

مارکرهای اتوایمیون تیروئیدی در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی

محمد رضا بهروزخواه^۱، حسن روان سالار^۲، سید مهدی زرگریان^۳، آرش اکابری^۴

^۱ عضو هیأت علمی گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

^۲ عضو هیأت علمی گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

^۳ عضو هیأت علمی گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

^۴ کارشناس ارشد آمار حیاتی

نشانی نویسنده مسؤل: سبزوار، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی و تغذیه، محمد رضا بهروزخواه

Email: mr_behroozikhah@yahoo.com

وصول: ۸۸/۱۲/۱، اصلاح: ۸۹/۳/۲۵، پذیرش: ۸۹/۵/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: بیماری اتوایمیون تیروئیدی از شایع ترین اختلالات تیروئیدی در مناطق با دریافت کافی ید می باشد و ارزیابی آنتی بادی های تیروئید پراکسیداز (TPO Ab) و آنتی تیروگلوبولین (TG Ab) و آنتی میکروزومال (TM Ab) در اغلب بیماران هیپوتیروئیدی از اهمیت ویژه ای برخوردار است. لذا مطالعه حاضر جهت تعیین فراوانی نقش آنتی تیروئید آنتی بادی ها در افراد هیپوتیروئیدی شهرستان سبزوار طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش ها: این یک مطالعه توصیفی - تحلیلی و مقطعی است که در آن ۳۸۲ نفر از افراد بالای ۲۰ سال با TSH بالاتر از نرمال و T3 و T4 پایین تر از نرمال، به روش نمونه گیری غیراحتمالی در دسترس انتخاب گردیدند. میزان TSH، TPOAb، TGAb، و TMAb آن ها به روش الیزا اندازه گیری شد. داده ها توسط روش های آماری مجذور کای، تی مستقل و ضریب همبستگی پیرسون به وسیله نرم افزار SPSS 15 مورد بررسی قرار گرفت و $P < 0/05$ معنادار تلقی گردید.

یافته ها: میزان میانگین تیر آنتی بادی های TPOAb، TGAb، TMAb در مردان و زنان با TSH بالای ۱۰ m IU/ml به ترتیب ۷۲/۳، ۷۸/۳ و ۵۰ درصد مثبت به دست آمد. در ۷۲/۳ درصد از افراد، TPOAb و در ۷۸/۵ درصد، TMAb و در ۵۰ درصد افراد، TGAb بالاتر از حد نرمال بود. بین TPOAb و TGAb بیشترین همبستگی وجود داشت ($r = 0/89$).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد که در جمعیت مورد مطالعه در سبزوار میزان TMAb، TGAb و TPOAb بالاتر از مقدار طبیعی است که شدت افزایش TPOAb و TGAb به مراتب بالاتر از TMAb می باشد. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۷/ شماره ۳ / صص ۲۱۲-۲۰۷).

واژه های کلیدی: آنتی تیروکسیداز آنتی بادی؛ آنتی تیروگلوبولین آنتی بادی؛ آنتی میکروزومال آنتی بادی؛ هیپوتیروئیدی؛ TSH - TPOAb
TGAb - TMAb

مقدمه

مثبت است. با توجه به این‌که مطالعات انجام شده در رابطه با میزان و نقش TMAb, TPOAb و TGAb در بیماران هیپوتیروئیدی در ایران کم بوده و با توجه به این‌که شهرستان سبزوار همچون سایر نقاط ایران جزء مناطق عاری از کمبود ید است (۱۲)، آگاهی از میزان این اتوآنتی‌بادی‌ها در افراد هیپوتیروئیدی می‌تواند در زمینه‌های مختلف تشخیص، درمان و پیش‌گیری کمک‌کننده باشد. لذا این مطالعه به منظور سنجش تیتراژ آنتی‌بادی تیروئیدی در شهرستان سبزوار انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی - تحلیلی مقطعی، حجم نمونه ۳۸۲ نفر برآورد شد که این تعداد از بیماران هیپوتیروئیدی بالای ۲۰ سال شهرستان سبزوار به روش نمونه‌گیری غیر احتمالی در دسترس انتخاب شدند. افراد مورد مطالعه از مراجعه‌کنندگان به آزمایشگاه‌های تشخیص طبی سبزوار بودند که T3 و T4 پایین‌تر از حد نرمال و TSH بالاتر از حد نرمال داشتند. پس از صحبت و درخواست شرکت در مطالعه، در صورت موافقت، از آنان رضایت‌نامه کتبی آگاهانه اخذ و پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک، سابقه بیماری تیروئید و درمان‌های انجام گرفته تکمیل گردید.

افرادی که درمان را شروع نکرده بودند در تحقیق وارد می‌شدند. از نمونه‌ها مجدداً ۵ میلی‌لیتر خون وریدی جمع‌آوری شده و پس از سانتریفوژ نمودن، سرم آن‌ها در دو لوله در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد فریز می‌گردید. زمانی که تعداد نمونه‌ها به اندازه یک کیت می‌رسید، آزمایشات انجام می‌گرفت. ابتدا روی یکی از لوله‌های فریز شده مجدداً آزمایشات T3 و T4 با کیت‌های رادیوایمونواسی و TSH با کیت الیزای شرکت Trinity Biotech ایرلند انجام می‌شد.

نمونه‌هایی که T3 و T4 پایین‌تر از حد نرمال و TSH بالاتر از نرمال داشتند در مطالعه شرکت داده می‌

بیماری اتوایمیون تیروئیدی شایع‌ترین علت اختلالات تیروئید در مناطق با دریافت کافی ید می‌باشد (۱). از مهم‌ترین بیماری‌های تیروئیدی اتوایمیون می‌توان بیماری‌های هاشیموتو، گریوز و التهاب تیروئید پس از زایمان را نام برد (۲،۳). مهم‌ترین مارک‌های تیروئیدیت اتوایمیون شامل آنتی‌تیروئید پراکسیداز TPOAb، آنتی- میکروزومال آنتی‌بادی TMAb و آنتی تیروگلوبولین آنتی-بادی TGAb می‌باشند که در اغلب ارزیابی‌های بیماران تیروئیدی نقش مهمی را دارا می‌باشند (۴،۵). هر چند عدم وجود این مارک‌ها به منزله نفی بیماری‌های اتوایمیون نمی‌باشد (۲،۶). لکن وجود این آنتی‌بادی‌ها به جز در موارد استثنایی مؤید بیماری‌های خودایمنی می‌باشد (۷). شیوع TPOAb و TGAb در جمعیت آمریکا به ترتیب ۱۳ و ۱۱/۵ درصد گزارش شده که شیوع آن در جنس مؤنث بالاتر از مذکر می‌باشد (۸). در مطالعه‌ای در مجارستان ۸۳/۴ درصد افراد هیپوتیروئیدی و ۷۱/۵ درصد بیماران هیپوتیروئیدی و گواتر، دارای سطح بالای از اتو آنتی-بادی‌های TPOAb و TGAb بودند. بر اساس این مطالعه، اگر چه وجود TPOAb برای اثبات خودایمنی در غده تیروئید اهمیت ویژه‌ای دارد، استفاده همزمان از TPOAb و TGAb توصیه شده است (۹). حیدریان به نقل از مؤمن-زاده شیوع TPOAb و TGAb را در زنان تهران به ترتیب ۱۵/۸ درصد و ۲۱/۵ درصد و در مردان به ترتیب ۸/۲ درصد و ۱۱ درصد گزارش نموده است (۱).

اسدی کرم و همکاران نشان دادند که TPOAb در ۵۸ درصد و TGAb در ۳۱/۳ درصد افراد هیپوتیروئیدی در شهرستان رفسنجان مثبت بوده است (۱۰). نبی‌پور و همکاران نیز در بیماران هیپوتیروئیدی بوشهر میزان TPOAb را ۷۳/۹ درصد، TMAb را ۷۱/۶ درصد و TGAb را ۴۵/۵ گزارش نموده است (۱۱). همچنین مطالعات متعددی در خارج از کشور نشان داده است که در ۹۵-۴۵ درصد بیماران هیپوتیروئیدی این سه مارک

ضریب همبستگی بین سن با متغیرهای TPOAb, TGAb, TSH معنادار نبود. ضریب همبستگی بین TSH و TGAb با $r=0.102$ و TPOAb و TGAb با $r=0.336$ و TPOAb و TMAb با $r=0.89$ و TMAb با $r=0.21$ رابطه مستقیمی وجود داشت که در این پژوهش بین TPOAb و TGAb بیشترین همبستگی وجود داشت.

میانگین TPOAb در مردان، $447/41 \pm 903/1$ و در زنان، $350/71 \pm 522/26$ بود که تفاوت بین زن و مرد از نظر آماری معنادار بود ($p=0/001$). میزان TGAb در مردان، $835/98 \pm 175/47$ و در زنان، $527/0 \pm 3/25$ و در زنان، $47/44 \pm 3/10$ بود که از نظر آماری، تفاوت بین زن و مرد معنادار نبود.

میزان TMAb در تمام گروه‌های سنی حداقل در 75 درصد مثبت بود که حداکثر مقدار آن با 81/4 درصد در گروه سنی 30-39 ساله بود. رابطه بین مقدار این آنتی-بادی و سن نیز معنادار نبود ($P=0/7$). میزان TPOAb در سنین مختلف بالای 70 درصد بود اما ارتباط آن با سن معنادار نبود ($P=0/9$). میزان TGAb در گروه سنی کمتر از 30 سال با 53/7 درصد بیشترین و در گروه سنی 30-39 سال با 42/3 درصد کمترین مقدار را داشت که بین میزان TGAb مثبت و سن ارتباط معناداری مشاهده نشد ($P=0/35$).

شدند ($T3 < 30$ و $T4 < 60 \text{mmol/l}$ و TSH بالاتر از 5mmol/l). سپس روی سرم دوم مارکرهای اتوآی‌میون تیروئیدی (TPOAb, TMAb, TGAb) بررسی شد. مقدار TPOAb و TGAb را با کیت الیزای شرکت Orgentec آلمان و برای TMAb از کیت الیزای Trinity Biotech ایرلند اندازه‌گیری نموده و به ترتیب مقادیر بالاتر از IU/ml 75 و IU/ml 15 و IU/ml 40 مثبت تلقی گردید. داده‌ها توسط روش‌های آماری مجذور کای، تی مستقل و ضریب همبستگی پیرسون به وسیله نرم‌افزار SPSS 15 مورد بررسی قرار گرفت و $P < 0/05$ معنادار تلقی گردید. انجام مطالعه توسط کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار مورد تأیید قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه 382 نفر مورد بررسی قرار گرفتند که 71 نفر (18/6 درصد) مرد و 311 نفر (81/4 درصد) زن بودند میانگین سنی آن‌ها $42/3 \pm 13/5$ سال بود. میانگین TSH در مردان، $46/4 \pm 26/0$ و در زنان، $31/5 \pm 20/9$ بود که نشان می‌دهد این مقادیر از نظر آماری تفاوت معناداری دارند ($P < 0/01$). در 72/3 درصد از افراد، TPOAb و در 78/5 درصد، TMAb و در 50 درصد افراد، TGAb بالاتر از حد نرمال بود (جدول 1). تفاوت بین جنسیت و مقادیر TMAb ($p < 0/1$) معنادار بود اما بین جنسیت و مقادیر TPOAb و TGAb ارتباط معناداری یافت نشد (جدول 2).

جدول 1: توزیع فراوانی آنتی بادی های اتوآی‌میون بر حسب جنس

جنس	آنتی‌بادی			TMAb			TGAb			TPOAb		
	تعداد	درصد	نرمال	تعداد	درصد	نرمال	تعداد	درصد	نرمال	تعداد	درصد	نرمال
مرد	10	14/1	61	71	45/1	32	71	53	71	53	71	
	درصد	14/1	85/9	100	45/1	54/9	100	74/6	25/4	100	74/6	
زن	22	72	239	311	159	152	311	223	88	311	223	
	درصد	72	76/8	100	51/1	48/9	100	71/7	28/3	100	71/7	
کل	82	82	300	382	191	191	382	276	106	382	276	
	درصد	21/5	78/5	100	50	50	100	72/3	27/7	100	72/3	
								0/6			0/35	
												p-value

جدول ۲: ضریب همبستگی بین مقادیر آنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌ها	TSH	TPOAb	TGAb	TMAb
ضریب همبستگی	۰/۰۸	۰/۰۹	۰/۰۹	۰/۰۱
P value	۰/۱۲	۰/۰۷	۰/۰۷	۰/۸۹
ضریب همبستگی	۱	۰/۰۸۰	*۰/۱۰۲	۰/۰۵۳
P value	۰/۱۲۰	۰/۱۲۰	۰/۰۴۸	۰/۳۰۶
ضریب همبستگی	۰/۰۸۰	۱	*۰/۸۹۴	*۰/۳۹۱
P value	۰/۱۲۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
ضریب همبستگی	*۰/۱۰۲	*۰/۸۹۴	۱	*۰/۲۰۹
P value	۰/۰۴۸	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
ضریب همبستگی	۰/۰۵۳	*۰/۳۹۱	*۰/۲۰۹	۱
P value	۰/۳۰۶	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰

* در سطح ۰/۰۵ ضریب همبستگی معنادار می‌باشد.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان شیوع هیپوتیروئیدی در زنان سبزواری بسیار بالاتر از مردان است که تأییدکننده مطالعات انجام شده در داخل و خارج از کشور می‌باشد (۸). اما طبق نتایج، میزان TMAb, TGAb, TPOAb, TSH در مردان سبزواری مورد مطالعه بسیار بالاتر از میزان نرمال است و میانگین مقادیر در مردان از زنان بیشتر است که می‌توان گفت مردان سبزواری فقط در شرایط حاد بیماری به پزشک مراجعه کرده‌اند.

مطالعه حاضر نشان داد که شدت افزایش TPOAb و TGAb در افراد هیپوتیروئیدی به مراتب بالاتر از TMAb است و این مسأله تأییدی بر این است که TPOAb و TGAb مارکرهای بهتری برای تشخیص هیپوتیروئیدی اتوایمیون می‌باشند.

از طرفی به جز ۲۴ نمونه، تمام نمونه‌هایی که TPOAb مثبت داشتند دارای TMAb مثبت نیز بودند. یعنی فقط ۵/۲ درصد افراد، دارای TPOAb مثبت و TMAb منفی بودند که نشان‌دهنده آن است که افراد دارای TMAb مثبت، همگی TPOAb مثبت هستند. تیروئید پروکسید TPO به‌عنوان یک جزء اتوآنتی‌ژنیک میکروزمال در نظر گرفته می‌شود که از آن برای اندازه‌گیری TPOAb استفاده می‌گردد. این آنتی‌ژن از اختصاصی بودن بیشتری نسبت به TMAb برخوردار بوده و از اهمیت کلینیکی

بالاتری برخوردار است. از طرفی، مطالعات ایمونولوژیک و مولکولی نشان دادند که در حقیقت آنتی‌ژن میکروزمال تیروئید همان پراکسیداز تیروئید TPO می‌باشد (۱۴, ۱۳).

در مطالعات مختلفی نشان داده شده است که TPOAb نسبت به TGAb تست مؤثرتری برای بیماران خودایمنی تیروئیدی است چرا که TPOAb برعکس TGAb می‌تواند کمپلمان را فیکس کرده و موجب صدمه به سلول‌های تیروئیدی از طریق مکانیسم سیتوتوکسیک وابسته به سلول شود (۱۶, ۱۵). با توجه به این‌که میزان TPOAb مثبت در بیماران هیپوتیروئیدی شهرستان سبزواری، ۷۲/۳ درصد می‌باشد و TPOAb حساس‌ترین مارکر برای تشخیص بیماری‌های خودایمنی تیروئیدی و بیماران مبتلا به هاشیموتو و التهاب تیروئید پس از زایمان است (۲, ۱۷)، به نظر می‌رسد از TPOAb به‌عنوان بهترین مارکر برای بیماران هیپوتیروئیدی می‌توان استفاده کرد.

مطالعه‌ای در اسپانیا نشان داد که TMAb در ۷۸/۵ درصد بیماران هیپوتیروئیدی مثبت بوده است (۲) و همچنین در مطالعه‌ای دیگر در بنگلادش ۸۷ درصد بیماران هیپوتیروئیدی مثبت بوده است (۴). همچنین در ۷۵/۵ درصد افراد هیپوتیروئیدی در اصفهان TGAb و TPOAb افزایش نشان داده است که افزایش این مارکرها در شیراز ۶۷ درصد گزارش شده است (۲۰, ۱۹).

در مطالعه‌ای که نبی‌پور و همکاران در بوشهر

و با توجه به شیوع این بیماری در شهرستان سبزوار و نقش مارک‌های اتوایمیون تیروئیدی در تشخیص علل بیماری، توصیه می‌شود که بیماران هیپوتیروئیدی قبل از هر درمان حداقل از نظر TPOAb مورد بررسی قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

هزینه این طرح پژوهشی توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار تأمین شده است. بدین‌وسیله از مساعدت و همکاری مدیریت محترم پژوهش، کارشناسان محترم آزمایشگاه‌های تشخیص طبی و دیگر همکارانی که در این تحقیق ما را یاری نموده‌اند، تشکر به عمل می‌آید.

انجام داده و هر سه مارکر را اندازه گرفتند، میزان TPOAb و TMAb و TGAb در افراد هیپوتیروئیدی به ترتیب در ۷۳/۹ و ۷۱/۶ و ۴۵/۶ درصد افراد مثبت بوده است که با نتایج پژوهش حاضر شباهت‌های زیادی دارد. در پژوهش حاضر برخلاف پژوهش نبی‌پور و همکاران، شیوع TMAb از TPOAb بیشتر است که این امر می‌تواند ناشی از اختلاف نمونه و شرایط آزمایش باشد. لکن از نظر تئوری وقتی که TMAb را اندازه گرفته می‌شود می‌تواند علاوه بر این که TPOAb را مشخص کند، آنتی‌بادی‌های قسمت‌های دیگر آنتی‌ژن میکروزومال را که ارزش کلینیکی ندارند را نیز مشخص کند (مثبت کاذب) و این مسأله نشان می‌دهد که TMAb باید گستره بیشتری از TPOAb را در بر گیرد.

به‌طور کلی، در پژوهش حاضر آنتی‌تیروئید آنتی-بادی‌ها در اغلب بیماران هیپوتیروئیدی سبزوار مثبت است

References

1. Thyroid dysfunction and autoantibodies 10 years after implementation of universal salt iodization: Tehran Thyroid Study. Iranian Journal of Endocrinology & Metabolism. 2002; 4: 229-41.
2. Trbojvic B, Djurica S. Diagnosis of autoimmune thyroid disease. Spr Arh Celok Lek. 2005; 133(1): 25-33.
3. Aust G, Lehmann I, Laue S, Scherbaum WA. Activated and interferone- γ producing thyroid-derived Tcells are detected in Graves disease, thyroid autonomy as well as in non-toxic multi-nodular goiter. Eur J Endocrinol. 1996; 135: 60-8.
4. Hasanata MA, Rumib AAK, Hlama MN. Status of antithyroid antibodies in Bangladesh. Postgrad med J. 2000; 76:345-9.
5. Rose NR, De Macario EC, Folds JD, Lane HC, Nakamura RM. Manual of clinical laboratory immunology. Washington; Asmpress; 1986:51. 979.
6. Toldy E, Locsei Z, Kalmar I, Varga L, Kovacs LG. Diagnostic value of thyroid antibodies. Orvosi hetilap. 199 6;137(38):2075.
7. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med. 1996; 335: 99-107.
8. Hollowell j, Staehling N, Flanders D. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the united states population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:489-99.
9. Foldes I, Levay A. Antibodies against thyroid gland peroxidase and thyroglobulin in various thyroid diseases. ORV Hetilap. 1994; 135(29): 1579-84.
10. Asadikaram GhR, Torkzadeh Mahani M. Comparison of the Thyroid Autoantibodies and Urinary Iodine Concentration in Hypothyroid and Normal Individuals in Rafsanjan City in 2006. 2010; 9(4): 263-72.

۱۱- ایرج نبی‌پور، فاطمه رضا پور، سید مجتبی جعفری. بررسی مارک‌های خور ایمنی (آنتی پراکسیداز آنتی میکروزومال و آنتی تیروگلوبولین) در بیماران مبتلا به هیپو تیروئیدیسم در استان بوشهر. دوفصلنامه طب جنوب ۱۳۸۴ سال هشتم؛ شماره ۱: صفحه

12. WHO Regional office for the Eastern Mediterranean. Promotion of iodized salt in the Eastern Mediterranean, Middle east and North Africa. Report of Intercountry Meeting 2000 April 10-12, Dubai, United Arab Emirates. Cairo: WHO, 2000.
13. Seto P, Hirayu H, Magnusson RP, Gestautas J, Portmann L, DeGroot LJ, et al. Isolation of a complementary DNA clone for thyroid microsomal antigen. Homology with the gene for thyroid peroxidase. *Journal of Clinical Investigation*. 1987;80(4):1205-8.
14. Libert F, Ruel J, Ludgate M, Swillens S, Alexander N, Vassart G, et al. Complete nucleotide sequence of the human thyroperoxidase-microsomal antigen cDNA. *Nucleic acids research*. 1987;15(16):6735. -9.
15. Mc Lachlan SM, Rapoport B. Autoimmune response to the thyroid in humans: thyroid peroxidase- the common autoantigen denominator. *Intern Rev Immunol* 2000; 19: 587-618.
16. McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid*. 2004;14:510-20
17. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;71(3):661-9.
18. Eggers M, cortinez , Beas F. Aoiter and chronic Lymphocytic thyroiditis, *Rev elilpediatr*. 1990; 61(4) ; 198-202.
19. Aminorroaya A, Momenzadeh M, Hovsepian S, Haghighi S, Amini M. Thyroid autoantibodies in women with and without thyroid disorders in an iodine-replete area. *East Mediterr Health J*. 2008; 14 (2): 325-32.
20. Khaleeli A A. Prevalence of thyroid antibodies in Shiraz, Iran, an area with iodine deficiency. *Postgraduate medical Journal* 1981; 57 (663): 23-7.