

اختلال های خودایمنی تیروئید در مبتلایان به هپاتیت مزمن C پیش از درمان*

مهرعلی رحیمی¹؛ بابک صیاد²؛ احمد تحملی رودسری^{3*}؛ کارون شاه ابراهیمی¹؛ ماریا شیروانی⁴؛ منصور رضایی⁵

چکیده

زمینه: ایجاد اتوآنتی بادی بر علیه تیروئید در افراد مبتلا به هپاتیت C که تحت درمان با اینترفرون قرار می گیرند، سالهاست که شناخته شده است. اخیراً تعدادی از پژوهشگران بیان کرده اند که شیوع اختلالات خودایمنی تیروئید در مبتلایان به هپاتیت C، بدون ارتباط با اینترفرون و در همان ابتدای تشخیص بیشتر است. مطالعه پیش رو با هدف بررسی اختلالات خودایمنی تیروئید در بیماران مبتلا به هپاتیت C که هنوز تحت درمان با اینترفرون قرار نگرفته اند و مقایسه آن ها با جمعیت شاهد، طراحی و انجام گردید.

روش ها: این مطالعه به صورت مورد-شاهدی انجام شد و در آن 86 بیمار مبتلا به هپاتیت C پیش از درمان با اینترفرون و 86 فرد سالم (فاقد ویروس هپاتیت C) تحت معاینه و آزمایش قرار گرفتند. پرسش نامه ای شامل متغیرهای جمعیت شناختی و متغیرهای بالینی برای هر دو گروه تکمیل گردید. سپس هردو گروه تحت آزمایشات FT4، TSH، Anti TG و Anti TPO قرار گرفتند.

یافته ها: نتایج حاصل از این مطالعه شامل 13 مورد افزایش Anti TPO، 5 مورد افزایش Anti TG، 4 مورد هیپوتیروئیدی تحت بالینی، 3 مورد هیپرتیروئیدی تحت بالینی و یک مورد هیپرتیروئیدی بالینی در گروه مورد بود، که نتایج به دست آمده در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معناداری نداشت.

نتیجه گیری: باتوجه به نتایج این مطالعه می توان گفت که بین هپاتیت C و خودایمنی تیروئید، ارتباط معناداری وجود ندارد.

کلیدواژه ها: هپاتیت C، خودایمنی تیروئید، Anti TG، Anti TPO

«دریافت: 1389/2/25 پذیرش: 1389/7/13»

1. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

2. گروه عفونی، عضو مرکز تحقیقات بیماری های کبد و هپاتیت بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

3. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

4. مرکز تحقیقات هپاتیت بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

5. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

*عهددار مکاتبات: کرمانشاه، بیمارستان امام رضا (ع)، تلفن: 0831-4276300

Email: Tahamoli_roudsari@yahoo.com

* این مقاله برگرفته از پایان نامه مقطع دکتری تخصصی آقای احمد تحملی رودسری در سال 88-1386 دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می باشد.

مقدمه

کشورهای جهان، ناشی از اتوایمونی بر علیه ساختمان های مختلف سلول های تیروئیدی است و در مورد علل برانگیخته شدن سیستم ایمنی بر علیه تیروئید، تئوری های مختلفی وجود دارد، اما در مورد عللی که ممکن است در این زمینه نقش داشته باشند شواهد به وضوح دیابت تیپ یک که آن نیز یک بیماری اتوایمون است وجود ندارد،

تولید آنتی بادی ها بر علیه ارگان های مختلف بدن از عوامل به وجود آورنده درصد قابل توجهی از بیماری ها می باشد. تیروئید به عنوان یکی از آن ارگان های هدف بوده و امروزه میزان مهمی از بیماری های تیروئید با وجود برطرف شدن کمبود ید در کشور ما و نیز بسیاری

پراکسیداز به روش الیزا در یک مرکز انجام شد. در تمام موارد از کیت‌های mono bind استفاده گردید. در ضمن اعتبار تزیقی در هیچ کدام از دو گروه مورد یا شاهد، ملاک خروج از طرح نبود. اطلاعات جمع‌آوری شده با نرم افزار SPSS و روش‌های آماری T-test، Chi Square Test، محاسبه نسبت شانس (OR) و Correlation تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در گروه مورد 85 درصد مرد و 15 درصد زن بودند. در حالی که در گروه شاهد 35 درصد مرد و 65 درصد زن بودند. در گروه مورد حداقل سن 20 سال و حداکثر سن 66 سال بود ($35/24 \pm 11/4$). در گروه شاهد حداقل سن 17 سال و حداکثر سن 53 سال بود ($35/9 \pm 8/5$).

ریسک فاکتور ابتلا به هپاتیت C در 65 درصد موارد (56 نفر) IVDU (Intravenous Drug user)، 10 درصد موارد (9 نفر) انتقال خون، 9 درصد موارد (8 نفر) جنسی و در 16 درصد موارد (13 نفر) نامشخص بود.

در معاینه به عمل آمده در گروه مورد، 73 درصد بیماران تیروئید با گرید صفر و 27 درصد بیماران تیروئید با گرید یک داشتند. در گروه شاهد، 75 درصد تیروئید با گرید صفر و 25 درصد تیروئید با گرید یک داشتند. البته هیچ موردی از تیروئید با گرید دو و سه دیده نشد بیماران در چهار گروه، گرید 0-3، از نظر وضعیت تیروئید قرار گرفتند.

در گروه مورد، 4 مورد هیپوتیروئیدی تحت بالینی (5%)، 3 مورد هیپرتیروئیدی تحت بالینی (3/5%) و یک مورد هیپرتیروئیدی بالینی (1/2%) دیده شد. در گروه شاهد، 9 مورد هیپوتیروئیدی تحت بالینی (10%)، یک مورد هیپرتیروئیدی تحت بالینی (1/2%) و دو مورد هیپرتیروئیدی بالینی (2/4%) دیده شد (نمودار 1).

میزان Anti TPO (Anti Thyroid Peroxidase) بر اساس نرمال یا بالا بودن در گروه‌های مورد و شاهد در جدول 1 بیان شده است. در گروه مورد، Anti TPO در

ایجاد خودایمنی بر علیه تیروئید در افراد مبتلا به هپاتیت C که تحت درمان با اینترفرون قرار می‌گیرند سال‌هاست که شناخته شده است ولی اخیراً تعداد مقالاتی که نشان‌دهنده شیوع بالاتر اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در افراد مبتلا به هپاتیت C بدون ارتباط با اینترفرون‌تراپی است رو به افزایش است (3-1). وجود این همراهی در برخی مطالعات نیز به اثبات نرسیده است (6-4). از آنجا که امکان وجود تشابهاتی در برخی آنتی‌ژن‌های ویروس هپاتیت C و ساختمان پراکسیداز تیروئید و یا تیروگلوبولین به عنوان فرضیه‌ای برای برانگیخته شدن سیستم ایمنی در افراد مبتلا به هپاتیت C بر علیه تیروئید مطرح است و نیز برای پاسخ به این موضوع که آیا لازم است در افراد مبتلا به هپاتیت C، عملکرد تیروئید و یا آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید مورد بررسی قرار گیرد، مطالعه حاضر به شکل مورد-شاهدی در کرمانشاه انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی (case-control)، کلیه موارد جدید شناخته شده هپاتیت C در مرکز تحقیقات هپاتیت بیمارستان امام رضا کرمانشاه، سازمان انتقال خون کرمانشاه و تمام بیماران جدید هپاتیت C که به کلینیک شخصی همکاران طرح مراجعه کردند در طی 15 ماه مورد بررسی قرار گرفتند. افراد با عفونت‌های هپاتیت B و HIV (Human Immunodeficiency Virus) از مطالعه حذف شدند.

از مراجعین به سازمان انتقال خون به همان تعداد فرد نرمال، به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند (86 نفر گروه مورد و 86 نفر گروه شاهد). در این افراد نیز بر اساس آزمایشات سازمان انتقال خون موارد HBS Ag (Hepatitis B Surface Antigen) و HIV مثبت (با استفاده از روش الیزا) حذف گردید و در نمونه‌های سرم اخذ شده (Thyroid Stimulating Hormone) TSH و FT4 و (Free Thyroxin) به روش Immuno Chemiluminiscent Assay و سطح آنتی‌بادی‌های ضد تیروگلوبولین و تیروئید

Anti TG برابر 2/8U/ml و حداکثر آن 1580U/ml بود
(75/37±220/51) (نمودار 2).

محدوده نرمال Anti TG بین 5-100U/ml می باشد.

جدول 1- فراوانی مطلق میزان Anti TPO و Anti TG در دو گروه

مورد و شاهد				
P value	مجموع	بالا	نرمال	فراوانی
0/541	86	13	73	مورد
	86	16	70	شاهد
	172	29	143	مجموع
0/265	86	5	81	مورد
	86	9	77	شاهد
	172	14	158	مجموع

13 نفر (15%) و در گروه شاهد در 16 نفر (18%) بالاتر از حد نرمال بود. در گروه مورد، حداقل میزان Anti TPO برابر 0/6U/ml و حداکثر آن 1356U/ml بود (38/96±183/31). در گروه شاهد حداقل میزان Anti TPO برابر 0/5U/ml و حداکثر آن 1371U/ml بود (53/23±183/89).

محدوده نرمال Anti TPO بین 1-16U/ml می باشد.

میزان Anti TG (Anti Thyroglobulin) براساس نرمال

یا بالا بودن در گروه های مورد و شاهد در جدول 1

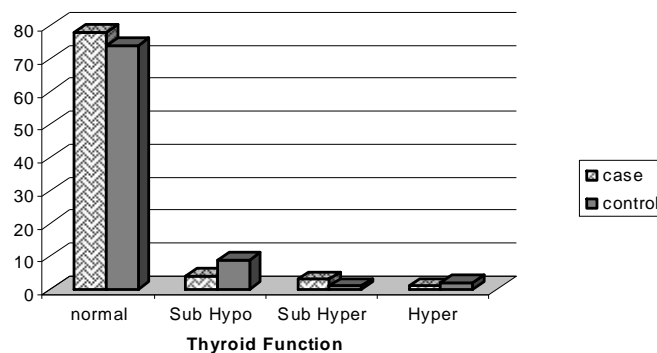
بیان شده است. در گروه مورد، Anti TG در 5 نفر (6%)

و در گروه شاهد در 9 نفر (10%) بالاتر از حد

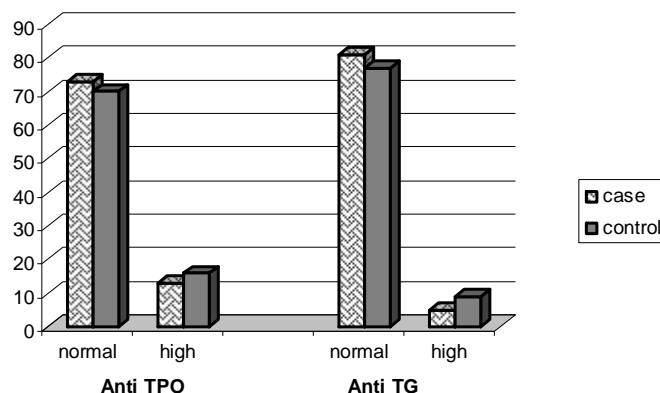
نرمال بود. در گروه مورد، حداقل میزان Anti TG

برابر 2/07U/ml و حداکثر آن 782U/ml بود

(54/55±115/16). در گروه شاهد حداقل میزان



نمودار 1- فراوانی مطلق عملکرد تیروئید در دو گروه مورد و شاهد



نمودار 2- فراوانی مطلق میزان Anti TPO و Anti TG در دو گروه مورد و شاهد

بحث

در این مطالعه، با توجه به یافته‌ها، می‌توان بیان نمود که عملکرد تیروئید در دو گروه مورد و شاهد، تفاوت معناداری نداشت. همچنین بین سطوح Anti TPO و Anti TG در گروه‌های مورد و شاهد، تفاوت معناداری وجود نداشت.

در این مطالعه ارتباطی بین هپاتیت C و Anti TPO، Anti TG و عملکرد تیروئید بر حسب جنس دیده نشد. البته با توجه به این که اکثریت گروه شاهد زن بود و با در نظر گرفتن این مسأله که میزان خود ایمنی در زنان بیشتر است، افزایش میزان Anti TPO و Anti TG در گروه شاهد نسبت به گروه مورد، تا اندازه‌ای قابل توجیه می‌باشد.

برخی مطالعات، فراوانی اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید را در مبتلایان به هپاتیت C بیشتر از گروه شاهد گزارش کرده‌اند. این مطالعات نشان داده‌اند که احتمالاً ابتلا به ویروس هپاتیت C، به خودی‌خود، از طریق شکست توازن نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی، باعث اختلال‌های اتوایمون می‌شود. این در حالی است که اغلب مطالعات انجام‌شده در این زمینه، شیوع یکسانی را از نظر فراوانی اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید در مبتلایان به هپاتیت C و گروه شاهد گزارش کرده‌اند. در مطالعات فلورینی و همکاران (2006)، تستا و همکاران (2006) و بروسل و همکاران (1999)، ارتباط معناداری بین هپاتیت C و خودایمنی تیروئید به اثبات رسیده است (3، 8 و 9). در مقابل مطالعات آتونی و همکاران (2004)، پلیوکس و همکاران

(1999)، رودریگز-اسپینوز و همکاران (1995) و علویان و همکاران (1385)، ارتباط معناداری بین هپاتیت C و خودایمنی تیروئید پیدا نکردند (1، 2، 7 و 10). در مطالعه حاضر، با توجه به این که ریسک فاکتور اکثر بیماران هپاتیت C در گروه مورد IVDU بود و با در نظر گرفتن این مسأله که IVDU بودن، خود یک ریسک فاکتور احتمالی برای ایجاد خودایمنی در نظر گرفته می‌شد و احتمال اختلال در مطالعه را مطرح می‌کرد، ولی با توجه به نتیجه مطالعه، این مسأله در مورد خودایمنی تیروئید در این گروه نسبت به گروه شاهد حتی کم‌تر نیز بود.

نتیجه‌گیری

هپاتیت C به‌تنهایی و پیش از شروع درمان، هیچ‌گونه افزایشی در خودایمنی تیروئید ایجاد نمی‌کند و عملکرد تیروئید را نیز تحت تأثیر قرار نمی‌دهد بنابراین در ابتدای تشخیص و پیش از شروع درمان نیازی به بررسی و کنترل عملکرد تیروئید وجود ندارد البته به شرطی که بیمار، علائم و نشانه‌هایی مبنی بر اختلال کارکرد تیروئید نداشته باشد. در ضمن می‌توان این نکته را نیز بیان نمود که نوع ریسک فاکتور بیمار (IVDU بودن) نیز تأثیری در خودایمنی تیروئید ندارد و در این مورد نیز فرقی بین افرادی که از طرق مختلف، دچار هپاتیت C شده‌اند وجود ندارد. البته در زمینه ارتباط بین IVDU بودن و خودایمنی پیشنهاد می‌گردد با انجام یک مطالعه جامع و دقیق، این مسأله بیشتر بررسی گردد.

References

1. Ploix C, Verber S, Chevallier - Queyron P, Ritter J, Bousset G, Monier JC, et al. Hepatitis C virus infection is frequently associated with high titers of anti-thyroid antibodies. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999; 12(3): 121-6.
2. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117 (1): 10-3.
3. Testa A, Castaldi P, Fant V, Fiore GF, Grieco V, De Rosa A, et al. Prevalence of HCV antibodies in autoimmune thyroid disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10(4): 183-6.
4. Metcalfe RA, Ball G, Kudesia G, Weetman AP. Failure to find an association between hepatitis C virus and thyroid autoimmunity. *Thyroid* 1997; 7(3): 421-4.

5. Boadas J, Rodriguez-Espinosa J, Enriquez J, Miralles F, Martinez-Cerezo FJ, Gonzalez P, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies is not increased in blood donors with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1995; 22 (6): 611-5.
6. Wong S, Mehta AE, Faiman C, Berard L, Ibbott T, Minuk GY. Absence of serologic evidence for hepatitis C virus infection in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Hepatogastroenterology* 1996; 43 (8): 420-1.
7. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, Sheen IS, Yeh CT, Liaw YF. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50 (4): 503-9.
8. Floreani A, Betterle C, Carderi I, Presotto F, Pedini B, Moscon A, et al. Is hepatitis C virus a risk factor for thyroid autoimmunity? *J Viral Hepat* 2006; 13(4): 272-7.
9. Broussolle C, Steineur MP, Bailly F, Zoulim F, Trépo C. [Hepatitis C virus infection and thyroid diseases (French)]. *Rev Med Interne* 1999; 20 (9): 766-73.
10. Alavian SM, Assari Sh, Manzouri Jooibari H, Mohammad Alizadeh AH. Thyroid autoimmunity disorders in patients with chronic hepatitis C, before interferon therapy. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2006; 8(1): 17-23.