● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ پنجم، شمارهٔ ۲، ص ۷۱-۶۵، ۱۳۷۷

مقالهٔ پژوهشی

شکنندگی گلبول‌های قرمز در بیماران هیپرتیروئیدی

فرامرز سلیمانی[۱] و دکتر غلامرضا مشتاقی کاشانیان[۱]

خلاصه

آنمی خفیف در میان بیماران هیپرتیروئیدی، کاهش روی (Zn) درون سلولی گلبول‌های قرمز و اتو ـ همولیز خون بیماران گریوزی (Gravse) در شرایط آزمایشگاهی، نمایانگر این نکته می‌باشند که گرچه گلبول‌های قرمز فاقد گیرنده‌های هورمون‌های تیروئیدی می‌باشند، لیکن افزایش این هورمون‌ها می‌تواند بر روی گلبول‌های قرمز تأثیر بگذارد. برای پی بردن به دلایل این تغییرات، با استفاده از بافر فسفاته (pH=۷/۳۸) که حاوی غلظت‌های مختلفی از کلرور سدیم بود، قدرت شکنندگی گلبول‌های قرمز بیماران هیپرتیروئیدی درمان نشده (n=۴۰) مورد بررسی قرار گرفت. این بیماران حداقل برای دو هفته به بیماری مبتلا بودند. نتایج به دست آمده نشان داد که گلبول‌های قرمز بیماران نسبت به گروه کنترل (n=۲۰) در غلظت ۷۲ میلی‌مول در لیتر کلرور سدیم، ۲۱/۶۷ درصد شکننده‌تر می‌باشند (P<۰/۰۰۱). لیز شدن گلبول‌های قرمز می‌تواند در نتیجهٔ کاهش لیپیدهای پلاسما، افزایش فعالیت این سلول‌ها در هنگام تیروتوکسیکوز و یا اختلال در الکترولیت‌ها و دیگر یون‌های درون سلولی باشد. نهایتاً می‌توان به این نتیجه رسید که گلبول‌های قرمز در بیماران هیپرتیروئیدی نسبت به افراد سالم شکننده‌تر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: هیپرتیروئیدیسم، شکنندگی گلبول‌های قرمز

۱ـ عضو هیأت علمی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کرمان

مقدمه

افزایش هورمون‌های تیروئیدی در پلاسما را تیروتوکسیکوز (Thyrotoxicosis) می‌نامند که علایم کلینیکی آن شامل تاکی‌کاردی، لرزش، احساس گرما، تعریق زیاد و کاهش وزن می‌باشد و تشخیص بالینی آن با آزمایش‌های اندازه‌گیری عملکرد غده تیروئید تأیید می‌گردد (۲۰). این آزمایش‌ها شامل اندازه‌گیری هورمون‌های تیروکسین (T_4)، تری‌یدوتیرونین (T_3)، یا غلظت‌های آزاد این هورمون‌ها، هورمون محرک تیروئید (TSH)، و پروتئین حمل کننده هورمون‌های تیروئیدی (TBG) که به طریقه غیر مستقیم (T_3-resin up-take) در سرم بیماران اندازه‌گیری می‌گردد، می‌باشد. برای اندازه‌گیری این هورمون‌ها از روش‌های الایزا (Enzyme-Link-Immunosorbent Assay=ELISA) و یا رادیو ایمینواسی (Radio Immuno Assay=RIA) استفاده می‌گردد. اندازه‌گیری این هورمون‌ها محدودیت‌های زمانی، مکانی و اقتصادی داشته و گاهی اوقات پزشک باید زمانی طولانی برای تطبیق علایم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی صبر نماید.

مطالعات قبلی نشان داده که ۲۵-۱۰ درصد بیماران هیپرتیروئیدی به دلایل نامعلوم دچار آنمی خفیفی می‌گردند (۱۰). گزارش‌هایی نیز مبنی بر کاهش غلظت روی (Zn) درون سلولی گلبول‌های قرمز بیماراتی که دو هفته یا بیشتر دچار هیپرتیروئیدی بوده‌اند وجود دارد (۲,۱۹,۲۰). هم‌چنین نشان داده شده که قرار دادن خون کامل بیماران درمان نشده مبتلا به بیماری گریوز (هیپرتیروئیدی با ریشه خودایمنی)، به مدت ۷۲ ساعت در انکوباتور رشد سلولی در درجه حرارت ۳۷C با ۹۵٪ هوا و ۵٪ CO_2، باعث اتو همولیز گلبول‌های قرمز می‌گردد. لیکن در همین شرایط، انکوباسیون خون داوطلبان سالمی که گروه کنترل را تشکیل می‌دادند، همولیزی مشاهده نگردید. این نتایج در حضور محرک‌های لیپوپلی ساکارید (LPS) و فیتوهم آگلوتینین (PHA) شدیدتر بوده است (۱۲).

با توجه به گزارش‌های فوق، این سؤال‌ها پیش می‌آید که آیا این شکنندگی در تمام بیماران هیپرتیروئیدی مشاهده می‌گردد، یا فقط در گروه خاصی همچون بیماران گریوزی (۱۲) روی می‌دهد؟ آیا آنمی گزارش شده در بیماران هیپرتیروئیدی به دلیل شکنندگی گلبول‌های قرمز می‌باشد؟ و چرا در تمام بیماران آنمی دیده نمی‌شود؟ نهایتاً، در صورتی که شکنندگی گلبول‌های قرمز وابسته به غلظت هورمون‌های تیروئیدی سرم باشد، آیا می‌توان آزمایش شکنندگی گلبول‌های قرمز را جایگزین ارزان‌تری جهت تأیید علایم بالینی بیماران هیپرتیروئیدی نمود؟ برای پاسخ‌گویی به این سؤال‌هااین تحقیق انجام گردید.

مواد و روش کار

شکنندگی گلبول‌های قرمز ۴۰ بیمار هیپرتیروئیدی (۲۶ مرد، و ۱۴ زن) که غلظت سرمی T_4 و T_3 آنان افزایش یافته بود (T_4>۲۰۶nmol/L و T_3>۴/۶۵nmol/L) مورد بررسی قرار گرفت. این بیماران علایم بالینی بیماری گریوز، شامل اگزوفتالمی و میکزودم جلدی تیبیا را نداشتند. سن این بیماران بین ۲۲ تا ۵۲ سال بود (با میانگین سنی ۷/۲۲±۳۶/۷۲). کلیه آزمایش‌ها در گروه کنترل بر روی خون ۲۰ داوطلب سالم (۱۱ مرد و ۹ زن) که در محدوده سنی بیماران بودند انجام گردید. این افراد طی شش ماه قبل از نمونه گیری هیچ‌گونه بیماری مشخص و یا تغییر وزنی نداشتند.

بررسی میزان شکنندگی گلبول‌های قرمز، طبق دستورالعمل ارائه شده توسط Lewis و Dacie با اندک تغییراتی انجام گردید (۴). به طور خلاصه، ۵۰ میکرولیتر از خون هپارینه تازه گرفته شده به دو لوله که حاوی ۵ سی‌سی محلول بافر فسفات ۵ میلی‌مول در لیتر با PH=۷/۳۸ و غلظت‌های متفاوت کلرور سدیم بود اضافه گردید. همولیز در بافری که حاوی ۱۷ میلی‌مول در لیتر کلرور سدیم بود به عنوان ۱۰۰٪ در نظر گرفته شد و از بافری که حاوی ۷۲ میلی‌مول در لیتر کلرور سدیم بود، به عنوان محلول هیپوتونیکی استفاده گردید که در افراد سالم همولیزی حدود ۵۰٪ ایجاد می‌نماید. خون‌ها با بافر نمکی مربوطه مخلوط گردیده، پس از ۳۰ دقیقه نگهداری در دمای آزمایشگاه، با سرعت ۱۲۰۰ g سانتریفوژ گردیدند. نهایتاً میزان همولیز در هر لوله به طریقه اسپکتروفتومتری در طول موج ۵۴۰ nm، با استفاده از آب مقطر به عنوان شاهد، تعیین گردید.

آزمایش‌های فعالیت تیروئیدی طبق دستورالعمل کارخانه‌های سازنده کیت‌الایزا انجام گردید. کیت اندازه‌گیری T_4، T_3-resin-uptake و TSH از کارخانه DRG آلمان، کیت T_3 از شرکت آمریکایی Medix Biotech و کلرور سدیم و نمک‌های فسفات از کارخانه مرک آلمان خریداری گردیده بود.

آنالیز آماری توسط کامپیوتر و با برنامه استات ویو (Stat-View) انجام گرفت. مقایسه آماری بیماران و گروه کنترل با تست تی (t-test) صورت گرفت و از نظر آماری، تفاوت‌های در سطح $P \leq 0/05$ معنی‌دار محسوب گردید.

نتایج

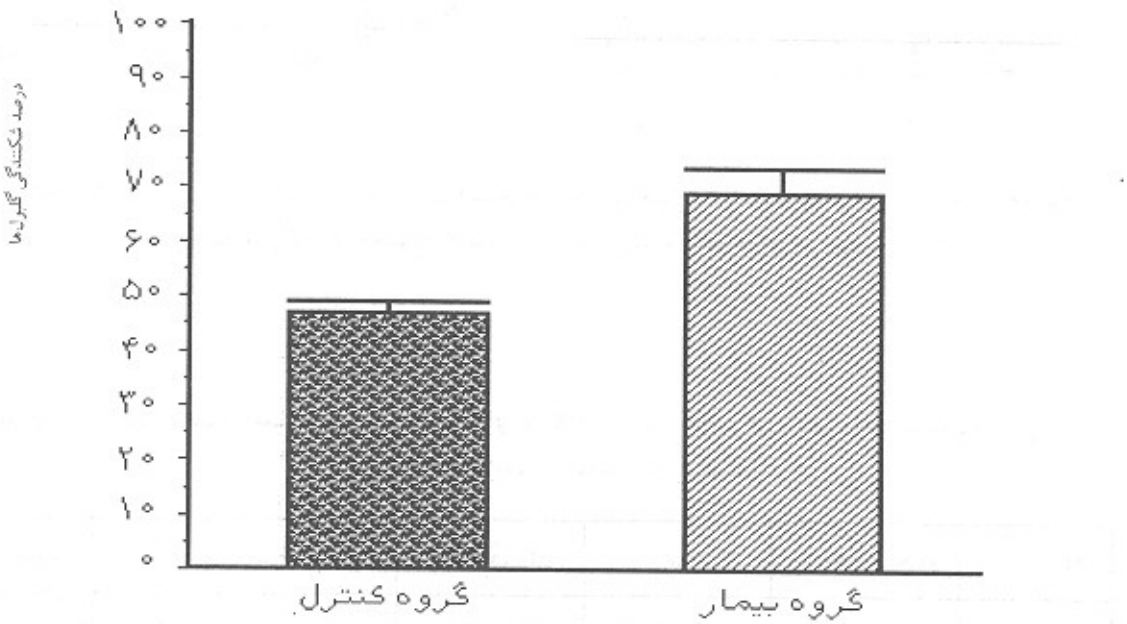
نتایج به دست آمده از آزمایش‌های تیروئیدی برای بیماران

هیپرتیروئیدی (n=۴۰) و یا گروه کنترل (n=۲۰) در جدول یک نشان داده شده است. این بیماران علایم بالینی هیپرتیروئیدی را حداقل برای دو هفته داشتند. همان گونه که انتظار می‌رفت، غلظت سرمی T_3، T_4 و T_3 resin up-take این بیماران بیشتر از گروه کنترل بود ($P<۰/۰۰۱$)، در حالی که مقدار به دست آمده برای TSH کمتر از گروه شاهد بود ($P<۰/۰۰۱$).

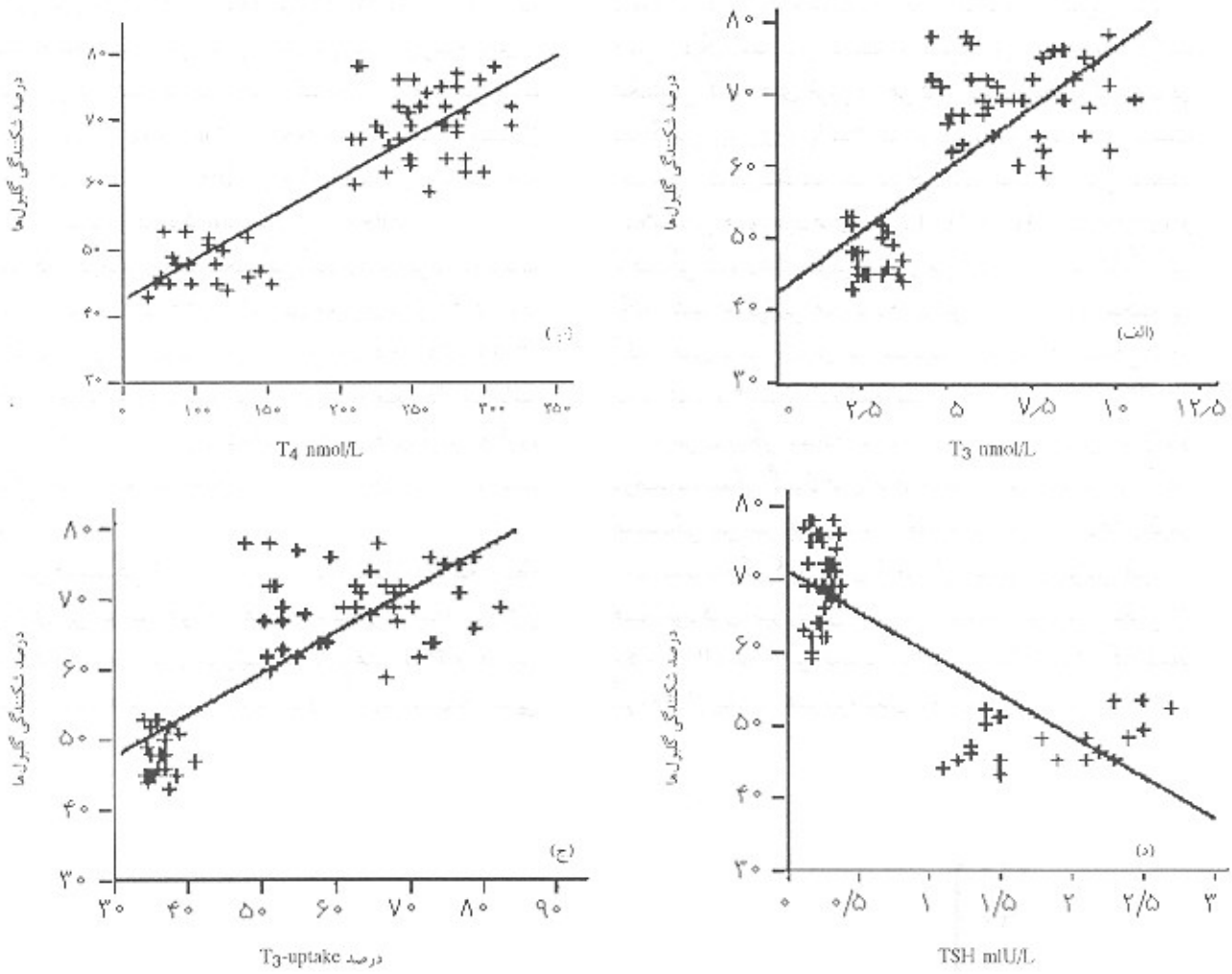
میانگین درصد قدرت شکنندگی گلبول‌های قرمز به دست آمده برای بیماران ۶۹/۴۲٪، با انحراف معیاری برابر ۵/۲۸٪ بود. این مقادیر برای گروه کنترل به ترتیب معادل ۴۷/۷۵٪ و ۳/۱۶٪ بود که از لحاظ آماری، تفاوت بین دو گروه معنی‌دار می‌باشد ($P<۰/۰۰۱$). تفاوت قدرت شکنندگی گلبول‌های قرمز دو گروه در شکل یک و عملکرد تیروئید در جدول یک نشان داده شده است.

آنالیز همبستگی ارقام به دست آمده نشان داد که رابطه معنی‌داری بین افزایش هورمون‌های تیروئیدی، یا مقدار پروتئین حمل کننده هورمون‌های تیروئیدی و یا کاهش TSH و افزایش شکنندگی گلبول‌های قرمز در بیماران و یا گروه کنترل به تنهایی وجود ندارد. این عدم همبستگی برای هر گروه به تنهایی، شاید به دلیل نزدیکی مقادیر به دست آمده برای هورمون‌ها و یا درصد شکنندگی گلبول‌های قرمز در هر گروه باشد. لیکن اگر بدون در نظر گرفتن بیماری و یا سلامت افراد مطالعه شده، اعداد بدست آمده را آنالیز نماییم، همبستگی‌های معنی‌دار بین غلظت پلاسمایی هورمون‌های T_3-resin up-take, TSH, T_3, T_4 و شکنندگی گلبول‌های قرمز پدیدار می‌گردد که شاید نشانگر این نکته باشند که افزایش هورمون‌های تیروئیدی بر روی شکنندگی گلبول‌های قرمز، تاثیری غیر مستقیم دارند. این همبستگی‌ها در شکل شماره ۲ نشان داده شده است.

از طرف دیگر، ممکن است رابطه‌ای منفی بین سن بیماران و درصد شکنندگی گلبول‌های قرمز وجود داشته باشد، زیرا آنالیز همبستگی بین سن بیماران و درصد شکنندگی گلبول‌های قرمز آنان نشان داد که گلبول‌های قرمز افراد مسن در برابر افزایش هورمون‌های تیروئیدی مقاومت بیشتری دارند (شکل ۳، $P<۰/۰۵۸$). شاید این مطلب نشانگر این نکته باشد که فقط گروهی از بیماران هیپرتیروئیدی دچار آتمی خفیف می‌گردند.



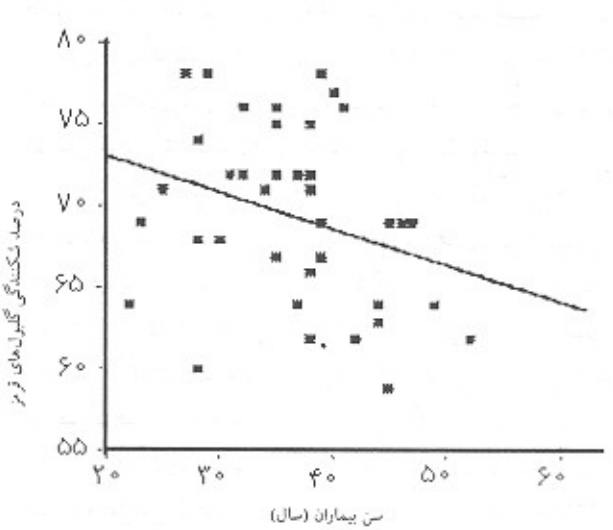
شکل ۱ : *مقایسه درصد شکنندگی گلبول‌های قرمز بیماران و گروه کنترل. خطوط کوچک بر روی ستون‌ها نشانگر یک خطای استاندارد می‌باشد.*



شکل ۲ : وابستگی بین هورمون‌های تیروئیدی (الف و ب)، پروتئین حمل کننده هورمون‌های تیروئیدی (ج)، TSH (د) و شکنندگی گلبول‌های قرمز در مجموع ۶۰ نفر افراد گروه‌های بیمار و کنترل (برای هر چهار مورد P<۰/۰۰۱).

جدول ۱ : میانگین و انحراف معیار نتایج به دست آمده برای عملکرد تیروئید بیماران و گروه کنترل. اختلاف معنی‌دار بین دو گروه (P<۰/۰۰۱) با علامت * مشخص گردیده است.

گروه	تعداد	سن (سال)	T_4 (nmol/L)	T_3 (nmol/L)	T_3-resin uptake(%)	TSH (mIU/L)
کنترل	۲۰	۳۳/۸۵±۸/۴۵	۱۰۳/۱±۲۴/۶	۲/۸۴±۰/۵۶	۳۵/۸۶±۱/۸۲	۱/۸۵±۰/۵۱
بیماران	۴۰	۳۶/۷۲±۷/۲۳	۲۵۸/۱±۲۹/۶*	۷/۳۲±۱/۶۹*	۶۳/۰۵±۹/۶۳*	۰/۲۶±۰/۰۸*



شکل ۳: *وابستگی بین سن و درصد شکنندگی گلبول‌های قرمز*

بحث و نتیجه‌گیری

کاهش یا افزایش هورمون‌های تیروئیدی اثر قابل توجهی بر روی تمام حیوانات و سیستم‌های مختلف آنان دارد. به علاوه، اکسیژن مصرفی تمام بافت‌ها به غیر از طحال، بیضه‌ها و مغز انسان با افزایش مقدار هورمون‌های تیروئیدی افزایش می‌یابد (۱۱).

گیرنده هورمون‌های تیروئیدی بیشتر بر روی هسته سلول‌ها می‌باشد و به میزان کمتری در میتوکندری و غشاء سلولی قرار گرفته است. این گیرنده‌ها تمایل بیشتری برای تری‌یاک (T_3 که عامل آمین آن جدا شده باشد) و سپس برای T_3، T_4 و T_3 معکوس دارند، که این مطلب با تأثیر متابولیکی این هورمون‌ها مطابقت داشته و به اثبات رسیده است (۱).

نتیجه به دست آمده در این تحقیق نشان می‌دهد که گلبول‌های قرمز بیماران هیپرتیروئید، شکننده‌تر از گلبول‌های قرمز گروه کنترل می‌باشند، گر چه این نکته تنها در یک غلظت از محلول هیپوتونیک کلرور سدیم بررسی گردیده است. از طرف دیگر، یافته‌های این تحقیق مکملی بر گزارش‌های قبلی است، که از آنمی خفیف در میان ۲۵-۲۰ درصد این بیماران خبر می‌دهند (۲). نتایج اخیر نشان می‌دهد که در افراد مسن، مقاومت گلبول‌های قرمز در برابر افزایش هورمون‌های تیروئیدی بیشتر از بیماران جوان است، گرچه نتایج آماری به دست آمده احتمال کمی را نشان می‌دهد ($P=0/058$).

افزایش شکنندگی گلبول‌های قرمز در گردش خون نمی‌تواند ناشی از اثر مستقیم هورمون‌های تیروئیدی بر روی این سلول‌ها باشد زیرا گلبول‌های قرمز بالغ انسانی برخلاف دوزیستان عاری از هسته و میتوکندری می‌باشند که جایگاه اصلی برای گیرنده‌های هورمون‌های تیروئیدی است (۱۴،۱۵،۱۶). به علاوه گلبول‌های قرمز قادر به انجام واکنش‌های اکسیداسیونی که در ارتباط با میتوکندری است نبوده (۱۹) و در تقسیم سلولی نیز شرکت نمی‌نمایند. همچنین گلبول‌های قرمز فاقد ریبوزوم هستند، در نتیجه قادر به سنتز هیچ پروتئین و یا لیپیدی نمی‌باشند (۱۷،۱۸). با در نظرگرفتن این عوامل، افزایش شکنندگی گلبول‌های قرمز که در نتیجه افزایش هورمون‌های تیروئیدی پدیدار می‌گردد، یا می‌تواند در هنگام تکامل این سلول‌ها بوجود آمده و یا بوسیله تغییرات مختلف محیطی که به دلیل افزایش هورمون‌های تیروئیدی بوجود آمده‌اند پدیدار شود. احتمالات مختلفی که می‌تواند باعث شکنندگی گلبول‌های قرمز در این بیماران گردد، در زیر مورد بحث قرار خواهند گرفت.

اولین احتمالی که می‌تواند باعث شکنندگی گلبول‌های قرمز بیماران هیپرتیروئیدی گردد، تغییرات در سیتواسکلتون غشاء این سلول‌ها می‌باشد. غشاء گلبول‌های قرمز حاوی ۷۱/۴٪ کلسترول، ۴۹/۵٪ فسفولیپید و ۳/۴٪ گلیکولیپید است (۱۷). از دست رفتن هر یک از این لیپیدها در ساختمان غشاء، به وسیله تبادل با پلاسما بازسازی می‌گردد (۱۷). از طرفی، یکی از عواقب افزایش هورمون‌های تیروئیدی، کاهش غلظت لیپیدهای سرم از جمله کلسترول می‌باشد (۸). کاهش غلظت لیپیدهای پلاسما می‌تواند باعث کاهش تبادلات لیپیدها بین گلبول‌های قرمز و پلاسما گردیده و در نتیجه موجب تغییراتی در سیتواسکلتون غشاء شود. پشتوانه این فرضیه نتایج بدست آمده از تحقیق Hagve و همکارانش می‌باشد که در تحقیق خود موش‌ها را با اسید چرب n-۳ تغذیه کرده و نتیجه گیری نمودند که با این رژیم، ماهیت قطبی بودن گروه فسفولیپیدهای غشاء گلبول‌های قرمز موش‌ها به نحوی تغییر داده شده که باعث کاهش شکنندگی این گلبول‌ها در محلول هیپوتونیک می‌گردد (۷). این حالت ممکن است در بیماران هیپرتیروئیدی که حداقل دو هفته از افزایش هورمون‌های تیروئیدی رنج می‌برند نیز اتفاق بیفتد و به علت کاهش لیپیدهای پلاسمایی در این مدت، اختلالاتی در لیپیدهای غشاء گلبول‌های قرمزشان پدیدار شود که باعث شکنندگی این گلبول‌ها گردد.

احتمال دیگری که می‌تواند برای افزایش شکنندگی گلبول‌های قرمز این بیماران وجود داشته باشد، اثر افزایش هورمون‌های تیروئیدی بر روی سلول‌های دیگر می‌باشد. به علت به هم خوردن واکنش‌های اکسیداسیون در هیپرتیروئیدیسم، نیاز به اکسیژن بیشتر می‌گردد (۱۱). این نیاز باعث فعالیت بیشتر

ناقلین اکسیژن یعنی گلبول‌های قرمز می‌شود. هم‌چنین با افزایش فعالیت، نیاز به انرژی بیشتری می‌شود که از طریق متابولیسم بی‌هوازی گلوکز یا واکنش‌های راه امبدن‌میرهوف تأمین می‌گردد (۶). فعالیت زیاد گلبول‌های قرمز ممکن است نیمه عمر آنزیم‌های تامین کننده انرژی را کاهش داده و باعث کوتاه‌شدن عمر این سلول‌ها گردد. این فرضیه نیز با افزایش غلظت هورمون اریتروپویتین (هورمونی که باعث ساخته شدن گلبول‌های قرمز جدید می‌گردد) در پلاسمای بیماران هیپرتیروئیدی تقویت می‌گردد (۳).

نهایتاً غلظت الکترولیت‌های درون سلولی برای فعالیت صحیح آنزیمهای گلیکولیز و ثابت نگه داشتن pH درون سلولی لازم می‌باشد (۶). گزارش‌های منتشر شده نشان می‌دهند که تعداد پمپهای سدیم - پتاسیم غشاء گلبول‌های قرمز در بیماران هیپرتیروئیدی کاهش می‌یابد (۹). هم‌چنین گزارشهایی وجود دارد که نشان می‌دهد غلظت روی (Zn) درون سلولی گلبول‌های قرمز بیماران هیپرتیروئیدی درمان نشده که چند هفته از آغاز بیماری آنان گذشته کاهش می‌یابد (۳،۱۹،۲۰). این اختلالات الکترولیت‌های درون سلولی نیز می‌تواند عامل دیگری برای افزایش شکنندگی گلبول‌های قرمز این بیماران باشد.

با در نظر گرفتن مطالب فوق و نتایج بدست آمده در این تحقیق، می‌توان نتیجه گیری نمود که گلبول‌های قرمز بیماران هیپرتیروئیدی نسبت به افراد سالم شکنندگی بیشتری دارند و آزمایش قدرت شکنندگی گلبول‌های قرمز می‌تواند به عنوان آزمایش دیگری جهت تأیید علایم بالینی بیماران هیپرتیروئیدی در نظر گرفته شود. به علاوه، چون هیچ یک از بیماران در این تحقیق ظاهراً دچار بیماری گریوز نبودند، می‌توان نتیجه گیری نمود که افزایش شکنندگی گلبول‌های قرمز در نتیجه اختلالات ایمونولوژیکی، منحصر به بیماران گریوز نبوده (۱۲)، بلکه در سایر پرکاری‌های تیروئید نیز پدیدار می‌گردد.

Summary

Erythrocyte Fragility in Hyperthyroid Patients

F. Soleamani, MS[1]; and GH. Moshtaghi Kashanian, PhD[1]

1. Faculty Member, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Mild anaemia among patients with hyperthyroidism, reduction in intracellular zinc content of erythrocytes, and auto-haemolysis of whole blood of patients with Graves' disease under laboratory condition are the facts which indicate that although erythrocytes are devoid of receptors for thyroid hormones, they are affected by the excess of these hormones. In order to find out the reasons for such changes, osmotic fragility of the erythrocytes were investigated in peripheral blood of hyperthyroid patients (n=40), using phosphate buffers (pH=7.38) that contained different concentrations of sodium chloride. These patients had the clinical symptoms for at least two weeks. The results obtained in this study showed that the erythrocytes of these patients at concentration of 72 mmol/l of sodium chloride were 21.67% more fragile compared to that of healthy control group (P<0.001) (n=20). The erythrocyte lysis could be due to reduction of plasma total lipids or excessive work load of these cells during thyrotoxicosis. Another possibility could be the impairment of intracellular electrolytes and other elements which are essential for the proper functioning of these cells. Finally, it may be concluded that the erythrocytes of hyperthyroid patients in this study were more fragile than that healthy controls.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1998; 5(2): 65-71

Key Words: *Osmotic fragility, Hyperthyroidism*

1. Bracco D, Morin O, Schutz Y, Liang H, Jequier E and Burger AG. Comparison

of the metabolic and endocrine effects of 3,5,3- triiodothyroacetic acid and thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(1): 221-228.

2. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. (Review articles on mechanisms of disease edited by Epstein FH.) *N Eng J Med* 1994; 331(13): 847-853.
3. Chan AYW, Mak YT, Shek CC and Swaminathan R. Changes in erythrocyte zinc in a case of transient thyrotoxicosis. *Ann Clin Biochem* 1991; 28(5): 524-525.
4. Dacie JV and Lewis SM: Investigation of the herediary haemolytic anaemias. In Practical Haematology. 6th ed. London, Churchill Livingstone 1984; pp152-178.
5. Davis JRE, Lynam TC, Franklyn JA, Dochery K and Sheppard MC. Tri-iodothyronine and phenytoin reduce prolactin messenger RNA levels in cultured rat pituitary cells. *J Endocrinol* 1986; 109(3): 359-364.
6. Fairbanks VF and Klee GG. Biochemistry aspects of haematology. In: Burtis CA and Ashwood ER (Eds). Tietz Fundamental of Clinical Chemistry 4th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1996; pp704-730.
7. Hagve TA, Johansen Y and Christopherson B. The effect of n-3 fatty acids on osmotic fragility of rat erythrocytes. *Biochim Biophys Acta Lipids Lipid Metab* 1991; 1084(3): 251-254.
8. Hall R. Thyroid. In: Hall R and Besser M(Eds). Fundamentals of Clinical Endocrinology. 4th ed., London, Churchill Livingstone., 1989; pp66-152.
9. Lam KS, Yeung RT, Benson EA and Wang C. Erythrocyte sodium-potassium pump in thyrotoxic periodic paralysis. *Aust N Z J Med* 1989; 19(1): 6-10.
10. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW and Lukens JN(Eds). The normocytic, normochromic anemias. In: Wintrobe's Clinical Haematology. 9th ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1993; pp885-911.
11. Mc Dougall IR. Thyroid disease in clinical practice: 1st ed., London, Chapman and Hall, 1992; pp1-33.
12. Moshtaghi Kashanian GR. Role of Bioactive peptides in autoimmune thyroid disease: PhD Thesis, Glasgow University 1996; pp30-95.
13. Ogasawara H and Nishikawa M. Evaluation of peripheral metabolic status by determination of Na-K ATPase pump activity in circulating erythrocytes in patients with thyroid diseases and nonthyroidal illnesses. *Endocrinol J* 1993; 40(1): 27-33.
14. Schneider MJ and Galton VA. Regulation of c-eraA-α messenger RNA species in tadpole erythrocytes by thyroid hormone. *Mol Endocrinol* 1991; 5(2): 201-208.
15. Schneider MJ, Dave and Galton VA. Rana catesbeiana tadpole red blood cells express an α, but not a β, c-eraA gene. *Endocrinology* 1993; 133; 2488-2495.
16. Schneider MJ and Galton VA. Effect of glucocorticoids on thyroid hormone action in cultured red blood cells from Rana catesbeiana todpoles. *Endocrinology* 1995; 136(4): 1435-1440.
17. Telen MJ, Lee GR,Bithell TC, Foerster J, Athens JW and Lukens JN(Eds). The mature erythrocyte. In: Wintrobe's Clinical Haematology. 9th ed., Philadelphia, Lea and Febiger. 1993; pp101-133.
18. Weinberger C, Thmpson CC, Ong ES, Lebo R, Gruol DJ and Evans RM. The c-erbA gene encodes a thyroid hormone receptor. *Nature* 1986; 324: 641-649.
19. Yoshida K, Kiso Y, Watanabe T, *et al.* Erythrocyte zinc in hyperthyroidism: reflection of integrated thyroid hormone levels over the previous few months. *Metab Clin Exp* 1990; 39(2): 182-186.
20. Yoshida K, Kiso Y, Watanabe T, *et al.* Erythrocyte zinc concentration in patients with subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(3): 788-791.