

مطالعه آنزیم‌های گلیکولیز در تالاسمی

دکتر حبیب‌اله ناظم^۱ - دکتر محمد فضیلتی^۲ - دکتر پیمان ادیبی^۳

چکیده

زمینه و هدف: تالاسمی‌ها گروهی از هموگلوبینوپاتی‌ها هستند که در اثر کمبود ارثی سنتز یک یا بیشتر از یک زنجیره هموگلوبین، ایجاد می‌شوند و در نوع بدخیم آن (تالاسمی ماژور)، تولید رشته‌های بتا گلوبین به طور کامل متوقف می‌شود و یا کمبود نسبی در تولید آن به وجود می‌آید. مطالعه حاضر به منظور بررسی میانگین فشار اکسیژن شریانی و تغییر فعالیت آنزیم‌های آلدولاز و هگزوکیناز و همچنین بررسی میانگین فریتین سرم و تغییر فعالیت این دو آنزیم در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه آزمایشگاهی، از بین ۷۰۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که در بیمارستان سیدالشهدا (ع)، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تحت درمان قرار گرفتند، ۵۰ نفر انتخاب شدند و قبل از انجام آزمایش اطلاعات مربوط به مشخصات آنها، مانند سن، جنس، مدت بیماری، مصرف داروهای قبلی، وجود بیماری زمینه‌ای و نیاز به خونگیری از طریق پرسشنامه ثبت گردید. این افراد از نظر شاخصهای سطح فریتین سرم، میزان اکسیژن خون شریانی، سطح فعالیت آنزیم‌های آلدولاز و هگزوکیناز مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین میانگین فریتین سرم و میزان فعالیت این آنزیم‌ها و نیز میانگین اکسیژن شریانی و میزان سطح فعالیت آنزیم‌های فوق مورد مقایسه قرار گرفتند. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون t و در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ مورد تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: بین فعالیت آنزیمی آلدولاز و هگزوکیناز ارتباط مستقیم و معنی‌داری وجود داشت. ($P < 0.05$). همچنین با افزایش سن، میزان فعالیت این دو آنزیم افزایش نشان داد؛ کاهش فعالیت این دو آنزیم با کاهش فشار اکسیژن شریانی و افزایش سطح فریتین سرم با افزایش این آنزیم‌ها همراه بود. فعالیت آنزیم آلدولاز در ۳۷ نفر (۷۴٪) و فعالیت آنزیم هگزوکیناز در ۳۵ نفر (۷۰٪) افزایش نشان داد. میانگین اکسیژن شریانی در افرادی که فعالیت آنزیم‌های آلدولاز و هگزوکیناز در آنها افزایش یافته بود، به ترتیب ۹۴/۵ و ۹۶/۸ میلی‌متر جیوه بود. **نتیجه‌گیری:** میانگین فریتین سرم در میان ۵۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور $237 \mu\text{g/ml}$ به دست آمد. بر اساس نتایج این مطالعه، با افزایش سطح فریتین، سطح فعالیت‌های آنزیم‌های آلدولاز و هگزوکیناز افزایش می‌یابد.

کلید واژه‌ها: آلدولاز و هگزوکیناز، فریتین، تالاسمی ماژور

افق دانش؛ مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گناباد (دوره ۱۱؛ شماره ۱؛ سال ۱۳۸۴)

^۱ نویسنده مسؤول: عضو هیأت علمی دانشگاه پیام نور واحد اصفهان

آدرس: اصفهان - شهرضا - خیابان چهل متری - کوچه مولایی - پلاک ۵

تلفن: ۰۳۲۱-۲۲۳۹۹۴۸ - نمابر: ۰۳۲۱-۲۲۳۹۹۴۸ - پست الکترونیکی: hababnazem@yahoo.com

^۲ استادیار گروه آموزشی بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

^۳ متخصص بیماریهای داخلی

مقدمه

تالاسمی‌ها گروهی از هموگلوبینوپاتی‌ها هستند که در اثر کمبود ارثی سنتز یک یا بیشتر از یک زنجیره هموگلوبین، ایجاد می‌شوند و در نوع بدخیم آن (تالاسمی ماژور)، تولید رشته‌های بتاگلوبین به طور کامل متوقف می‌شود و یا کمبود نسبی در تولید آن به وجود می‌آید (۱).

گویچه‌های قرمز به وجود آمده خیلی زود در طحال و کبد از بین می‌روند و سبب به وجود آمدن کم‌خونی (آنمی) در این بیماران می‌شوند. بدن به طور جبرانی از طریق اریتروپوئز غیرمؤثر و توسعه مغز استخوان، در صدد رفع این مشکل بر می‌آید. در نتیجه تغییرات اسکلتی، بخصوص در استخوانهای جمجمه و گونه و متخلخل شدن استخوانها در این بیماران شایع است؛ به همین دلیل این بیماران دارای چهره خواجه‌ها هستند.

ترانسفیوزیون‌های مکرر در این بیماران، سبب افزایش بار آهن در خون و رسوب آن در بافتها، هیپرپیگمانتاسیون پوست، اختلال عمل کبد و سیروز کبدی، دیابت قندی، نارسایی هیپوفیز قدامی (به صورت هیپوگنادیسم) و نارسایی غدد فوق کلیوی، کاردیومیوپاتی و آریتمی می‌گردد.

با افزایش سن، به دلیل افزایش دریافت خون، به بار آهن اضافی بدن نیز افزوده می‌شود و عوارض ناشی از آن نیز مشهودتر می‌گردد (۲). رسوب آهن در سلول‌های کبد، از عمده‌ترین عوارض تالاسمی ماژور محسوب می‌شود و کبد، ظاهری شبیه هموکروماتوز ایدیوپاتیک پیدا می‌کند. آسیب کبدی، آزاد شدن هیدرولاز و آسیب سلول، نتیجه خاصیت پراکسیدانتو لیپیدهای غشای لیزوزوم‌ها می‌باشد. علاوه بر رسوب آهن، هپاتیت B نیز عامل تشدیدکننده آسیب کبدی است؛ افزایش میزان SGOT¹ و SGPT² در سرم، خود نشان‌دهنده آسیب کبدی ناشی از هموسیدروز و یا هپاتیت ویروسی می‌باشد.

نتایج تحقیقات انجام‌شده، نشان می‌دهد که بیماران تالاسمی از نوع ماژور، دارای اختلال بافت کبدی می‌باشند که به دنبال آن فعالیت آنزیم‌های پرمیدین نوکلئوتیداز و مونوفسفات

کیناز با افزایش سن بیمار در گویچه‌های قرمز کاهش می‌یابد. همچنین آنزیم‌های آدنیلات کیناز، فسفوگلوکونات دهیدروژناز و آنزیم آلدولاز (Aldolase) با افزایش سن، کاهش فعالیت چشمگیری دارد (۳). مطالعه حاضر به منظور بررسی میانگین فشار اکسیژن شریانی و تغییر فعالیت آنزیم‌های آلدولاز و هگزوکیناز و نیز بررسی میانگین فریتین سرم و تغییر فعالیت این دو آنزیم در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه آزمایشگاهی، از بین ۷۰۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که در بیمارستان سیدالشهدا (ع)، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مورد درمان قرار گرفته بودند، ۵۰ بیمار انتخاب شدند. تالاسمی ماژور این بیماران بر اساس الکتروفورز هموگلوبین (Hb) مورد تشخیص و تایید قرار گرفته بود. قبل از انجام آزمایش اطلاعات مربوط به مشخصات بیمار، مانند سن، جنس، مدت بیماری، مصرف داروهای قبلی، وجود بیماری زمینه‌ای و نیاز به خونگیری از طریق پرسشنامه ثبت گردید. نمونه خون قبل از شروع ترانسفیوژن خون گرفته می‌شد تا نتایج به دست آمده، دقیقاً مربوط به خون بیمار (و نه مربوط به خون تزریقی) باشد.

برای اندازه‌گیری گازهای خون، از خون شریانی استفاده شد و ۱ سی‌سی از خون شریان تا ۳۰ دقیقه از طریق خنک نگه‌داشتن بر روی یخ به دستگاه Blood Gas رسانده شد.

از آنجا که برای اندازه‌گیری آلدولاز، نیاز به سرم بیمار بود، بنابراین از نمونه خونها، به مدت ۱-۲ ساعت نگهداری شد تا لخته شوند. سپس به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۲۸۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند. از سرم مربوطه در لوله‌های مشخص نگهداری شد و برای ادامه آزمایش فریز شدند.

برای انجام آزمایش هگزوکیناز نیز به خون کامل نیاز بود. به همین دلیل در این آزمایش، از مواد ضد انعقاد استفاده نشد؛ در نتیجه خون مورد نظر با استفاده از سوپ‌های استریل کاملاً مخلوط شد تا با ایجاد همولیز، مانع از لخته‌شدن خون گردد. سپس نمونه‌ها برای انجام آزمایش فریز شدند.

¹ Serum Glutamic Oxalo-acetic Transaminase

² Serum Glutamic Pyruvic Transaminase

دارای حداکثر میزان جذب است. افزایش جذب در این طول موج، نشانگر پیشرفت واکنش به سمت راست می‌باشد که این واکنش توسط G6PD کاتالیز می‌شود. بر همین اساس یک واحد فعالیت عبارت است از مقدار آنزیمی که برای فسفریلاسیون μ ۱ mol از گلوکز در یک دقیقه و دمای ۳۰ درجه سانتیگراد لازم می‌باشد (۷). اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون t و در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ مورد تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

در این تحقیق، ۵۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که الکتروفورز خون آنها حاکی از این امر بود، مورد بررسی قرار گرفتند و سطح فعالیت آنزیم‌های آلدولاز و هگزوکیناز و نیز میزان فریتین سرم و فشار اکسیژن شریانی تک‌تک آنها تعیین گردید (جدول ۱).

بین فعالیت آنزیمی آلدولاز و هگزوکیناز ارتباط مستقیم و معنی‌داری وجود داشت ($P < 0.05$). همچنین با افزایش سن، میزان فعالیت این دو آنزیم افزایش نشان داد. کاهش فعالیت این دو آنزیم با کاهش فشار اکسیژن شریانی و افزایش سطح فریتین سرم با افزایش این آنزیم‌ها همراه بود (جدول ۱).

در این پژوهش، فعالیت آلدولاز در ۳۷ نفر (۷۴٪) افزایش و در ۷ نفر (۱۴٪) کاهش نشان داد و در ۶ نفر (۱۲٪) طبیعی بود. میزان فعالیت آلدولاز در کل جمعیت مورد مطالعه ۱۸ بود. لازم به ذکر است که میزان فعالیت طبیعی آلدولاز برابر ۴-۸ واحد بین‌المللی است.

میانگین فعالیت آنزیم هگزوکیناز در کل جمعیت مورد مطالعه ۵/۵۴ به دست آمد. میزان فعالیت طبیعی هگزوکیناز ۳۵-۴۵ است. فعالیت هگزوکیناز در ۳۵ نفر (۷۰٪) افزایش و در ۶ نفر (۱۲٪) کاهش نشان داد و در ۹ نفر (۱۸٪) طبیعی بود.

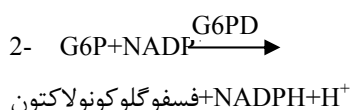
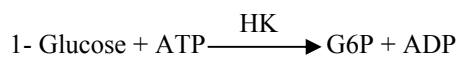
میانگین اکسیژن شریانی در افرادی که دارای افزایش و کاهش فعالیت آنزیم آلدولاز بودند، به ترتیب ۹۴/۵ و ۶۱/۵ میلی‌متر جیوه حاصل شد. این میزان در افرادی که دارای فعالیت طبیعی این آنزیم بودند، ۹۱/۳ میلی‌متر جیوه حاصل گردید. میانگین اکسیژن شریانی در افرادی که دارای افزایش و

Christian و Warbary اولین محققانی بودند که فعالیت آنزیم آلدولاز را در سرم اندازه‌گیری کردند (۴). به طور کلی فعالیت این آنزیم توسط کیت Aldolase اندازه‌گیری شد. در این روش که توسط Sibley و Lehniger شرح داده شده، اندازه‌گیری تریوزها به صورت مشتقات هیدرازون انجام شده است (۵). همچنین در این روش، تریوزفسفات‌های تشکیل شده با استفاده از هیدرازین به دام می‌افتند و بدین وسیله باعث حذف عمل تبدیل بینابینی تریوزفسفات‌ها و تشکیل فرکتوزدی فسفات در سرم می‌شوند، به طور کلی آلدولاز واکنش زیر را کاتالیز می‌کند.

$$\text{Aldolase} \rightarrow \text{DHAP} + \text{GA3P}$$
 فروکتوز ۱-۶ دی فسفات

تریوزفسفات ایزومر از TPI موجود در سرم تبدیل کامل GA3P به GHAP را کاتالیز کرده، محصول واکنش به تریوز آزاد هیدرولیز شده است که در شرایط قلیایی در حضور Tris به صورت نسبی به هیدروکسی پیرویک آلدئید تبدیل شده و ماده اخیر با ۲-۴ دی نیتروفنیل هیدرازین واکنش داده و هیدرازین مربوطه را به وجود می‌آورد. با افزودن قلیا به هیدرازین، رنگ ارغوانی پایدار و شدیدی تشکیل می‌شود که (جذب در ۵۶۰ nm) متناسب با فعالیت آلدولاز است. در افراد طبیعی مقادیر فعالیت آنزیم آلدولاز معادل ۴-۸ واحد بین‌المللی می‌باشد.

در تحقیق حاضر، فعالیت آنزیم هگزوکیناز با استفاده از روش اندازه‌گیری توأم^۱ انجام شد (۶). در این روش با توأم نمودن واکنش فسفریلاسیون با واکنش آنزیمی مربوط به G6PD و به کار بردن یکی از کوآنزیم‌های NAD⁺ با NADP⁺ طبق روابط زیر، فعالیت هگزوکینازها اندازه‌گیری شد:



در این روش NADPH تولید شده در واکنش ۲ در ۳۴۰ nm

^۱ Double Enzyme Assay

کاهش فعالیت آنزیم هگزوکیناز بودند، به ترتیب ۹۶/۸ و ۶۰/۲ این آنزیم بودند، ۹۱/۳ میلی‌متر جیوه حاصل گردید (جدول ۱).

جدول ۱- فعالیت آنزیم‌های آلدولاز و هگزوکیناز در افراد مورد مطالعه

گروه‌ها	افراد در هر گروه	میانگین سنی	میانگین میزان فعالیت آنزیم IU/ml	میانگین فشار اکسیژن شریانی mm/Hg	میانگین فریتین سرم mg/ml
کاهش فعالیت آلدولاز	۷	۴ ± ۰/۵	۶۲/۴ ± ۱/۲	۹۱/۵ ± ۲/۵	۲۷۹ ± ۲/۸
فعالیت طبیعی آلدولاز	۶	۸/۲ ± ۳/۴	۶ ± ۲/۱	۹۲/۳ ± ۲	۲۹۰ ± ۳/۵
افزایش فعالیت آلدولاز	۳۷	۱۰/۵ ± ۲/۱	۲۳ ± ۵/۵	۹۴/۵ ± ۱/۸	۴۳۰ ± ۴/۲
کاهش فعالیت هگزوکیناز	۶	۳/۴ ± ۱/۳	۳۱/۵ ± ۲/۳	۶۰/۲ ± ۳	۲۸۰ ± ۲/۵
فعالیت طبیعی هگزوکیناز	۹	۸ ± ۳/۵	۴۱/۵ ± ۲/۵	۹۱/۳ ± ۲/۵	۲۹۵ ± ۳/۴
افزایش فعالیت هگزوکیناز	۲۵	۹/۸ ± ۲/۵	۶۳/۱ ± ۵/۵	۹۶/۸ ± ۲/۳	۲۳۲ ± ۴/۵

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که با افزایش سن، میزان فعالیت آنزیم‌های آلدولاز و هگزوکیناز افزایش می‌یابد؛ البته این روند در سنین زیر ۸ سال از شتاب بیشتری برخوردار است و پس از آن به بیشترین حد خود می‌رسد و تقریباً در همان سطح باقی می‌ماند (جدول ۱).

به طور کلی بین سن بیماران و فعالیت آنزیم‌های آلدولاز و هگزوکیناز یک ضریب همبستگی مثبت و بالا و اختلاف معنی‌داری وجود دارد. بنابراین افرادی که دارای کاهش فعالیت آنزیم می‌باشند، در سنین پایین قرار دارند.

نتایج این تحقیق همچنین نشان داد که با افزایش سطح فریتین سرم، سطح فعالیت آنزیم‌های آلدولاز و هگزوکیناز افزایش می‌یابد. سطح آهن کبد نیز در ارتباط با سطح فریتین سرم می‌باشد. در ضمن در بیماران با سطح فریتین بالاتر، آهن کبد به حد اشباع می‌رسد و رسوب در سلول‌های کبد منجر به فیروز کبدی و در نهایت افزایش سطح آنزیم‌های کبدی می‌گردد (۸).

نتایج نشان می‌دهد که در جمعیت مورد مطالعه، افرادی که کاهش فعالیت هگزوکیناز و آلدولاز داشتند، از میانگین اکسیژن کمتری برخوردار بودند و بر عکس این موضوع خود مؤید این مطلب است که عمل گلیکولیز در گویچه‌های قرمز، اهمیت ویژه‌ای را در انتقال اکسیژن (O₂) توسط هموگلوبین به عهده دارد و با توجه به این که متعاقب انجام مرحله اول گلیکولیز

توسط آنزیم هگزوکیناز، در مرحله دوم متابولیسم 2,3DPG¹ تولید می‌شود؛ بنابراین کاهش فعالیت هگزوکیناز در مرحله اول باعث مهار گلیکولیز در گویچه‌های قرمز می‌شود که این عمل بر روی انتقال O₂ توسط هموگلوبین از طریق کاهش 2,3DPG در مرحله دوم متابولیسم که آنزیم آلدولاز در آن نقش مهمی دارد، مؤثر واقع می‌شود. در این افراد عمل اشباع Hb از O₂ با سرعت انجام می‌شود ولی جدا شدن O₂ از هموگلوبین به سختی صورت می‌گیرد و منحنی اشباع Hb از حالت سیگموئید به سمت هایپربولیک گرایش می‌یابد و وضعیت اشباع Hb از حالت Positive Cooperative به Negative Cooperative تمایل پیدا می‌نماید. بنابراین بافتها دچار هیپوکسی می‌شوند.

بر اساس مطالعات انجام‌شده، چنانچه بیماران تالاسمی در خلال اولین سال زندگی، رشد و نمو طبیعی داشته باشند، به تزریق خون نیازی ندارند؛ اما اگر رشد به تأخیر بیفتد یا فعالیت آنها در اثر کم‌خونی، محدود شود، باید به طور منظم به آنها خون تزریق شود (۶).

تجمع آهن ابتدا در سلول‌های کوپفر کبد و سپس در سلول‌های رتیکو لواند و تلیال طحال و بعد در سلول‌های پارانشیم کلیه می‌باشد، با وجود این، پراکسیداسیون چربی غشای سلولی و آزاد شدن آنزیم‌های لیزوزومی که در اثر گرانول‌های هموسیدرین صورت می‌گیرد، باعث آسیب سلولی می‌شود و آسیب و فیروز کبدی منجر به افزایش سطح

¹ 2,3-diphosphoglycerate (2,3DPG)

آنزیم‌های کبدی می‌گردد. بنابراین مطابق نتایج به دست آمده در این تحقیق، قابل توجه است که بیماران با افزایش سن، بیشتر در معرض تعویض خون و افزایش بار آهن و رسوب آن در کبد و در نهایت فیروز کبدی هستند و سطح فعالیت آنزیم‌های کبدی آنان نیز بیشتر می‌شود (۹).

به طور کلی در افراد تالاسمی که نیاز به ترانسفیوژن مکرر دارند. تغییراتی در فعالیت آنزیم‌های کینازی در کبد (PFK, PK) ایجاد می‌شود (۱۰). همچنین در افرادی که خون بیشتری دریافت کرده‌اند، به دلیل وارد شدن تعداد زیاد سلول قرمز جوان نابالغ به گردش خون، سطح فعالیت آنزیمی بالاتر است؛ زیرا آلدولاز و هگزوکیناز از آنزیم‌های وابسته به سن گویچه‌های قرمز هستند و حداکثر فعالیت آنها هنگامی است که سلول جوان نابالغ باشد (۱۱).

2,3DPG به طور مشخص افزایش می‌یابد ولی این افزایش در گروه‌های مختلف متفاوت است. در بعضی افراد مقادیر نسبت به طبیعی کمتر و یا نامشخص است؛ به عبارت دیگر میزان

2,3DPG افراد تالاسمی در آغاز تولد و نیز افینیتی هموگلوبین برای اکسیژن (Abnormal High Affinity O₂) غیرطبیعی است. هموگلوبین توسط O₂ بسرعت (در ریه‌ها) اشباع و اکسیژن به سختی (در بافتها) آزاد می‌شود.

با افزایش سن، مقدار فعالیت آنزیم هگزوکیناز و آلدولاز در گویچه‌های قرمز بتدریج طبیعی می‌شود و به دنبال آن میزان 2,3DPG افزایش و به سمت طبیعی شدن سوق می‌یابد. بنابراین منحنی Hb از حالت هیپربولیک به سمت سیگموئید گرایش پیدا می‌کند. اما این سؤال مطرح است که آیا افزایش سن در بیماران تالاسمی که میزان 2,3DPG را به طور مرتب افزایش می‌دهد (۱۲، ۱۳) مسائل بعدی را برای اکسیژن‌گیری Hb به وجود می‌آورد یا خیر؟ که خود نیاز به بررسی و تحقیق جدیدی دارد. البته مواردی از هیپوکسی و کاهش میزان اکسیژن در ۱۰ کودک در سنین مختلف، به طور ناموزون گزارش شده است (۱۶) ولی مطالعات دیگر افزایش سن در بیماران تالاسمی را با افزایش فعالیت آنزیم هگزوکیناز و بالابردن مقدار 2,3DPG تایید می‌کند (۱۵).

منابع:

- 1- Wakelam MJ, Aragon C, Gimenez C, Allen MB, Walker DG. Thyroid hormones and the precocious induction of hepatic glucokinase in the neonatal rat. *Eur J Biochem.* 1979; 100 (2): 467-75.
- 2- Shapira Y, Glick B, Finsterbush A, Goldfarb A, Rosenmann E. Myopathological findings in thalassemia major. *Eur Neurol.* 1990; 30 (6): 324-27.
- 3- Schworts Benz GJ, Forget BG. Thalassemia Syndromes. In: Hoffman R. *Hematology, Basic Principles and Practice.* 3rd ed. Churchill Livingstone Inc 1988.586-610.
- 4- Warburg O, Christian W. Garungs ferment in blutserum von tumor ratten. *Biochem J.* 1943; (2): 314-99.
- 5- Sibley JA, Lehniger AL. Determination of aldo- lase in animal tissues. *J Biol Chem* 1949; 177-79.
- 6- Storer AC, Cornish-Bowden A. The kinetics of coupled enzyme reactions. Applications to the assay of glucokinase, with glucose 6-phosphate dehydrogenase as coupling enzyme. *Biochem J.* 1974; 141 (1): 205-209.
- 7- Walker DG, Holland G. The development of hepatic glucokinase in the neonatal rat. *Biochem J.* 1965; 97 (3): 845-54.
- 8- Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, Martin MB, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol.* 1993; 42 (1): 81-85.
- 9- Zerez CR, Lachant NA, Lent KM, Tanoka KR. Deceased pyrimidine nucleoside monophosphate kinase activity in

- sickle erythroid pyrimidine nucleoside monophosphate kinase activity in sickle erythrocyte. *Blood*. 1992; 80 (2): 512-16.
- 10- Magor S, Puzzon P, Glati MC, Morfione S. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Hematol Basel* 1900; 84 (2): 72-76.
- 11- Leonardi S, Avola E, Sciacca A, Di Gregorio F, Musumeci S. Neopterin as a marker of C hepatitis in thalassaemia major. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991; 12 (3): 315-18.
- 12- Alter B. Prenatal of hemoglobinopathies and the hematologic donors. *Transfusion*. 1978; 18 (1): 108-12.
- 13- Devore GR, Mohoney MJ. Elevated red blood cell 2, 3 DPG levels in black blood donors. *Transfusion*. 1978; 18 (1): 108-12.
- 14- Hazmi MA, Warsy AS. Glutathione reductase deficiency in association with sickle cell and ghalassia genes in saudia population. *Hum Hered*. 1985; 35 (5): 326-32.
- 15- McDonald RP, Simpson JR, Nossal E. Serum aldolase diagnostic acid in myocardial infarction *JAMA*. 1957; 165-235.

Archive of SID