Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences
2025, Volume 13, No. 2: 54-67.

Original article

Comparison of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) enzyme activity and thyroid hormone levels in beta-thalassemia carriers and healthy individuals

Sahereh Rouzbehan [1,2], Soroosh Rezaei gorjaei [1], Mohammad Jafar Ghasemi [1], Sayed Mohammad Shafiee [2,3]

1. Student Research Committee, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
2. Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
3. Autophagy Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Corresponding author: Sayed Mohammad Shafiee, Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. e-mail: shafieem@sums.ac.ir

Received: 14 January 2025 Revised: 10 May 2025 Accepted: 17 May 2025

Keywords:

Beta-thalassemia minor, Thyroid hormones, G6PD enzyme

Abstract

Background & Aim: Thyroid hormones are affected by oxidative conditions and the functional status of follicular cells. It has been suggested that decreased G6PD activity in individuals with beta-thalassemia may increase oxidative stress and cause thyroid dysfunction. Therefore, this study aimed to compare erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) enzyme activity and thyroid hormone levels (TSH and free T4) in beta-thalassemia carriers (beta-thalassemia minor) and healthy individuals.

***Methods*:** This study was conducted on blood samples from 120 participants (some with beta-thalassemia minor and some healthy controls) who were referred to Dastgheib Hospital in Shiraz City. Thyroid hormones (TSH and FT4) and G6PD enzyme activity were measured. Data were analyzed using SPSS version 26, employing the Mann–Whitney and Chi-square statistical tests.

***Results*:** The frequency of G6PD enzyme deficiency was the same in both groups (five individuals each), and Fisher's exact test showed no statistically significant difference between the groups ($p = 1$). The mean ± SD of FT4 levels in the control group was 1.00 ± 0.26 ng/dL, and in the beta-thalassemia minor group, it was 1.19 ± 0.83 ng/dL. The Mann–Whitney test showed no statistically significant difference ($p = 0.781$). The mean ± SD of TSH levels in the control group was 3.19 ± 2.30 mIU/L, and in the beta-thalassemia minor group, 3.23 ± 2.34 mIU/L, with no significant difference between the two groups ($p = 0.823$).

***Conclusion*:** This study showed that there is no meaningful association between thyroid hormone levels and the quality (levels) of G6PD enzyme between normal individuals and those with beta-thalassemia minor. It is recommended that this issue be investigated in other populations with different races and age groups.

How to Cite this Article: Rouzbehan S, Rezaei gorjaei S, Ghasemi MJ, Shafiee SM. Comparison of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) enzyme activity and thyroid hormone levels in beta-thalassemia carriers and healthy individuals. J Torbat Heydariyeh Univ Med Sci. 2025;13(2):54-67. DOI: 10.61882/jmsthums.13.2.56

Copyright © 2025 Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cite.

مجله دانشگاه علوم پزشکی تربت‌حیدریه
دوره۱۳. شماره ۲. تابستان ۱۴۰۴

مقاله پژوهشی

مقایسه میزان فعالیت آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD) اریتروسیتی و سطح هورمون‌های تیروئیدی در ناقلین تالاسمی بتا و افراد نرمال

ساهره روزبهان[۱و۲]، سروش رضایی گرجایی[۱]، محمد جعفر قاسمی[۱]،سید محمد شفیعی[۲و۳]

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۲. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۳. مرکز تحقیقات اتوفاژی، دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت:
۱۴۰۳/۱۰/۲۵
تاریخ بازنگری:
۱۴۰۴/۰۲/۲۰
تاریخ پذیرش:
۱۴۰۴/۰۲/۲۷

کلیدواژه‌ها:
بتا تالاسمی مینور ، هورمون تیروئیدی ، آنزیم G6PD

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی تربت‌حیدریه محفوظ است.

چکیده

زمینه و هدف: هورمون‌های تیرویدی تحت‌تاثیر وضعیت اکسیداتیو و عملکرد سلول‌های فولیکولی قرار دارند. از طرفی به نظر می‌رسد کاهش فعالیت G6PD در افراد مبتلا به تالاسمی بتا می‌تواند منجر به افزایش آسیب اکسیداتیو و اختلالات تیرویدی شود، بنابراین در این مطالعه به بررسی میزان فعالیت آنزیم G6PD و سطح هورمون‌های TSH و T4 آزاد در ناقلین تالاسمی بتا پرداخته شده است.

روش‌ها: در این مطالعه، بر روی نمونه خون ۱۲۰ نفر (نیمی ناقل تالاسمی بتا و نیمی افراد نرمال) مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید دستغیب شیراز سنجش هورمون‌های TSH و T4 آزاد (FT4) و فعالیت آنزیم G6PD صورت گرفت. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS21 و تست‌های آماری من‌ویتنی و کای‌اسکوئر انجام شد.

نتایج: در این مطالعه، فراوانی کمبود آنزیم G6PD در هر دو گروه یکسان و برابر با ۵ نفر بود و آزمون دقیق فیشر نشان داد که از نظر آماری تفاوت معناداری بین دو گروه وجود ندارد (p=۱). میانگین و انحراف معیار سطح FT4 در گروه کنترل برابر با ۱/۰۰ ± ۰/۲۶ (ng/dL) و در گروه مبتلا به بتا تالاسمی مینور برابر با ۱/۱۹ ± ۰/۸۳ (ng/dL) بود. با استفاده از آزمون ناپارامتریک من-ویتنی، تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنادار نبود (p =۰/۷۸۱). همچنین، میانگین و انحراف معیار سطح TSH در گروه کنترل ۳/۱۹ ± ۲/۳۰ (mIU/L) و در گروه مبتلا به بتا تالاسمی مینور ۳/۲۳ ± ۲/۳۴ (mIU/L) اندازه‌گیری شد. نتیجه آزمون من-ویتنی نشان‌دهنده عدم وجود تفاوت آماری معنادار بین دو گروه بود (p =۰/۸۲۳).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که هیچ ارتباط معنی‌داری میان سطح هورمون‌های تیروئیدی و سطح کیفی آنزیم G6PDبین افراد نرمال و مبتلا به تالاسمی مینور وجود ندارد. پیشنهاد می‌شود این موضوع در جمعیت‌های دیگر و با نژادها و گروه‌های سنی مختلف بررسی شود.

نویسنده مسئول: سید محمد شفیعی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
آدرس پست الکترونیک: shafieem@sums.ac.ir

مقدمه

تالاسمی ها، هموگلوبینوپاتی ها و کمبود آنزیم گلوکز-٦-فسفات دهیدروژناز (G6PD) بیماری های هماتولوژیک ارثی هستند که گلبول های قرمز خون (RBCs) را تحت تأثیر قرار می دهند (۱). آنزیم G6PD کاتالیزور اولین مرحله محدود کننده سرعت مسیر پنتوز فسفات است که از گلوکز-٦-فسفات برای تبدیل نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADP) به شکل احیای آن، NADPH، استفاده می کند. در گلبول های قرمز، NADPH در جلوگیری از آسیب به ساختارهای سلولی ناشی از گونه های فعال اکسیژن بسیار مهم است. این کار را با خدمت به عنوان یک سوبسترا برای آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز انجام می دهد. این آنزیم می تواند گلوتاتیون احیا شده را برای تبدیل پراکسید هیدروژن به آب و جلوگیری از آسیب به ساختارهای سلولی، به ویژه دیواره سلولی گلبول های قرمز خون (RBCs) استفاده کند، زیرا گلبول های قرمز خون پس از بالغ شدن، ظرفیت محدودی برای ترمیم دارند (۲). بیماری کمبودآنزیم G6PD شایع‌ترین بیماری آنزیمی انسانی است که بیش از ٤٠٠میلیون نفررادرسراسرجهان درگیرکرده است. ژن Gd کد کننده ی آنزیم G6PD است. این ژن در بازوی بلند کروموزوم X قرار دارد و در نتیجه، وراثت وابسته به X را دنبال می‌کند. کمبود G6PD ممکن است به دلیل موتاسیون‌هایی باشد که ساختار پروتئین را تغییر می‌دهند و به این ترتیب، فعالیت آن یا مقدار آنزیم تولید شده را کاهش می‌دهند. ١٨٦ موتاسیون شناخته شده G6PD در انسان وجود دارد؛ بیشتر موتاسیون‌های نقطه‌ای بر یک نوکلئوتید تأثیر می‌گذارد. هیچ یک از الگوهای موتاسیون مشاهده شده در انسان‌ها موجب غیرفعال‌سازی کامل G6PD نمی‌شوند، زیرا این امر می‌تواند برای یک جنین در حال تکامل کشنده باشد. اگرچه اکثر بیماران در طول زندگی خود بدون علامت باقی می مانند، اما تظاهرات بالینی کمبود G6PD به سن آنها بستگی دارد. در نوزادان، کمبود G6PD به عنوان یک عامل خطر جدی برای ایجاد هیپربیلی روبینمی نوزادی شناخته می شود. نوزادان مبتلا به کمبود G6PD دو برابر بیشتر از جمعیت عمومی در معرض ابتلا به هیپربیلی روبینمی هستند و تقریبا ۲۰٪ موارد کرنیکتروس با کمبود G6PD همراه هستند. علائم کرنیکتروس در نوزاد تازه متولد شده شامل بی حالی، خواب آلودگی شدید و توده عضلانی ضعیف است. اگرچه کمبود G6PD نادر است، اما باید در نوزادانی که در ٢٤ ساعت اول زندگی به زردی مبتلا می شوند، سابقه خواهر و برادر مبتلا به زردی نوزادی دارند، یا سطح بیلی روبین آنها بیشتر از مقدار نرمال است، در نظر گرفته شود. در بزرگسالان، علائم شایع و یافته های کمبود G6PD شامل کم خونی همولیتیک یا احتمالا احتباس گلبول های قرمز خون توسط طحال است. این تظاهرات شامل رنگ پریدگی، یرقان، خستگی، طحال و ادرار تیره است (٣, ٤).

تالاسمی یکی از علل شایع کم خونی میکروسیتیک هیپوکرومیک است که از کاهش یا عدم سنتز زنجیره گلوبین هموگلوبین ناشی می شود. به عبارت دیگر تالاسمی یک نقص کمّی در سنتز هموگلوبین است. این در تضاد با هموگلوبینوپاتی ها، مانند بیماری سلول داسی شکل، است که نقص ساختاری یا کیفی هموگلوبین می باشد.

بتا تالاسمی به یک جهش ارثی در ژن بتا گلوبین اشاره دارد که باعث کاهش زنجیره بتاگلوبین هموگلوبین می شود. بیشترین شیوع جهش های بتا تالاسمی در افراد مدیترانه ای، خاورمیانه و آسیایی تبار است. بیش از ۲۰۰ جهش مختلف ایجاد کننده تالاسمی در ژن بتاگلوبین شناسایی شده است که منجر به تنوع ژنوتیپی و فنوتیپی گسترده این بیماری می شود (٥, ٦). سه طبقه بندی بتا تالاسمی بر اساس یافته های بالینی و آزمایشگاهی آنها تعریف می شود. بتا تالاسمی مینور که ناقل نیز نامیده می شود، حالت هتروزیگوتی است که معمولاً با کم خونی خفیف بدون علامت است. هموزیگوسیتی یا هتروزیگوسیتی ترکیبی برای جهش های بتا تالاسمی باعث ایجاد طیف شدیدتری از کم خونی ها به نام های بتا تالاسمی اینترمدیا و بتا تالاسمی ماژور می شود. این دو از نظر بالینی با

وابستگی به انتقال خون متمایز می شوند. بتا تالاسمی ماژور نیاز به تزریق خون معمولی دارد و اینترمدیا نیازی به تزریق خون ندارد. بتا تالاسمی یک اختلال ارثی ناشی از جهش های مختلف (بیش از ۲۰۰ جهش عامل بیماری شناسایی شده است) یا به ندرت حذف ژن بتاگلوبین (HbB) در کروموزوم ۱۱ است. این جهش ها عمدتاً جهش های نقطه ای هستند که بر کنترل رونویسی ، ترجمه و ویرایش پس از رونویسی از ژن HbB و محصول ژن تأثیر می گذارند (۷). فراوانی کمبود G6PD همراه با تالاسمی در شمال تایلند با فرکانس ۹,۰۲٪ توسط Pornprasert و همکاران گزارش شده است (۸).

بر اساس مطالعات پیشین سه نوع بتا تالاسمی شرح داده شده است: بتا تالاسمی ماژور، که در آن تزریق خون به طور منظم در تمام طول عمر مورد نیاز است، اینترمدیا و مینور (۹). علاوه بر این، بسته به نیاز به تزریق خون، بتا تالاسمی به دو نوع وابسته به تزریق خون (Transfusion-dependent (TDT)) یا غیر وابسته به تزریق خون (Non-transfusion-dependent (NTDT)) طبقه‌بندی می‌شود.

اختلال عملکرد تیروئید در افراد TDT گزارش شده و شامل کم‌کاری تیروئید اولیه، تحت بالینی و ثانویه است (۱۰).هورمون های تیروئیدی انواع واکنش های بیوشیمیایی را تقریباً در تمام بافت ها تنظیم می کنند. این هورمون ها به عنوان عوامل مهم در تنظیم ژن در بافت هایی مانند مغز، کبد، ماهیچه ها و بافت چربی شناخته می شوند (۱۱, ۱۲). غده تیروئید، غده هیپوفیز قدامی و هیپوتالاموس یک مدار خودتنظیمی به نام محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید را تشکیل می دهند. هورمون های اصلی تولید شده توسط غده تیروئید تیروکسین یا تترایدوتیرونین (T4) و تری یدوتیرونین (T3) هستند. هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH) از هیپوتالاموس، هورمون محرک تیروئید (TSH) از غده هیپوفیز قدامی، و T4 در هماهنگی همزمان برای حفظ مکانیسم های بازخورد مناسب و هموستاز کار می کنند. کم کاری تیروئید که در اثر کم کاری غده تیروئید ایجاد می شود، معمولاً به صورت برادی کاردی، عدم تحمل سرما، یبوست، خستگی و افزایش وزن ظاهر می شود. در مقابل، پرکاری تیروئید ناشی از افزایش عملکرد غده تیروئید به صورت کاهش وزن، عدم تحمل گرما، اسهال، لرزش ریز و ضعف عضلانی ظاهر می شود.

ید یک عنصر کمیاب ضروری است که در روده کوچک جذب می شود. این بخشی جدایی ناپذیر از T3 و T4 است. منابع ید شامل نمک سفره یددار، غذاهای دریایی، جلبک دریایی و سبزیجات است. کاهش مصرف ید می تواند باعث کمبود ید و کاهش سنتز هورمون تیروئید شود. کمبود ید می تواند باعث کرتینیسم، گواتر، میکسدم و کم کاری تیروئید شود (۱۳). ناهنجاری های خفیف عملکرد تیروئید در برخی از بیماران پر آهن مبتلا به تالاسمی توسط لاسمن و همکاران (۱٤) و فلین و همکاران (۱۵) توصیف شده است. این یافته ها در مطالعات بعدی، از جمله بیمارانی که به خوبی از طریق انتقال خون و شلاته کردن آهن مدیریت شده بودند، اثبات شده است (۱٦). گراندی و همکاران دو نوجوان را با کاهش متوسط سطح تیروکسین پلاسما و افزایش قابل توجه هورمون محرک تیروئید توصیف کردندکه هر دو دارای علائم بالینی کم کاری تیروئید بودند (۱۷).

در مغز، هورمون های تیروئید بر فعالیت آنزیم هایی مانند مالات دهیدروژناز و هگزوکیناز تأثیر می گذارند (۱۸). در این اندام، مسیر پنتوز فسفات بخش مهمی از مسیرهای متعدد متابولیسم گلوکز را به اشتراک می‌گذارد (۱۹). تحقیقات نشان داده اند که تغییرات در فعالیت‌های G6PD در نواحی مغز ممکن است از طریق تأثیر متفاوت هورمون تیروئید بر روی این مناطق ایجاد شود (۲۰). رابطه بین عملکرد تیروئید و متابولیسم اکسیداتیو پیچیده و درک نشده است. مدت‌هاست که مشخص شده است که در داخل سلول‌های فولیکولی تیروئید، بیوسنتز هورمون‌های T3 و T4 نیاز به یک مجموعه ای از واکنش های ردوکس که دارای گونه های اکسیژن فعال (ROS) به عنوان محصولات جانبی هستند، دارد. این واکنش های اکسیداسیون - احیا نیاز به در دسترس بودن مقدار کافی پراکسید هیدروژن

(H_2O_2) دارد که خود یک ROS است. H_2O_2 در غشای آپیکال تیروسیت ها تولید می شود (۲۱). اخیراً تحقیقات در مورد محل دقیق تولید ROS در غده تیروئید منجر به شناسایی آنزیم های اکسیداز دوگانه (DUOX1و2) شده است این آنزیم ها که متعلق به خانواده نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) اکسیداز (NOX) هستند، به NADPH به عنوان دهنده الکترون نیاز دارند . تولید مداوم H_2O_2، ضروری برای بیوسنتز هورمون، تیروسیت ها را به شدت در برابر استرس اکسیداتیو آسیب پذیر می کند و به تعادل ظریف بین تولید بیش از حد ROS و دفاع آنتی اکسیدانی نیاز دارد. هنگامی که مقدار ROS تولید شده از ظرفیت مهار سیستم های آنتی اکسیدانی فولیکولی بیشتر شود، سلول ها ممکن است در معرض اثرات مضر ROS قرار گیرند. جالب توجه است که مطالعات انجام شده در مدل های حیوانی و انسان تولید بیش از حد ROS را در شروع برخی از بیماری های خودایمنی تیروئید (AITDs) دخیل دانسته اند (۲۲). در میان مسیرهای متابولیکی اصلی که فولیکول‌های تیروئید را قادر می‌سازد تا با استرس اکسیداتیو مقابله کنند، آنزیم‌هایی وجود دارند که میزان بالای گلوتاتیون کاهش‌یافته درون سلولی (GSH) را تضمین می‌کنند. شواهد حاصل از مطالعات تجربی در جوندگان نشان می دهد که کاهش گلوتاتیون ممکن است منجر به اختلال عملکرد تیروئید شود (۲۳).

G6PD یکی از مهم ترین آنزیم هایی است که با حفظ سطوح بالای GSH درون سلولی، دفاع آنتی اکسیدانی کارآمدی ایجاد می کند (۲٤). با توجه به اینکه بررسی همزمان فعالیت آنزیم G6PD و سطوح هورمون های تیروییدی در بیماران تالاسمی بتا می تواند به شناسایی نقش استرس اکسیداتیو در بروز اختلالات تیروییدی کمک کند و باعث بهبود پایش بالینی و برنامه ریزی درمانی دقیق تری در این جمعیت شود این مطالعه با هدف ارزیابی ارتباط احتمالی بین موارد گفته شده صورت گرفت.

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه مقطعی و مورد شاهدی می باشد. از ۱۲۰ نفر مراجعه کننده به بیمارستان شهید دستغیب شیراز در طول یک سال شمسی شامل ٦۰ مرد و ٦۰ زن بین ۲۰ تا ٤۰ ساله که نیمی از هر گروه افراد ناقل تالاسمی بتا و نیمی دیگر نیز افراد نرمال از نظر تالاسمی بودند، جهت بررسی از نظر هورمون‌های T4 آزاد ، TSHو G6PD ۳تا ٥ سی سی نمونه خون تهیه شد. سپس به مدت ۳ دقیقه با دور ۳۰۰۰ تا ٥۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شد تا سرم از نمونه جدا گردد (۲٥) . جهت غربالگری سطح کیفی G6PD از روش fluorescent spot test (FST) و جهت بررسی هورمون های تیروئیدی از روش ایمونوکمی لومینسانس استفاده شد و جهت تعیین بتا تالاسمی مینور از بررسی CBC و الکترفورز هموگلوبین افراد استفاده شد. در نهایت داده ها با کمک نرم افزار SPSS 21 و تست های آماری من ویتنی و کای اسکوئر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

حجم نمونه در این مطالعه با در نظر گرفتن t=1.96 و d=0.05 و هم چنین طبق مطالعه متاآنالیز انجام شده در ایران (۲٦) نیز p=0.067 در نظر گرفته شده است . که با توجه به فرمول زیر حجم مورد نیاز ۹٦ نفر محاسبه شد که در نهایت ۱۲۰ نفر به مطالعه وارد شدند.

$$n=(t)^2/(d)^2\times(p)\times(q)$$

معیار های ورود به مطالعه شامل رضایت کامل و آگاهی افراد در حد مورد نیاز از چگونگی روند مطالعه و داشتن سن ۲۰ الی ٤۰ سال بود. معیار های خروج از مطالعه شامل هرگونه بیماری خاص خونی، متابولیک ، نارسایی اندام ها و هر گونه عدم رضایت افراد مورد مطالعه در شرکت در پژوهش و داشتن سن خارج از محدوده ی ۲۰ تا ٤۰ سال بود.

آنالیز کیفی جهت غربالگری G6PD. غربالگری G6PD با استفاده از روش FST انجام شد (۲۷). برای این منظور از کیت تجاری FST (مربوط به شرکت کیمیا پژوهان، تهران)، استفاده شد.

به طور خلاصه، ۱۰ میکرولیتر نمونه خون به ۲۰۰ میکرولیتر معرف غربالگری G6PD که بلافاصله قبل از استفاده تهیه شده بود، منتقل شد. سپس واکنش ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد در تاریکی به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه شدند. سپس ۲۰ میکرولیتر از محلول واکنش داده بر روی کاغذ صافی واتمن منتقل شده و سپس در هوا خشک شد و تحت نور UV مورد بررسی قرار گرفت. نمونه های افراد دارای کمبود G6PD در مقایسه با نمونه فاقد فلورسانس یا فلورسانس کاهش یافته بود. تست نقطه فلورسنت دارای ۱۰۰٫۰٪ حساسیت و ۹۸٫۰٪ ویژگی می باشد (۲۸). علاوه بر این، در سال ۱۹۷۹، توسط کمیته بین المللی استاندارد سازی در هماتولوژی به عنوان قابل قبول ترین و قابل اعتمادترین تست غربالگری برای کمبود G6PD توصیه شده است (۲۷).

اندازه گیری کمی TSH و FT4: نمونه ها با روش الکتروکمی لومینسانس با استفاده از دستگاه کوباس و کیت های Elecsys جهت سنجش هورمون های تیروئید مورد آنالیز قرار گرفتند.

روش الکتروکمی لومینسانس ترکیبیاز الکتروشیمی و لومینسانس است. مراحل به این صورت است که در ابتدا، آنتی‌بادی‌هایی که برای شناسایی هورمون مورد نظر طراحی شده‌اند، به ذرات مغناطیسی پوشیده‌شده از استرپتاویدین متصل شده اند، نمونه بیمار (حاوی هورمون) به این آنتی‌بادی‌ها افزوده شده و اتصال آنتی‌ژن- آنتی‌بادی رخ می‌دهد. مرحله بعد اضافه شدن کونژوگه دارای نشانگر لومینسانس است که یک آنتی‌بادی دوم که به ترکیب شیمیایی حاوی روتنیم (Ruthenium) متصل است، اضافه می‌شود؛ این آنتی‌بادی دوم به محلول اضافه شده و کمپلکس سه‌گانه‌ای (هورمون-آنتی‌بادی اولیه-آنتی‌بادی نشان‌دار) تشکیل می‌دهد. در مرحله بعد پس از شستشو برای حذف مواد اضافی، ذرات مغناطیسی به الکترود منتقل می‌شوند. الکترود نقش مهمی در تحریک فرآیند الکتروکمی‌لومینسانس ایفا می‌کند. در پایان با اعمال ولتاژ به الکترود، ترکیب روتنیم و تریپروپیل‌آمین (TPA) به حالت تحریک شده می‌رود و نور تولید می‌شود. شدت نور تولید شده مستقیماً با مقدار هورمون موجود در نمونه متناسب است. یک دتکتور نوری شدت نور تولید شده را اندازه‌گیری می‌کند. این سیگنال نوری به داده‌های عددی تبدیل شده و غلظت هورمون بر اساس منحنی استاندارد محاسبه می‌شود (۲۹). جهت تایید بتا تالاسمی مینور از بررسی CBC و الکترفورز هموگلوبین افراد استفاده شد.

ابزار تجزیه تحلیل و آزمون های آماری: بعد از گردآوری پرسشنامه‌ها، داده‌ها وارد نرم افزار آماری SPSS شده و به آنالیز آماری متغیرهاپرداخته شد و مورد مقایسه قرار گرفتند. در این مطالعه p value کمتر از ۰/۰۵معنادار در نظر گرفته شد. آزمون سنجش فرض نرمالیتی داده ها بر اساس دو نوع آزمون کلموگروف اسمیرنف و شاپیروویلک صورت گرفت.

نتایج

بر اساس آزمون کلموگروف اسمیرنف و شاپیروویلک فرض نرمالیتی رد شده و در ادامه از آزمون ناپارامتریک من ویتنی[1] که به منظور مقایسه مقادیر میانگین FT4 و TSH بین دو گروه نرمال و تالاسمی مینور استفاده شد.(جدول ۱)

نتایج آزمون من ویتنی بر اساس مقادیر P-value گزارش شده ، نشان می دهد که اختلاف معناداری بین دو گروه از لحاظ متغیر های FT4 و TSH وجود ندارد. مقادیر P-value برای FT4 برابر با ۰٫۷۸۱ و برای متغیر TSH برابر با ۰٫۸۲۳ می باشد که با توجه به این که این مقادیر بزرگتر از ۰٫۰۵ می باشد، فرض صفر آزمون که فرض برابری میانگین ها می باشد، رد می شود.(جدول ۲)

هم چنین برای بررسی ارتباط میان متغیر سطح کیفی آنزیم G6PD در دو گروه نرمال و افراد تالاسمی مینور بتا از آزمون کای اسکوئر استفاده شده است که جدول ٤ توزیع فراوانی متغیر سطح کیفی آنزیم G6PD درهر گروه را نشان میدهد.

بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر و با توجه به مقدار P-value برای گروه های مورد مطالعه، میان متغیر سطح کیفی

[1] Mann-Whitney

آنزیم G6PD در دو گروه نرمال و افراد تالاسمی مینور بتا ارتباط آماری معناداری وجود نداشت. (p-value =1)

جدول ۳ توزیع فراوانی سطح کیفی آنزیم G6PD را به صورت کلی نشان می دهد، همانطور که در جدول آورده شده است، در بین افرادی که ناقل بتا تالاسمی بودند، ٪ ۸/۳ کمبود فعالیت آنزیم G6PD را داشتند و٪ ۹۱/۷ از این نظر نرمال بودند. و این فراوانی با افراد سالم از نظر بتا تالاسمی مشابه بود.

در شکل ۱ مقادیر مینیمم ، ماکزیمم، میانگین و انحراف از معیار متغیر های FT4 و TSH به طور کلی نشان داده شده است. قابل ذکر است دامنه نرمال TSHبرابر mIU/L ۰,۳۵–۵,۱ و دامنه نرمالFT4 برابر ng/dl ۱,۴۸ –۰,۷ می باشد. در شکل ۲ مقادیر مینیمم ، ماکزیمم، میانگین و انحراف از معیار متغیر های FT4 و TSH را به تفکیک دو گروه نشان داده شده است،

همانطور که در جدول ۵ آورده شده است، در بین افراد ناقل تالاسمی بتا میانگین سطح هورمون T4 آزاد برابر ۰,۸۳ ± ۱,۱۸ و میانگین سطح هورمون TSH برابر ۲,۴۳ ±۳,۲۲ بود که هر دو هورمون در محدوده ی نرمال قرار میگیرد و همچنین در افراد نرمال از نظر بتا تالاسمی سطح هورمون T4 آزاد حدود۰/۲۶± ۰/۹۹ و میانگین سطح هورمون TSH حدود ۱۹/۳۰±۳/۲ بود که هر دو هورمون در این گروه در محدوده ی نرمال قرار میگیرد.

جدول ۱. نتایج آزمون بررسی نرمال بودن داده ها

گروه ها		شاپیروویلک			آزمون کلموگروف اسمیرنف		
		Sig.	df	Statistic	Sig.	df	Statistic
نرمال	T4 آزاد	۰/۰۰۱	۶۰	۰/۹۱۲	۰/۰۰۱	۶۰	۰/۱۶۳
	TSH	۰/۰۰۱	۶۰	۰/۵۳۱	۰/۰۰۱	۶۰	۰/۳۶۰
تالاسمی مینور	T4 آزاد	۰/۰۰۳	۶۰	۰/۹۳۵	۰/۰۷۲	۶۰	۰/۱۰۹
	TSH	۰/۰۰۲	۶۰	۰/۹۲۹	۰/۰۰۱	۶۰	۰/۱۳۶

جدول ۲. نتایج آزمون من ویتنی

آزمون	T4 آزاد	TSH
من ویتنی	۱۷۴۷/۵۰۰	۱۷۵۷/۵۰۰
ویلکوگسون	۳۵۸۵/۵۰۰	۳۵۷۷/۵۰۰
معناداری آسیمپتوتیک (دو طرفه)	۰/۷۸۱	۰/۸۲۳

جدول ۳. توزیع فراوانی سطح کیفی آنزیم G6PD در افراط مبتلا به بتا تالاسمی و افراد نرمال

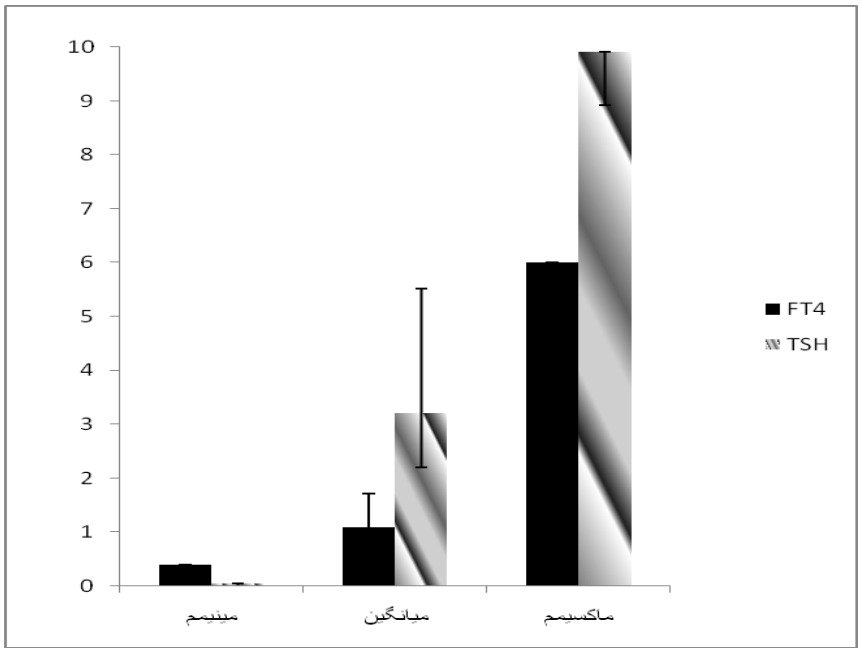
درصد فراوانی	فراوانی	وضعیت G6PD	وضعیت تالاسمی
۸,۳٪	۵	کمبود	ناقل تالاسمی بتا
۹۱,۷٪	۵۵	عدم کمبود	
۸,۳٪	۵	کمبود	نرمال
۹۱,۷٪	۵۵	عدم کمبود	

جدول ۴. توزیع فراوانی وضعیت تالاسمی در افراد دارای کمبود عملکرد آنزیم G6PD و افراد دارای فعالیت نرمال این آنزیم

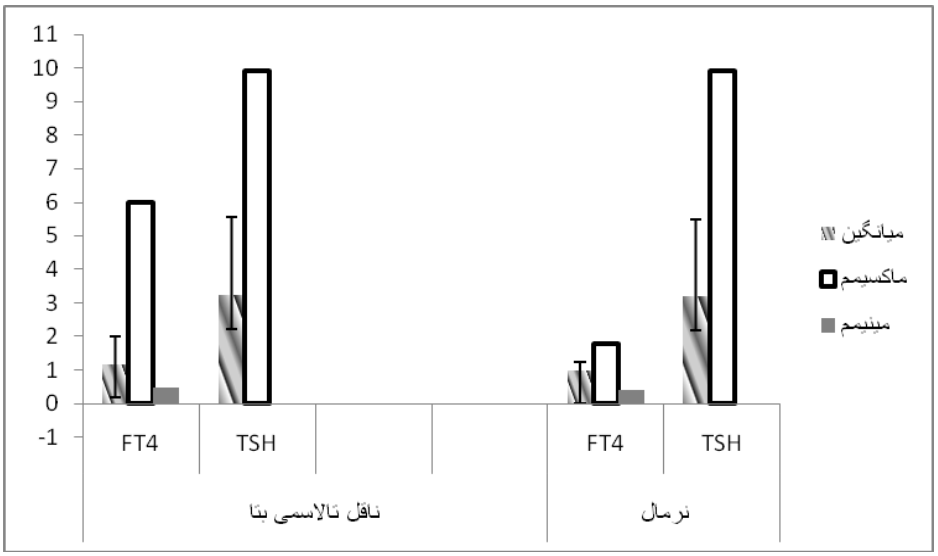
وضعیت G6PD			وضعیت تالاسمی	
			ناقل تالاسمی بتا	نرمال
G6PD	نرمال	فراوانی	۵۵	۵۵
		درصد فراوانی در گروه	۵۰	۵۰
		درصد فراوانی درکل	٤۵/۸۵	٤۵/۸۵
	کمبود عملکرد	فراوانی	۵	۵
		درصد فراوانی در گروه	۵۰	۵۰
		درصد فراوانی درکل	٤/۱۵	٤/۱۵

جدول ۵. مقادیر مینیمم، ماکزیمم، میانگین و انحراف از معیار متغیر های T4 آزاد(ng/dl) و TSH (mIU/L) به تفکیک دو گروه

گروه ها	تعداد	کمترین مقدار	بیشترین مقدار	میانگین	انحراف از معیار
T4 آزاد	۶۰	۰/۴۰	۱/۸۰	۰/۹	۰/۲۶
نرمال TSH		۰/۰۰۵	۹/۹۲	۳/۱۹	۲/۳
تالاسمی مینور T4 آزاد	۶۰	۰/۵۰	۰/۶	۱/۱۸	۰/۸۳
TSH		۰/۲۰۰	۹/۹۲	۳/۲۲۸	۲/۳۴



شکل ۱. مقادیر مینیمم، ماکزیمم، میانگین و انحراف از معیار متغیرهای FT4 (ng/dl) و TSH (mIU/L)



شکل ۲. مقادیر مینیممم، ماکزیمم، میانگین و انحراف از معیار متغیر های FT4(ng/dl) و TSH (mIU/L) به تفکیک دو گروه

بحث

این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه ی میزان فعالیت آنزیم G6PD و سطح هورمون های TSH و FT4 در ناقلین تالاسمی بتا (تالاسمی بتا مینور) و افراد نرمال انجام گرفت، مطالعات ما نشان داد ارتباط معنی داری بین سطح فعالیت این آنزیم و دو هورمون مرتبط با غده تیرویید TSH و FT4 و بیماری تالاسمی وجود ندارد.

در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ، به ویژه نوع ماژور، استرس اکسیداتیو ناشی از تجمع آهن و همولیز مزمن می تواند عملکرد غدد درون ریز از جمله تیرویید را تحت تاثیر قرار دهد. آنزیم G6PD با تولید NADPH در مسیر پنتوز فسفات، نقش مهمی در خنثی سازی رادیکال های آزاد دارد. کاهش فعالیت این آنزیم می تواند آسیب اکسیداتیو را تشدید کرده و سلول های تیروییدی را نسبت به استرس اکسیداتیو آسیب پذیر تر کند. مطالعات نشان داده اند که اختلال در تعادل اکسیداتیو ممکن است در بروز یا تشدید کم کاری تیرویید در بیماران تالاسمی نقش داشته باشد. (۲۲)

طبق مطالعه‌ای دربیماران هایپرتیروییید میزانG6PD درگلبولهای قرمز به صورت معنی داری بیشتر بود که طی درمان به صورت تدریجی میزان G6PD کاهش یافته و پس از یک الی دوماه از یوتیروییید شدن میزان G6PD گلبول های قرمز نیز نرمال شد. درمقابل میزان G6PD دربیماران هیپوتیروییید به صورت معنی داری ازگروه کنترل کمتر بودکه ولیکن درمحدوده ی نرمال قرارداشت و همچنین مشاهده شده است که با افزایش میزان هورمون های تیروئیدی میزان فعالیت آنزیم G6PD در اریتروسیت ها نیز افزایش می یابد و بالعکس که با کاهش فعالیت هورمون های تیروئیدی میزان فعالیت آنزیم G6PD اریتروسیتی نیز کاهش یافته است (۳۰).

در مطالعه ای دیگری که بر روی رت ها انجام شد، بعد از انجام تیروئیدکتومی به صورت معنی داری میزان فعالیت G6PD در اریتروسیت ها کاهش یافت که پس از تجویز هورمونهای تیروئیدی، میزان فعالیت G6PD به حالت نرمال خود برگشت (۳۱).

در مطالعه ای دیگرجهت بررسی میزان اثر سطح هورمونهای تیروئیدی برروی میزان فعالیت G6PD از موش های ۳۰ و ۶۰ روزه استفاده شد .این موش ها به صورت القایی با پروپیل تیویوراسیل هیپوتیروییید شدندکه طی آن میزانG6PD درموش های ۳۰ روزه در قلب، مغز وکبد تغییری نکرد درحالیکه درمغز موش های ۶۰ روزه افزایش یافته و درکبد موش های ۶۰ روزه کاهش یافت (۳۲).

طبق مطالعه‌ای که درشمال هند بر روی ۱۵۰ بیماربستری دربیمارستان به علت تالاسمی که ۱۱۸ نفرمرد و ۳۲ نفرزن بودند، مشاهده شدکه میزان بروزکمبودفعالیت G6PD در بیماران بتا تالاسمی همانند جمعیت عمومی می‌باشد ولیکن همچنان پیشنهاد میشودکه این بیماران از استفاده از داروها و غذاهای اکسیدان خودداری کنند (۳۳).

بیماری تالاسمی و بیماری کمبود G6PD هردوبیماری های ژنتیکی هستندکه می‌توانند موجب آنمی همولیتیک شوند.در مطالعه ای که دربیماران تالاسمی همراه باکمبود G6PD درمقایسه با بیماران تالاسمی بدون کمبود G6PD انجام شد، مشاهده شدکه میزان اختلال درگلبول قرمز و همچنین میزان شدت آنمی در بیماران تالاسمی با یا بدون کمبود G6PD تفاوتی نداشتند (۸).

طی مطالعه ای که درشیراز جهت مقایسه اندکس های خونی گلبول قرمز در بیماران مبتلا به تالاسمی مینور که همزمان کمبود G6PD نیز دارند در مقایسه با بیماران مبتلا به تالاسمی مینورکه از لحاظG6PD نرمال هستند، مشاهده شدکه تفاوتی بین اندکس ها در این دو گروه وجود ندارد؛ پس جهت غربالگری بتا تالاسمی مینور درافراد مبتلا بهG6PD اقدام بیشتری نیاز نیست و از همان تست های معمول یعنی CBC و الکتروفرز هموگلوبین میتوان استفاده کرد (۳٤).

یکی از شایعترین اختلالات اندوکرین دربیماران مبتلا به تالاسمی بتا ماژور، هیپوتیرویدی می باشدکه طی مطالعه انجام شده نیز این مطلب تایید شد و این شیوع بالاتر بیانگر اهمیت غربالگری هیپوتیرویدی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور مخصوصا زمانی که دچار کوتاهی قد باشند را می رساند (۳۵) . ازآنجاییکه دربرخی مطالعات گزارش شده است که شیوع برخی بیماری ها ی اتوایمیون دربیماران بتا تالاسمی مینور بیشتراست، مطالعه طراحی شد که طی آن میزان شیوع بیماریهای اتوایمیون تیروئید دربیماران بتا تالاسمی مینور بررسی شد و مشاهده شدکه تفاوتی بین شیوع بیماریهای اتوایمیون تیروئید دربیماران بتا تالاسمی مینور وافراد نرمال وجود ندارد پس نتیجه گرفته شد که نیاز به بررسی بیشتر بیماریهای اتوایمیون تیروئید دربیماران بتا تالاسمی مینور وجود ندارد (۳٦).

با توجه به نتایج متناقض به دست آمده از مطالعات مختلف، شاید با در نظر گرفتن حجم نمونه بیشتر در مطالعه، بررسی طیف بیشتری از هورمون های مربوط به غده تیرویید و سنجش کمی فعالیت آنزیم G6PD بتوان بررسی دقیق تری برای اثبات وجود ارتباط بین نقص G6PD و هورمون های مربوط به غده ی تیرویید انجام داد .لذا مطالعات گسترده تر با حجم نمونه بیشتر جهت یافتن ارتباط دقیق پیشنهاد می شود.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر بین فعالیت آنزیم G6PD وهورمون های مربوط به غده تیرویید و بیماری تالاسمی بتا ارتباط معنی داری مشاهده نشد. مطالعات گسترده تری با حجم نمونه بیشتر در جهت یافتن ارتباط دقیق آنها پیشنهاد می شود.

تشکر و قدردانی

در این تحقیق ابتدا تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز برای این مطالعه در رابطه با داده‌های انسانی گرفته شد (کد اخلاق: IR.SUMS.MED.REC.1398.371) و همچنین معیارهای محرمانگی داده‌ها نیز رعایت گردید. این مقاله از پایان نامه مقطع دکترای عمومی پزشکی سروش رضائی گرجائی با کد گرنت ۱٦۹٦۷ معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز استخراج گردیده است

تضاد منافع

در این پژوهش هیچگونه تعارض منافعی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

مشارکت نویسندگان:

(۱) مفهوم‌پردازی و طراحی مطالعه، یا جمع‌آوری داده‌ها، یا تجزیه‌وتحلیل و تفسیر داده‌ها: همه نویسندگان

(۲) تهیه پیش‌نویس مقاله یا بازبینی آن جهت تدوین محتوای اندیشمندانه: همه نویسندگان

(۳) تائیـد نهایی دست‌نوشـته پیش از ارسال بـــه مجلـــه: همـــه نویسندگان

References

1. Shah SS, Stone EF, Francis RO, Karafin MS. The global role of G6PD in infection and immunity. Frontiers in Immunology. 2024;15:1393213.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1393213

2. Kwok MK, Leung GM, Yeung SLA, Schooling CM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and metabolic profiling in adolescence from the Chinese birth cohort:"Children of 1997". International Journal of Cardiology. 2019;281:146-9.
https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.100

3. Richardson SR, O'Malley GF. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470315/

4. Luzzatto L, Bancone G, Dugué P-A, Jiang W, Minucci A, Nannelli C, et al. New WHO classification of genetic variants causing G6PD deficiency. Bulletin of the World Health Organization. 2024;102(8):615.
https://doi.org/10.2471/BLT.23.291224

5. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet journal of rare diseases. 2010;5:1-15.
https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-11

6. Evangelidis P, Venou T-M, Fani B, Vlachaki E, Gavriilaki E. Endocrinopathies in hemoglobinopathies: what is the role of iron? International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(22):16263.
https://doi.org/10.3390/ijms242216263

7. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. Genetics in medicine. 2010;12(2):61-76.
https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed

8. Pornprasert S, Phanthong S. Anemia in patients with coinherited thalassemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Hemoglobin. 2013;37(6):536-43.
https://doi.org/10.3109/03630269.2013.819558

9. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia. Hematology/Oncology Clinics. 2018;32(2):193-211.
https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11.006

10. Venou T-M, Barmpageorgopoulou F, Peppa M, Vlachaki E. Endocrinopathies in beta thalassemia: a narrative review. Hormones. 2024;23(2):205-16.
https://doi.org/10.1007/s42000-023-00515-w

11. Viguerie N, Langin D. Effect of thyroid hormone on gene expression. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2003;6(4):377-81.
https://doi.org/10.1097/01.mco.0000078998.96795.e7

12. Shulhai A-M, Rotondo R, Petraroli M, Patianna V, Predieri B, Iughetti L, et al. The role of Nutrition on thyroid function. Nutrients. 2024;16(15):2496.
https://doi.org/10.3390/nu16152496

13. Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob L. Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism. Revista Medica De Chile. 2017;145(12):1579-87.
https://doi.org/10.4067/s0034-98872017001201579

14. Lassman M, O'brien R, Pearson H, Wise J, Donabedian R, Felig P, et al. Endocrine evaluation in thalassemia major. Annals of the New York Academy of Sciences. 1974;232(1):226-37.
https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1974.tb20589.x

15. Flyn D, Fairmen A, Jackson D, Clayton B. Hormonal changes in thalassemia major. Arch Dis Child. 1976;57:828.
https://doi.org/10.1136/adc.51.11.828

16. Magro S, Puzzonia P, Consarino C, Galati M, Morgione S, Porcelli D, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. Acta haematologica. 1990;84(2):72-6.
https://doi.org/10.1159/000205032

17. Grundy R, Woods K, Savage M, Evans J. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major . Archives of disease in childhood. 1994;71(2):128-32.
https://doi.org/10.1136/adc.71.2.128

18. Greengard O. Hormonal regulation of enzyme synthesis in differentiating mammalian tissues. Harvard Medical School, Boston, Mass.(USA); New England Deaconess Hospital …, 1974.
https://doi.org/10.2172/4220794

19. Orosz F, Wágner G ,Ortega F, Cascante M, Ovádi J. Glucose conversion by multiple pathways in brain extract: theoretical and experimental analysis. Biochemical and biophysical research communications. 2003;309(4):792-7.
https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.08.072

20. Haghighi B, Mesripour A, Mesripour M. The Effects of Hypo-and Hyperthyroidism on Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Activities in Regions of Rat Brain. 2005.

https://ibj.pasteur.ac.ir/article-1-474-en.pdf

21. Björkman U, Ekholm R. Generation of H2O2 in isolated porcine thyroid follicles. Endocrinology. 1984;115(1):392-8.

https://doi.org/10.1210/endo-115-1-392

22. Dore MP, Fanciulli G, Pes GM. Is glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency a risk factor for autoimmune thyroid disease? A retrospective case–Control study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2023;20(3):2709.

https://doi.org/10.3390/ijerph20032709

23. Moustafa SA. Effect of glutathione (GSH) depletion on the serum levels of triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), and T3/T4 ratio in allyl alcohol-treated male rats and possible protection with zinc. International journal of toxicology. 2001;20(1):15-20.

https://doi.org/10.1080/109158101750103332

24. Luzzatto L, Ally M, Notaro R .Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2020;136(11):1225-40.

https://doi.org/10.1182/blood.2019000944

25. Farasat T, Liaqat A, Mughal T. Assessment of thyroid hormones level in premenopausal and postmenopausal females. J App Pharm 2010;1(3):165-78.

https://doi.org/10.21065/19204159.3.33

26. Moosazadeh M, Amiresmaili M, Aliramezany M. Prevalence of G6PD deficiency in Iran, a mata-analysis. Acta medica Iranica. 2014:256-64.

https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/4655

27. Beutler E, Blume K, Kaplan J, Löhr G, Ramot B, Valentine W. International Committee for Standardization in Haematology: recommended screening test for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency. British journal of haematology. 1979;43(3):465-7.

https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1979.tb03774.x

28. Kaplan M, Leiter C, Hammerman C, Rudensky B. Comparison of commercial screening tests for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the neonatal period. Clinical chemistry. 1997;43(7):1236-7.

https://doi.org/10.1093/clinchem/43.7.1236

29. Albuquerque KV, Miller AA, Roeske JC. Implementation of electronic checklists in an oncology medical record: initial clinical experience. Journal of Oncology Practice. 2011;7(4):222-6.

https://doi.org/10.1200/JOP.2011.000237

30. Viherkoski M, Lamberg B-A. The glucose-6-phosphate dehydrogenase activity (G-6-PD) of the red blood cells in hyperthyroidism and hypothyroidism. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.1970;25(2):137-43

https://doi.org/10.3109/00365517009049195

31. Nehal M, Baquer N. Changes in hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase in red cells during hypo and hyperthyroidism. Biochemistry International. 1989;19(1):193-9.

32. Yilmaz S, Ozan S, Benzer F, Canatan H. Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism. Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease. 2003;21(4):325-30.

https://doi.org/10.1002/cbf.1031

33. Kaur P, Brar RK, Suri AK, Kaur N. G6PD deficiency and Thalassemia: Is there any correlation? An institutional study from Northern India.

https://doi.org/10.20936/jmrp/07/01/04

34. Shahriari M, Khalgh Em. Effect Of G6pd Deficiency On Hematological Indices In Beta Thalassemia Minor. 2004:59-64.

35. Eshragi P, Tamaddoni A, Zarifi K, Mohammadhasani A, Aminzadeh M. Thyroid function in major thalassemia patients: Is it related to height and chelation therapy? Caspian journal of internal medicine. 2011;2(1):189.

http://caspjim.com/article-1-99-en.html

36. Benli AR, Yildiz SS, Cikrikcioglu MA. An evaluation of thyroid autoimmunity in patients with beta thalassemia minor: A case-control study. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2017;33(5):1106.

https://doi.org/10.12669/pjms.335.13210