وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية– كلية العلوم

قسم الكيمياء

دراسة سريرية لمرض الثلاسيميا

بحث مقدم كأحد متطلبات نيل درجة البكلوريوس في علوم الكيمياء

من قبل الطالب

نوار حسام صالح مهدي

المرحلة الرابعة كيمياء / مسائي

بأشراف

م.م. سندس كريم

المقدمة INTRODUCTION

عرف مفهوم الوراثة في الفكر الاسلامي منذ نحو الف واربع مئة سنة ، فقد اوصى النبي محمد (صلى الله عليه وسلم) اتباعه بقوله " تخيروا لنطفكم فان العرق دساس" ثم مضت عدة قرون قبل ان يبدأ العلماء في حل طلاسم الوراثة البشرية ، ففي النصف الثاني من القرن السابع عشر اثبت الباحث (رينيه دي غراف) ان الاتحاد بين بويضة ونطفة هو القاعدة الاساسية التي يقوم عليها الاخصاب وفي الوقت نفسه كان الباحث (بير لويس مورو) يجري دراسات على انساب بعض المصابين بتعدد الاصابع و بالمهق وانتهى فيها إلى ان الوالدين على السواء يسهمان بالتساوي في تركيب بنية نسلهما وجاء الباحث (كريكور يوهان مندل) بعد ذلك بحوالي مئة عام ليعلن قوانين الوراثة التي وضعها موضحاً ان الوراثة تجري وفقاً لانماط احصائية منتظمة .

اما نظرية الصبغيات التي ظهرت حول الوراثة في عام ١٩٠٣ فقد اكدت ان تلك الصبغيات تحمل العوامل الوراثية أو الجينات وان ما يحدث بها اثناء انقسام الخلية يفسر ما جاءت به قوانين مندل .

كان من شأن هذه الاكتشافات فتح الباب امام المزيد من البحوث في سائر مجالات الوراثة واصبح معلوم لدينا الان ان الاضطرابات الناجمة عن عوامل وراثية مسؤولة عن نسبة عالية من الوفيات والمراضة والاعاقات المزمنة .

ان ٨% تقريباً من اطفال البلدان الصناعية يولدون باعاقات مزمنة كافية كما ان ٥٠% من هذه الاضطرابات لها منشأ وراثي أو بها مكون وراثي رئيسي والوضع في البلدان النامية ليس اقل وخامة من ذلك (4) .

ومن بين هذه الامراض الوراثية الثلاسيميا Thalassaemia الذي هو احد الامراض الوراثية للهيموكلوبين Haemoglobinopathies والاكثر انتشاراً في العالم ويعرف بمرض فقر دم البحر المتوسط (4) .

تعد الثلاسيميا حالة غير مألوفة في الدم وتوجد في كثير من بلدان العالم وبخاصة بين الشعوب التي ينحدر اصلها من شعوب البحر المتوسط أو الشرق الاوسط أو اسيا وهي نادرة في شعوب شمال اوربا (1,13).

متلازمة الثلاسيميا Thalassaemia Syndrome

متلازمة الثلاسيميا من الاضطرابات الوراثية الخطيرة في صناعة الهيموكلوبين والمتوارثة عن طريق auto somal recessive bases (3,15) .

اذ تعد الثلاسيميا نوع من فقر الدم الحاد الذي يتميز بالنقص في انتاج الهيموكلوبين الطبيعي بصورة جزئية أو كلية وذلك بسبب النقص الحاصل في تركيب وانتاج واحد أو اكثر من سلاسل الكلوبين وبذلك يتوقف انتاج الهيموكلوبين الطبيعي(9,11).

لا تعمل خلايا الدم الحمراء بالشكل الصحيح للطفل المصاب وذلك عندما تعجز عن حمل الاوكسجين O_2 الكافي لحاجات الجسم .

ان حاملي سمة الثلاسيميا لديهم المعلومة البيولوجية للمرض ولا يعانون من المرض نفسه ولكنهم ينقلون المرض لاطفالهم الذين يولدون من بعد ، اما الاطفال الذين ولدوا بصحة جيدة فمن غير الممكن اصابتهم بـ الثلاسيميا عن طريق شخص اخر لان هذا المرض ليس معدياً وفي اسيا هناك اكثر من ١٥ مليون شخص يحملون السمة الوراثية للثلاسيميا وكثير منهم يجهلون ذلك لانها لا تسبب لهم مرضاً ظاهرياً (2) .

يتم تشخيص الثلاسيميا اعتماداً على علامات فقر الدم الحاد التي يمكن مشاهدتها بصورة واضحة على المريض ثم فحص صورة الدم الكاملة Complete Blood picture (C.B.P) وملاحظة نسبة هيموكلوبين الجنين (HbF) وهيموكلوبين البالغ (HbA_2) (9) .

لوحظ انتشار المرض في العراق في السنوات الاخيرة وسجلت حالات عديدة للاصابة بالمرض وذلك من خلال مراكز رعاية الثلاسيميا في بغداد ونينوى .

الدم والهيموكلوبين Blood and Haemoglobin:-

الدم نسيج رابط متخصص يتكون من العديد من الخلايا (كريات الدم الحمراء Red Blood corpuscles والبيضاء White Blood corpuscles والصفيحات الدموية Blood platelets) والمتواجدة في سائل شفاف يميل قليلاً إلى الاصفرار يسمى البلازما Plasma وتعيش كل كرية دم حمراء لمدة اربعة اشهر تقريباً ثم تتحلل وتتكون طوال الوقت كريات دم حمراء جديدة ويتم تعويض كريات الدم بسرعة ، وسميت كريات الدم الحمراء بالحمراء لاحتوائها على صبغة الهيموكلوبين والمسؤولة عن اعطاء اللون الاحمر للدم . يحتوي الهيموكلوبين على الكثير من الحديد وعندما تتحلل الكريات الحمراء يستخدم معظم الحديد الموجود في الهيموكلوبين في تصنيع هيموكلوبين جديد وبذلك يفقد بعض الحديد من الجسم كل يوم ويعوض بالحديد الموجود في الغذاء الذي يتناوله الشخص لتصنيع الهيموكلوبين في الجسم

انواع الهيموكلوبين Haemoglobin Type

يتواجد الهيموكلوبين الطبيعي للانسان Human haemoglobin بأربعة انواع :

١. الهيموكلوبين الجنيني Fetal haemoglobins (HbF)

الهيموكلوبين الجنيني والذي يكون مسؤولاً عن ايصال الاوكسجين للجنين خلال فترة الحمل.(9)

٢. الهيموكلوبين الولادي Embryonic haemoglobins (HbE)

الهيموكلوبين الولادي المتكون اثناء فترة الحمل (9)

٣. هيموكلوبين البالغين Haemoglobins of the adult (HbA)

هيموكلوبين البالغ والذي يتكون بعد الهيموكلوبين الجنيني بفترة قصيرة بعد الولادة birth

٤. هيموكلوبين البالغ الصغير Aminor adult component haemoglobin

هيموكلوبين البالغ الصغير ويشكل نسبة قليلة من هيموكلوبين البالغ (9)

اضطرابات الهيموكلوبين Haemoglobino Pathies

يقصد باضطرابات الهيموكلوبين الخلل في صناعة وانتاج الهيموكلوبين الطبيعي اذ يمكن تقسيم هذه الاضطرابات على قسمين :

اولا : حالات فقر الدم المنجلي

ثانيا : حالات الثلاسيميا وهو موضوع الدراسة الحالية.

الثلاسيميا Thalassaemia

الثلاسيميا نوع من فقر الدم الحاد والتي تتميز بنقص في انتاج سلسلة معينة من سلاسل الكلوبين اذ تعرف الثلاسيميا على اساس الاختزال في معدل انتاج الهيموكلوبين الطبيعي نتيجة غياب أو فقدان بناء واحدة أو اكثر من سلاسل متعدد الببتيد للكلوبين اما سلسلة الفا α أو سلسلة بيتا β..(1,3)

في حالة الثلاسيميا سرعة صنع احدى سلاسل متعدد الببتيد تكون ابطأ من السلسلة الاخر أي اما سلسلة β اسرع وسلسلة α أبطأ أو العكس سلسلة α اسرع وسلسلة β أبطأ.

تنتشر الثلاسيميا في مناطق واسعة في حوض البحر الابيض المتوسط والشرق الاوسط واسيا وغيرها من بلدان العالم .(4)

انواع الثلاسيميا Types of Thalassaemia

الثلاسيميا نوع من فقر الدم الحاد والتي تتميز باختزال احدى سلاسل الكلوبين كما ذكرنا واعتماداً على السلسلة المختزلة يتم تقسيم الثلاسيميا على انواع فاذا كانت السلسلة المختزلة هي الفا α تسمى الحالة بألفا - ثلاسيميا α- thalassaemia واذا كانت السلسلة المختزلة هي سلسلة بيتا β تسمى الحالة بالبيتا-ثلاسيميا -β thalassaemia(2) أي يوجد نوعان من الثلاسيميا هي :

١. الفا - ثلاسيميا α - thalassaemia

٢. بيتا - ثلاسيميا β - thalassaemia

الفا - ثلاسيميا

تنتج الالفا - ثلاسيميا عن خلل في صنع سلاسل الفا وبذلك يحدث نقص في الهيموكلوبين الذي يحتوي على سلاسل α وهو هيموكلوبين الجنين (HbF) وهيموكلوبين البالغين (HbA) ، (HbA_2) والنقص الحاصل في سلاسل الفا α يؤدي الى ظهور سلاسل كاما(γ) في هيموكلوبين الجنين وسلاسل بيتا β في هيموكلوبين البالغين (5)

تنتشر الالفا - ثلاسيميا في تايلاند بصورة كبيرة وتقسم إلى :

١. الفا-ثلاسيميا I
٢. الفا-ثلاسيميا II

يحدث في الاولى تثبيط كامل لبناء سلاسل الفا بينما في الثانية يحدث نقصان في معدل بناء سلاسل الفا . وتنتج معظم حالات الالفا ثلاسيميا عن حذف الجين gene deletion (8)

بيتا-ثلاسيميا β -Thalassaemia

ان الطفرات الوراثية genetic mutation في البيتا-ثلاسيميا تعمل على نقصان معدل بناء سلاسل β وهذا يؤدي إلى حدوث اختزال في كمية HbA الطبيعية في خلايا الدم الحمراء وبذلك ينتج فقر دم

وعلى اساس الاختزال الحاصل في بناء سلاسل β يمكن تمييز نوعين من الجين المسبب للثلاسيميا :

اولا: β^{+} - Thalassaemia

ثانيا: β^{0} - Thalassaemia

الاول يعمل على اعاقة غير كاملة في صنع سلاسل β اما الثاني يحدث غياب كامل لسلاسل β.(7)

انواع البيتا-ثلاسيميا Types of β -Thalassaemia

أ. بيتا ثلاسيميا الصغيرة β -Thalassaemia Minor (TRAT)

لا تعد الثلاسيميا الصغيرة حالة مرضية اذ لا تظهر على الشخص أي علامات مرضية ويطلق عليهم اشخاص حاملين لسمة الثلاسيميا ويورثون ذلك لاطفالهم
ان حاملي سمة الثلاسيميا يحملون الصفة الوراثية المسؤولة عن المرض ولكنهم ليسوا مرضى فهم اصحاء تماماً وطبيعيون ، ويعلم حامل سمة الثلاسيميا انه حامل للجين عن طريق الصدفة من خلال فحصه لاعراض اخرى لا تتعلق بالمرض البعض من حاملي السمة الوراثية للثلاسيميا يكون مصاباً بفقر دم بسيط ، فعند اجراء فحص دم له سوف تشاهد الخلايا الهدف Target cell في مسحة الدم Blood smear ويلاحظ ايضاً ان الهيموكلوبين لديه قليل hypochromia أو يرزق بطفل مصاب بالثلاسيميا الكبيرة اذ تكون خلايا دمهم الحمراء اصغر حجماً من الخلايا الطبيعية عند ذلك سوف يعلم الشخص انه حامل لجين الثلاسيميا . قد يحتاج حملة سمة الثلاسيميا في بعض الاحيان إلى علاج بالحديد اذ يتوهم البعض بانهم مصابون بفقر دم نقص الحديد iron deficiency anaemia ويلاحظ لديهم ارتفاع في معدل مستوى (HbA_2) بنسبة اكثر من ٣,٥% ويصاحبه ارتفاع قليل في (HbF) بنسبة ١-٣% تقريباً لكل ٥٠% من الحالات .(9)

ب. بيتا ثلاسيميا المتوسطة β -Thalassaemia Intermediate

تكون كريات الدم الحمراء في هذه الحالة قادرة على الحفاظ على تركيز الهيموكلوبين بين (٦-٧) غرام/١٠٠ مليلتر دون الحاجة إلى عملية نقل الدم أي يمكننا القول ان التفسير البسيط للبيتا - ثلاسيميا المتوسطة ان المريض يبقى على قيد الحياة من دون الحاجة إلى عملية نقل الدم المنتظم ويمكن تميز وتفريق هذا النوع من الثلاسيميا عن طريق تطور الحالة اذ يتمتع الطفل بصحة جيدة خلال السنتين الاولى من حياته وحجم الطحال يكون اقل مما هو عليه في حالة الثلاسيميا الكبيرة ولا يعتمد الشخص على نقل الدم كما ذكرنا وقد يصاب بفقر دم بسيط مصحوب بتضخم الطحال Splenomegaly فيما بعد(10)

ج. بيتا-ثلاسيميا الكبيرة β -Thalassaemia Major

هي اكثر انواع الثلاسيميا اهمية اذ يصاب الطفل بالثلاسيميا الكبيرة عندما يكون ابواه حاملين للصفة الوراثية المسؤولة عن المرض اذ تظهر علامات المرض بين الشهر الثالث والشهر الثامن عشر من العمر والعلامات الرئيسة هي فقر الدم التحللي المزمن Chronic hemolytic anemia وذلك يؤدي إلى زيادة ترسب الحديد بسبب تكسر كريات الدم الحمر وزيادة امتصاص الحديد في الامعاء وبالتالي تأخر النمو المصحوب بتشوه العظام واضطراب عمل الغدد الصم وتنتهي الحالة بالموت باعمار دون الثلاثين .(15)

وجود وانتشار الثلاسيميا

Occurrence and distribution of thalassaemia

تنتشر الثلاسيميا وبشكل كبير في العالم وتعد واحدة من المشاكل الصحية الكبرى . اذ تم تسجيل تأثير الثلاسيميا في سكان حوض البحر الابيض المتوسط وافريقيا واسيا وهناك ما يعرف بالحزام العريض للثلاسيميا الذي ينتشر ويمتد من اسيا إلى افريقيا.(4)

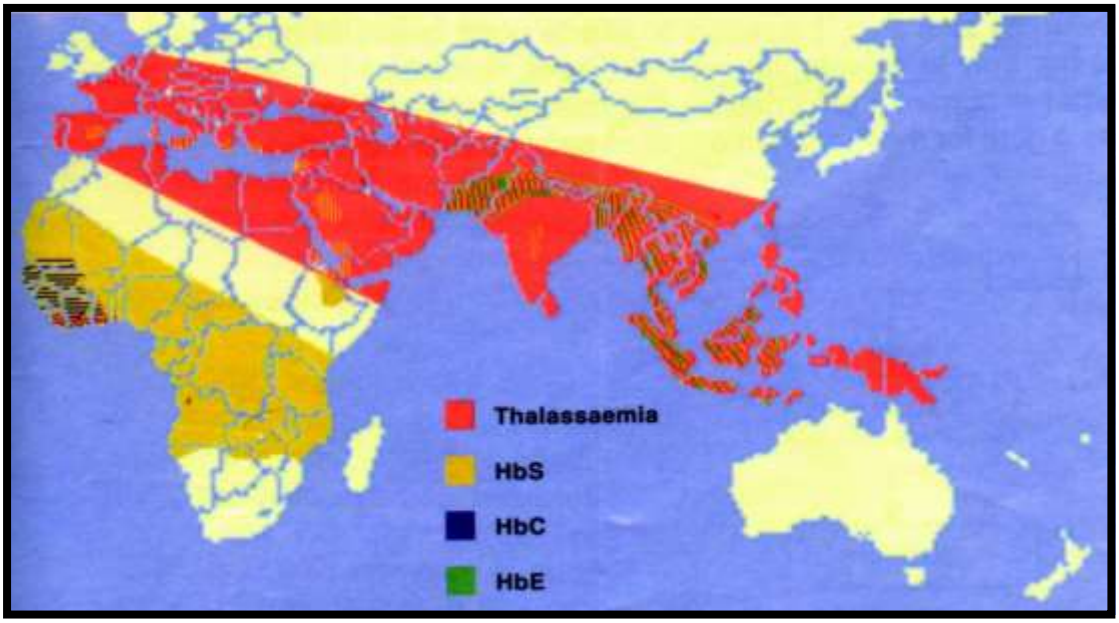
تم اكتشاف المرض لاول مرة في اليونان حيث تنتشر جينات الثلاسيميا انتشاراً عالميا في جميع انحاء البلاد ومن ثم تبعه في ايطاليا وتركيا والشرق الاوسط والباكستان والهند والصين . اذ يتراوح معدل انتشار المرض بين هذه الدول من ٥-٢٥% . كما وجد ان معدل الاصابة بالبيتا ثلاسيميا في اليونان تقريباً ٥,٤٧% .

وهناك من ١٥-٢٠ حالة جديدة تشخص كل سنة بينما في الولايات المتحدة الامريكية USA حوالي ١٤٠٠ شخص حامل لجين البيتا- ثلاسيميا من ضمنهم الاطفال كما ولوحظ المرض ايضاً في ايران واليونان وتايوان .

تنتشر الثلاسيميا الكبيرة ايضاً وبنسب مختلفة في مناطق عديدة من الوطن العربي حيث وجد المرض في السعودية وكانت نسبة انتشار جين الثلاسيميا ١١%. لقد لوحظ من خلال دراسة مسحية اجريت في العراق ان نسبة حاملي المرض تراوحت بين 4.5% إلى ٥% من السكان.(4)

ويوجد عدد كبير من حملة سمة الثلاسيميا في العديد من البلدان ففي قبرص مثلاً يحمل شخص من كل سبعة اشخاص سمة الثلاسيميا وفي اليونان واحد من كل اثني عشر شخصاً يحمل سمة الثلاسيميا أي حوالي ٧% من السكان و ٥% من الايطاليين في قارة استراليا يحملون الـ β -Thalassaemia gene وكذلك الهند وباكستان وهونك كونك وفيتنام حيث يتراوح عدد حملة سمة الثلاسيميا ١:١٠ ، ١:٥٠ ويقدر بانه هناك اكثر من ١٠٠٠٠٠ من المرضى الاحياء في العالم الحاملين للجين بيتا-ثلاسيميا ومن خلال الدراسة الحالية لوحظ في محافظة نينوى اكثر من ٦٠٠ مريض مسجل مصاب بـ الثلاسيميا الكبيرة β -Thalassaemia major في مركز رعاية الثلاسيميا في مستشفى ابن الاثير التعليمي للاطفال والولادة منذ عام ١٩٩٧.(12)

تؤكد النظرة العامة للتوزيع الجغرافي في الكرة الارضية ان انتشار المرض هو انتشار عالمي وبشكل كبير ومستمر ويعزى هذا إلى الهجرة المستمرة للسكان من منطقة إلى اخرى وعموماً لا يوجد قطر أو دولة في العالم الان إلا ويؤثر فيها جين الثلاسيميا على بعض النسب المئوية للمستوطنين والشكل (٣,٢) يوضح التوزيع الابتدائي التقريبي للثلاسيميا في العالم .



الشـكل (٣,٢) يوضـح التوزيـع الابتـدائي التقريبـي للثلاسـيميا (الحـزام العـريض لانتشار الثلاسيميا في العالم) .

انتشار المرض في العراق Distribution of Thalassaemia in Iraq

تؤكـد الدراسـات والابحـاث علـى وجـود المـرض فـي العـراق حيـث قـام عـدد مـن الباحثيـن بدراسـة المـرض فـي الموصـل . قـام كـل مـن باجـراء دراسـة مختبريـة لـ (٥٠) طفـل مصـاب بالـ بيتـا-ثلاسـيميا وتـم قيـاس معـدل الهيموكلـوبين الجنينـي ونسبة تراكم الحديد كما اجريت دراسات مماثلة في بغداد عام (1989).

وذكر Taj–Eldin وجماعته (1968) انتشار جين بيتا-ثلاسيميا في العراق فضلا عن دراسة اضطرابات الهيموكلوبين كما واجرى دراسة سريرية ومسحية للاشخاص المصابين بالبيتا-ثلاسيميا الكبيرة ، تم من خلالها التعرف على حالات التاخر في النمو ودراسة درجة القربى بين الابوين وهميوكلوبين الدم الجنيني ووظائف القلب .(4)

العلامات والاعراض السريرية للمرض

Signs and Clinical Symptoms of Thalassaemia

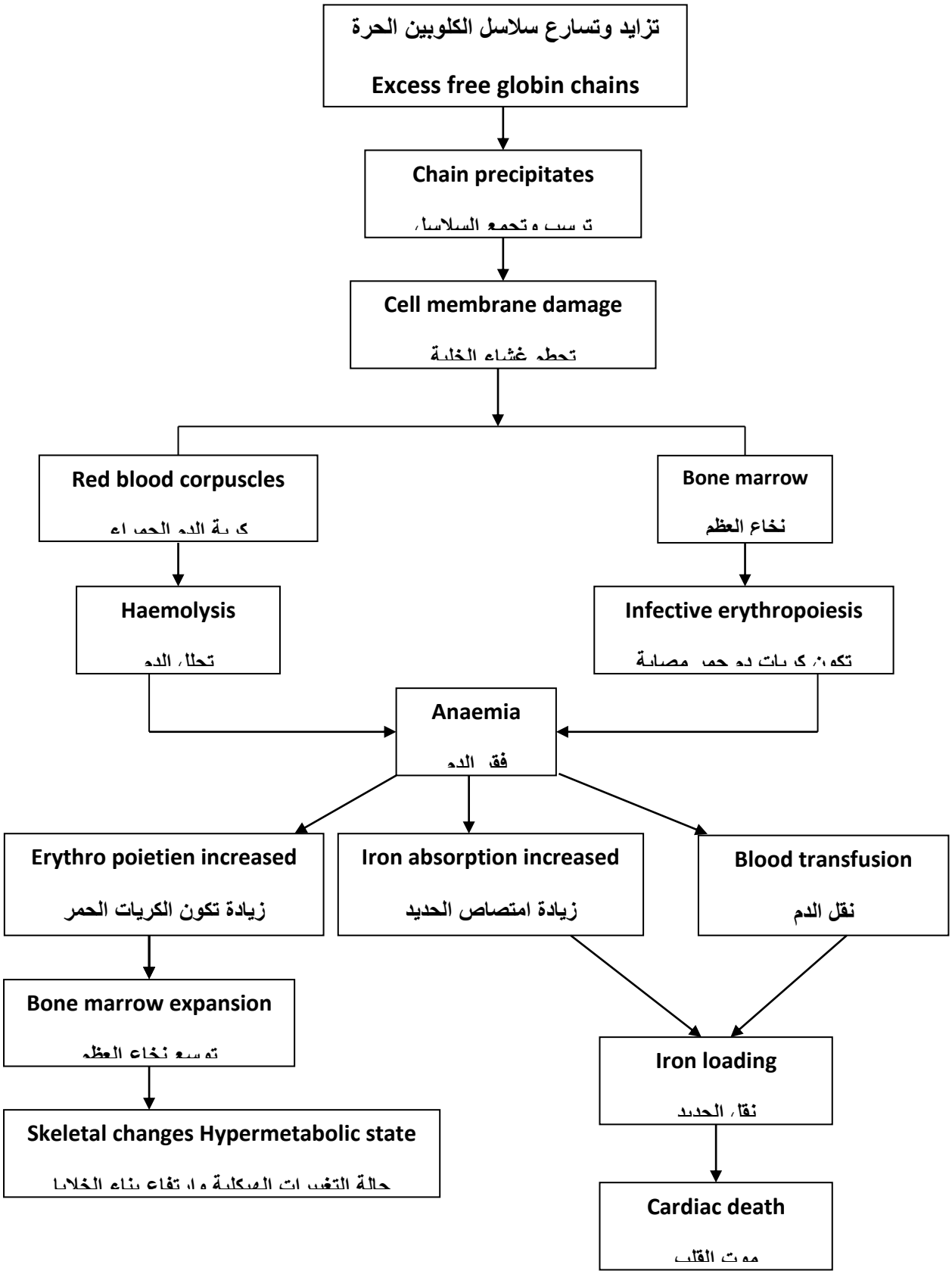
تبدأ علامات المرض بالظهور عادة خلال الاشهر الستة الثانية من عمر الطفل أي من الشهر السابع During the second six month of life والعلامة الرئيسة هي فقر الدم التحللي المزمن Chronic haemolytic anaemiaالمصحوب بتضخم الطحال Splenomegaly.(16)

بما ان كريات الدم الحمراء لا تعيش لمدة اربعة اشهر بسبب الخلل الخلقي الموجود فيها مسببة بذلك فقر الدم في المصاب ولتعويض هذا الانحلال السريع للكريات سوف تتضخم اماكن صنع الدم في الجسم كالطحال والكبد ونخاع العظم وتتضخم عظام الوجه بشكل خاص مما يعطي الوجه نسخة مميزة تعرف بالوجه الثلاسيمي .(12)

يسبب تضخم الطحال والكبد بروز البطن بشكل غير اعتيادي ، وتصاحب عملية التكسر السريع للكريات الحمراء ازدياد نسبة الحديد في الدم ومن ثم ترسب الحديد في الجسم وازدياد نسبة اليرقان ان وجود فقر الدم وازدياد نسبة الحديد واليرقان يعطي اللون الداكن المخضر لبشرة مريض الثلاسيميا ، وفضلا عن ذلك تصبح العظام خفيفة ويصحبها توسع سريع وكبير لنخاع العظم وتضخم الوجه والجمجمة والذي ينتج عنه الوجه المنغولي للمريض Mongoloid faces كما

ذكرنا والشحوب وترسب الحديد في خلايا الجسم haemosidrevosis واليرقان (3,11).

اذ يحدث تضخم الطحال والكبد في منطقة المحفظة المحيطة به بالاضافة الى النقص في انتاج كريات الدم وترسب الحديد . وفي بعض المرضى يحدث زيادة في عمل الطحال وبذلك يؤدي وظائفه بصورة عكسية hypersplenism ويقل النمو ويتأخر البلوغ بسبب تأثر الغدد الصماء ومن العلامات المرضية الاخرى الاصابة احيانا بداء السكري Diabetes mellitus وخذلان القلب وتضخمه. (13)



الشكل يبين (تأثيرات تزايد انتاج سلاسل الفا - كلوبين الحرة)

الفصل الثاني

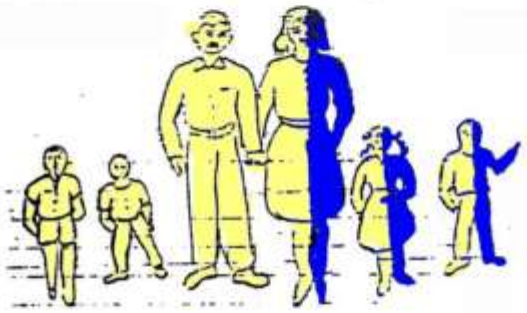
الوراثة والمرض Genetic and Disease

تنتقل الثلاسيميا من الاباء الى اطفالهم عن طريق ثلاثة انواع من الازدواجات :

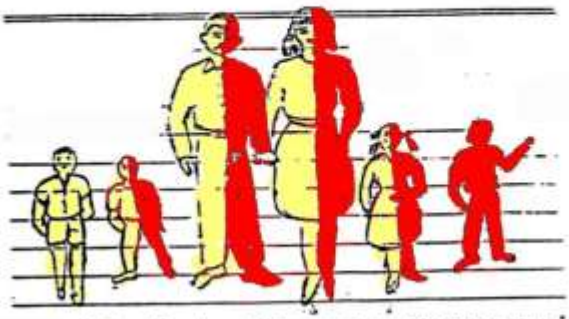
اولا : اذ كان الوالدان غير حاملين للسمة الوراثية للمرض فليس هناك احتمال ان يورثا اطفالهما سمة الثلاسيميا او الثلاسيميا الكبيرة فجميع اطفالهم سيكون دمهم طبيعيا .

ثانيا : اذا كان احد الوالدين يحمل سمة الثلاسيميا والاخر لا يحملها فهناك احتمال قدره واحد الى اثنين (٥٠%) بان يحمل كل طفل من اطفالهم سمة الثلاسيميا ولكن لن يصاب اياً منهم بالثلاسيميا الكبيرة وهذه الحالة موجودة في (13,6). Thalassaemia trait

(1) : Inheritance of normal gene from normal parents



(2) : One of the parents is carrier



(3) : Both of the parents are carrier

الشكل يوضح النسب المندلية لوراثة المرض .

ثالثا : اذا كان الوالدان يحملان سمة الثلاسيميا فان اطفالهم قد يكون لديهم سمة الثلاسيميا او قد يكون دمهم طبيعيا تماما او قد يكونوا مصابين بالثلاسيميا الكبيرة ففي كل حالة حمل هناك احتمال ١:٤ (٢٥%) ان يكون دم الطفل القادم طبيعيا واحتمال ٢:٤ (٥٠%) ان يكون حاملا لسمة الثلاسيميا واحتمال ١:٤ (٢٥%) ان يكون مصابا بالثلاسيميا الكبيرة. (7,9)

العلاج Treatment

تعد الثلاسيميا من المشاكل والامراض الوراثية للصحة العامة وطرائق علاجها على الرغم من انها مكلفة ومتعبة وتتطلب وقت وجهد ولكن يجب على الازواج اجراء الفحص المختبري لمعرفة ما ان كانوا يحملون الجين المسبب للمرض وذلك للحفاظ على نسلٍ خال من الاصابة بـ الثلاسيميا ويتم ذلك عن طريق وحدات خاصة ومجهزة بكل المعدات الضرورية لذلك مع موظفين خبراء.(1)

يحتاج مرضى الثلاسيميا الى الرعاية المستمرة والعلاج الدائم طيلة فترة حياة المريض على الرغم من كونه يستطيع ان يؤدي كافة فعالياته الحيوية اليومية بصورة طبيعية .. مع ذلك فان الابادة التامة الموضوعية النهائية لهذا المرض لديها طريق طويل اذ لاتزال عمليات نقل نخاع العظم Bone marrow transplantation (BMT) بعيدة من ان تحل هذه المشكلة ولا تزال الابحاث مستمرة لايجاد طرائق جديدة ذات فعالية اكثر وتكلفة اقل والتي تتضمن تأثير دوائي على الهيموكلوبين الولادي (خضاب الدم الولادي) Fetal haemoglobin بدل عن عمليات نقل الدم المستمر للمريض مع امكانية البحث عن المعالجة الجينية gene therapy.(10,16)

ان القصور في علاج الثلاسيميا له عواقبه على اعضاء الجسم المختلفة سواء على عمليات نقل الدم أو زيادة مخزون الحديد ، تتضمن طرائق علاج مرضى الثلاسيميا(8,13) :

- عملية نقل الدم Blood transfusion
- اعطاء حقن الديسفيرال مع فيتامين C
- عملية قطع الطحال Splenectomy

- اعطاء حامض الفوليك Folic acid
- عملية زرع نخاع العظم Bone marrow transplantation

المصادر

١-الجواري ، مقداد رحمة الله (٢٠٠٢) . "سمة الثلاسيميا " افاق طبية ، العدد السابع ، كانون الثاني ، ص ص٢٣-٢٧.

٢-الحمداني ، مزاحم بشير (٢٠٠١) . " الثلاسيميا " مركز ابن الاثير لامراض فقر الدم الوراثية، العدد الاول ، ايار حزيران .

٣-الجوادي ، ولاء عبد الواحد (٢٠٠٠) "دراسة بعض مكونات وانزيمات الدم في الاطفال المصابين بالبيتا – ثلاسيميا الكبيرة " رسالة ماجستير . جامعة الموصل .

٤-منظمة الصحة العالمية (١٩٩٩) . المجلة الصحية لشرق المتوسط ، المجلد الخامس ، العدد السادس .

5- **Agarwal, M. B. (2009):** Advances in management of thalassemia. Indian J Pediatr; 76(2): 177-184.

6- **Agarwal, M.B. (2006):** Exjade (ICL 670): A new oral iron chelator. J. assoc Physicians India; 54: 214-217.

7- **Al Hawsawi , Z. M. (2010):** Experience with Combination Therapy of Deferiprone and Desferrioxamine in β-Thalassemia Major Patients with Iron Overload at Maternity and Children Hospital,Al Madinah Al Munawarah, Saudi Arabia.Journal of Taibah University Medical Sciences;5(1): 27 – 35.

8- **Al-Awamy, B. H. (2000):** Thalassemia syndromes in Saudi Arabia.Saudi Medical Journal; 21 (1): 8-17.

9- **Anderson, G.J. (1999):** Non-transferrin-bound iron and cellular toxicity. J Gastroenterol Hepatol.; 14:105-108.

10- **Anderson, G.J. (2009):** Mammalian iron transport. Cell Mol Life Sci.; 66:3241–61.

11- Borgna-Pignatti C., (2004): Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. Wintrobe's Clinical Hematology. Volume 42. 11th edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA: 1319-1365.

12- Borgna-Pignatti, C. and Castriota-Scanderbeg, A. (1991): Methods for evaluating iron stores and efficacy of chelation in transfusional hemosiderosis. Haematologica; 76(5):409-413.

13- Chern, J.P.; Lin, K.H. ; Lu, M.Y.; Lin, D.T.; Lin, K.s.; Chen, J.D. and Fu, C.C. (2001): Abnormal glucose tolerance in transfusion dependent beta –thalassemic patients .Diabetes care;24(5):850-854.

14- Cianciulli, P. (2009): Iron Chelation Therapy in Thalassemia Syndromes. Medit J Hemat Infect Dis; 1(1): open Journal system. Available at:www.mjhid.org.

15- Fung,E.B and Vichinsky, E.P.(2006): Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in

thalassaemia versus sickle-cell disease. Br J Haematol.; 135(4):574.

16- **Higgs, D.R. and Weatherall D.J (2009):** The Alpha Thalassaemias. Cell Mol Life.Sci; 66: 1154–1162.