

مقایسه سطوح هورمون‌های TSH و T4 آزاد در افراد مبتلا به کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز و افراد سالم

ساهره روزبهان^۱، محمد صالح کرمی^۱، محمد جعفر قاسمی^۱، ریتا عرب سلغار^۲، رضا شفیعی^۳، سید محمد شفیعی^۴

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، ^۲ مرکز تحقیقات علوم و فنون آزمایشگاهی تشخیصی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، ^۳ گروه پاتوبیولوژی و علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی مرکز تحقیقات بیماری‌های منتقل به وسیله ناقلین، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران، ^۴ گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ وصول: ۱۴۰۳/۰۹/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۰۶

چکیده

زمینه و هدف: هورمون‌های یددار تیروئید انواعی از واکنش‌های بیوشیمیایی را تقریباً در تمام بافت‌های بدن تنظیم می‌کنند. این هورمون‌ها به عنوان عوامل مهمی در تنظیم بیان ژن در بافت‌هایی مانند: مغز، کبد، ماهیچه و بافت چربی شناخته می‌شوند. بررسی‌های متعدد نشان داده‌اند که هورمون‌های تیروئیدی فعالیت آنزیم G6PD را تنظیم می‌کنند. هدف از این مطالعه تعیین و مقایسه سطوح هورمون‌های TSH و T4 آزاد در افراد مبتلا به کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز و افراد سالم بود.

روش بررسی: این یک مطالعه توصیفی - مقطعی می‌باشد که از تیرماه ماه ۱۳۹۸ تا مرداد ۱۳۹۹ انجام شد، ۱۲۰ نفر وارد مطالعه شدند؛ شامل ۶۰ فرد دچار کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PDD) و ۶۰ فرد با فعالیت آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز نرمال، از تمامی افراد نمونه خون گرفته شد و سطح آنزیم‌های تیروئیدی TSH و T4 آزاد آن‌ها بررسی شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری کولموگروف اسمیرنوف، شاپیرو ویلک و من ویتنی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین سطح TSH در افراد با فعالیت آنزیم G6PD نرمال برابر $2/14 \pm 3/46$ بوده و در افراد فاقد آنزیم G6PD برابر $2/27 \pm 4/09$ بوده است. این تفاوت میانگین TSH در بین دو گروه بیمار و سالم از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد. تفاوت میانگین سطح آزاد T4 میان افراد دارای فعالیت آنزیم G6PD و افراد با نقصان این آنزیم بسیار کم بود، به طوری که سطح آزاد T4 در افراد نرمال $11/1 \pm 68/61$ و در افراد بیمار $11/66 \pm 1/90$ که این اختلاف ناچیز از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که سطح هورمون TSH در مبتلایان به G6PDD بیشتر از افراد با فعالیت آنزیم G6PD نرمال و سطح آزاد T4 اندکی کمتر از افراد با فعالیت آنزیم G6PD نرمال است، اگرچه این اختلاف‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند و در کل این مطالعه رابطه معنی‌داری بین سطح هورمون‌های تیروئیدی و آنزیم G6PD نشان نداد.

واژه‌های کلیدی: هورمون‌های یددار غده تیروئید، گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز، فایسم

نویسنده مسئول: سید محمد شفیعی، شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، گروه بیوشیمی بالینی،

Email: shafism@gmail.com

"نشریه علمی پژوهشی ارمغان دانش وابسته به دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یک نشریه با دسترسی آزاد است و تمامی مقالات منتشر شده در این نشریه به صورت دسترسی آزاد منتشر می‌شوند."

مقدمه

گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD) آنزیمی است که در سیتوپلاسم همه سلول‌های بدن یافت می‌شود. این آنزیم نخستین واکنش مسیر پنتوز فسفات را کاتالیز می‌کند و قدرت احیا کنندگی برای اکثر سلول‌ها در فرم NADPH را فراهم می‌کند (۱ و ۲).

این آنزیم یک آنزیم خانه‌دار^(۱) است، ژن‌های مربوط به این دسته از آنزیم‌ها اغلب به صورت پایدار در تمام سلول‌ها و شرایط بیان می‌شوند، ضروری هستند و متعلق به مسیرهای حفظ و نگهداری سلولی می‌باشند. مفهوم ژن‌های خانه‌دار به زیست‌شناسی کاربردی و نظری از جمله مطالعه تکامل کمک بسیاری کرده است. در سطح بزرگ، ژن‌های خانه‌دار را می‌توان به عنوان حداقل مجموعه‌ای از ژن‌های مورد نیاز برای حفظ حیات تعریف کرد. در سطح عملی، آنها را می‌توان به عنوان ژن‌هایی تعریف کرد که به طور پایدار در تمام سلول‌های یک ارگانیسم صرف نظر از نوع بافت، مرحله رشد، وضعیت چرخه سلولی یا سیگنال خارجی، یا به عنوان نشانگرهای وضعیت بیولوژیکی سالم یک موجود زنده بیان می‌شوند. در سطح تکاملی، آنها ممکن است به ما اجازه دهند تا گونه‌ها و ویژگی‌های ژنومی خاص گونه‌های بالاتر و عملکردهای ژن را تعریف کنیم که ممکن است باعث حفاظت یا تغییر شود (۳). آنزیم گلوکز-۶ فسفات دهیدروژناز نقش مهمی در جلوگیری از آسیب سلولی از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) دارد. این کار را با تهیه سوبستراها برای جلوگیری از آسیب اکسیداتیو

انجام می‌شود. گلوبول‌های قرمز به دلیل نقش آن‌ها در حمل و نقل اکسیژن و عدم توانایی در جایگزینی پروتئین‌های سلولی به عنوان سلول‌های بالغ، به ویژه در برابر ROS آسیب‌پذیر هستند. کمبودهای ارثی G6PD می‌تواند منجر به کم‌خونی حاد همولیتیک در زمان افزایش تولید ROS شود. این حالت ممکن است در اثر استرس یا قرار گرفتن در معرض برخی غذاها که حاوی مقادیر زیادی مواد اکسیداتیو هستند، مثل دانه باقلا یا داروهای خاصی ایجاد شود. به طور خاص، عوامل ضد مالاریا با القای کم‌خونی همولیتیک در بیماران مبتلا به کمبود G6PD ارتباط قوی دارند.^(۱)

نقص G6PD شایع‌ترین نقص آنزیم انسانی شناخته شده است. با توجه به آمارهای به دست آمده در حال حاضر بیش از ۴۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به این نقص آنزیمی هستند. مردان به دلیل وراثت وابسته به X این نقص آنزیمی و دارا بودن یک کروموزوم X بیشتر از زنان دچار این نقص آنزیمی می‌شوند. نقص G6PD بیشتر در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری شیوع دارد. جالب توجه است که شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد کمبود G6PD در برابر مالاریا بدون عارضه نقش محافظتی دارد، اما این محافظت مربوط به موارد شدید مالاریا نیست. مکانیسم محافظ برای کمبود G6PD و مالاریا هنوز در دست بررسی است. با توجه به قومیت، کمبود G6PD در افراد تبار آفریقایی، مدیترانه‌ای یا آسیایی شایع‌تر

1-Housekeeper

است که احتمالاً به دلیل اثر محافظت کننده احتمالی آن در برابر مالاریا است (۴-۶، ۱).

کمبود G6PD یک اختلال ارثی است که بر تولید آنزیم G6PD در بدن تأثیر می‌گذارد. این آنزیم برای حفاظت از گلبول‌های قرمز خون در برابر آسیب اکسیداتیو ضروری است. افراد مبتلا به کمبود G6PD هنگام مواجهه با بعضی از عوامل اکسیدان، مانند؛ برخی داروها، عفونت‌ها یا مواد غذایی خاص، ممکن است دچار همولیز (تجزیه گلبول‌های قرمز) شوند تأثیر هورمون‌های تیروئید بر G6PD به این صورت است که در شرایط پرکاری غده تیروئید (هیپرتیروئیدیسم)، میزان متابولیسم افزایش می‌یابد، که می‌تواند به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در بدن منجر شود (۷). این رادیکال‌ها می‌توانند باعث آسیب به گلبول‌های قرمز خون شوند، به خصوص در افرادی که دچار کمبود G6PD هستند. بنابراین، خطر ابتلا به همولیز در این افراد ممکن است افزایش یابد. از سوی دیگر، در کم‌کاری تیروئید، متابولیسم بدن کاهش می‌یابد، که می‌تواند تأثیرات مختلفی بر سطح انرژی و عملکرد کل بدن داشته باشد، اما اثرات منفی کمتری بر G6PD نسبت به حالت هیپرتیروئیدیسم دارد (۸).

هورمون‌های ید دار غده تیروئید به خوبی به خاطر کنترل متابولیسم، رشد و بسیاری دیگر از عملکردهای بدنی شناخته شده‌اند (۹ و ۱۰). غده تیروئید، غده هیپوفیز قدامی و هیپوتالاموس یک مدار خودتنظیم به نام محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید را

تشکیل می‌دهند. هورمون‌های اصلی تولید شده به وسیله غده تیروئید، تیروکسین یا تترا یودوتیرونین (T4) و تری‌یودوتیرونین (T3) هستند. هورمون رها کننده تیروتروپین (TRH) (۱) از هیپوتالاموس، هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH) (۲) از غده هیپوفیز قدامی و T4 به صورت هماهنگ برای حفظ مکانیزم‌های بازخورد مناسب و هموستازی کار می‌کنند. کم‌کاری تیروئید، که ناشی از فعالیت کم غده تیروئید است، معمولاً به صورت کاهش ضربان قلب (برادیکاردی)، عدم تحمل سرما، یبوست، خستگی و افزایش وزن بروز می‌کند. در مقابل، پرکاری تیروئید که ناشی از افزایش عملکرد غده تیروئید است، به صورت کاهش وزن، عدم تحمل گرما، اسهال، لرزش خفیف و ضعف عضلانی بروز می‌کند (۱۱).^۲

ید یک عنصر ضروری کمیاب است که در روده کوچک جذب می‌شود. این عنصر بخشی جدایی‌ناپذیر از T3 و T4 است. منابع ید شامل نمک طعام یددار، غذاهای دریایی، جلبک دریایی و سبزیجات است. کاهش مصرف ید می‌تواند منجر به کمبود ید و کاهش سنتز هورمون تیروئید شود. کمبود ید می‌تواند باعث کرتینیسم، گواتر، کما میکسدمایی (۳) و کم‌کاری تیروئید شود (۱۲).

هورمون‌های تیروئید و کمبود آنزیم گلوکز-۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD) (۴) هر دو از جنبه‌های مهم

- 1-Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)
- 2-Thyroid Stimulating Hormone (TSH)
- 3-Myxedema Coma
- 4-Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)

سيستم متابوليك بدن هستند و مي‌توانند بر يكديگر تأثير بگذارند(۱۳).

هورمون‌هاي تيروئيد، به خصوص T3 و T4، نقش كليدي در تنظيم متابوليسم انرژي و فرايندهاي بيوشيميايي در سطح سلولي دارند. اين هورمون‌ها به تنظيم فعاليت آنزيم‌ها و توليد انرژي در سلول‌ها كمك مي‌كنند(۱۴).

هايپوتيروئيدى و هايپرتيروئيدى اثرات مختلفى بر فعاليت G6PD در نواحى مختلف مغز داشته است. درمان با تيروكسين(T4) باعث افزايش غلظت T4 در همه نواحى مغز مي‌شود، در حالى كه تريتريودوتيروئيد(T3) در بعضى نواحى كاهش يافت و در بعضى قسمت‌ها تغيير نكرد(۱۵). بررسى‌هاي ديگر نشان داده است كه هورمون‌هاي تيروئيدى بر فعاليت آنزيم‌هاي ليپوژنيك مانند G6PD و آنزيم ماليك مؤثر است(۱۶). اثر T3 بر آنزيم ماليك در سطوح رونويسى رخ مي‌دهد، ولي مشخص نيست كه آيا اثر آن بر G6PD نيز وابسته به هسته مي‌باشد. تغييرات فعاليت G6PD در نواحى مختلف مغز مشاهده شد، در نتيجه اين موضوع مي‌تواند با غلظت مختلف هورمون تيروئيدى در قسمت‌هاي مختلف مغز همراهى داشته باشد. افزايش فعاليت G6PD در نواحى مغزى مي‌تواند به تجمع چربي و بيمارى‌هاي سلولى ناشى از آن بينجامد(۱۷).

به طور خلاصه، ارتباط بين هورمون‌هاي تيروئيد و كمبود G6PD به تأثير هورمون‌ها بر متابوليسم و حساسيت بدن به آسيب اكسيداتيوى برمي‌گردد. افرادى

كه هم كمبود G6PD دارند و هم اختلالات تيروئيدى، بايد تحت نظر پزشك باشند تا از عوارض جانبى ناشى از نوسانات هورمونى جلوگیری كنند(۱۸ و ۱۹).

از طرفى هورمون‌هاي تيروئيد با تحريك پيش سازهاي گلبول‌هاي قرمز و به طور غيرمستقيم با افزايش توليد اريتروپويتين تأثير مستقيمي بر پارامترهاي خوني دارند(۲۰)، رابطه بين عملكرد تيروئيد و متابوليسم اكسيداتيوى پيچيده و به‌خوبى درك نشده است(۱۰). مدت‌هاست كه مشخص شده است كه در داخل سلول‌هاي فوليكولى تيروئيد، بيوسنتز هورمون‌هاي تري‌يودوتيروئيد (triiodo-L-thyronine-۵،۳،۳-T3) و تيروكسين (۵،۳،۵،۳-تترايودوتيروئيد، T4) به مجموعه‌اى از واكنش‌هاي ردوكس نياز دارد كه محصولات جانبى آن‌ها شامل گونه‌هاي واكنشى اكسيژن (ROS) هستند(۲۱). اين واكنش‌هاي ردوكس نيازمند در دسترس بودن مقدار كافى از پراكسيد هيدروژن(H2O2) هستند(۲۲)، كه خود يك ROS است، هرچند كه راديكال آزاد نيست، زيرا الكترون‌هاي جفت‌نشده ندارد. ثابت شده است كه H2O2 در غشاء آپيكال تيروسيته‌ها توليد مي‌شود(۲۳). اخيراً پژوهش‌هايى در مورد محل دقيق توليد ROS در غده تيروئيد به شناسايى آنزيم‌هاي اكسيداز دوگانه (DUOX1 و ۲) منجر شده است(۲۴). اين آنزيم‌ها كه به خانواده آنزيم‌هاي اكسيداز نيكوتيناميد آدينين دينوكلوئيد فسفات(NADPH) تعلق دارند، به NADPH به عنوان اهدا كننده الكترون نياز دارند(۲۵). توليد مداوم

H₂O₂ که برای بیوسنتز هورمون‌ها ضروری است، تیروئیت‌ها را به شدت در معرض استرس اکسیداتیو قرار می‌دهد و نیاز به توازن دقیقی بین تولید بیش از حد ROS و دفاع آنتی‌اکسیدانی دارد (۲۶). وقتی مقدار ROS تولید شده از ظرفیت جمع‌آوری سیستم‌های آنتی‌اکسیدان فولیکول فراتر رود، سلول‌ها ممکن است در معرض اثرات مضر ROS قرار گیرند. جالب است که مطالعات انجام شده در مدل‌های حیوانی (۲۷) و چندین مطالعه انسانی (۲۸ و ۲۹) تولید بیش از حد ROS را در آغاز برخی بیماری‌های خودایمنی تیروئید (AITDs) را گزارش کرده‌اند.

در میان مسیرهای متابولیکی اصلی که به فولیکول‌های تیروئید امکان می‌دهد تا با استرس اکسیداتیو مقابله کنند، آنزیم‌هایی وجود دارند که نرخ بالایی از گلوکاتایون کاهش‌یافته (GSH) درون سلولی را تأمین می‌کنند. شواهد حاصل از پژوهش‌های تجربی در جوندگان نشان می‌دهد که کاهش گلوکاتایون ممکن است منجر به اختلال عملکرد تیروئید شود (۳۰). این وضعیت ممکن است با کمبود هم‌زمان سلنیوم در رژیم غذایی که آنزیم‌های دارای سلنیوم را که در این فعالیت آنتی‌اکسیدانی نقش دارند مهار می‌کند، تشدید شود و به نوبه خود متابولیسم هورمون تیروئید را مختل کند (۳۱).

در میان آنزیم‌هایی که دفاع آنتی‌اکسیدانی مؤثری را با حفظ سطوح بالای درون سلولی GSH تأمین می‌کنند، گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD) یکی از مهم‌ترین آن‌ها است (۳۲). G6PD مرحله محدودکننده

نرخ در مسیر فسفات پنتوز (PPP) را کاتالیز می‌کند و معادل‌های کاهنده را از طریق عمل گلوکاتایون ردوکتاز وابسته به NADPH تأمین می‌کند (۳۳) و GSH را در فرم کاهش‌یافته نگه می‌دارد. جهش‌های ارثی که فعالیت کاتالیتی G6PD را مختل می‌کنند، عمدتاً بر روی گلبول‌های قرمز خون تأثیر می‌گذارند، زیرا این سلول‌ها منابع جایگزینی از NADPH ندارند (۳۴).^۳

تظاهرات بالینی کمبود G6PD شامل طیفی از اختلالات از احتمال ابتلا به زردی نوزادان تا همولیز است. بسته به درجه کمبود آنزیم، که به نوبه خود به سویه خاص G6PD مربوط می‌شود، افراد با شایع‌ترین سویه‌های G6PD (به عنوان مثال، G6PD A- و G6PD مدیترانه‌ای) معمولاً بدون علامت هستند. با این حال، تماس با برخی داروها، مانند آسپیرین، غذاها، به ویژه باقلی و عفونت‌ها می‌تواند باعث ایجاد بحران همولیتیک شدید شود (۳۲).

علاوه بر گلبول‌های قرمز خون، سایر ارگان‌ها و سیستم‌های بدن نیز می‌توانند تحت تأثیر کمبود G6PD قرار گیرند، از جمله مغز (۳۵)، کبد (۳۶) و سیستم قلبی-عروقی (۳۶).

تیروئید ارگانی است که در برابر چالش‌های اکسیداتیو آسیب‌پذیر است. با توجه به نقش حیاتی G6PD در دفاع آنتی‌اکسیدانی، در افرادی که فرم ارثی G6PD را دارند، فرض کردن اختلال تیروئید معقول به

1-Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)

2-Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

3-Myxedema Coma

4-Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)

نظر می‌رسد. با وجود نقش اساسی G6PD در مکانیزم‌های آنتی‌اکسیدان در بیشتر بافت‌ها، بررسی‌هایی که تأثیر کمبود G6PD بر عملکرد تیروئید در انسان‌ها را ارزیابی کنند، وجود ندارد.

در ساردینیا، شیوع بالای کمبود ارثی G6PD در جمعیت عمومی (نزدیک به ۱:۸) به دلیل مالاریا در گذشته گزارش شده است. هم‌چنین تعداد غیرعادی بالایی از موارد بیماری‌های خودایمنی، از جمله AITDs، مشاهده شده که ساردینیا را به صحنه‌ای ایده‌آل برای آزمایش رابطه بین کمبود G6PD و AITDs تبدیل کرده است.

کمبود G6PD هم‌چنین ممکن است خطر بیماری اتوایمون تیروئید را از طریق مکانیسم‌های دیگر مانند اختلال در تنظیم پاسخ التهابی افزایش دهد. پژوهش‌های آزمایشگاهی متعدد نشان داده است که تعداد زیادی از سلول‌های دچار کمبود G6PD سیتوکین‌های تنظیمی مانند فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا ($TGF-\beta$)^(۱) آزاد می‌کنند (۳۸ و ۳۷). به طور کلی، $TGF-\beta$ نقش کلیدی در التهاب و استرس اکسیداتیو ایفا می‌کند، که این موضوع با کاهش اثر ROS از طریق مهارکننده‌های $TGF-\beta$ تأیید می‌شود. شواهد اخیر نشان می‌دهد که تنظیم این سیتوکین چند منظوره در توسعه بیماری اتوایمون تیروئید بسیار مهم است (۱۰).

مدل‌های آزمایشگاهی نشان داده‌اند که تیروکسین ($tetraiodothyronine-T4-5,5,3,3$)، محصول اصلی غده تیروئید، علی‌رغم عدم شباهت ساختاری

بین دو مولکول، می‌تواند آنزیم G6PD را با رقابت با NADPH برای محل اتصال فعال کند. مدل‌های *In vivo* هم‌چنین شواهدی از مهار G6PD به دنبال کاهش عملکرد تیروئید ارایه کردند. به عنوان مثال، در موش‌هایی که از طریق درمان ترکیبی با پروپیل تیوراسیل و ایوپامید دچار کم‌کاری تیروئید شدند، فعالیت G6PD به اندازه ۲۸ درصد کاهش یافت، در حالی که تجویز $T2$ فعالیت را بازیابی کرد (۴۰ و ۳۹). در حالی که تجویز $5,5,3,3$ -تری‌یدوتیرونین ($T3$) معکوس این اثرات را در موش‌هایی که تحت عمل جراحی برداشت غده تیروئید قرار گرفته بودند نشان داد. در مطالعه دیگری که بر روی جوندگان انجام شد، پس از برداشت غده تیروئید به طور قابل توجهی کاهش فعالیت G6PD مشاهده شد، در حالی که پرکاری تیروئید هر دو آنزیم را افزایش داد (۴۱).^۴

با توجه به این که اطلاعات موجود در این زمینه هنوز محدود است، این مطالعه می‌تواند به روشن‌گری رابطه بین فعالیت هورمون‌های تیروئیدی و اختلالات ناشی از کمبود G6PD کمک کند. لذا هدف از این مطالعه تعیین و مقایسه سطوح هورمون‌های TSH و $T4$ آزاد در افراد مبتلا به کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز و افراد سالم بود.

روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه توصیفی - مقطعی مورد شاهدهی می‌باشد که در آن ۱۲۰ نفر شامل: ۶۵ نفر مرد و ۵۵ نفر زن وارد مطالعه شدند و از آنها نمونه‌گیری انجام شد. در میان کل شرکت کنندگان ۴۹ نفر بالای ۱۰ سال و ۷۱ نفر زیر ۱۰ سال سن داشتند و از لحاظ سنی میانگین کل افراد شرکت کننده در این مطالعه ۱۲/۳ سال بوده است.

حجم نمونه در این مطالعه با در نظر گرفتن $d=0/05$ و $t=1/96$ همچنین طبق مطالعه متاآنالیز انجام شده در ایران (۴۲) نیز $p=0/067$ در نظر گرفته شده است. که با توجه به فرمول زیر حجم مورد نیاز ۹۶ نفر محاسبه شد که در نهایت ۱۲۰ نفر به مطالعه وارد شدند $n=(t)^2/(d)^2 \times (p) \times (q)$.

نمونه‌ها از افراد دچار کمبود G6PD که از تیرماه ماه ۱۳۹۸ تا مرداد ۱۳۹۹ به درمانگاه شهید مطهری شیراز مراجعه کردند و نیز افراد بستری شده در بیمارستان دستغیب شیراز با سابقه کمبود G6PD، انتخاب شدند. پس از مراجعه به درمانگاه مطهری و بیمارستان، با ایشان گرفته شد. پس از توضیحات کافی در خصوص طرح، در صورت رضایت خود فرد و یا والدین، بیمار به آزمایشگاه ارجاع داده شد و ۳ تا ۵ میلی‌لیتر خون از هر فرد در لوله‌های مخصوص برچسب گذاری شده، حاوی مشخصات مربوط به بیماران گرفته شد و سپس بلافاصله نمونه مربوط به سنجش هورمونی به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۴۵۰۰ در

دقیقه سانتریفیوژ شد تا سرم جدا گردید و نمونه مربوط به سنجش فعالیت G6PD که خون تام جمع‌آوری شده با ضد انعقاد EDTA بود، به آزمایشگاه فرانس منتقل شد. در خصوص نمونه‌های گروه شاهد از میان افرادی که به آزمایشگاه درمانگاه مراجعه کرده بودند، پس از توضیحات کافی در مورد طرح در صورت واجد شرایط بودن به همین ترتیب نمونه گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه کمبود آنزیم G6PD و معیارهای خروج از مطالعه وجود هرگونه بیماری مرتبط با غده تیروئید شناخته شده که منجر به مصرف داروهای تیروئیدی مانند لووتیروکسین در فرد شده باشد بود.

غربالگری با استفاده از روش Fluorcent Spot Test (FST) انجام شد برای این منظور از کیت تجاری G6PD, Fluorcent spot test (Kimia pajouhan Co. Tehran) استفاده شد مراحل انجام آزمایش به این ترتیب بود که ۱۰ میکرولیتر از هر نمونه به محلولی حاوی ماده معرف (حاوی نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات) اضافه و پس از زمان انکوباسیون حدود ۲۰ میکرولیتر از آن روی یک کاغذ مخصوص خشک گردید. اگر G6PD در نمونه وجود داشت، آنزیم NADPH تولید می‌شد که منجر به ایجاد فلورسانس می‌گردید.

نمونه‌ها زیر نور فرابنفش مشاهده می‌شد، در صورتی که فلورسانس مشاهده می‌شد، نتیجه منفی (وجود G6PD) و اگر فلورسانس مشاهده نمی‌شد، نتیجه مثبت (کمبود G6PD) بود (۴۳).

نمونه‌ها با روش الکتروکمی لومینسانس با استفاده از دستگاه کوپاس و کیت‌های Elecsys (manufactured by HITACHI ROCHE-2010) جهت سنجش هورمون‌های تیروئید مورد آنالیز قرار گرفتند. روش الکتروکمی لومینسانس ترکیبی از 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 شده‌اند، نمونه بیمار (حاوی هورمون) به این آنتی‌بادی‌ها افزوده شده و اتصال آنتی‌ژن - آنتی‌بادی رخ می‌دهد. مرحله بعد اضافه شدن کوئزوگه 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 الکتروود منتقل می‌شوند. الکتروود نقش مهمی در تحریک فرآیند الکتروکمی لومینسانس ایفا می‌کند. در پایان با اعمال ولتاژ به الکتروود، 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 (۴۴). داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری کولموگروف اسمیرنوف، شاپیرو ویلک، من ویتنی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در این پژوهش ۱۲۰ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که از این تعداد ۶۰ نفر دچار کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (۳۴ نفر مرد و ۲۶ نفر زن) و ۶۰ نفر از نظر عملکرد این آنزیم نرمال (۳۱ نفر مرد و ۲۹ نفر زن) بودند (جدول ۱). در میان افراد مبتلا به کمبود آنزیم G6PD ۳۶ نفر زیر ۱۰ سال و ۲۴ نفر بالای ۱۰ سال سن داشتند و در افراد سالم ۲۵ نفر بالای ۱۰ سال و ۳۵ نفر زیر ۱۰ سال سن داشتند.

در ادامه میزان TSH و T4 آزاد را به تفکیک کمبود یا کافی بودن آنزیم G6PD در افراد مورد مطالعه بررسی شد.

میانگین سطح TSH در افراد نرمال بررسی شده (افراد که دارای آنزیم G6PD هستند) $2/14 \pm 3/46$ بوده که کمتر از میزان آن در افراد فاقد آنزیم G6PD است. میانگین هورمون TSH در افراد بیمار برابر

۴/۰۹±۲/۲۷ بوده است. این تفاوت میانگین سطح TSH در بین دو گروه بیمار و سالم از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($p=0/084$) (جدول ۲ و نمودار ۱).

هورمونی دیگری که میان افراد دو گروه بررسی شد، T4 آزاد بود. تفاوت میانگین سطح T4 آزاد میان افراد دارای فعالیت طبیعی آنزیم G6PD (بر اساس آزمایش لکه فلورسانس که توضیح داده شد) و افراد با نقصان این آنزیم بسیار کم بود، به طوری که سطح T4 آزاد در افراد نرمال $11/68 \pm 1/61$ و در افراد بیمار $11/66 \pm 1/90$ بود که این اختلاف ناچیز از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=0/47$) (جدول ۲ و نمودار ۲).

همچنین افراد دچار نقص یا کمبود آنزیم G6PD برحسب سن زیر ۱۰ سال و بالاتر از ۱۰ سال بررسی شد. میانگین سطح سرمی TSH در ۲۶ فرد زیر ۱۰ سال برابر $4/47 \pm 2/17$ و در ۲۴ فرد بیشتر از ۱۰ سال $3/53 \pm 2/35$ به دست آمد. همان‌طور که پیشتر ذکر شد میانگین سطح TSH در افراد بیمار زیر ۱۰ سال بیشتر از گروه سنی بالاتر از ۱۰ سال است، البته این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($p=0/11$) (جدول ۳).

میزان آزاد T4 نیز در این دو گروه سنی بررسی شد. میانگین سطح آزاد T4 در گروه زیر ۱۰ سال $11/56 \pm 1/22$ و در گروه سنی بزرگ‌تر از ۱۰ سال برابر $12/22 \pm 1/45$ به دست آمد که نشان دهنده این است میانگین آزاد T4 در گروه سنی بزرگ‌تر از ۱۰ سال بیشتر است. این تفاوت نیز از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($p=0/06$) (جدول ۳).

در انتها نیز تفاوت سطح سرمی TSH و آزاد T4 در بیماران مبتلا به نقص/کمبود آنزیم G6PD به تفکیک جنسیت بررسی شد. ۲۶ نفر از بیماران مؤنث و ۳۴ نفر دیگر نیز آقا بودند. میانگین سطح TSH در خانم‌ها $4/38 \pm 2/35$ و در آقایان نیز $3/87 \pm 2/23$ به دست آمد. این تفاوت میان دو جنسیت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=0/38$) (جدول ۴).

همچنین میانگین سطح T4 در خانم‌ها $11/49 \pm 1/25$ و در آقایان $12/11 \pm 1/40$ اندازه‌گیری شد. با این که سطح آزاد T4 در آقایان بیشتر از خانم‌ها بود، اما این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار به دست نیامد ($p=0/08$) (جدول ۴).

یکی از اصلی‌ترین ملاک‌ها برای انتخاب آزمون آماری، بررسی توزیع نرمال داده‌ها و انجام آزمون کولموگروف اسمیرنوف است. (آزمون کولموگروف اسمیرنوف، نرمال نبودن توزیع داده‌ها را نشان می‌دهد) در این مطالعه نتیجه آزمون کولموگروف اسمیرنوف برای سطح TSH و T4 آزاد در گروه افراد نرمال معنی‌دار ($p=0/011$, $p=0/015$) و در گروه افراد بیمار معنی‌دار نبود ($p=0/074$, $p=0/183$) در نتیجه توزیع داده‌های گروه افراد سالم نرمال نبود در حالی که توزیع داده‌های افراد بیمار نرمال بود. همچنین از آزمون شاپیرو ویلک جهت مطمئن شدن از توزیع داده‌ها استفاده نمودیم. مقدار p به دست آمده در سطح معنی‌داری بود و به این معنی است که توزیع داده‌ها در دو گروه نرمال نیست و باید از آزمون‌های ناپارامتریک مانند من ویتنی استفاده کرد. میانگین

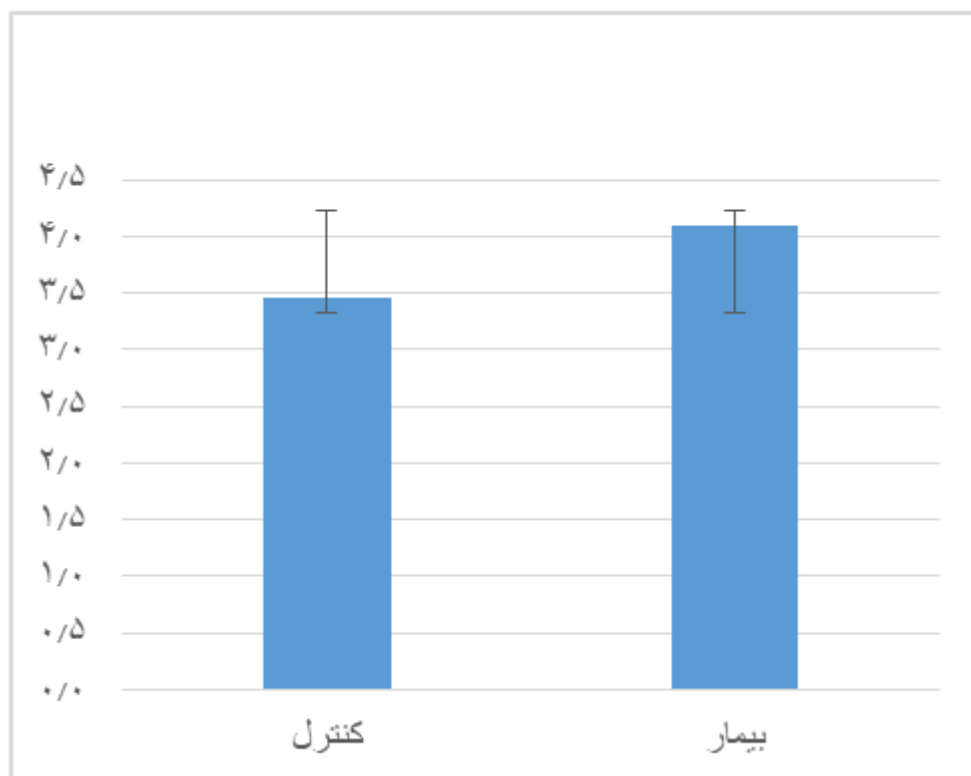
سطح TSH در افراد نرمال برابر $2/14 \pm 3/46$ به دست آمد كه کمتر از ميانهين ميزان آن در افراد فاقد آنزيم G6PD كه برابر $2/27 \pm 4/09$ محاسبه شد، بود.

جدول ۱: فراواني جنسيت در افراد مبتلا به كمبود آنزيم G6PD

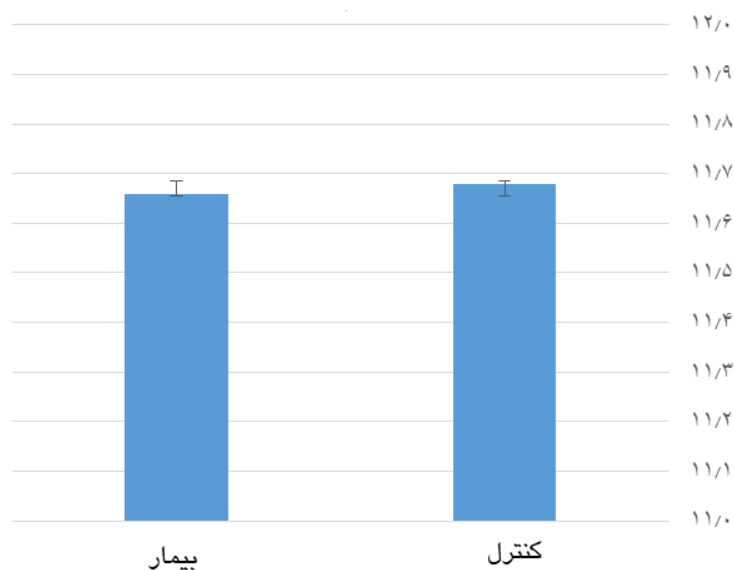
جنس	فراواني	درصد
مرد	۳۴	۵۷
زن	۲۶	۴۳
مجموع	۶۰	۱۰۰

جدول ۲: تفاوت ميانهين سطح هورمونهاى TSH (ميلي يونيت بر ليتر) و T4 آزاد (پيكو مول بر ليتر) ميان دو گروه بيمار و كنترل

سطح معنى دارى	ميانهين $\pm$ انحراف معيار		۹۵ درصد فاصله اطمينان		سطح معنى دارى
	بالا	پايين	بالا	پايين	
سطح TSH (mU/L)	گروه كنترل	$2/14 \pm 3/46$	۴/۰۲	۲/۱۹	۰/۰۸۴
	گروه بيمار	$2/27 \pm 4/09$	۴/۶۸	۳/۵۱	
سطح T4 آزاد (pmol/lit)	گروه كنترل	$11/1 \pm 68/61$	۱۲/۱۰	۱۱/۲۶	۰/۴۷
	گروه بيمار	$11/1 \pm 66/90$	۱۲/۱۵	۱۱/۱۶	



نمودار ۱: تفاوت سطح TSH (ميلي يونيت بر ليتر) در گروه بيماران و كنترل



نمودار ۲: تفاوت سطح آزاد T4 (پیکو مول بر لیتر) در گروه بیماران و کنترل

جدول ۳: تفاوت میانگین سطح هورمون‌های TSH (میلی یونیت بر لیتر) و T4 آزاد (پیکو مول بر لیتر) بر اساس گروه سنی کوچکتر و بزرگتر از ۱۰ سال

سطح معنی‌داری	۹۵ درصد فاصله اطمینان		میانگین $\pm$ انحراف معیار		
	پایین	بالا			
۰/۱۱	۳/۷۴	۵/۲۱	۴/۴۷ $\pm$ ۲/۱۷	<۱۰	سطح
	۲/۵۳	۴/۵۲	۳/۵۳ $\pm$ ۲/۳۵	>=۱۰	(میلی مول بر میلی لیتر)
۰/۰۶	۱۱/۱۴	۱۱/۹۷	۱۱/۵۶ $\pm$ ۱/۲۲	<۱۰	سطح T4 آزاد
	۱۱/۶۰	۱۲/۸۴	۱۲/۲۲ $\pm$ ۱/۴۵	>=۱۰	(پیکو مول بر لیتر)

جدول ۴: تفاوت میانگین سطح هورمون‌های TSH (میلی یونیت بر لیتر) و T4 آزاد (پیکو مول بر لیتر) بر حسب جنسیت

سطح معنی‌داری	۹۵ درصد فاصله اطمینان		میانگین $\pm$ انحراف معیار		
	پایین	بالا			
۰/۳۸	۳/۴۳	۵/۳۳	۴/۳۸ $\pm$ ۲/۳۵		سطح
	۳/۰۹	۴/۶۴	۳/۸۷ $\pm$ ۲/۲۳		(میلی مول بر میلی لیتر)
۰/۰۸	۱۰/۹۸	۱۱/۹۹	۱۱/۴۹ $\pm$ ۱/۲۵		سطح T4 آزاد
	۱۱/۶۲	۱۲/۶۰	۱۲/۱۱ $\pm$ ۱/۴۰		(پیکو مول بر لیتر)

بحث

كمبود آنزيم G6PD يك اختلال آنزيمي شايع است كه مي‌تواند باعث استرس اكسيداتيو شود. از آنجايي كه استرس اكسيداتيو ممكن است بر عملکرد غدد درونيز از جمله تيروئيد تأثير بگذارد، اين مطالعه با هدف تعيين و مقايسه سطوح هورمون‌هاي TSH و T4 آزاد در افراد مبتلا به كمبود آنزيم گلوکز ۶ فسفات دهيروژناز و افراد سالم انجام شد.

نتايج به دست آمده از اين مطالعه ارتباط معني‌داري بين سطوح هورمون‌هاي تيروئيد و عملکرد آنزيم گلوکز ۶ فسفات دهيروژناز (G6PD) در افراد مبتلا به كمبود اين آنزيم و افراد سالم نشان نداد.

در پژوهشي كه ويهركوزي و لامبرگ به بررسي فعاليت آنزيم G6PD در بيماران هيپوتيروئيد و هيپرتيروئيد پرداختند، ميزان آنزيم G6PD به طوري معنادار در افراد هيپرتيروئيد افزايش يافته بود و پس از تصحيح ميزان هورمون‌هاي تيروئيد، فعاليت اين آنزيم به ميزان نرمال خود بازگشت (۴۵). اين در حالي است كه در پژوهش حاضر ميزان TSH در افراد G6PDD بيشتر از افراد سالم بود و ميزان T4 آزاد ميان افراد نرمال و بيمار تفاوت چندانى نداشت.

در مطالعه ديگري كه به وسيله لومباردي و همكاران به بررسي اثرات T2 و T3 بر آنزيم G6PD پرداخته شد، دريافتند كه با تزريق T2 و T3 ميزان فعاليت آنزيم G6PD افزايش خواهد يافت (۴۰). با اين حال در مطالعه انجام شده به وسيله نويسندگان حاضر سطح

TSH در افراد G6PDD بيشتر و سطح T4 مقدار ناچيزي

كمتر از افراد نرمال بود.

نهال و باقر در پژوهش شان مشاهده كردند كه در موش‌ها پس از برداشتن غده تيروئيد (تيروئيدكئومي)، كاهش معني‌داري در فعاليت آنزيم هگزوكيناز و گلوکز-۶-فسفات دهيروژناز در مقايسه با گروه كنترل ايجاد شد. اين اثرات با تجويزتري يديوتروئين به موش‌هاي تيروئيدكئومي شده معكوس شد و از طرفي پركراري تيروئيد فعاليت هر دو آنزيم را افزايش داد. اين مشاهدات بيشتر اثرات هيپرمتابوليك هورمون‌هاي تيروئيد بر متابوليسم سلولي را تايد كرد (۴۱). البته در مطالعه حاضر سطح هورمون T4 آزاد در افراد با كمبود يا نقص آنزيم G6PD كمتر از افراد نرمال و ميزان هورمون TSH . بيشتر از افراد نرمال بود.

در مطالعه‌اي كه حقيقي و همكاران بر روي موش صحرابي انجام دادند، مشخص شد هيپرتيروبيديسم باعث افزايش فعاليت آنزيم G6PD در نواحي مختلف مغز مي‌شود و هيپوتيروبيديسم هم‌چنين فعاليت‌هاي را در مناطق مختلف مغز كاهش داد و از طرفي نه هيپو و نه هيپرتيروبيديسم بر فعاليت G6PD قشر مغز تاثير نگذاشت. داده‌ها نشان مي‌دهد كه تغييرات در فعاليت‌هاي G6PD در نواحي مغز ممكن است از طريق هورمون‌هاي مختلف تيروئيد رخ داده باشد (۴۶).

روت و همكاران با بررسي ۹ كودك نيز به اين نتيجه رسيدند كه ميزان فعاليت آنزيم G6PD با افزايش

هورمون‌های تیروئیدی افزایش می‌یابد (۴۷). پژوهشگران این مطالعه نیز به این نتیجه رسیدند که میزان T4 آزاد در افراد G6PDD کمتر از افراد نرمال است. همچنین میزان TSH نیز در این بیماران بیشتر از افراد سالم است.

فریتز و کلتزاین در مطالعه‌ای به بررسی تنظیم آنزیم G6PD در سطح mRNA به وسیله هورمون تیروئیدی و رژیم غذایی با کربوهیدرات بالا پرداختند. آنها میزان mRNA این آنزیم را در رت‌های هایپوتیروئید با رژیم غذایی طبیعی و یا با کربوهیدرات زیاد همراه با تجویز T3 و یا بدون آن اندازه‌گیری کردند. با وجود این که تغییر در سطح mRNA این آنزیم مشاهده نشد، فعالیت آنزیم با تجویز هورمون T3 و یا رژیم غذایی پر از کربوهیدرات افزایش یافت. مطالعه آنها نشان داد که هورمون تیروئیدی در سطح ترجمه باعث افزایش فعالیت این آنزیم در این حیوان می‌شود (۴۸).

در مطالعه دیگری که به وسیله میکسیچک و تول انجام شد، هورمون‌های تیروئیدی و تغذیه با کربوهیدرات‌ها با افزایش غلظت mRNA آنزیم G6PD، باعث القای این آنزیم می‌شود. آن‌ها مشاهده کردند که در پاسخ به هورمون تیروئیدی غلظت mRNA این آنزیم ۲ و نیم برابر می‌شود. علاوه بر آن فعالیت این آنزیم در رت‌های هایپرتیروئید ۲ برابر میزان نرمال می‌باشد (۴۹). به طور کلی مطالعه حاضر نشان داد که سطح هورمون TSH در مبتلایان به G6PDD بیشتر از افراد نرمال و سطح آزاد T4 اندکی کمتر از افراد نرمال است. اگرچه این اختلاف‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند.

در نهایت توصیه می‌شود در پژوهش‌های بعدی مرتبط با G6PDD مداخلات بالینی به منظور بررسی سطح هورمون‌های تیروئیدی و اثر آن بر فعالیت و میزان آنزیم G6PD با حجم نمونه بیشتر و تأثیر آن در بهبود علائم بالینی بیماران G6PDD انجام شود.

این مطالعه با وجود ارائه داده‌های مفید درباره مقایسه سطح هورمون‌های TSH و T4 آزاد در افراد مبتلا به کمبود G6PD و افراد سالم، با چند محدودیت همراه بوده است. نخست آنکه حجم نمونه نسبتاً محدود و برابر با ۱۲۰ نفر بود که ممکن است توان تعمیم نتایج به جمعیت بزرگتر را کاهش دهد. دوم، مطالعه در یک مرکز درمانی انجام شد و از این رو، تنوع جغرافیایی و قومیتی شرکت‌کنندگان محدود بود. همچنین، فرایند جمع‌آوری نمونه‌ها حدود یک سال طول کشید که می‌تواند تحت تأثیر عوامل محیطی یا فصلی قرار گرفته باشد. لذا پیشنهاد می‌شود در آینده بررسی‌ها بر روی جمعیت‌های بزرگتر و در مراکز درمانی مختلف برای افزایش قابلیت تعمیم نتایج به جوامع گوناگون صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که سطح هورمون TSH در مبتلایان به کمبود G6PD بیشتر از افراد با فعالیت آنزیم G6PD نرمال و سطح آزاد T4 اندکی کمتر از افراد با فعالیت آنزیم G6PD نرمال است، اگرچه این اختلاف‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند و در کل این مطالعه

رابطه معنی‌داری بین سطح هورمون‌های تیروئیدی و آنزیم G6PD نشان نداد.

ویرایش جداول و نمودارها: رضا شفیع‌ی، طراحی و سرپرست پروژه: سید محمد شفیع‌ی و مشارکت در نگارش مقاله، مرور مجدد نسخه نهایی مقاله: همه نویسندگان.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز برای اعطای بودجه طرح پژوهشی کمال تقدیر و تشکر را دارند.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع‌ی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

حمایت مالی

پژوهش حاضر با حمایت‌های مالی دانشگاه علوم پزشکی شیراز صورت گرفته است.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دکترای حرفه‌ای از دانشگاه دانشگاه علوم پزشکی شیراز با کد اخلاق IR.SUMS.MED.REC.1397.379 می‌باشد.

مشارکت نویسندگان

جمع‌آوری نمونه‌ها و بررسی آنها و اعمال فاکتورهای ورود و خروج: محمد صالح کرمی و محمدجعفر قاسمی، انجام تست‌های آزمایشگاهی: ریتا عرب سلغار و محمدجعفر قاسمی، آنالیز نتایج و نگارش اولیه مقاله: ساهره روزبهان، مشارکت در تهیه و

REFERENCES

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Lancet*. 2008; 371(9606): 64-74.
2. Kirsch M, Talbiersky P, Polkowska J, Bastkowski F, Schaller T, de Groot H, et al. A mechanism of efficient G6PD inhibition by a molecular clip. *Angewandte Chemie* 2009; 121(16): 2930-4.
3. Joshi CJ, Ke W, Drangowska-Way A, O'Rourke EJ, Lewis NE. What are housekeeping genes? *PLoS Computational Biology* 2022; 18(7): e1010295.
4. Jalloh A, Tantular I, Pusarawati S, Kawilarang A, Kerong H, Lin K, et al. Rapid epidemiologic assessment of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in malaria-endemic areas in Southeast Asia using a novel diagnostic kit. *Tropical Medicine & International Health* 2004; 9(5): 615-23.
5. Ruwende C, Hill A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria. *Journal of Molecular Medicine* 1998; 76(8): 581-8.
6. Tsegghereda YG, Nganga JK, Kimang'a AN, Mehari TH, Weldemichael YG. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency allelic variants and their prevalence in malaria patients in Eritrea. *The Pan African Medical Journal* 2018; 31: 46.
7. 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.
8. 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.
9. Samuels H, Forman B, Horowitz Z, Ye ZS. Regulation of gene expression by thyroid hormone. *The Journal of Clinical Investigation* 1988; 81(4): 957-67.
10. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, et al. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators of Inflammation* 2016; 2016(1): 6757154.
11. Visser TJ. Metabolism of thyroid hormone. *New Comprehensive Biochemistry* 1988; 18: 81-103.
12. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2025. PMID: 29763182.
13. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews* 2014; 94(2): 355-82.
14. Arammi S, Sahragard M, Seyed A, Salehi O, Hosseini SA, Mosallanezhad Z. The effects of swimming training at different temperatures along with cinnamon supplementation on liver enzymes and thyroid hormones in diabetic rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine* 2024; 14(1): 126.
15. Pes GM, Parodi G, Dore MP. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and risk of cardiovascular disease: A propensity score-matched study. *Atherosclerosis* 2019; 282: 148-53.
16. Zhong CC, Zhao T, Hogstrand C, Song CC, Zito E, Tan XY, et al. Copper induces liver lipotoxicity disease by up-regulating Nrf2 expression via the activation of MTF-1 and inhibition of SP1/Fyn pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2023; 1869(6): 166752.
17. Honar N, Javanmardi H, Saki F, Rezaeefard A, Shahriari M. Clinical manifestations of acute hemolysis in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Fars province, Iran. *International Journal of Pediatrics* 2018; 6(4): 7489-94.
18. Tripathy V, Reddy B. Present status of understanding on the G6PD deficiency and natural selection. *Journal of postgraduate medicine*. 2007;53(3):193-202.
19. Chainy GB, Sahoo DK. Hormones and oxidative stress: an overview. *Free Radical Research* 2020; 54(1): 1-26.
20. Ahmed SS, Mohammed AA. Effects of thyroid dysfunction on hematological parameters: Case controlled study. *Annals of Medicine and Surgery* 2020; 57: 52-5.

21. Gavaret JM, Cahnmann HJ, Nunez J. Thyroid hormone synthesis in thyroglobulin. The mechanism of the coupling reaction. *Journal of Biological Chemistry* 1981; 256(17): 9167-73.
22. Virion A, Pommier J, Deme D, Nunez J. Kinetics of thyroglobulin iodination and thyroid hormone synthesis catalyzed by peroxidases: the role of H₂O₂. *European Journal of Biochemistry* 1981; 117(1): 103-9.
23. Björkman U, Ekholm R. Generation of H₂O₂ in isolated porcine thyroid follicles. *Endocrinology* 1984; 115(1): 392-8.
24. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2017; 458: 6-15.
25. Deme D, Virion A, Hammou NA, Pommier J. NADPH-dependent generation of H₂O₂ in a thyroid particulate fraction requires Ca²⁺. *FEBS Letters* 1985; 186(1): 107-10.
26. Ruggeri RM, Vicchio TM, Cristani M, Certo R, Caccamo D, Alibrandi A, et al. Oxidative stress and advanced glycation end products in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2016; 26(4):11-50
27. Karbownik-Lewińska M, Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid-experimental evidence. *Thyroid Research* 2012; 5: 1-6.
28. Ramli NSF, Junit SM, Leong NK, Razali N, Jayapalan JJ, Aziz AA. Analyses of antioxidant status and nucleotide alterations in genes encoding antioxidant enzymes in patients with benign and malignant thyroid disorders. *PeerJ* 2017; 5: e3365.
29. Wang D, Feng JF, Zeng P, Yang YH, Luo J, Yang YW. Total oxidant/antioxidant status in sera of patients with thyroid cancers. *Endocrine-Related Cancer* 2011; 18(6): 773-82.
30. 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.
31. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. Selenium deficiency, thyroid hormone metabolism, and thyroid hormone deiodinases. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1993; 57(2): 236SS-9S.
32. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood*. 1994; 84(11): 3613-36.
33. Reddy V, Gouroju S, Suchitra M, Suresh V, Sachan A, Rao PS, et al. Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. *Hormone and Metabolic Research* 2013; 45(10): 754-8.
34. Brown KA. Erythrocyte metabolism and enzyme defects. *Laboratory Medicine* 1996; 27(5): 329-33.
35. Yang CA, Huang HY, Lin CL, Chang JG. G6PD as a predictive marker for glioma risk, prognosis and chemosensitivity. *Journal of Neuro-Oncology* 2018; 139: 661-70.
36. Shah M, Gopalareddy V. Liver failure in neonates with G6PD deficiency. *ACG Case Reports Journal* 2022; 9(8): e00845.
37. Sanna F, Bonatesta RR, Frongia B, Uda S, Banni S, Melis MP, et al. Production of inflammatory molecules in peripheral blood mononuclear cells from severely glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient subjects. *Journal of Vascular Research* 2007; 44(4): 253-63.
38. Parsanathan R, Jain SK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency activates endothelial cell and leukocyte adhesion mediated via the TGFβ/NADPH oxidases/ROS signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21(20): 7474.
39. Fritz RS, Kletzien RF. Regulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase by diet and thyroid hormone. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1987; 51(1-2): 3-17.
40. Lombardi A, Beneduce L, Moreno M, Diano S, Colantuoni V, Ursini M, et al. 3, 5-Diiodo-L-thyronine regulates glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in the rat. *Endocrinology* 2000; 141(5): 1729-34.
41. 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.
42. Moosazadeh M, Amiresmaili M, Aliramezany M. Prevalence of G6PD deficiency in Iran, a meta-analysis. *Acta Medica Iranica* 2014; 52(4): 256-64.

- 43.Yeung C, Lai H, Sin W, Leung N. Fluorescent spot test for screening erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in newborn babies. *The Journal of Pediatrics* 1970; 76(6): 931-4.
- 44.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.
- 45.Viherkoski M, Lamberg BA. 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.
- 46.Haghighi B, Mesripour A, Mesripour M. The Effects of hypo- and hyperthyroidism on glucose 6-phosphate dehydrogenase activities in regions of rat brain. *Iranian Biomedical Journal*[Internet] 2005; 9(2): 63-66.
- 47.Walls R, Hochstein P. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A novel role for thyroxine in peroxide-induced hemolysis. *Life Sciences* 1974; 15(10): 1757-63.
- 48.Dada OA, Abugo O, Ogunmola GB. Thyroid hormones and the reactivities of genetic variants of human erythrocytic glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Enzyme* 1983; 30(4): 217-22.
- 49.Miksicek RJ, Towle HC. Changes in the rates of synthesis and messenger RNA levels of hepatic glucose-6-phosphate and 6-phosphogluconate dehydrogenases following induction by diet or thyroid hormone. *The Journal of Biological Chemistry* 1982; 257(19): 11829-35.

Comparison of TSH and Free T4 Hormone Levels in Individuals with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Healthy Individuals

Roozbahan S¹, Karami MS¹, Ghasemi MJ¹, Arab Solghar R², Shafiei R³, Shafiei SM^{4*}

¹Student Research Committee, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, ²Diagnostic Laboratory Science and Technology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, ³Department of Pathobiology and Laboratory Sciences, Faculty of Medicine, Vector-Borne Diseases Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnourd, Iran, ⁴Department of Clinical Biochemistry, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Received Date: 11 Dec 2024 Accepted Date: 26 Apr 2025

Abstract

Background & aim: Iodinated thyroid hormones regulate a variety of biochemical reactions in almost all tissues of the body. These hormones are important factors in the regulation of gene expression in tissues such as; Brain, liver, muscle and adipose tissue are known. Numerous studies have shown that thyroid hormones regulate the activity of the G6PD enzyme. Therefore, the aim of the present study was to determine and compare the levels of TSH and free T4 hormones in individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and healthy individuals.

Methods: The present descriptive-cross-sectional study was conducted from July 2019 to August 2020. One-hundred and twenty people were included in the study; including 60 individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PDD) and 60 individuals with normal glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. Blood samples were taken from all individuals and their levels of thyroid enzymes TSH and free T4 were examined. The collected data were analyzed using SPSS software and Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk and Mann-Whitney statistical tests.

Results: The mean TSH level in individuals with normal G6PD enzyme activity was 3.46 ± 2.14 and in individuals lacking G6PD enzyme it was 4.09 ± 2.27 . This difference in mean TSH between the two groups of patients and healthy individuals was not statistically significant. The difference in mean free T4 levels between individuals with G6PD enzyme activity and individuals with deficiency of this enzyme was very small, as a result that the free T4 level in normal individuals was 11.68 ± 1.61 and in patients was 11.66 ± 1.90 , which was not statistically significant.

Conclusion: The present study indicated that the TSH hormone level in patients with G6PDD was higher than in individuals with normal G6PD enzyme activity and the free T4 level was slightly lower than in individuals with normal G6PD enzyme activity, although these differences were not statistically significant and overall this study did not show a significant relationship between thyroid hormone levels and G6PD enzyme.

Keywords: Iodinated thyroid hormones, Glucose-6-phosphate dehydrogenase, Favism

***Corresponding author:** Shafiei SM, Department of Clinical Biochemistry, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Email: shafieem@sums.ac.ir

Please cite this article as follows: Roozbahan S, Karami MS, Ghasemi MJ, Arab Solghar R, Shafiei R, Shafiei SM. Comparison of TSH and Free T4 Hormone Levels in Individuals with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Healthy Individuals. Armaghane-danesh 2025; 30(1): 155- 172.

The scientific research journal Armaghan Danesh, affiliated with Yasuj University of Medical Sciences, is an open-access publication. All articles published in this journal