

بررسی رابطه کهیر و یا آنژیوادم مزمن با تیرویدیت اتوایمیون

دکتر رویا شرکت^۱، دکتر علی خردمند^۲، دکتر مسعود امینی^۳، دکتر علی اصیلان^۴

چکیده

مقدمه: کهیر و یا آنژیوادم مزمن یک سندرم بالینی است که در سالهای اخیر بیماری‌های اتوایمیون و به‌ویژه اختلالات اتوایمیون تیروئید در بروز آن مؤثر شناخته شده‌اند. با توجه به این موضوع، در این مطالعه تلاش گردیده تا رابطه اختلال یاد شده با اتوایمیونیتی تیروئید مورد بررسی قرار گیرد.

روش بررسی: این مطالعه از نوع شاهد-مورد و با استفاده از نمونه‌گیری به روش تصادفی، ۵۷ بیمار مبتلا به کهیر و یا آنژیوادم مزمن به‌عنوان گروه مورد و ۶۰ نفر بدون اختلالات یاد شده (هم سن و هم جنس با گروه مورد) به‌عنوان گروه شاهد انتخاب و پس از اندازه‌گیری مقادیر اتوآنتی‌بادی‌های آنتی تیروپرواکسیداز، آنتی تیروگلوبولین، T4 و TSH، نتایج در دو گروه با یکدیگر مقایسه گردیدند.

نتایج: در ۳۴ نفر از گروه مورد (۶۰٪) حداقل یکی از اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید بالاتر از حد طبیعی بود. ۲۹ نفر (۵۱٪) اتوآنتی‌بادی آنتی تیروگلوبولین و ۲۴ نفر (۴۲/۱٪) اتوآنتی‌بادی‌های آنتی تیروپرواکسیداز افزایش یافته داشتند. در ۱۲ نفر از گروه کنترل (۲۰٪) یکی از اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید بالاتر از حد طبیعی بود. ۸ نفر (۱۳/۲٪) اتوآنتی‌بادی آنتی تیروپرواکسیداز و ۱۰ نفر (۱۶/۷٪) اتوآنتی‌بادی آنتی تیروگلوبولین افزایش یافته داشتند.

نتیجه‌گیری: با توجه به بالا بودن توزیع فراوانی سطوح بالای اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در بیماران مبتلا به کهیر و یا آنژیوادم مزمن، به منظور تشخیص و درمان بیماران یاد شده سنجش اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید (به‌ویژه در زنان جوان و میانسال مبتلا) ضروری به نظر می‌رسد.

کلید واژه‌ها: کهیر مزمن، آنژیوادم مزمن، اتوایمیونیتی، آنتی تیروپرواکسیداز، آنتی تیروگلوبولین.

مقدمه

کهر ضایعه پوستی با اندازه‌های مختلف می‌باشد که به صورت پلاک اریماتو با حاشیه منظم و یا نامنظم در زمینه قرمز رنگ، که گاهی با فشار قرمزی آن برطرف می‌شود، تظاهر

۱- استادیار گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری

۲- پزشک عمومی

۳- استادیار گروه بیماری‌های داخلی، فوق تخصص غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات

غدد و متابولیسم

۴- استادیار گروه بیماری‌های پوست

۱۰۲۰۳ و ۴- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان

می‌نماید^(۲،۱). آنژیوادم مشابه کهر می‌باشد با این تفاوت که عمقی‌تر است و از نظر بالینی با تورم غیرقرینه و احساس سوزش (کمتر خارش) در هر کدام از نواحی زبان، گلو، دور دهان، چشم‌ها، مناطق تناسلی و اندام‌ها مشخص می‌گردد^(۳،۱). این ضایعات عمدتاً رفت و برگشتی هستند و بیشتر از ۲۴ ساعت طول نمی‌کشند و هنگامی مزمن خوانده می‌شوند که بیشتر از ۶ هفته دوام یا عود داشته باشند^(۲،۱). کهر مزمن یک سندرم بالینی است

نمونه گیری به صورت تصادفی از بیماران مبتلا به کهر و یا آنژیوادم مزمن به عنوان گروه مورد و افراد بدون کهر همسان شده با گروه مورد از نظر سن و جنس و غیر مبتلا به اختلالات فوق، به عنوان گروه شاهد، انجام گردید.

تعداد نمونه مورد نیاز در این مطالعه برای هر گروه با احتمال خطای ۰/۰۵ و اطمینان ۹۵٪ طبق فرمول، حداقل ۴۷ نفر پیش بینی شد و نمونه گیری از سال ۷۹ آغاز و تا تابستان ۸۱ ادامه یافت. بیماران عمدتاً از مراجعه کنندگان به مراکز آموزشی درمانی شهر اصفهان انتخاب و معیار ورود عدم داشتن بیماری اتوایمیون شناخته شده دیگر مانند دیابت، آرتریت روماتوئید، لوپوس، بیماری های بافت همبند، ویتیلیگو، آنمی پرئیشوز و... بود. مقادیر TSH, T4 به روش ایمونوفلورسانس و با استفاده از کیت تجاری کاوشیار ایران و مقادیر آنتی بادی های Anti-Tg, Anti-TPO به روش ایمونوفلورسانس و به وسیله کیت تجاری Radime ایتالیا در بیماران انتخاب شده و گروه شاهد اندازه گیری و با مقادیر گروه کنترل مقایسه شد. مقادیر آنتی بادی پراکسیداز بالای ۸۰ و یا آنتی تیروگلوبولین بالای ۱۵۰ به عنوان اختلال اتوایمیون تیروئید شناخته شدند.

نتایج، به صورت ارایه شاخص های مرکزی و پراکندگی در جدول فراوانی استخراج گردید. داده ها در نرم افزار SPSS Ver 9 و با آزمون T-independent مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته و در تمامی موارد مقادیر $P < 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

نتایج

بیماران مبتلا به کهر و یا آنژیوادم مزمن ۵۷ نفر و گروه شاهد ۶۰ نفر بودند. میانگین سنی در گروه مورد $16/18 \pm 36/72$ سال و در گروه شاهد $14/37 \pm 36/82$ سال بود. جوان ترین بیمار در هر گروه ۱۵ ساله با جنسیت مؤنث و مسن ترین بیمار زن و ۶۷ ساله بودند. گروه مورد ۱۱ مرد و ۴۶ زن و گروه شاهد ۱۲ مرد و ۴۸ زن را شامل می شد. بیشترین فراوانی گروه سنی در هر دو گروه، مربوط به محدوده ۳۰-۳۹ ساله بود. اکثر افراد مورد مطالعه، خانم های خانه دار بودند.

کهر و یا آنژیوادم بیشتر به صورت کهرهای بیشتر از

که فاکتورهای مختلفی در ایجاد آن نقش داشته و شناسایی این عوامل در برخورد و درمان بیماران مبتلا بسیار مهم می باشد. با این حال متأسفانه عامل یا عواملی که مسوول ایجاد آن می باشند در کمتر از ۳۰٪ موارد مشخص می گردد^(۷،۴).

تحقیقات انجام شده در سال های اخیر، نقش بیماری های اتوایمیون را در پاتوژنز بیماری مطرح کرده است^(۲،۹۸). علت ایجاد کهر و یا آنژیوادم مزمن در بیماری های اتوایمیون هنوز به درستی شناخته نشده ولی احتمالاً ناشی از تشکیل و ذخیره کمپلکس های ایمنی، فعال سازی و آزاد سازی مدیاتورهای بیش التهابی از سلول های فعال شده می باشد. علاوه بر آن اتوآنتی بادی ها، احتمالاً سبب با دوام سازی تغییرات التهابی موجود در کهر و یا آنژیوادم مزمن و القاء و آزادسازی هیستامین از بازوفیل ها و ماست سل های جلدی می شوند^(۱۵). در میان بیماری های اتوایمیون، بیماری های اتوایمیون تیروئید جایگاه ویژه ای دارند^(۱۳،۱۰). شیوع اثر آنتی بادی های ضد تیروئید در جمعیت عمومی ۳-۶ درصد برآورد می شود^(۱۴) ولی در افراد با کهر و یا آنژیوادم مزمن شیوع بالاتری ذکر شده است^(۱۳،۱۰). در مطالعات مختلف شیوع موارد مثبت اتوآنتی بادی های تیروئید در افراد با اختلال مذکور بین ۱۲-۲۹ درصد گزارش گردیده است^(۱۶). علاوه بر آن مطالعات مختلفی در زمینه درمان این بیماران با داروهای تیروئید و تاثیر آن در بهبود این ضایعات پوستی انجام گرفته است^(۱۷).

با توجه به احتمال دخیل بودن بیماری های اتوایمیون تیروئید در پاتوژنز کهر مزمن و تأثیر تشخیص و درمان این اختلال در اداره بیماران با کهر و یا آنژیوادم مزمن، این مطالعه قصد دارد رابطه موجود مابین اختلالات یاد شده را در نمونه ای از بیماران کشورمان مورد بررسی قرار دهد. بدین ترتیب در صورت وجود رابطه بین کهر مزمن و اتوایمیونیتی تیروئید، و با توجه به اینکه اکثر افراد دارای سندرم های بالینی مذکور یوتیروئید می باشند. ضرورت بررسی این افراد از لحاظ دارا بودن هر کدام از اتوآنتی بادی های تیروئید و اختلال عملکرد آن به منظور تحت درمان قرار دادن آنها، مورد تأکید قرار خواهد گرفت.

روش بررسی

این مطالعه به صورت تحلیلی و شاهد-موردی بوده و

توجه به نتایج آزمون t، میانگین سطوح T4 و TSH در بیماران با تیرویدیت اتوایمیون در مقایسه با بیماران بدون اختلال اتوایمیون تیرویدیت فاقد تفاوت آماری معنی دار بود ($P > 0/05$) (جدول ۲).

جدول ۱: میانگین سطوح اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیرویدیت در دو گروه شاهد و مورد

Anti-Tg Ab	Anti-TPO Ab	
$59/9333 \pm 121/4745$	$53/0667 \pm 106/5033$	گروه شاهد n = 60
$436/7895 \pm 820/1269$	$323/0175 \pm 616/5798$	گروه مورد n = 57
P = 0/00000 F = 21/954	P = 0/0000 F = 30/262	P value

جدول ۲: میانگین سطوح T4 و TSH در بیماران مبتلا به کهیرو یا آتزیوادم مزمن با و بدون اختلال اتوایمیون تیرویدیت

TSH	T4	
$1/92 \pm 3/36$	$6/97 \pm 1/39$	بیماران با تیرویدیت n = 36
$1/28 \pm 0/85$	$7/61 \pm 1/57$	بیماران بدون تیرویدیت n = 21
P = 0/207 F = 1/631	P = 0/546 F = 0/368	P value

بحث

در این مطالعه 60٪ بیماران گروه مورد و 19٪ افراد گروه شاهد مبتلا به اختلال اتوایمیون تیرویدیت بودند. در مطالعات مشابه قبلی، فراوانی اختلال اتوایمیون تیرویدیت در مطالعه Leznoff^(۱۸) 12/1٪، در مطالعه Sussman^(۱۰) 14/4٪ و در مطالعه Callet^(۱۹) 17/7٪ در بیماران مبتلا به کهیرو مزمن بوده در حالی که در گروه شاهد، فراوانی اختلال اتوایمیون تیرویدیت 6٪ بوده است. فراوانی اختلال اتوایمیون تیرویدیت در مطالعات مشابه در ترکیه^(۱۲) 17/57٪ و در ایتالیا^(۱۱) 25٪ از بیماران با کهیرو یا آتزیوادم مزمن بوده است.

یک سانیتیمتر، گروهی و بیشتر روی اندام‌ها بوده و عوامل خوراکی و روحی روانی بیشترین عوامل تشدید بیماری بودند. سابقه فامیلی کهیرو یا آتزیوادم مزمن در نزدیک به نیمی از بیماران وجود داشت. سابقه ابتلا به آسم و یا آلرژی همزمان نیز در نزدیک به 1/3 از بیماران گزارش شد.

بیماری تیرویدیت، در هنگام ارزیابی بیماران در این مطالعه، در سه نفر به صورت هیپرتیرویدیتی و در یک نفر به صورت هیپوتیرویدیتی گزارش شد. سابقه فامیلی بیماری تیرویدیتی نیز در 7 نفر از بیماران وجود داشت.

در گروه مورد، 29 نفر (51٪) آنتی‌بادی Anti-Tg بالاتر از سطح نرمال و 24 نفر (42/1٪) آنتی‌بادی Anti-TPO بالاتر از نرمال داشتند. در مجموع 32 نفر (60٪) یکی از اتوآنتی‌بادی‌های Anti-TPO و یا Anti-Tg بالاتر از حد طبیعی داشتند، در حالی که در گروه شاهد 8 نفر (13/2٪) آنتی‌بادی Anti-TPO و 10 نفر (16/7٪) آنتی‌بادی Anti-Tg افزایش یافته داشتند و روی هم در 12 نفر (20٪) یکی از اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیرویدیت بالاتر از حد طبیعی قرار داشت. از 29 نفری که Anti-Tg بالا داشتند، 2 نفر مرد و 27 نفر زن و از 24 نفری که آنتی‌بادی Anti-TPO بالا داشتند، 3 نفر مرد و 21 نفر زن بودند. بیشترین گروه سنی که اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیرویدیت بالا داشتند، 30-39 ساله بودند. 19 نفر از بیماران هر دو آنتی‌بادی ضد تیرویدیت بالا را داشتند. در گروه مورد، میانگین مقادیر آنتی‌بادی Anti-TPO، $436/7895 \pm 820/1269$ و آنتی‌بادی Anti-Tg، $323/0175 \pm 616/5798$ و در گروه شاهد میانگین مقادیر آنتی‌بادی Anti-TPO، $53/0667 \pm 106/5033$ و آنتی‌بادی Anti-TG، $59/9333 \pm 121/4745$ بود. نتایج آزمون t نشان داد که تفاوت توزیع فراوانی سطوح بالای اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیرویدیت در دو گروه با $F=31/954$ و $P=0/000$ از لحاظ آماری قابل توجه و در گروه مورد بیشتر بود. (جدول ۱).

در گروه مورد، میانگین T4 در بیمارانی که اختلال اتوایمیون تیرویدیت داشتند، $6/97 \pm 1/39$ و میانگین TSH $1/92 \pm 3/36$ بود. همچنین میانگین T4 در بیماران بدون اختلال اتوایمیون تیرویدیت $7/61 \pm 1/57$ و میانگین TSH $1/28 \pm 0/85$ به دست آمد که با

در مطالعه‌ای که اخیراً در فرانسه به منظور بررسی رابطه بین کهر مزمن و اتوایمیونیت تیروید بر روی افراد دارای کهر مزمن و افراد سالم انجام گرفت، فراوانی اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماران با کهر مزمن به طور معنی‌داری بالاتر از گروه افراد سالم بود (۲۶/۷٪ در مقابل ۳/۳٪). بر مبنای نتایج حاصله، تعیین سطح اتوآنتی‌بادی‌ها در افراد مبتلا به عنوان یک بررسی ضروری مورد تأکید قرار گرفته است (۲۰).

مشابه با بررسی‌های قبلی، در یک مطالعه دیگر نیز فراوانی اتوآنتی‌بادی‌های تیروید در افراد دارای کهر مزمن نسبت به افراد سالم بیشتر بود (۲۷٪ در مقابل ۹٪) (۲۱). در مطالعه Zauli و همکاران نیز با توجه به حاصل شدن نتایج مشابه، اندازه‌گیری اتوآنتی‌بادی‌ها و تست‌های عملکرد تیروید در افراد مبتلا به کهر مزمن توصیه گردیده است (۲۲).

در این مطالعه، میزان شیوع اختلال اتوایمیون تیروید با اختلاف معنی‌دار آماری در گروه مورد بیشتر از گروه کنترل بوده ولی این میزان چه در گروه کنترل و چه در گروه مورد، تقریباً سه برابر فراوانی مطالعات قبلی بوده است. این یافته بیانگر شیوع بالای اختلال اتوایمیون تیروید در جامعه مورد بررسی بوده و علت آن می‌تواند به دلیل اثرات پروفیلاکسی با ید در جامعه ایران باشد. براساس مطالعات مختلف، بیماری‌های اتوایمیون تیروید در مناطق با کمبود ید شیوع کمتری نسبت به مناطق بدون کمبود ید دارند و از طرفی در کشورهای دارای کمبود ید، پس از اصلاح این کمبود و استفاده از مکمل‌های یددار به منظور رفع کمبود ید در منطقه، بروز اتوایمیونیت تیروید افزایش یافته است، که میزان این افزایش در کشورها و مطالعات مختلف با یکدیگر متفاوت می‌باشد (۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶). همچنین مطالعات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی (۲۷) و در جوامع انسانی (۲۸، ۲۹)، اثر افزایش اختلال اتوایمیون تیروید را متعاقب بالا بردن ید رژیم غذایی نشان داده است. این واقعیت در یک مطالعه انجام شده در ایران نیز به اثبات رسیده است (۳۰). از سوی دیگر حتی افزایش قابل توجه غلظت سرمی اتوآنتی‌بادی Anti-TPO در بیماران تیروتوکسیکوز گریوز که با یک داروی آنتی‌تیروید درمان شده و سپس دوزهای بالای یدید پتاسیم گرفته‌اند که در مطالعه

Roti و همکاران (۳۱) گزارش شده است. در این مطالعه نیز خانم ۳۵ ساله خانه‌داری با سابقه هیپرتیرویدیسم که تحت درمان با ید رادیواکتیو قرار گرفته و اکنون مبتلا به کهر و یا آنژیوادم مزمن بود، مورد بررسی قرار گرفت که سطح آنتی‌بادی Anti-TPO این بیمار ۱۷۳۴ و اتوآنتی‌بادی Anti-TGA، ۷۰ گزارش گردید. مکانیسم افزایش اختلال اتوایمیون تیروید در غلظت‌های بالای ید به افزایش تولید پروتیین‌های heat shock در سلول‌های کشت داده شده تیروید توسط ید نسبت داده شده است (۳۲). این پروتیین‌ها از یک سو باعث تحریک تخریب سلولی می‌شوند (۱۸) و از سوی دیگر تأثیرات مختلف تعدیل‌کننده ایمنی دارند (۳۳).

در مطالعه حاضر، اکثر بیماران دارای کهر و یا آنژیوادم مزمن با اختلال اتوایمیون دارای یوتیروید بودند که با یافته‌های سایر مطالعات انجام شده در این زمینه مشابهت دارد (۱۶، ۱۷، ۲۱). لذا مقادیر سرمی اتوآنتی‌بادی‌های سرمی ضد تیروید با کارکرد تیروید در ارتباط نیست به عبارت دیگر یوتیروید بودن، وجود اختلال اتوایمیون تیروید را رد نمی‌کند.

برخلاف مطالعات قبلی که تعداد کمی از بیماران غلظت‌های بالای اتوآنتی‌بادی Anti-TGA به همراه غلظت طبیعی اتوآنتی‌بادی Anti-TPO داشتند و اکثر افراد غلظت سرمی بالای اتوآنتی‌بادی Anti-TPO داشتند (۳۴). در این مطالعه میزان توزیع فراوانی غلظت بالای اتوآنتی‌بادی Anti-TGA حتی بیشتر از توزیع فراوانی غلظت بالای اتوآنتی‌بادی Anti-TPO بوده لذا در بررسی اختلال اتوایمیون تیروید در بیماران مبتلا به کهر یا آنژیوادم مزمن، بررسی هر دو اتوآنتی‌بادی ضد تیروید پیشنهاد می‌شود.

فراوانی کهر و یا آنژیوادم مزمن و اختلال اتوایمیون تیروید در این مطالعه در خانم‌ها به خصوص در سنین ۴۰-۲۰ سال بسیار بیشتر از مردان بود. در مطالعات قبلی نیز شیوع کهر و یا آنژیوادم مزمن و اختلال اتوایمیون تیروید، در زنان به مراتب بیشتر از مردان بوده است (۲۲). این افزایش شیوع با تأثیرات هورمون‌های جنسی مرتبط دانسته شده است (۳۵، ۳۶). بنابراین در برخورد با زنان جوان با کهر و یا آنژیوادم مزمن، به خصوص در موارد مقاوم به درمان، بررسی از نظر مقادیر اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروید سرمی

سپاسگزاری

از معاونت‌های محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و دانشکده پزشکی اصفهان و کلیه رزیدنت‌های گروه پوست به ویژه آقای دکتر امید قائمی و خانم طلایی کارشناس ایمنولوژی و کارکنان آزمایشگاه بیمارستان الزهرا (س) و کلیه دوستان دیگری که در مراحل مختلف طرح، همکار و یار مجریان بودند، تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

ضروری به نظر می‌رسد. هم‌چنین بررسی از نظر ابتلا به بیماری‌های آلرژیک هم‌زمان و سابقه فامیلی ابتلا به کهیر و یا آنژیوادم مزمن نیز منطقی خواهد بود. در انتها، با توجه به یافته‌های این مطالعه، سنجش تیتراژ اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید و بررسی عملکرد آن، به منظور شناسایی سریع‌تر بیمارانی که نیازمند درمان اختلال زمینه‌ای تیروئید و یا پیگیری می‌باشند، توصیه می‌گردد.

References

- 1- Kennedy & et al: *Urticaria and angioedema, and hereditary angioedema in: Roy Pattersoun, Grammer, Green berger* : Allergic Disease. Fifth ed. Lippincott Roven, 1997; 266-85.
- 2- Kaplan AP. *Chronic urticaria: Pathogenesis and Treatment*. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114: 465-74.
- 3- احمدی، اصیلان و همکاران. در سنامه جامع پوست ایران. نشر طبیب. چاپ سوم، ۱۳۸۰، ۴۸۴۲.
- 4- Green GR, Koelsche GA, Keirland PR: *Etiology and pathogenesis of chronic urticaria*. Ann Allergy 1965; 23: 30.
- 5- Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Rogor JH: *Urticaria and angioedema : a reveiw of 554 patietns*. Br J Dermatol 1969; 81: 588.
- 6- Huston DP. Bressler RB. *Urticaria and angioedema*. Med Clin North Am 1992; 72\6, 805-840.
- 7- Kaplan AP. *Urticaria and angioedema*. In: Middleton E, reed CE et all. Allergy principles and practice. 5 th edition 1998: 1104-1122.
- 8- Greaves MW; *Chronic urticaria: current consepts*: N Eng J Med 1995; 16: 289.
- 9- Greaves M, Kint JP, Kaplan A: *Comparative studies of functional and binding assays for IgG* Allegy clin immunol 1989; 101: 672-6.
- 10- Leznoff A, susman GL; *Syndrom of idiopathic chronic uricaria and angioedema with thyroid autoimmunity: A study of 90 patients*. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 66.
- 11- Daniela Z, Gaia D, Salvatore f, Alberto ,f. Banchi: *Thyroid Autoimmunity in chronic urtiaria*, J Allergy clin immunol 2000 jun; 105 (1 pt2): S38 (110).
- 12- Turktas 1, Gokcora N, Demirsoy S, cakir N, onal E: *The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis.*, Int J Dermatol 1997 mar: 36 (3): 187-190.
- 13- B Ryhal, ME Gershwin, Y Shoenfeld, JB peter, kaiser P, Roseville CA: *Are autoantibodis present in patients with subacute and chronic uriticaria?* J Allergy clin i\Immunol 2000 Jan,, 105, S40 (115).
- 14- Tunbridge WM, evered DC, hall K: *The spectrum of thyroid disease in community: the wick ham survey*. Clin Endocrinol 1997: 7: 481-93.

- 15- Jeffery S, Rumblyrt, katz, schocket: *Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity*. The J Allergy clin Immunol 1995; 96 (6pt1), 901-5.
- 16- Zauli D, Grassi A, Ballardini G, Contestabile S, Zucchini S, Bianchi FB. *Thyroid autoimmunity in chronic idiopathic urticaria : implications for therapy*. Am J clin Dermatol. 2002; 3 (8): 525-8.
- 17- Rumblyrt JS, Schocket Ah. *Chronic urticaria and thyroid disease*. Immunol Allergy clin N Am. 2004; 24: 215-223.
- 18- Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. *Association of chonic urticara and angioedema with thyroid autoimmunity*. Arch Dermatol 1983: 119: 636-40.
- 19- Collet E, Petit JM, Lacroix M et al. *Urticaria chronique et pathologie thyroïdienne autoimmune*. Ann Dermatol venereol 1995: 122: 413-6.
- 20- Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, Coffinc, haroche D, Lzard JP, Rezniky, Leroy D. *Association between chronic. Urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involuing 99 patients*. Dermatology. 2004; 208 (2): 98-103.
- 21- Kullavanijaya P, Puavilai G, Puavilai S, Chanpraser thyothin S. *Prevalence of thyroid antibodies in thaipatients with chronic idiopathic urticaria*. J Med Assoc thai. 2002; 85: 901-6.
- 22- Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grossi A, Bortolotti R, Ballardini G, Bianchi FB. *Thyroid autoimmunity in chronic urticaria*. Allergy Asthma Proc. 2001; 22(2): 93-5.
- 23- Zois C, Stavrou I, Kalagera C, Svarna Z, Dimoliatis L, Seferiadis K, Tsatsoulis A. *High prevalence of autoimmune thyroiditis in school children after elimintion of iodine deficiency in northwestern Greece*. Thyroid 2003; 13:485-489.
- 24- Premawarhana LD, Parkes AB, Smyth pp, Wijeyaratne CN, Jayasinghe A, de Silva DG, Lazarus JH. *Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri lankan school girls., is iodine the cause?* Eur J Endocrinol 2000; 143: 185-188.
- 25- Harach HR, Wilams ED. *Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis*. Clin Endocrinol. 1995; 43: 701-6.
- 26- Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, Hommel G, *Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double blind, placebo controlled trial*. Eur J Endocrinol. 1998; 139: 290-7.
- 27- Many M.C, Maniraunga S, Varis J, et al . *Two step development of hashimoto like thyroiditis in genetically autoimmune prone nonobese diabetic mice : effects of iodine induced cell necrosis*. J endocrinol 1995: 147: 311.
- 28- Reinwein D, Benker G, Koning MP, et al. *Hyperthyroidism in Europe : clinical and laboratory data of a prospective multicenter survey*. J Endocrinol invest 1986: 9:1.
- 29- Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A. *Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark*. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 765.
- ۳۰- امین الرعایا اشرف، روحانی سینا، امینی مسعود، رضوانیان حسن، کجوی علی. *نقش تیروتوکسیکوز در فیبریلاسیون دهلیزی. پژوهش در علوم پزشکی، ۱۳۸۰؛ سال ۶، شماره ۱، صفحات ۲۳ تا ۲۷.*
- 31- Roti E, Gardini E, Minelli R, et al. *Effects of chronic iodine administration on thyroid staus in euthyroid subjects previously treated with antithyroid drugs for Graves hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 928.
- 32- Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al. *Lodine 0 induced hypothyroidism: a clinical and histological study of 28 patients*. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 466.

- 33- Heufelder AE, Goellner JR, Wenzel BE, et al. *Immunohistochemical detection and localization of a 72-kilodalton heat shock protein in autoimmune thyroid disease.* J Clin Endocrinol Metab 1991; 74: 724.
- 34- Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. *Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal?* J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 468.
- 35- Dalal M, Kim S, Voskuhl RR. *Testosterone therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces a T helper 2 bias in the autoantigen – specific T lymphocyte response.* J Immunol 1997; 159: 3.
- 36- Tandon N, Yan SL, Morgan BP, et al. *Expression and function of multiple regulators of complement activation in autoimmune thyroid disease.* Immunology 1994; 81: 643.