

## بررسی آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در گواتر ساده و مقایسه آن با افراد سالم

دکتر فرزانه اشرفی<sup>۱</sup>، مهین مؤمن زاده<sup>۲</sup>، دکتر مسعود امینی<sup>۳</sup>

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به شیوع بالای گواتر به منظور بررسی نقش خودایمنی تیروئید در ایجاد گواتر ۱۰ سال بعد از شروع برنامه همگانی غنی‌سازی نمک با ید، بر آن شدیم تا در یک بررسی مورد - شاهدی سطح تیروئید پراکسیداز (Anti TPO) و آنتی تیروگلوبولین (Anti TG) را در افراد مبتلا به گواتر ساده را با افراد سالم مقایسه کنیم.

**روش بررسی:** از بین افراد مراجعه کننده به درمانگاه داخلی - غدد که دارای تستهای عملکرد تیروئید طبیعی بودند به روش غیراحتمالی آسان افراد مبتلا به گواتر ساده به عنوان گروه مورد و افراد بدون گواتر به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند و در هر دو گروه Anti TPO و Anti TG اندازه گیری شد.

**یافته‌ها:** تعداد ۱۰۵ بیمار مبتلا به گواتر ساده ۸۹ نفر در گروه کنترل بودند. ۳۶ نفر از گروه مورد (۳/۳۴٪) و ۱۷ نفر از گروه کنترل (۱/۱۹٪) Anti TPO افزایش یافته داشتند (p value = ۰/۰۱۸). ۴۵ نفر از گروه مورد (۹/۴۲٪) و ۲۱ نفر از گروه کنترل (۶/۲۳٪) Anti TG افزایش یافته داشتند. (p value = ۰/۰۰۵).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به شیوع این آنتی‌بادی‌ها در افراد مبتلا به گواتر ساده به نظر میرسد که خودایمنی تیروئید یکی از علل مهم گواتر ساده بعد از برنامه همگانی غنی‌سازی نمک با ید باشد و در این میان افزایش مصرف ید خود می‌تواند در افزایش خودایمنی تیروئید دخیل باشد.

**واژه‌های کلیدی:** گواتر ساده، آنتی بادی ضد تیروئید پراکسیداز، آنتی بادی ضد تیروگلوبولین

### مقدمه

یددار شیوع گواتر در کودکان دبستانی ۴۲٪ برآورد شده است<sup>(۲)</sup>. یکی از علل گواتر تیروئیدیت خودایمن می‌باشد که با افزایش آنتی‌بادیهای ضد تیروئید پراکسیداز (Anti TPO) و ضد تیروگلوبولین (Anti TG) تشخیص داده می‌شود<sup>(۳)</sup>. به گونه‌ای که در بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به تیروئیدیت خودایمن Anti TPO تیترا بالایی دارد<sup>(۴)</sup>. از سوی دیگر در بررسی‌ها نشان داده شده است که بین خودایمنی تیروئید و میزان مصرف ید رابطه وجود دارد<sup>(۵)</sup>. به گونه‌ای که با افزایش ید دریافتی بیماریهای خودایمن تیروئید افزایش می‌یابد<sup>(۵،۶)</sup>.

از شایع‌ترین بیماریهای تیروئید گواتر است که در کشور ما نیز شیوعی بین ۶۰-۱۰٪ دارد<sup>(۱)</sup>. که حتی بعد از شروع برنامه کشوری غنی‌سازی نمک با ید نیز شیوع بالایی دارد. در یک بررسی در تهران ۱۰ سال بعد از شروع استفاده از نمک

۱- دستیار بیماریهای داخلی

۲- کارشناس تغذیه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

۳- استاد گروه بیماریهای داخلی و رئیس مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان ۱۳۸۳

در مطالعات انجام شده نشان داده شده است که با افزودن ید به مواد غذایی جهت درمان گواترناشی از کمبود شیوع تیرویدیت خودایمن و آنتی‌بادیهای ضد تیروئید افزایش می‌یابد<sup>(۷)</sup>. در بررسی‌ای که قبل از شروع برنامه کشوری غنی‌سازی نمک با ید انجام شده است شیوع Anti TPO و Anti TG افزایش یافته در افراد مبتلا به گواتر ساده ۳٪ برآورد شده است<sup>(۸)</sup>. ولی سطح این آنتی‌بادیها که نمادی از بیماریهای خودایمنی تیروئید می‌باشد بعد از برنامه کشوری استفاده از نمک یددار بررسی نشده است. لذا در بررسی حاضر بر آن شدیم تا در افراد مبتلا به گواتر ساده سطح Anti TPO و Anti TG را اندازه گرفته و با افراد سالم مقایسه کنیم.

### روش بررسی

از بین بالغین مراجعه کننده به درمانگاه داخلی - غدد بیمارستان نور شهر اصفهان که معیارهای زیر را داشتند افراد گروه مورد و کنترل انتخاب شدند. روش نمونه‌گیری غیراحتمالی آسان و با توجه به رابطه زیر و  $P_1=0.113$ <sup>(۱۲)</sup> و  $P_2=0.3$ <sup>(۱۳)</sup> حداقل حجم نمونه برابر با ۷۹ نفر تعیین گردید.

$$n = \left[ \frac{z_{1-\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right]^2 / \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$p_2 = 0.3 \quad p_1 = 0.113 \quad d = 0.2 \quad n = 79$

### ۱- معیارهای ورود به مطالعه

#### الف: گروه مورد

۱- افرادی که در معاینه با روش لمس تیروئید بزرگتر از طبیعی داشتند.

۲- تستهای T3.T4.TSH طبیعی داشتند.

#### ب: گروه کنترل

۱- افرادی که در معاینه با روش لمس تیروئید در حدود طبیعی داشتند.

۲- تستهای T3.T4.TSH طبیعی داشتند.

۲- معیارهای خروج از مطالعه (در هر دو گروه مورد و کنترل)

۱- وجود هر نوع بیماری اندوکراین دیگر از قبیل دیابت و بیماریهای آدرنال

۲- وجود سابقه بیماریهای تیروئید و استفاده از داروهای آنتی‌تیروئید و یا لووتیروکسین

۳- وجود بیماریهای سیستمیک خودایمن از قبیل آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوز

تیتراژ آنتی‌بادیهای Anti TPO و Anti TG در افراد هر دو گروه (گروه مورد ۱۰۵ نفر و گروه کنترل ۸۹ نفر) به روش Immunometric Enzyme Immunoassay با کیت DRG ساخت مشترک آلمان و امریکا چک شد. تیتراژ بالاتر از ۱۰۰ IU/ml افزایش یافته تلقی شده است.

تستهای T3.T4.TSH به روش RIA با کیت کاوشیار ساخت کشور ایران اندازه‌گیری شده است.

تحلیل آماری اطلاعات با نرم افزار آماری SPSS Win 10.05 و با استفاده از آزمونهای t test و  $\chi^2$  انجام شده است. داده‌ها به شکل میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شده است.

### نتایج

تعداد ۱۰۵ بیمار در محدوده سنی  $67 \pm 6$  سال و با میانگین سنی ۲۶/۶۹ سال در گروه گواتر ساده و تعداد ۸۹ نفر در محدوده سنی  $88 \pm 9$  سال با میانگین سنی ۲۹/۴ سال در گروه کنترل بودند. در مقایسه سن بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

در مقایسه بین دو گروه جدول (۱) سطح TSH در گروه گواتر ساده بالاتر از گروه کنترل بود ولی اختلاف معنی‌داری نداشت.

سطح T3 و T4 در گروه گواتر ساده کمتر از افراد سالم بود ولی اختلاف معنی‌داری نداشت. سطح Anti TPO و Anti TG در افراد مبتلا به گواتر ساده بیشتر از افراد سالم بود که فقط در مورد Anti TG معنی‌دار بود ( $p=0.045$ ).

از ۱۰۵ بیمار مبتلا به گواتر ساده ۳۶ نفر (۳۴٪) تیتراژ Anti TPO بالاتر از ۱۰۰ IU/ml داشتند و ۴۵ نفر (۴۲٪) تیتراژ Anti TG بالاتر از ۱۰۰ IU/ml داشتند و ۲۷ نفر (۲۵٪) تیتراژ هر دو آنتی‌بادی افزایش نشان می‌داد (نمودار ۱).

جدول ۱: مقایسه سطح هورمونهای تیروئیدی و آنتی‌بادی‌های تیروئید در دو گروه کنترل و مورد

AntiTG	Anti TPO	T4	T3	TSH	
۱۵۴/۳۲ ± ۳۴۹/۳۷*	۱۶۲/۱۳ ± ۴۶۳/۹۲	۸/۲۷ ± ۱/۶۳	۱۴۵/۱۱ ± ۱۲۴/۱۳۶	۱/۲۹ ± ۱/۰۴	گروه کنترل
۲۹۴/۹۰ ± ۵۷۳/۴۱*	۲۶۶/۰۵ ± ۵۰۹/۶۲	۸/۱۲ ± ۱/۷۲	۱۲۴/۳۰ ± ۳۳/۳۹	۱/۶ ± ۱/۲۹	گروه مورد

\*  $P \text{ value} < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شده است. داده‌ها به شکل میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شده است.

### بحث

در این بررسی تعداد افراد مبتلا به گواتر ساده که آنتی‌بادی‌های افزایش یافته داشتند به طور معنی داری بیشتر از افراد سالم بود. در مورد نقش آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در گواتر اندمیک اختلاف نظر وجود دارد. در بررسی Boukis سال ۱۹۸۳ در منطقه کمبود ید در کشور یونان آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در بیماران مبتلا به گواتر قبل از درمان با ید روغنی غیر قابل اندازه‌گیری بوده ولی ۳ و ۶ ماه پس از درمان با ید روغنی این آنتی‌بادی‌ها در ۴۲/۸٪ بیماران مثبت شد<sup>(۶)</sup> و در بررسی دیگری در کشور یونان در منطقه‌ای که از نمک یددار استفاده می‌شده نشان داده شده است که در افراد مبتلا به گواتر سطح آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید با میزان دفع ید ادراری رابطه مستقیم دارد.<sup>(۵)</sup> در یک بررسی که در سال ۲۰۰۲ در امریکا بر روی ۱۷۳۵۳ نفر افراد سالم انجام گرفت نشان داده شد که سطح TSH با سطح Anti TPO ارتباط دارد به گونه‌ای که با افزایش TSH، Anti TPO افزایش می‌یابد و از سوی دیگر در این بررسی بین غلظت ید ادراری و TSH سرم نیز رابطه مستقیم وجود داشت<sup>(۱۲)</sup>. در بررسی دیگری که در زنان مسن انجام گرفت شیوع آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در زنانی که در مناطق با میزان ید کافی زندگی می‌کردند به مراتب بیشتر از زنانی بود که در منطقه با کمبود ید زندگی می‌کردند<sup>(۱۱)</sup>. با توجه به گذشت ۱۰ سال از شروع برنامه کشوری استفاده همگانی از نمک یددار و اینکه در آخرین ارزیابی کشوری شهر اصفهان در بین مناطق با میزان ید مصرفی کافی

از ۸۹ نفر فرد سالم ۱۷ نفر (۱۹/۱٪) تیترا Anti TPO بالاتر از ۱۰۰ IU/ml داشتند و ۲۱ نفر (۲۳/۶٪) تیترا Anti TG بالاتر از ۱۰۰ IU/ml داشتند و در ۶ نفر (۶/۷٪) تیترا هر دو آنتی‌بادی افزایش نشان می‌داد (نمودار ۱). در مقایسه دو گروه مبتلا به گواتر ساده و افراد سالم با احتساب  $\alpha = 0/05$  به طور معنی داری تعداد افراد مبتلا به گواتر ساده که سطح آنتی‌بادی بالاتر از ۱۰۰ IU/ml داشتند بیشتر از افراد سالم بود (برای Anti TPO،  $p \text{ value} = 0/018$  و برای Anti TG  $p \text{ value} = 0/05$ ). در مقایسه سن بین دو گروه افراد با آنتی‌بادی‌های افزایش یافته و افراد بدون آنتی‌بادی ضد تیروئید در هر دو گروه افراد سالم و افراد مبتلا به گواتر اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

نمودار ۱: توزیع فراوانی آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید افزایش یافته در دو گروه گواتر ساده و سالم

بوده است که می‌تواند نشان‌دهنده وجود عوامل مؤثر دیگری در پیدایش خود ایمنی تیروئید باشد که نیازمند بررسی و مطالعه است.

در این بررسی میانگین سن در دو گروه با آنتی بادی ضد تیروئید و بدون آنتی بادی تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌داد. در مورد نقش سن در خود ایمنی تیروئید بررسی‌ها حاکی از نتایج متفاوتی بوده است به گونه‌ای که تعدادی از مطالعات حاکی از افزایش سطح آنتی بادی‌های ضد تیروئید با افزایش سن می‌باشد<sup>(۱۵،۱۴)</sup>. ولی در بررسی‌های جدید این نکته مورد تردید قرار گرفته است.

در یک مطالعه این نکته مورد تأکید قرار گرفته که افزایش سطح آنتی بادی‌ها در افراد مسن به علت شیوع بیشتر بیماری‌های سیستمیک در این افراد می‌باشد و در افراد مسن سالم آنتی بادی‌های ضد تیروئید بیشتر از سایر افراد جامعه نمی‌باشد<sup>(۱۶)</sup>.

در بررسی دیگری که در سال ۲۰۰۲ انجام گرفت شیوع آنتی بادی‌های ضد تیروئید در گروهی از افراد مسن سالم در خانه سالمندان کمتر از گروه کنترل جوان برآورد شده است (۴/۱۶٪ در برابر ۱۳/۶٪)<sup>(۱۷)</sup>. در پایان به نظر می‌رسد که سن نقش تعیین‌کننده‌ای در شیوع آنتی بادی‌های ضد تیروئید نداشته باشد.

طبقه بندی می‌شود<sup>(۱)</sup>، به نظر می‌رسد که یکی از علل افزایش خود ایمنی تیروئید افزایش ید مصرفی باشد. به ویژه اگر آمار به دست آمده در این بررسی با آمار شهر شیراز در حدود ۲۰ سال قبل مقایسه شود که شیوع آنتی بادی ضد تیروئید در افراد سالم ۲٪ و در افراد مبتلا به گواتر ۳٪ برآورد شده است<sup>(۸)</sup>. ولی با توجه به اینکه در این بررسی سطح ید ادراری اندازه‌گیری نشده است نمی‌توان در مورد این ارتباط در شهر اصفهان اظهار نظر قطعی کرد. لازم است که در یک بررسی جامع تر سطح آنتی بادی‌های ضد تیروئید و ید ادراری بررسی شود تا نقش ید در ایجاد خود ایمنی تیروئید در این منطقه مورد مطالعه قرار گیرد.

در این بررسی شیوع آنتی بادی‌های افزایش یافته در افراد سالم ۱۹/۱٪ برآورد شده است. شیوع این آنتی بادی‌ها در بالغین سالم در مناطقی که کمبود ید ندارند بین ۶/۴ تا ۱۰٪ تخمین زده می‌شود<sup>(۴،۱۰،۹)</sup>. در یک بررسی جدید تر در امریکا میزان مثبت بودن Anti TPO ۱۱/۳٪ و میزان مثبت بودن Anti TG ۱۰/۴٪ در جمعیت سالم تخمین زده شده است<sup>(۱۲)</sup>. اگر در نظر بگیریم که میزان دریافت ید در افراد مورد بررسی به اندازه کافی می‌باشد در یک نگاه مشخص می‌شود که شیوع آنتی بادی‌های ضد تیروئید در افراد مورد بررسی به مراتب بیشتر

## References

- 1- IDD Regional Training Course. *Monitoring and Evaluation of Iodine Deficiency Disorders Elimination Programs*, 2002 May. Tehran, IR.Iran: 14-22.
- 2- Azizi F, Delshad H, Mehrabi Y. *Thyroid volumes in schoolchildren of Tehran: Comparison with European schoolchildren*. J Endocrinol Invest, 2001; 24(10): 756.
- 3- Jackson IMD, Hennessey JV. Thyroiditis. In: Becker KL. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism: From Lippincott Williams & Wilkins*. Philadelphia. 2001; 454.
- 4- Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, et al. *Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases*. J Clin Endocrinol Metab, 1990; 71(3):661.

- 5- Tsatsoulis A, Johnson EO, Andricula M. *Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine -deficient area of Northwestern Greece*. *Thyroid*, 1999; 9(3): 279.
- 6- Boukis MA, Koutras DA, Sauvatoglou A, et al. *Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983; 57(4): 859.
- 7- Harach HR, Escalante DA, Onativia A, et al. *Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goiter region before and after iodine prophylaxis*. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1985; 108: 55.
- 8- Khaleeli AA. *Prevalence of thyroid antibodies in Shiraz, Iran, an area with iodine deficiency*. *Postgrad Med J*, 1981; 57(663): 23.
- 9- Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G, et al. *Thyroid and other organ specific autoantibodies in healthy centenarians*. *Lancet*, 1992; 339: 1506.
- 10- Kohno Y, Yamaguchi F, Saito K, et al. *Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: Differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities*. *Clin Exp Immunol*, 1991; 85(3): 459.
- 11- Safran M, Paul TL, Roti E, et al. *Environmental factors affecting autoimmune thyroid disease*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1987; 16: 32779.
- 12- Joseph G, Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. *Serum TSH, T<sub>4</sub>, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002; 87(2): 490.
- 13- Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, et al. *Natural history of thyroid abnormalities: Prevalence, incidence, and regression of thyroid disease in adolescents and young adults*. *Am J Med*, 1991; 91(4): 363.
- 14- Tomer Y, Shonfeld Y. *Aging and autoantibodies*. *Autoimmunity*, 1988; 1: 141.
- 15- Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G, et al. *Thyroid and other organ specific autoantibodies in healthy centenarians*. *Lancet*, 1992; 339: 1506.
- 16- Mariotti S, Barbesino G, Chivato L, et al. *Circulating thyroid autoantibodies in a sample of italian octo-nonagenarians: Relationship to age, sex, disability, and lipid profile*. *Aging Clin Exp Res*, 1999; 11: 362.
- 17- Margi F, Muzzoni B, Cravello L. *Thyroid function in physiological aging and in centenarians: Possible relationship with some other nutritional markers*. *Metabolism*, 2002; 51(1): 105.