

## بررسی آنتی بادی های ضد تیرویید 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 تیرویید در ایجاد گواتر ۱۰ سال بعداز شروع برنامه همگانی غنی سازی نمک باشد، بر آن شدیم تا در یک بررسی مورد - شاهدی سطح تیرویید پراکسیداز (Anti TPO) و آنتی تیرو گلوبولین (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 تیرویید طبیعی بودند به روش غیر احتمالی 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.

یافته ها: تعداد ۱۰۵ بیمار مبتلا به گواتر ساده ۸۹ نفر در گروه کنترل بودند. ۳۶ نفر از گروه مورد (۳۴/۳٪) و ۱۷ نفر از گروه کنترل (۲۳/۶٪) افزایش یافته داشتند ( $p = ۰/۰۱۸$ ). ۴۵ نفر از گروه مورد (۴۲/۹٪) و ۲۱ نفر از گروه کنترل (۲۳٪) افزایش یافته داشتند ( $p = ۰/۰۵$ ).

نتیجه گیری: با توجه به شیوع این آنتی بادی ها در افراد مبتلا به گواتر ساده به نظر می رسد که خودایمنی تیرویید یکی از علل مهم گواتر ساده بعد از برنامه همگانی غنی سازی نمک باشد باشد و در این میان افزایش مصرف ید خود می تواند در افزایش خودایمنی تیرویید دخیل باشد.

### واژه های کلیدی: گواتر ساده، آنتی بادی ضد تیرویید پراکسیداز، آنتی بادی ضد تیرو گلوبولین

### مقدمه

یددار شیوع گواتر در کودکان دستانی ۴۲٪ برآورد شده است<sup>(۱)</sup>. یکی از علل گواتر تیروییدیت خودایمن می باشد که با افزایش آنتی بادی های ضد تیرویید پراکسیداز (Anti TPO) و ضد تیرو گلوبولین (Anti TG) تشخیص داده می شود<sup>(۲)</sup>. به گونه ای که در بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به تیروییدیت خودایمن Anti TPO تیتر بالایی دارد<sup>(۳)</sup>. از سوی دیگر در بررسی ها نشان داده شده است که بین خودایمنی تیرویید و میزان مصرف ید رابطه وجود دارد<sup>(۴)</sup>. به گونه ای که با افزایش ید دریافتی بیماری های خودایمن تیرویید افزایش می یابد<sup>(۵,۶)</sup>.

از شایع ترین بیماری های تیرویید گواتر است که در کشور ما نیز شیوعی بین ۶۰-۱۰٪ دارد<sup>(۷)</sup>. که حتی بعداز شروع برنامه کشوری غنی سازی نمک باشد نیز شیوع بالایی دارد. در یک بررسی در تهران ۱۰ سال بعد از شروع استفاده از نمک

- ۱- دستیار بیماری های داخلی
- ۲- کارشناس تغذیه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم
- ۳- استاد گروه بیماری های داخلی و رئیس مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان<sup>۱۹۳۰</sup>

۲- وجود سابقه بیماریهای تیرویید و استفاده از داروهای آنتی تیرویید و یا لووتیروکسین

۳- وجود بیماریهای سیستمیک خودایمن از قبیل آرتربیت روماتویید و لوپوس اریتماتوز

تیتر آنتی بادی های Anti TPO و Anti TG در افراد هر دو گروه (گروه مورد ۱۰۵ نفر و گروه کنترل ۸۹ نفر) به روش DRG Immunometric Enzyme Immunoassay با کیت TSH با افزایش ۱۰۰ IU/ml میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است.

تستهای T3.T4.TSH به روش RIA با کیت کاوشاپ ساخت کشور ایران اندازه گیری 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. داده ها به شکل میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است.

## نتایج

تعداد ۱۰۵ بیمار در محدوده سنی  $77 \pm 6$  سال و با میانگین سنی  $26/69$  سال در گروه گواتر ساده و تعداد ۸۹ نفر در محدوده سنی  $88 \pm 9$  سال با میانگین سنی  $29/4$  سال در گروه کنترل بودند. در مقایسه سن بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده شد.

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

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

از ۱۰۵ بیمار مبتلا به گواتر ساده ۳۶ نفر (۳۴٪) تیتر Anti TPO بالاتر از  $100 \text{ IU/ml}$  داشتند و ۴۵ نفر (۴۲٪) تیتر Anti TG بالاتر از  $100 \text{ IU/ml}$  داشتند و در ۲۷ نفر (۲۵٪) تیتر هر دو آنتی بادی افزایش نشان می داد (نمودار ۱).

در مطالعات انجام شده نشان داده شده است که با افزودن ید به مواد غذایی جهت درمان گواترناشی از کمبود دید شیوع تیروییدیت خودایمن و آنتی بادیهای ضد تیرویید افزایش می یابد<sup>(۷)</sup>. در بررسی ای که قبل از شروع برنامه کشوری غنی سازی نمک با ید انجام شده است شیوع Anti TPO و Anti TG است<sup>(۸)</sup>. ولی سطح این آنتی بادیها که نمادی از بیماریهای خودایمنی تیرویید می باشد بعد از برنامه کشوری استفاده از نمک یدار 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 نمونه گیری غیراحتمالی آسان و با توجه به رابطه زیر و  $P1=0.113$  و  $P2=0.3$ <sup>(۱۲)</sup> حداقل حجم نمونه برابر با  $79$  نفر تعیین گردید.

$$n = \left\lceil \frac{\left[ \bar{z}_{1-\alpha} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + \bar{z}_{1-\beta} \sqrt{[P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)] / (P_1 - P_2)} \right]^2}{\bar{p}} \right\rceil$$

$$\bar{p} = (P_1 + P_2)/2 \quad P_2 = 0.3 \quad P_1 = 0.113 \quad d = 0.2 \quad n = 79$$

### ۱- معیارهای ورود به مطالعه

#### الف: گروه مورد

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

#### ۲- تستهای T3.T4.TSH طبیعی داشتند.

#### ب: گروه کنترل

۱- افرادی که در معاینه با روش لمس تیرویید 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 اندوکرین دیگر از قبیل دیابت و بیماریهای آدرنال

جدول ۱: مقایسه سطح هورمونهای تیروپیدی و آنتی بادی های تیروپید در دو گروه کنترل و مورد

AntiTG	Anti TPO	T4	T3	TSH	
۱۵۴/۳۲ ± ۳۴۹/۳۷*	۱۶۲/۱۳ ± ۴۶۳/۹۲	۸/۲۲ ± 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

داده ها به شکل میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است. \* P value < 0.05 معنی دار در نظر گرفته شده است.

### بحث

در این بررسی تعداد افراد مبتلا به گواتر ساده که آنتی بادی های افزایش یافته داشتند به طور معنی داری بیشتر از افراد سالم بود. در مورد نقش آنتی بادی های ضد تیروپید در گواتر اندرمیک اختلاف نظر وجود دارد. در بررسی Boukis در سال ۱۹۸۳ در منطقه کمبود ید در کشور یونان آنتی بادی های ضد تیروپید در بیماران مبتلا به گواتر قبل از درمان با ید روغنی غیرقابل اندازه گیری بوده ولی ۳ و ۶ ماه پس از درمان با ید روغنی این آنتی بادی ها در ۴۲/۸٪ بیماران مثبت شد<sup>(۶)</sup> و در بررسی دیگری در کشور یونان در منطقه ای که از نمک یدار استفاده می شده نشان داده شده است که در افراد مبتلا به گواتر سطح آنتی بادی های ضد تیروپید 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 گونه ای که با افزایش TSH، Anti TPO افزایش می یابد 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 آنتی بادی های ضد تیروپید در زنانی که در مناطق با میزان ید کافی زندگی می کردند به مراتب بیشتر از زنانی بود که در منطقه با کمبود ید زندگی می کردند<sup>(۱۱)</sup>.

با توجه به گذشت ۱۰ سال از شروع برنامه کشوری استفاده همگانی از نمک یدار 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٪) تیتر Anti TPO بالاتر از ۱۰۰ IU/ml داشتند و ۲۱ نفر (۲۳/۶٪) تیتر Anti TG بالاتر از ۱۰۰ IU/ml داشتند و در ۶ نفر (۶/۷٪) تیتر هر دو آنتی بادی افزایش نشان می داد (نمودار ۱). در مقایسه دو گروه مبتلا به گواتر ساده و افراد سالم با احتساب  $\alpha = 0.5$  به طور معنی داری تعداد افراد مبتلا به گواتر ساده که سطح آنتی بادی بالاتر از ۱۰۰ IU/ml داشتند بیشتر از افراد سالم بود (برای Anti TPO p value = 0.018 و برای Anti TG p value = 0.005). در مقایسه سن بین دو گروه افراد با آنتی بادی های افزایش یافته و افراد بدون آنتی بادی ضد تیروپید در هر دو گروه افراد سالم و افراد مبتلا به گواتر اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

نمودار ۱: توزیع فراوانی آنتی بادی های ضد تیروپید افزایش یافته در دو گروه گواتر ساده و سالم

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

در این بررسی میانگین سن در دو گروه با آنتی بادی ضدتیرویید و بدون آنتی بادی تفاوت معنی داری نشان نمی‌داد. در مورد نقش سن در خود اینمنی تیرویید بررسی‌ها حاکی از نتایج متفاوتی بوده است به گونه‌ای که تعدادی از مطالعات حاکی از افزایش سطح آنتی بادی‌های ضد تیرویید با افزایش سن می‌باشد<sup>(۱۴، ۱۵)</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 ضدتیرویید بیشتر از سایر افراد جامعه نمی‌باشد<sup>(۱۶)</sup>. در بررسی دیگری که در سال ۲۰۰۲ انجام گرفت شیوع آنتی بادی‌های ضدتیرویید در گروهی از افراد مسن سالم در خانه سالمندان کمتر از گروه کنترل جوان برآورد شده است<sup>(۱۷) ۴/۱۶٪</sup> در برابر ۱۳/۶٪<sup>(۱۷)</sup>. در پایان به نظر می‌رسد که سن نقش تعیین کننده‌ای در شیوع آنتی بادی‌های ضدتیرویید نداشته باشد.

طبقه بندی می‌شود<sup>(۱)</sup>، به نظر می‌رسد که یکی از علل افزایش خود اینمنی تیرویید 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 تیرویید 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 ضدتیرویید و ید ادراری بررسی شود تا نقش ید در ایجاد خود اینمنی تیرویید 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 ضدتیرویید 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: Comparision 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, Sauvatzoglou 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 tyhroid 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.