

## اختلال‌های خودایمنی تیروئید در مبتلایان به هپاتیت مزمن C پیش از درمان با ایتترفرون

دکتر سید مؤید علویان، دکتر شروین آثاری، دکتر حسن منظوری جویباری، دکتر امیر هوشنگ محمد علیزاده

### چکیده

**مقدمه:** بسیاری از پژوهشگران باور دارند که شیوع اختلال‌های خودایمنی تیروئید در مبتلایان به هپاتیت مزمن C بیشتر است، اگر چه این موضوع مورد توافق همه‌ی پژوهشگران نیست. مطالعه‌ی حاضر با اهداف زیر در مبتلایان به هپاتیت C مزمن از درمان با ایتترفرون انجام شد. ۱- تعیین فراوانی نسبی اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید؛ ۲- تعیین فراوانی نسبی اختلال‌های عملکرد تیروئید؛ و ۳- بررسی ارتباط اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید و اختلال‌های عملکرد تیروئید. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه به صورت مشاهده‌ای- مقطعی بر ۲۵۰ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن C پیش از درمان با ایتترفرون انجام شد. نمونه‌ها به صورت ترتیبی از بین مراجعه‌کنندگان به مرکز هپاتیت تهران در سال‌های ۱۳۸۳-۱۳۸۲ انتخاب شدند. در بیماران آزمون‌های تیروئید شامل آنتی‌تیروپراکسیداز (۱۲۴ نفر)، آنتی‌تیروگلوبولین (۱۱۷ نفر)، TSH (۲۳۹ نفر)، T<sub>4</sub> (۲۴۵ نفر)، T<sub>3</sub> (۲۴۲ نفر) و T<sub>3</sub>RU (۱۳۴ نفر) انجام شد. متغیرهای دموگرافیک (سن، جنس و میزان تحصیلات)، متغیرهای بالینی (عوامل خطر ساز، راه انتقال احتمالی، سطح آنزیم‌ها، پاتولوژی و سطح ویرمی) بیماران ثبت شد. **یافته‌ها:** آنتی‌تیروپراکسیداز و آنتی‌تیروگلوبولین به ترتیب در ۴٪ و ۳/۴٪ بیماران مثبت گزارش شد. ۱/۲٪ بیماران دارای سابقه‌ی بیماری تیروئید بودند. ۴ بیمار مبتلا به تیروتوکسیکوز، ۱ بیمار مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، ۳ بیمار مبتلا به هیپرتیروئیدیسم تحت بالینی، و ۵ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی بودند. آنتی‌تیروپراکسیداز با ابتلا به سیروز، تشخیص به دلیل وجود علائم بالینی و سابقه‌ی حجامت ارتباط معنی‌دار مرزی نشان داد ( $p > 0/05$ ). آنتی‌تیروگلوبولین با سابقه‌ی ابتلا به دیابت و تزریق خون ارتباط معنی‌دار مرزی نشان داد ( $p > 0/05$ ). بین وجود اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید و اختلال‌های عملکرد تیروئید ارتباط معنی‌دار آماری مشاهده نشد. نتیجه‌گیری: مطالعه‌ی حاضر، فراوانی نسبی اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید را در مبتلایان به هپاتیت C پیش از درمان با ایتترفرون حدود ۷٪ گزارش کرد، که در حدود برخی از مطالعه‌های پیشین است. با توجه به اینکه این مطالعه همبستگی بین اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید و برخی متغیرهای بالینی را در مبتلایان به هپاتیت مزمن C نشان داد، انجام مطالعه‌ها آتی با بهره‌گیری از حجم نمونه‌ی بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** هپاتیت C، خودایمنی، اختلال عملکرد تیروئید آنتی‌تیروپراکسیداز، آنتی‌تیروگلوبولین

دریافت مقاله: ۸۴/۲/۲۲ - دریافت اصلاحیه: ۸۴/۵/۲۰ - پذیرش مقاله: ۸۴/۶/۵

### مقدمه

مورد، شکست توازن (تولرانس) نسبت به خود و ایجاد اتوآنتی‌بادی‌ها عنوان شده است.<sup>۱،۲</sup>

فرضیه‌ی ارتباط همبستگی بین ابتلا به هپاتیت C و بیماری‌های خود ایمنی از مطالعه‌هایی حاصل شده است که

نقش ویروس‌ها در القای بیماری‌های مختلف خودایمنی پیش از این شناخته شده است. مکانیسم عنوان شده در این

مطالعه‌های پیشین در زمینه‌ی اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید و هپاتیت C نتایج یکسانی را گزارش نکرده‌اند. برخی رابطه‌ی همبستگی<sup>۱۲،۱۳</sup> و برخی عدم رابطه همبستگی<sup>۱۴-۲۷،۱۷</sup> را نشان داده‌اند. فراوانی نسبی اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در مبتلایان به هپاتیت مزمن C در مطالعه‌ها مختلف به کلی متفاوت گزارش شده است. به هر حال، به نظر می‌رسد که مطالعه‌ها فعلی جهت نتیجه‌گیری پیرامون وجود ارتباط بین خودایمنی ضد تیروئید و هپاتیت C ناکافی است. همچنین عوامل خطر ساز ابتلا به بیماری‌های خود ایمنی ضد تیروئید در مبتلایان به هپاتیت C مشخص نشده است و مطالعه‌ها در این زمینه در حال اجرا است. اهمیت بالینی این اختلال‌های نیز مشخص نشده است و سهم بسیار ناچیزی از مطالعه‌ها در این زمینه، معیارهای بالینی بیماران دارای اتوآنتی‌بادی و فاقد اتوآنتی‌بادی را مقایسه نموده‌اند.<sup>۱۸</sup>

مطالعه‌ی حاضر با سه هدف در مبتلایان به هپاتیت C پیش از درمان با اینترفرون انجام شد: ۱- تعیین فراوانی نسبی اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید و بررسی ارتباط آن با متغیرهای دموگرافیک و بالینی؛ ۲- تعیین فراوانی نسبی اختلال‌های عملکرد تیروئید و بررسی ارتباط آن با متغیرهای دموگرافیک و بالینی؛ و ۳- بررسی ارتباط اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید و اختلال‌های عملکردی تیروئید.

## مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر به صورت مشاهده‌ای - مقطعی بر ۲۵۰ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن C پیش از انجام درمان با اینترفرون انجام شد. بیماران به صورت ترتیبی از بین مراجعه کنندگان به مرکز هپاتیت تهران در سال‌های ۱۳۸۳-۱۳۸۲ انتخاب شدند.

شرایط کلی ورود به مطالعه شامل ابتلا به هپاتیت C مزمن و عدم سابقه‌ی مصرف اینترفرون بود. ابتلا به مزمن هپاتیت C به صورت بیش از ۶ ماه HCV مثبت تعریف می‌شد که توسط آزمون‌های سرولوژی مثبت مشخص شده باشد. ابتلا به هم‌زمان به هپاتیت B به عنوان شرط خروج از مطالعه در نظر گرفته نشد.

متغیرهای دموگرافیک (شامل سن، جنس، میزان تحصیلات و شغل) و متغیرهای بالینی (شامل خطر ساز هپاتیت، سطح آنزیم‌های کبدی، نتایج هیستوپاتولوژی کبد، سطح ویرمی و سابقه‌ی ابتلا به بیماری تیروئید) از تمامی

شیوع بیماری‌های خود ایمنی را در مبتلایان به هپاتیت C و شیوع هپاتیت C را در مبتلایان به بیماری‌های خود ایمنی بالاتر از جمعیت عمومی گزارش کرده‌اند. برای مثال، یک مطالعه، فراوانی اتوآنتی‌بادی‌های مختلف را در مبتلایان به هپاتیت C تا ۶۹٪ گزارش کرده است.<sup>۲</sup> اتوآنتی‌بادی‌هایی که در مطالعه‌های مختلف، در این جمعیت شایع گزارش شده‌اند شامل طیف وسیعی از آنتی‌بادی‌های غیر اختصاصی برای یک ارگان<sup>۱</sup> و آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای یک ارگان می‌باشند. آنتی‌بادی‌های ضد هسته<sup>۳</sup>، میتوکندری<sup>۴</sup>، عضله<sup>۵</sup>، میکروزومال کبد و کلیه<sup>۶</sup>، فاکتور روماتیسمی<sup>۷</sup> و کرایوگلوبولین‌ها<sup>۸</sup> از جمله آنتی‌بادی‌های غیر اختصاصی بررسی شده می‌باشند.<sup>۴-۷</sup> تیروئید، پانکراس و غده فوق کلیه اعضای هستند که اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی آنها بیشتر در مبتلایان به هپاتیت C مورد توجه قرار گرفته است.<sup>۴،۷،۸</sup>

در این بین، اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در جمعیت عمومی و همچنین مبتلایان به هپاتیت دارای اهمیت ویژه‌ای است. این اتوآنتی‌بادی‌ها در جمعیت عمومی شاخص مهمی برای تأیید خود ایمنی اختلال‌های غده‌ی تیروئید محسوب می‌شود. وجود آنتی‌بادی تیروپراکسیداز، با افزایش خطر ایجاد اختلال‌های تیروئید در آینده، سقط جنین و شکست در لقاح خارج رحمی همراه بوده است.<sup>۹</sup> اگر چه نتایج یکسانی در این زمینه به دست نیامده است،<sup>۱۰</sup> اما گزارش‌هایی از ارتباط این اتوآنتی‌بادی‌ها با پاسخ به درمان در هپاتیت C منتشر شده است.<sup>۱۱</sup> چنین مطالعه‌هایی نشان می‌دهند که بیماران دارای اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید به مراقبت‌های بیشتر در طی دوره درمان هپاتیت نیاز دارند.<sup>۱۱</sup> همچنین گزارش‌هایی از ابتلا به بیشتر افراد دارای تیترا پایین این اتوآنتی‌بادی‌ها (در مقایسه با افراد فاقد این اتوآنتی‌بادی‌ها) به اختلال‌های عملکرد تیروئید همراه با خودایمنی، به دنبال درمان با اینترفرون وجود دارد.<sup>۴</sup> همچنین اتوآنتی‌بادی‌های ضد هسته با شدت بیشتر بیماری کبدی همراه بوده‌اند.<sup>۵</sup>

i- Non-organ-specific autoantibodies (NOSAs)

ii- Anti-nuclear antibodies (ANAs)

iii- Antimitochondrial antibodies (AMAs)

iv- Anti-smooth muscle antibodies (SMAs)

v- Anti-liver and kidney microsomal (LKM) antibodies

vi- Rheumatoid factor (RF)

vii- Cryoglobulins

خصوصیات دموگرافیک و بالینی بیماران در جدول ۱ ذکر شده است.

اتوانتی‌بادی‌های آنتی‌تیروپراکسیداز و آنتی‌تیروگلوبولین از ۱۲۴ نفر که از نظر آنتی تیروپراکسیداز مورد بررسی قرار گرفتند، ۵ نفر (۴٪) دارای این اتوانتی‌بادی بودند.

**جدول ۱- متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران مورد بررسی**

جنس	مرد	۱۹۲ (٪۷۶/۸)
	زن	۵۸ (٪۲۳/۲)
شیوه تشخیص	وجود علائم	۳۲ (٪۱۳/۱)
	سابقه‌ی بیماری در خانواده	۷ (٪۲/۸)
	سابقه زردی	۳۶ (٪۱۴/۵)
	خالکوبی	۶۰ (٪۲۴/۱)
	تزییق خون	۷۵ (٪۳۰/۲)
	جراحت جنگی	۱۱ (٪۴/۴)
عوامل خطر ساز	مصرف الکل	۸۰ (٪۳۲/۱)
	حجامت	۵۵ (٪۲۲/۱)
	جراحی	۱۸۳ (٪۷۳/۵)
	دندانپزشکی	۸۷ (٪۳۴/۹)
	اندوسکوپی	۴۵ (٪۱۸/۱)
	روابط جنسی پر خطر	۷۱ (٪۲۸/۴)
	زنداد	۳۳ (٪۱۳/۲)
	اعتیاد تزریقی	۷۹ (٪۳۱/۶)
	نارسایی کلیه	۲۰ (٪۸)
بیماری‌های زمینه‌ای	پیوند کلیه	۱۸ (٪۲/۲)
	هموفیلی	۳ (٪۱/۲)
	دیابت	۹ (٪۳/۶)

از ۱۱۷ نفر که از نظر آنتی تیروگلوبولین مورد بررسی قرار گرفتند، ۴ نفر (۳/۴٪) دارای این اتوانتی‌بادی بودند.

آنتی‌تیروپراکسیداز با امتیاز ( $p=0/048$  من‌ویتنی) و درجه ( $p=0/018$ ، من‌ویتنی) ارتباط معنی‌دار و با سیروز، تشخیص به دلیل وجود علائم بالینی و سابقه‌ی حجامت به صورت مرزی ارتباط معنی‌داری ( $p=0/08$ ) نشان داد. آنتی تیروپراکسیداز با سن، جنس، Viral load، پلاکت، AST، ALT، بیلی‌روبین و وجود استئاتوز در کبد ارتباط معنی‌داری را نشان نداد ( $p>0/1$ ).

آنتی‌تیروگلوبولین با سابقه‌ی دیابت و تزریق خون به

بیماران ثبت شد. از بیماران آزمون‌های تیروئید شامل آنتی‌تیروپراکسیداز (۱۲۴ نفر)، آنتی‌تیروگلوبولین (۱۱۷ نفر)، TSH (۲۳۹ نفر)،  $T_4$  (۲۴۵ نفر)،  $T_3$  (۲۴۲ نفر) و  $T_3RU$  (۱۳۴ نفر) درخواست شد. از همه‌ی بیماران شرح حال کامل از نظر وجود گواتر، ندول تیروئید، جراحی گردن، رادیوتراپی، بستری در بیمارستان به دلیل بیماری‌های تیروئید، داروهای مؤثر بر عملکرد تیروئید در یک ماه گذشته، و بارداری (در زنان) گرفته شد. شایان ذکر است است که در همه‌ی بیمارانی که سابقه یا علائم بیماری‌های تیروئید را ذکر می‌کردند، اتوانتی‌بادی‌ها و آزمون‌های عملکرد تیروئید به صورت کامل انجام شده است.

TSH،  $T_4$ ،  $T_3$  و به وسیله کیت‌های تجاری به روش رادیوایمونواسی (RIA)<sup>i</sup> بررسی گردید. آنتی‌تیروپراکسیداز و آنتی‌تیروگلوبولین با روش ایمونوانزیمومتریک اسی به ترتیب با Anti TPO IEMA WELL Kit و IG IEMA WELL Kit (هر دو متعلق به رادیم<sup>ii</sup>، ایتالیا سنجیده شد. محدوده‌ی طبیعی آنتی تیروپراکسیداز بین ۰-۱۰۰ IU/mL و  $T_3$  ۰-۲۲۰  $\mu\text{g/dL}$ ،  $T_4$  ۰/۳-۴/۵ mU/L و  $T_3RU$  ۰/۳-۴/۵ ng/dL و این آزمون‌ها دارای حساسیت و ویژگی مناسب هستند، به طوری که در ۹۸٪-۸۸٪ موارد، آنتی‌بادی را صحیح تشخیص می‌دهد.<sup>۱۹</sup> هیپوتیروئیدسم تحت بالینی به صورت افزایش TSH و  $T_4$  طبیعی و هیپرتیروئیدسم تحت بالینی به صورت کاهش TSH و  $T_4$  طبیعی تعریف شد.

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد. فراوانی نسبی آنتی‌بادی‌های آنتی‌تیروپراکسیداز، آنتی‌تیروگلوبولین و همچنین اختلال‌های عملکرد تیروئید با استفاده از جداول فراوانی و فراوانی نسبی تعیین شد. ارتباط بین اتوانتی‌بادی‌ها و متغیرهای دموگرافیک و بالینی با استفاده از آزمون‌های فیشر و من‌ویتنی<sup>iii</sup> انجام شد.  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار و  $p$  بین ۰/۰۵ و ۰/۱ به صورت مرزی معنی‌دار و  $p$  بزرگتر از ۰/۱ بی‌معنی در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

محدوده و میانگین ( $\pm$  انحراف معیار) سن بیماران مورد بررسی به ترتیب برابر ۸۱-۱۳ و  $40/07 \pm 13/29$  سال بود.

i- Radioimmunoassay

ii- Radim

iii- Man whitney

جدول ۲- ارتباط همبستگی اتوانتی‌بادی‌های آنتی تیروپراکسیداز و آنتی تیروگلوبولین و متغیرهای دموگرافیک و بالینی

آنتی تیروپراکسیداز			آنتی تیروگلوبولین			
P value	منفی	مثبت	P value	منفی	مثبت	
p>۰/۱	۹۲ (%۷۷/۳)	۳ (%۶۰)	NS	۸۹ (%۷۸/۸)	۲ (%۵۰)	مرد
p=۰/۰۸۵	۱۱ (%۹/۲)	۲ (%۴۰)	NS	۱۱ (%۹/۷)	۰ (%۰)	سیروز
p=۰/۰۸۵	۱۰ (%۸/۴)	۲ (%۵۰)	NS	۱۱ (%۹/۸)	۱۱ (%۲۵)	روش تشخیص علائم
p>۰/۱	۳ (%۲/۵)	۰ (%۰)	NS	۳ (%۲/۷)	۰ (%۰)	سابقه‌ی بیماری در خانواده
p>۰/۱	۱۸ (%۱۵/۱)	۰ (%۰)	NS	۱۶ (%۱۴/۲)	۰ (%۰)	سابقه‌ی زردی
p>۰/۱	۳۲ (%۲۶/۹)	۱ (%۲۰)	NS	۳۰ (%۲۶/۵)	۱ (%۲۵)	خالکوبی
p>۰/۱	۲ (%۱/۷)	۰ (%۰)	P=0.067	۱ (%۰/۹)	۱ (%۲۵)	دیابت
p>۰/۱	۳۶ (%۳۰/۳)	۰ (%۰)	P=0.062	۲۹ (%۲۵/۷)	۳ (%۷۵)	تزریق خون
p>۰/۱	۶ (%۵)	۰ (%۰)	NS	۵ (%۴/۴)	۱ (%۲۵)	جراحی جنگی
p>۰/۱	۴۳ (%۳۶/۱)	۳ (%۶۰)	NS	۴۴ (%۳۸/۹)	۰ (%۰)	مصرف الک
p=۰/۰۷۶	۲۵ (%۲۱)	۳ (%۶۰)	NS	۲۷ (%۲۳/۹)	۰ (%۰)	حجامت
p>۰/۱	۹۶ (%۸۰/۷)	۳ (%۶۰)	NS	۸۹ (%۷۸/۸)	۳ (%۷۵)	جراحی
p>۰/۱	۴۳ (%۳۶/۱)	۲ (%۴۰)	NS	۴۰ (%۳۵/۴)	۳ (%۷۵)	دندانپزشکی
p>۰/۱	۲۱ (%۱۷/۶)	۱ (%۲۰)	NS	۲۱ (%۱۸/۶)	۰ (%۰)	اندوسکوپی
p>۰/۱	۲۹ (%۲۴/۴)	۱ (%۲۰)	NS	۲۹ (%۲۵/۷)	۱ (%۲۵)	روابط جنسی پر خطر
p>۰/۱	۱۶ (%۱۳/۴)	۰ (%۰)	NS	۱۴ (%۱۲/۴)	۰ (%۰)	زندان
p>۰/۱	۳۹ (%۳۲/۸)	۱ (%۲۰)	NS	۳۷ (%۳۲/۷)	۱ (%۲۵)	اعتیاد تزریقی
p>۰/۱	۸ (%۶/۷)	۰ (%۰)	NS	۹ (%۸)	۰ (%۰)	نارسایی کلیه
p>۰/۱	۴ (%۳/۴)	۰ (%۰)	NS	۴ (%۳/۵)	۰ (%۰)	پیوند کلیه
p>۰/۱	۱ (%۰/۸)	۰ (%۰)	NS	۱ (%۰/۹)	۰ (%۰)	هموفیلی

عملکردی تیروئید با هیچ یک از متغیرهای دموگرافیک مورد بررسی ارتباط معنی‌داری نشان نداد ( $p>۰/۱$ ).  
ارتباط معنی‌داری بین اتوانتی‌بادی‌های ضد تیروئید (آنتی‌تیروپراکسیداز و آنتی تیروگلوبولین) و اختلال‌های عملکرد تیروئید وجود نداشت ( $p>۰/۱$ ).

### بحث

برخی مطالعه‌ها، فراوانی اتوانتی‌بادی‌های تیروئید را در مبتلایان به هپاتیت C بیشتر از گروه شاهد گزارش کرده‌اند.<sup>۱۲،۱۳</sup> این مطالعه‌ها نشان داده اند که احتمالاً ابتلا به ویروس هپاتیت C - به خودی خود- از طریق شکست توازن نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی، باعث ایجاد اختلال‌های خود ایمنی می‌شود. این در حالی است که اغلب مطالعه‌ها انجام شده در

صورت مرزی ارتباط معنی‌داری را نشان داد ( $p=۰/۰۶$ ). آنتی تیروگلوبولین با سن، جنس، امتیاز<sup>i</sup>، درجه<sup>ii</sup>، بار ویروس<sup>iii</sup>، پلاکت، ALT، AST، بیلروبین و وجود استئاتوز در کبد ارتباط معنی‌داری نشان نداد ( $p>۰/۱$ ). جدول ۲، ارتباط بین اتوانتی‌بادی‌های آنتی‌تیروپراکسیداز و آنتی‌تیروگلوبولین و متغیرهای مورد بررسی را نشان می‌دهد.

۳ نفر از بیماران سابقه‌ی بیماری تیروئید داشتند. ۴ بیمار مبتلا به تیروتوکسیکوز، ۱ بیمار مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، ۳ بیمار مبتلا به هیپرتیروئیدیسم تحت بالینی، و ۵ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی بودند. اختلال‌های

- i- Score
- ii- Grade
- iii- Viral load

در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری میان اتوانتی‌بادی‌های ضد تیروئید و سن به دست نیامد. در مطالعه لئو و همکاران نیز نتایج مشابهی حاصل شده است.<sup>۱۸</sup> اما در برخی مطالعه‌ها نیز میانگین سنی افراد دارای این اتوانتی‌بادی‌ها بیشتر از دیگر بیماران بوده است.<sup>۱۲،۲۲</sup> به نظر می‌رسد که انجام مطالعه با استفاده از حجم نمونه‌ی بالاتر در این زمینه در آینده کمک کننده باشد.

مطالعه‌ی حاضر، مثبت بودن آنتی تیروپراکسیداز با ابتلای به سیروز، تشخیص به دلیل وجود علائم بالینی و سابقه‌ی حجامت و مثبت بودن آنتی تیروگلوبولین با سابقه‌ی دیابت و همچنین تزریق خون، ارتباط معنی‌دار مرزی نشان داد. با توجه به اینکه از بین بیماری‌های مختلف خودایمنی، بیشترین همبستگی بین دیابت و خودایمنی تیروئید مشاهده می‌شود، ارتباط آنتی تیروگلوبولین و سابقه دیابت قابل پیش‌بینی است.<sup>۲۴</sup> همچنین ارتباط مثبت بودن آنتی تیروپراکسیداز با شدت کمتر آسیب کبدی امتیاز و درجه می‌تواند این‌گونه توجیه شود که شدت آسیب کبدی ناشی از تقابل ویروس و سیستم ایمنی است.<sup>۲۵</sup> در یک مطالعه‌ی دیگر نیز اتوانتی‌بادی ضد هسته با سطح غیر طبیعی آلانین آمینوترانسفراز و گاما گلوتامین ترانس پپتیداز همبستگی

این زمینه شیوع یکسانی را از نظر فراوانی اتوانتی‌بادی‌های تیروئید در مبتلایان به هیپاتیت C و گروه شاهد گزارش کرده‌اند.<sup>۱۷-۱۴،۲۷</sup> برخی عنوان کرده‌اند که اگر چه مبتلایان به هیپاتیت C بیش از افراد سالم دچار خود ایمنی نمی‌باشند، به احتمال زیاد، بیشتر مستعد ابتلا به بیماری‌های خودایمنی تیروئید هستند.<sup>۲۰</sup>

فراوانی نسبی آنتی تیروپراکسیداز و آنتی تیروگلوبولین در مبتلایان به هیپاتیت مزمن در مطالعه‌ی حاضر به ترتیب ۴٪ و ۳/۴٪ به دست آمد. فراوانی اتوانتی‌بادی‌های مختلف در مبتلایان به هیپاتیت مزمن C در مطالعه‌ها مختلف از ۴٪ تا ۳۰٪ متفاوت گزارش شده است (جدول ۳). این اختلاف‌ها احتمالاً ناشی از تفاوت‌های دموگرافیک جمعیت‌های مورد بررسی (برای مثال سن و جنس، نژاد) و نوع اتوانتی‌بادی مورد بررسی است،<sup>۲۱</sup> زیرا همه‌ی این عوامل بر فراوانی اتوانتی‌بادی‌ها مؤثر هستند.

در مطالعه‌ی حاضر، فراوانی اتوانتی‌بادی‌های ضد تیروئید در دو جنس یکسان بود. در مطالعه لئو و همکاران<sup>۱۸</sup> نتایج مشابهی به دست آمده است، اما در اغلب مطالعه‌ها این اتوانتی‌بادی‌ها در زنان مبتلا به هیپاتیت C شایع‌تر از مردان بوده است.<sup>۲۰،۲۲،۱۵،۱۲،۲۰</sup> در برخی از مطالعه‌ها اختلاف شیوع این اتوانتی‌بادی‌ها بین دو جنس بسیار زیاد به نظر می‌رسد.<sup>۲۳</sup>

جدول ۳- خلاصه مطالعه‌ها پیشین که اتوانتی‌بادی‌های ضد تیروئید را در مبتلایان به هیپاتیت مزمن C بررسی کرده‌اند

پژوهشگران	نوع اتوانتی‌بادی مورد بررسی	فراوانی نسبی
موردولو و همکاران <sup>۲</sup>	آنتی تیروپراکسیداز، آنتی تیروگلوبولین، گیرنده‌ی TSH، گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز، ۲۱	* -
بترلی و همکاران <sup>۷</sup>	هیدروکسیلاز آنتی‌بادی و IA2/ICA512	* -
جانی - کری <sup>۱۲</sup>	اتوانتی‌بادی میکروزومی تیروئید و آنتی تیروگلوبولین	۱۷٪
هانگ <sup>۱۴</sup>	آنتی‌بادی میکروزومی تیروئید	* -
پلوکس <sup>۱۵</sup>	آنتی‌بادی میکروزومی تیروئید، آنتی تیروپراکسیداز و آنتی تیروگلوبولین	۸٪
بوداس <sup>۱۶</sup>	آنتی تیروپراکسیداز، آنتی تیروگلوبولین، ایمونوگلوبولین مهاری اتصال به تیروتروپین	۵/۲٪
پوچ <sup>۱۷</sup>	آنتی‌بادی‌های آنتی میکروزومال و آنتی تیروپراکسیداز	۴٪
فرناندز - سوتو <sup>۲۰</sup>	آنتی تیروپراکسیداز	۳۰٪
مارازولا <sup>۲۲</sup>	آنتی‌بادی میکروزومی تیروئید	۶/۷٪
تران <sup>۲۳</sup>	آنتی تیروگلوبولین و آنتی‌بادی میکروزومی تیروئید	۲۰/۷٪
دوچ <sup>۲۶</sup>	آنتی تیروپراکسیداز	۱۴/۱٪
گوه <sup>۲۴</sup>	آنتی تیروپراکسیداز	۱۵/۲٪

\* فراوانی نسبی اتوانتی‌بادی‌های مورد بررسی، در جستجوی به عمل آمده قابل دسترس نبوده است.

† نام آنتی‌بادی مورد سنجش، در جستجوی به عمل آمده قابل دسترس نبوده است.

اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید (همچون آنتی‌بادی ضد میکروزوم) بیشتر از سایر اتوآنتی‌بادی‌ها با اختلال‌های عملکرد تیروئید ارتباط دارند.<sup>۲۵</sup>

در مجموع به نظر می‌رسد که قضاوت قطعی در زمینه وجود یا عدم وجود همبستگی اختلال‌های خود ایمنی و هیپاتیت C، دشوار باشد.<sup>۲۲</sup> برخی از علل آن موارد زیر است: مطالعه‌های مختلف، نتایج کاملاً متناقضی را در این زمینه نشان داده‌اند. اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید به بیماری‌های خود ایمن تیروئید محدود نیستند، به این معنی که این اتوآنتی‌بادی‌ها در درصد محدودی از افراد سالم و همچنین ۱۱٪ مبتلایان به بیماری‌های غیر اتوایمیون تیروئید مشاهده می‌شود. فراوانی نسبی آنتی تیروپراکسیداز در افراد سالم در کشور ما در مطالعه‌ها مختلف از ۲٪،<sup>۲۷</sup> ۹٪/۵ تا ۴٪/۱۷<sup>۲۸</sup> گزارش شده است. اگر چه حضور آنها به معنی اثبات بیماری خود ایمنی است، اما عدم وجود این آنتی‌بادی‌ها جنبه خود ایمنی اختلال‌های را رد نمی‌کند.<sup>۲۹-۳۲</sup> این اتوآنتی‌بادی‌ها در مبتلایان به هیپاتیت C توسط اینترفرون نیز ایجاد می‌شود.<sup>۳۳</sup> این اتوآنتی‌بادی‌ها در برخی از مطالعه‌ها در زنان بیشتر از مردان مشاهده می‌شود.<sup>۲۴،۲۸</sup>

با توجه به عدم کافی بودن حجم نمونه، باید توجه نمود که نتایج مطالعه‌ی حاضر فاقد قابلیت تعمیم پذیری می‌باشد. لذا ضرورت انجام مطالعه پیش از هر گونه نتیجه‌گیری قطعی کاملاً محسوس است. در پایان، انجام مطالعه با هدف جستجوی اهمیت بالینی این اتوآنتی‌بادی‌ها در پیش‌آگهی بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن C توصیه می‌گردد.

داشته است.<sup>۵</sup> اما در دو مطالعه دیگر، اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید با معیارهای شدت آسیب کبدی ارتباط معنی‌داری نداشته است.<sup>۱۲،۱۸</sup>

در مطالعه‌ی حاضر، ۳ بیمار دارای سابقه‌ی بیماری تیروئید، ۴ بیمار مبتلا به تیروتوکسیکوز، ۱ بیمار مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، ۳ بیمار مبتلا به هیپرتیروئیدیسم تحت بالینی، و ۵ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی بودند. در مطالعه‌های دیگر، ۳/۱٪، ۳/۷٪ و ۴/۸٪ از مبتلایان به هیپاتیت C به اختلال‌های عملکردی تیروئید (هیپوتیروئیدیسم و در اکثر موارد تحت بالینی) مبتلا بوده‌اند.<sup>۲۲،۲۶،۱۶</sup> اختلال‌های عملکردی تیروئید با هیچ یک از متغیرهای دموگرافیک مورد بررسی ارتباط معنی‌داری نشان داد.

در زمینه‌ی بررسی ارتباط اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید و اختلال‌های عملکردی تیروئید، مطالعه‌ی حاضر ارتباط معنی‌داری را بین اختلال‌های عملکرد تیروئید و اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید نشان نداد، به طوری که تنها یکی از ۱۳ بیمار مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید دچار تیروئیدیت هاشیموتو بود و دیگر بیماران دچار اختلال‌های عملکرد تیروئید، از نظر اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید منفی بودند. این نتایج در مطالعه‌های دیگر متفاوت بوده است. در یک مطالعه، فراوانی هیپوتیروئیدی در افراد دچار اتوآنتی‌بادی تیروئید بیش از سایرین بوده است،<sup>۲۶</sup> در مطالعه‌ی دیگر، اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید با افزایش TSH و همچنین الگوی هیپواکو در سونوگرافی تیروئید همبستگی نشان می‌دهد است<sup>۷</sup> و در یک مطالعه نیز اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید با افزایش تیروتروپین آزاد و همچنین اختلال‌های عملکرد تیروئید مرتبط گزارش شده است.<sup>۳۳</sup> به این نکته باید توجه کرد که ظاهراً برخی از

## References

- Zauli D, Cassani F, Bianchi FB. Auto-antibodies in hepatitis C. *Biomed Pharmacother* 1999; 53: 234-41.
- Murdolo G, Francisci D, Forini F, Baldelli F, Angeletti G, Stagni G, et al. Expression of endocrine autoantibodies in chronic hepatitis C, before and after interferon-alpha therapy. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 938-46.
- Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Lorber M, Zilberman D, Hilzenrat N, et al. Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 107-13.
- Bell TM, Bansal AS, Shorthouse C, Sandford N, Powell EE. Low-titre auto-antibodies predict autoimmune disease during interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 419-22.
- Lenzi M, Bellentani S, Saccoccio G, Muratori P, Masutti F, Muratori L, et al. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: a nested case-control study of the Dionysos cohort. *Gut* 1999; 45: 435-41.
- Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttig B, Manns M, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21: 613-9.
- Betterle C, Fabris P, Zanchetta R, Pedini B, Tositti G, Bosi E, et al. Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon-alpha

- therapy in patients with hepatitis C virus chronic infection. *Diabetes Care* 2000; 23: 1177-81.
8. Piquer S, Hernandez C, Enriquez J, Ross A, Esteban JI, Genesca J, et al. Islet cell and thyroid antibody prevalence in patients with hepatitis C virus infection: effect of treatment with interferon. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 38-42.
  9. Feldt-Rasmussen U, Hoier-Madsen M, Rasmussen NG, Hegedus L, Homnes P. Antithyroid peroxidase antibodies during pregnancy and postpartum. Relation to postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 1990; 6: 211-4.
  10. Morisco F, Mazziotti G, Rotondi M, Tuccillo C, Iasevoli P, Del Buono A, et al. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 247-53.
  11. Gatselis NK, Georgiadou SP, Tassopoulos N, Zachou K, Liaskos C, Hatzakis A, et al. Impact of parietal cell autoantibodies and non-organ-specific autoantibodies on the treatment outcome of patients with hepatitis C virus infection: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005; 28; 11:482-7.
  12. Ganne-Carrie N, Medini A, Coderc E, Seror O, Christidis C, Grimbert S, et al. Latent autoimmune thyroiditis in untreated patients with HCV chronic hepatitis: a case-control study. *J Autoimmun* 2000; 14: 189-93.
  13. Liu WE, Tan DM, Zhang Z. A study of the autoimmune pathogenesis of chronic HCV infection. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000; 28; 25: 367-70.
  14. 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; 50:503-9.
  15. 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: 121-126.
  16. 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: 611-5.
  17. Peoc'h K, Dubel L, Chazouilleres O, Ocwieja T, Duron F, Poupon R, et al. Polyspecificity of antimicrobial thyroid antibodies in hepatitis C virus-related infection. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2978-83.
  18. Luo JC, Hwang SJ, Li CP, Lu RH, Chan CY, Wu JC, et al. Clinical significance of serum auto-antibodies in Chinese patients with chronic hepatitis C: negative role of serum viral titre and genotype. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:475-9.
  19. Dherbomez M, Sapin R, Gasser F, Schlienger JL, Wemeau JL. Concordance of eight kits for antithyroid peroxidase autoantibodies determination. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 561-6.
  20. Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar-Jimenez F, Vazquez R, Ocete E, Olea N, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med* 1998; 13; 158: 1445-48.
  21. Broussolle C, Steineur MP, Bailly F, Zoulim F, Trepo C. Hepatitis C virus infection and thyroid diseases. *Rev Med Interne* 1999; 20: 766-73.
  22. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, Garcia-Monzon C, Arranz A, Borque MJ, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996; 44: 635-42.
  23. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, Thiers V, Chau HT, Hastier P, et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253-7.
  24. Moayeri H, Rabbani A. Prevalence of autoantibodies to thyroid peroxidase and autoimmune thyroid disease in type I diabetes mellitus. *Acta Medica Iranica*. 2004; 42: 267- 71
  25. Cecere A, Marotta F, Vangieri B, Tancredi L, Gattoni A. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection is related to altered cellular immune response and to different cytokine profile. *Panminerva Med* 2004; 46: 171-87.
  26. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustozi A, Hess G, Horsch A, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology* 1997; 26: 206-10.
  ۲۷. لاریجانی باقر، یاراحمدی شهین، جوادی ابراهیم، شوشتری زاده پیمان، اخوان حجازی سید مجید، غلامپور دهکی مهیار. اختلالات های خودایمنی تیروئید در مبتلایان به دیابت نوع ۱. مجله ی دیابت و لیپید ایران. بهار و تابستان ۱۳۸۲: سال ۲، شماره ی ۲، صفحات ۱۱۱ تا ۱۱۵.
  ۲۸. مؤمن زاده مهین، امینی مسعود، امین الرعایا اشرف، هوسپیان سیلوا، حقیقی ساسان. بررسی مقایسه ای شیوع اتوآنتی بادی های آنتی تیروپراکسیداز و آنتی تیروگلوبولین در زنان سالم و مبتلا به هیپوتیروئیدی، هیپرتیروئیدی و گواتر ساده. مجله ی غدد درون ریز و متابولیسم ایران. سال ۶: شماره ی ۴: صفحات ۲۸۳ تا ۲۸۹.
  29. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107
  30. Knobel M, Barca MF, Pedrinola F, Medeiros – Neto G. prevalence of antithyroid peroxidase antibodies in autoimmune and non autoimmune thyroid disorders in a relatively low iodine environment. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 837-42
  31. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Anti thyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 661-9
  32. Feldt-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase thyroglobulin and thyrotropin receptor. *Clin Chem* 1996; 42: 160-3
  33. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Mangarella G, Rotondi M, Tuccillo C, et al. long term outcome interferon- alpha induced thyroid autoimmunity prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1925-9
  34. Goh J, Coughlan B, Quinn J, O'Keane JC, Crowe J. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 833-8.

## Original Article

# Thyroid Autoimmunity disorders in Patients with Chronic Hepatitis C, before Interferon therapy

Alavian SM, Assari Sh, Manzouri Jooibari H, Mohammad Alizadeh AH.

Gastroenterology and Liver Disease Center, Bagiyatalah University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

### Abstract:

**Introduction:** Several researchers believe that thyroid autoimmunity is more prevalent in patients with hepatitis C than in the general population, however this is still a controversial issue. The aim of the current study was to determine 1) the frequency of thyroid autoantibodies, 2) the frequency of thyroid dysfunction, 3) correlation of thyroid autoantibodies and dysfunction with demographic and clinical variables, in patients with chronic hepatitis C. **Materials and Methods:** This cross-sectional study was conducted on 250 patients with chronic hepatitis C; patients were selected by simple non sampling from patients referring to the Tehran Hepatitis Center in 2003 and 2004. Demographic data (age, sex, educational level, job) and clinical variables (including risk factors, liver enzymes, liver histopathology, HCV RNA viral load), were obtained. Anti Thyronin (TPO Ab, 124), Anti thyroglobulin (TG Ab, n=117), TSH (n=239), T3 (n=242), T4 (n=245), T3RU (n=134) was tested. **Results:** TPO Ab and TG Ab were seen in 4% and 3.4% respectively. 1.2% had the history of thyroid disorders. 4 subjects had thyrotoxicosis, 1 subject had Hashimoto thyroiditis, 3 subjects had subclinical hyperthyroidism, and 5 patients had subclinical hypothyroidism. Positive TPO Ab had a statistical correlation that was marginally significant correlation with cirrhosis, physical symptoms and history of traditional phlebotomy ( $0.05 < p < 0.1$ ). Positive TG Ab had statistical correlation that was marginally significant correlation with diabetes and blood transfusion ( $0.05 < p < 0.1$ ). Positive TPO Ab or TG Ab were not significantly correlated with thyroid dysfunction. **Conclusion:** This study reported the relative frequency of thyroid autoantibodies in hepatitis C patients of our country to be 7%, which is in agreement with some previous studies. While this study did report some correlation with antithyroid antibodies and clinical variables in chronic hepatitis C, further studies in this field with a larger sample size is recommended.

**Keywords:** Hepatitis C- Autoimmunity - Thyroid disorders - Anti thyroperoxidase antibody- anti thyroglobulin antibody