خصوص متابولیسم کلسیم و فسفر نتایج حاصله نشان می‌دهد که میانگین کلسیم در 2 گروه تفاوتی را با یکدیگر نشان نمی‌دهد. اما این میانگین در

جدول ۱ - غلظت سرمی هورمون‌های تیروئیدی در مبتلایان به تالاسمی و گروه شاهد بر حسب جنس

کل	دختر		پسر		
	شاهد	مورد	شاهد	مورد	
149 ± 3	$147/6 \pm 37/5$	$148/5 \pm 23/1$	$150/7 \pm 34/8$	$150/8 \pm 21/4$	T_3 (ng/dl)
$9/1 \pm 1/7$	$8/5 \pm 2/3$	$9/4 \pm 1/7$	$8/5 \pm 2/5$	$8/8 \pm 1/6$	T_4 (μg/dl)
$2/5 \pm 0/5$	$2/3 \pm 0/6$	$2/7 \pm 0/5$	$2/3 \pm 0/7$	$2/4 \pm 0/5$	FT ₄ I
$1/3 \pm 0/5$	$1/5 \pm 1/5$	$1/3 \pm 0/6$	$1/6 \pm 1/5$	$1/2 \pm 0/5$	TSH(μu/ml)
$26 \pm 0/05$	28 ± 10	$25 \pm 0/05$	29 ± 11	$27 \pm 0/09$	$\frac{T_3}{T_4}$

*P<0/05

جدول ۲ - غلظت Ca و P در مبتلایان به تالاسمی و گروه شاهد بر حسب و جنس

کل	دختر		پسر		
	مورد	شاهد	مورد	شاهد	
شاهد					** Ca
۹ ± ۰/۶	۸/۸ ± ۱/۳	۸/۹ ± ۰/۵	۹ ± ۱/۴	*۹/۲ ± ۰/۷	* ۸/۷ ± ۱/۱۵
*۴/۵ ± ۰/۷	* ۵/۹ ± ۱/۱	*۴/۳ ± ۰/۷	* ۵/۸ ± ۰/۷	*۷ ± ۰/۷	* ۶ ± ۱/۳
*۴/۴ ± ۱/۴	* ۶/۳ ± ۱/۸	*۴/۶ ± ۱/۷	* ۶ ± ۱/۵	*۴/۲ ± ۱	* ۴/۶ ± ۲/۳

* P < ۰/۰۵

مقادیر بر اساس میلی گرم در دسی لیتر می باشد. **.

نارسائی گناد به نظر می رسد که کم کاری تیروئید شایعترین ضایعه غدد درون ریز در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور باشد (۸). در بعضی از مطالعات شیوع کم کاری تیروئید را بسیار پائین گزارش کرده اند از صفر درصد تا ۶/۲٪ (۹، ۱۰). در حالیکه مطالعات دیگر شیوع بالای بین ۱۱ تا ۱۸٪ را گزارش کرده اند (۱۱، ۱۲). در مطالعات مختلف شیوع کم کاری تیروئید تحت بالینی Sub-Clinical Hypothyroidism که با T₄ طبیعی و افزایش جواب TSH به TRH تشخیص داده شده است را ۶۶/۱ تا ۴۳٪ گزارش کرده اند (۸، ۱۱، ۱۳). در مطالعه اخیر کم کاری زیر بالینی با معیار افزایش TSH و T₄ طبیعی تعریف شده است و شیوع آن ۴/۷٪ تعیین گردید که احتمالاً دریافت بالای ید در استان هرمزگان در پائین بودن شیوع هیپوتیروئیدی تحت بالینی دخالت عمده دارد. در این مطالعه ۱۰ نفر از بیماران دارای FT₄I کمتر از طبیعی همراه با TSH نرمال بودند. در این گروه میانگین T₃ و نسبت $\frac{T3}{T4}$ کمتر از سایر بیماران بوده است. هر چند این تفاوت قابل ملاحظه نبوده است. لذا این ویژگی بیمار می تواند مبین هیپوتیروئیدی مرکزی یا با احتمال قوی تر سندرم یوتیروئید بیمار Sick Euthyroid Syndrome (SES) باشد.

Wortofsky وجود سندرم SES را در نیمی از مبتلایان به تالاسمی گزارش کرده است (۱۴) که می تواند بعلت بیماری مزمن و ضعف عمومی ناشی از بیماری و

در حالیکه پس از بلوغ جنسی (مرحله ۲ تا ۵ تاخر) ۳۵ نفر (۹۲/۱٪) از مبتلایان به تالاسمی و ۱۷ نفر (۲۶/۸٪) از گروه کنترل دارای فسفر بالاتر از ۵ بوده اند (p < ۰/۰۵). بررسی رابطه سن با میزان فسفر سرمی نشان می دهد که با افزایش سن مبتلایان به تالاسمی، میزان فسفر سرمی به شکل معنی داری افزایش می یابد (p < ۰/۰۵، r = ۰/۳۳). از طرف دیگر بررسی های آماری نشان می دهد که بین سطح فسفر و کلسیم پلاسمایی نیز ارتباط معنی دار قوی اما معکوس وجود دارد (p < ۰/۰۵، r = -۰/۶۱). میانگین فریتین سرمی در مبتلایان به تالاسمی و هیپوکلسمی ۴۷۴۹ ± ۵۱۴۲ و در افراد نوروکلسیک ۲۷۷۸ ± ۳۶۵۹ بوده است. همچنین در مبتلایان به تالاسمی با اختلال محور هیپوفیزی تیروئیدی میانگین کلسیم و فسفر سرمی تفاوتی را با بیماران یوتیروئید نشان نداد.

بحث:

بالا بودن فریتین سرم، آنمی و هیپوکسی همگی می توانند در سیستم غدد درون ریز اختلال ایجاد کنند (۲، ۳). در هیچیک از بیماران مورد مطالعه تظاهرات بالینی کم کاری تیروئید یافت نگردید، همچنین یافته های آزمایشگاهی کلاسیک کم کاری تیروئید به شکل افزایش TSH و پائین بودن FT₄I مشاهده نشد. اما با توجه به گرفتاری همزمان غده هیپوفیز در اثر رسوب آهن مشاهده نشدن افزایش TSH دور از انتظار نبود (۶، ۷). پس از

مطالعه اخیر نشان داد که با افزایش سن بیماران میزان فسفر سرمی به شکل قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد به شکلی که شیوع هیپرفسفاتمی در بیماران پس از بلوغ جنسی به ۹۲/۱٪ افزایش یافته است. همچنین بین سطح فسفر و کلسیم سرمی ارتباط قوی و معنی دار اما معکوس وجود دارد ($p < 0/05$, $r = -0/61$).

شیوع بالای هیپرفسفاتمی در مقابل شیوع نسبتاً کم هیپوکلسمی معرف آن است که علت اصلی هیپر فسفاتمی وجود همولیز در این گونه از بیماران است (۱۹). لذا جهت تعیین علت هیپوکلسمی اندازه‌گیری PTH با روش IRMA نقش تعیین کننده دارد. میانگین فریتین سرمی در مبتلایان به تالاسمی و هیپوکلسمی تفاوتی را با گروه نوروکلسیک نشان نداد. این موضوع در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است (۱۸، ۱۷).

این بررسی معرف آنست که در استان هرمزگان (منطقه با دریافت ید کافی) شیوع هیپوتیروئیدی بالینی و تحت بالینی پائین می‌باشد اما شیوع نسبتاً بالای هیپوکلسمی خصوصاً با افزایش سن نیاز به ارزیابی‌های دوره‌ای کلسیم و فسفر را ایجاب می‌کند. برای تعیین علت هیپوکلسمی در این گروه از بیماران مطالعات بیشتری با اندازه‌گیری PTH با روش‌های حساس ضروری است.

سوءتغذیه و بروز مشکلات قلبی و کبدی این افراد باشد (۱۴، ۱۵). افتراق هیپوتیروئیدی مرکزی از SES با آزمون TRH نیز دچار محدودیت می‌باشد از آنجائیکه بسیاری از بیماران مبتلا به SES در آزمون TRH، افزایش TSH را نشان نمی‌دهند (۱۴، ۱۵) در مجموع در این تحقیق ۱۳/۸٪ از مبتلایان تالاسمی اختلالات محور هیپوفیزی تیروئیدی را نشان می‌دهند. در این مطالعه نظیر سایر مطالعات ارتباطی بین غلظت فریتین و فعالیت غده تیروئید یافت نگردید (۱۱). معهذرا در سایر مطالعات در بیماران دارای فریتین بالا اختلالات غده تیروئید بیشتر مشاهده شده است (۱۶).

از طرف دیگر هیپوکلسمی علامتدار ناشی از هیپوپاراتیروئیدیسم عارضه غیر شایع تالاسمی ماژور می‌باشد. که با گذشت زمان بدنبال احتباس آهن در غده پاراتیروئید ایجاد می‌شود (۱۸، ۱۷). همچنین هیپوپاراتیروئیدیسم زیر بالینی (Sub-clinical Hypo-Parathyroidism) در جریان تالاسمی شایع می‌باشد (۱۷). در مطالعه حاضر شیوع هیپوکلسمی در مبتلایان به تالاسمی ۱۳/۳٪ بوده است و با افزایش سن بیماران میزان کلسیم سرم به شکل مشخصی کاهش یافته است. این موضوع که مبین تأثیر گذشت زمان و تجمع آهن در بروز هیپوپاراتیروئیدیسم می‌باشد در سایر مطالعات نیز نشان داده شده است (۱۷، ۱۸، ۱۹).

References

منابع و مأخذ

- Perignon F, et al: Growth and endocrine function in major thalassemia. *Arch . Fr . Pediatric*, 1993; 50(8): 657-63.
- Mc Intosh N: Endocrinopathy in thalassemia major. *Arch Dis Child*. 1976; 51: 195-201.
- Schafer AI, Cheran RG, Dluhy R: Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults, *N Engl J Med*. 1981; 304: 312-324.
- Marshall WA, Tanner JM. Variation in The Pattern of Pubertal Changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45:13-24.
- World Health Organization. Indicators for assessing Iodine deficiency disorders and their control programmes . Report of a joint WHO/ UNICEF/ICCIDD Consultation (unpublished document WHO/NUT 193: 1; available on request from the nutrition unit, WHO, Geneva, 1993).
- Fujisawa I, Morkawa M, Nakano Y, Konishi J. Hemochromatosis of the pituitary gland, MR Imaging, *Radiology*. 1988; 168: 213-214.
- Licci D, Carallo L, et al. Endocrine involvement in children with thalassemia major: transverse and its correlation with serum ferritin levels. *Acta Endocrinol*. 1984; 107: 49-53.
- Italian working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases . Multicenter study on prevalence of endocrine complications in thalassemia major. *Clin Endocrinol*. 1995; 42: 581-586.

9. Masala A, Meloni T, Gallisai D, et al. Endocrine function in multitransfused prepubertal patients with homozygous thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58: 667-670.
10. Landau H, Matoth I, Landau - Cordova Z, Goldfarb A, Racbmilewiz, EA, Glaser B. Cross sectional and Longitudinal study of the pituitary thyroid axis in patients with thalassemia major. *Clin Endocrinol.* 1993; 38: 55-61.
11. Ocrter KE, kamp GA, munson PJ, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndrome. *Acta Haematol.* 1990; 84: 72-76.
12. Magro S. Puzzonnia P, Consarino C, et al. hypothyroidism in patients with thalassemia syndrome. *Acta Haematol.* 1990; 84: 72-76.
13. AlexandridesT, Pagoni G, Gergopoulos N, etal. Subclinical hypothyroidism in patients with thalassemia major and normal thyroid function after iodine treatment. Washington, DC: Program Endocrine society, 77 th Annual Meeting 1995; P215.
14. Wartof sky L, Bruman KD. Alteration in thyroid function in patients with Systematic illness. *Endocr Rev.* 1982;3:169.
15. Larsen DR, Inbar SN. The Thyroid gland. In: wilson J D, Foster DW, eds. Williams textbook of Endocrinology. Philadelphia : WB. Saunders;1988:110-113.
16. Ofrter KE, Multiple hormone deficiency in children with hemochromatosis. *J.Clin.Endocrinol Metab.* 1993; 76(2):357-361.
17. Joseph M.Gertner, Arthur E.Broadus, Constantine S, Anast. Impaired parathyroid response to induced hypocalcemia in thalassemia major. *J Pediatr.* 1979; 95 (2):210-213.
18. Grundy RG, Woods KA, Savage MO, Evan JPM, Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassemia major. *Arch Dis Child.* 1994; 71: 128-132.
19. Bringhurst FR. Regulation of calcium and phosphate hemostasis. In: De Groot LJ. Jomeson JL. Text book of endocrinology 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders;2001:1029-1044.

Archive of SID