

تأثیر افزودن سلنیوم به لووتیروکسین بر کنترل کم‌کاری تیروئید آشکار اولیه و کاهش سطح سرمی آنتی‌بادی تیروئید پراکسیداز: کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور

دکتر سیما بشتاله^۱، دکتر مریم واشقانی^۲، دکتر جلال پورالعجل^۳، دکتر آرش دهقان^۴، دکتر سارا امیری^۵

۱) دپارتمان داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، ۲) مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۳) گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، ۴) گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، ۵) معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول: تهران، تجریش، نیاوران، خیابان پورابتهاج، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دفتر گروه داخلی. e-mail: mvasheghani9@gmail.com

چکیده

مقدمه: این مطالعه به بررسی اثر افزودن سلنیوم به لووتیروکسین بر کنترل کم‌کاری تیروئید آشکار اولیه و کاهش سطح سرمی آنتی‌بادی تیروئید پراکسیداز (Anti-TPO) می‌پردازد. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور بر روی افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید انجام شد. بیماران در گروه مداخله (درمان با قرص لووتیروکسین ۱۰۰ میکروگرمی و ۲۰۰ میکروگرم سلنیوم روزانه) و گروه شاهد (درمان با قرص لووتیروکسین ۱۰۰ میکروگرمی و دارونما)، به مدت سه ماه تحت درمان قرار گرفتند. سطوح سرمی آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئید (anti-TPO) و هورمون‌های محرک تیروئید (TSH)، تری‌یدوتیرونین (T3) و تیروکسین (T4) قبل و بعد از درمان اندازه‌گیری شد. افراد از نظر فصل مراجعه و نمایه توده بدنی جور سازی شدند. یافته‌ها: در این مطالعه ۵۳ نفر با میانگین سنی ۳۳ سال (۱۰ درصد مرد) شرکت داشتند. بیست و یک نفر در گروه مداخله و ۲۰ نفر در گروه شاهد مطالعه را به پایان رساندند. دو گروه از نظر سنی و جنسی تفاوت معنی‌داری نداشتند. در هیچ یک از دو گروه تغییر قابل توجهی در سطح سرمی آنتی‌بادی anti-TPO قبل و بعد از مداخله مشاهده نشد. هم‌چنین دو گروه تفاوت معنی‌داری از نظر سطح این آنتی‌بادی با یکدیگر نداشتند. پس از درمان، گروه شاهد یوتیروئید شدند اما گروه مداخله؛ علی‌رغم کاهش TSH و افزایش T3 و T4، یوتیروئید نبودند. هیچ‌گونه عارضه جانبی از سوی افراد گزارش نشد. **نتیجه‌گیری:** در این مطالعه افزودن سلنیوم به لووتیروکسین سدیم تغییر قابل توجهی در سطح سرمی anti-TPO و کنترل هیپوتیروئیدی اولیه ایجاد نکرد.

واژگان کلیدی: سلنیوم، کم‌کاری تیروئید خودایمن اولیه، هورمون محرک تیروئید، تیروکسین، تری‌یدوتیرونین و آنتی‌بادی ضد تیروئید پراکسیداز

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۶/۱۹ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۱/۸/۲۸ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۹/۲۰

شماره ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی ایران: IRCT201011239014N13

مقدمه

شایع‌ترین علت کم‌کاری تیروئید اولیه در مناطق با کفایت ید؛ کم‌کاری تیروئید اتوایمیون می‌باشد. به تدریج با پیشرفت بیماری، هجوم گلوبول‌های سفید کاهش می‌یابد، فولیکول‌های

تیروئید تقریباً از بین می‌روند و تیروئیدیت آتروفیکⁱⁱ، که یک ضایعه غیرقابل برگشت است، رخ می‌دهد. آنتی‌بادی‌های Anti-TPOⁱⁱⁱ و Anti-Tg^{iv} شاخص‌های سودمند بالینی برای شناسایی فرآیند خود ایمنی در تیروئید هستند.^۱ با توجه به تمایل بالاتر Anti-TPO به بافت تیروئید و غلظت پلاسما

ii - Atrophic Thyroiditis

iii- Anti-thyroid Peroxidase Antibody (Anti-TPO)

iv- Anti-thyroglobulin Antibody (Anti-Tg)

i- Lymphocyte Infiltration

تیروئید و TSH دیده نشده است. البته در یک مطالعه مصرف سلنیوم در افراد دچار کمبود همزمان ید و سلنیوم سبب کاهش سطح T_4 ، FT_4 و T_3 ؛ با القای دید نیازها و افزایش T_3 شده است. مصرف سلنیوم در زنان باردار با Anti-TPO شانس کم‌کاری تیروئید و اختلال عملکرد تیروئید پس از زایمان را به میزان قابل توجهی کاهش داده است. همچنین سبب و اکوژنیستی تیروئید در برخی از مطالعات به دنبال مصرف سلنیوم طبیعی شده یا حتی کاهش یافته است.^{۸،۱۲-۱۵}

با توجه به سیر پیشرونده بیماری، عوارض قابل توجه و شیوع بالای بیماری، تفاوت‌های قابل ملاحظه در نتیجه مطالعات، تفاوت در مقادیر تجویز شده و طول مدت مصرف در این مطالعات، و همچنین عدم وجود مطالعات مشابه در ایران، بر آن شدیم اثر افزودن سلنیوم به لووتیروکسین بر کنترل کم‌کاری تیروئید آشکار اولیه و کاهش سطح سرمی آنتی‌بادی پراکسیداز تیروئید را بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور بود که در سال ۹۲-۱۳۹۱ بر روی بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید اولیه که جهت درمان به درمانگاه غدد بیمارستان بهشتی همدان مراجعه نمودند، انجام گرفت. معیارهای ورود عبارتند از: سن ۷۵-۱۸ سال، سطح سرمی T_4 کمتر از ۴ نانوگرم در دسی‌لیتر، TSH بیشتر از ۱۰ میلی‌واحد بین‌المللی در لیتر و Anti-TPO بالاتر از ۲۰۰ واحد در میلی‌لیتر. معیارهای خروج عبارتند از: سابقه جراحی تیروئید، بدخیمی‌های غده تیروئید، کم‌کاری تیروئید ناشی از درمان پرکاری تیروئید، ابتلا به سایر بیمارهای خود ایمنی و روماتیسمی شناخته شده، نارسایی کلیوی و سوجذب، سابقه مصرف داروهای آنتی‌تیروئید^{xii}، سیتوکسیک^{xiii}، ایمونوساپرسیو^{xiv}، تعدیل‌کننده ایمنی، گلوکوکورتیکوئیدها^{xv}، آمیودارون، لیتیوم، اینترفرون، ید رادیواکتیو، شیمی درمانی و مکمل‌های حاوی سلنیوم و بارداری. افراد واجد شرایط به ترتیب مراجعه تا تکمیل نمونه انتخاب شدند. افراد از نظر فصل درمان و نمایه توده بدن (BMI)^{xvi} جور سازی شدند. جور سازی از نظر BMI به منظور حذف اثرات چاقی بر

بالاتر آن می‌توان این آنتی‌بادی را بهترین انتخاب برای بررسی خودایمنی تیروئید دانست.^{۱۶} استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی مانند گلوکوکورتیکوئیدها، هر چند سبب کوچک شدن تیروئید بزرگ شده و کاهش سطح آنتی‌بادی‌ها می‌شوند، ولی با عوارض بسیاری همراه هستند و با قطع این داروها، مجدداً فرآیند خودایمنی آغاز می‌شود.^{۱۷}

سلنیوم از عناصر کمیابی است که در تیروئید به فرم آمینواسید سلنوسیسستینⁱ در سلنوپروتئین‌ها در فرآیندهای اکسیداسیون - احیا ایفای نقش می‌کنند. همچنین به صورت آنزیم یدوتیرونین دیدینازⁱⁱ وجود دارند که تبدیل T_4 به T_3 ⁱⁱⁱ، rT_3 ^{iv} و T_2 ^v را کاتالیز می‌کنند و نقش کنترل‌کننده فرآیند تولید هورمون‌های تیروئید را به عهده دارند. اثرات مثبت بالقوه سلنیوم در بهبود اثرات التهابی و عملکرد تیروئید در مطالعاتی نشان داده شده است.^{۱۸} نتایج این مطالعات نشان داده است که افراد مبتلا به التهاب تیروئید خودایمن و کم‌کاری تیروئید سطح سلنیوم کمتری داشته، مصرف سلنیوم در آن‌ها سبب کاهش Anti-TPO شده است و هرچه غلظت اولیه آنتی‌بادی بیشتر بوده، این کاهش چشمگیرتر بوده است. این اثرات مستقل از اثرات مفید داروی لووتیروکسین سدیم^{vii} بوده و در مصرف توأم سلنیوم و دارو این اثرات مضاعف شده است. مصرف سلنیوم آزادسازی شاخص‌های التهابی مانند؛ IL_2 ^{viii}، $TNF-\alpha$ ^{ix} و $INF-\gamma$ ^x را از لنفوسیت‌ها و همچنین سطح CRP^{xi} را کاهش و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را افزایش داده است.^{۸، ۱۹} لازم به ذکر است که بین ظرفیت اکسیدانی و سطح سرمی آنتی‌بادی‌ها رابطه معکوسی وجود دارد.^{۹، ۱۰} مطالعاتی نیز وجود دارند که نشان داده‌اند مصرف سلنیوم تأثیری بر سطح سرمی آنتی‌بادی‌ها نداشته است و سطح CD_4^+/CD_8 گلبول‌های سفید و سطح سیتوکاین‌ها با تجویز سلنیوم تفاوت نکرده است.^{۱۱-۱۲}

اثر سلنیوم بر هورمون‌های تیروئیدی بسیار متناقض بوده است و در اغلب موارد تغییری در سطح هورمون‌های

- i - Selenocysteine
- ii - Iodothyronine Deiodinase Enzyme
- iii - Thyroxine (T_4)
- iv - Triiodothyronine (T_3)
- v - Reverse T_3 (rT_3)
- vi - Diiodothyronine (T_2)
- vii - Levothyroxine Sodium
- viii - Interleukin-2 (IL-2)
- ix - Tumor Necrosis Factor Alpha ($TNF-\alpha$)
- x - Interferon Gamma ($INF-\gamma$)
- xi - C-reactive Protein (CRP)

- xiii - Antithyroid Drugs
- xiii - Cytotoxic
- xiv - Immunosuppressive
- xv - Glucocorticoids
- xvi - Body Mass Index

در مطالعه کارآزمایی بالینی که توسط Gartner و همکاران (۲۰۰۲) اجرا شده، میانگین (μ_1 and μ_2) و انحراف معیار (σ_1 and σ_2) سطح سرمی آنتی‌بادی Anti-TPO بعد از درمان در گروه مداخله و شاهد به ترتیب برابر با 575 ± 146 و 959 ± 267 برآورد شده است.^۸ بر این اساس، حجم نمونه در سطح اطمینان (α) ۹۹٪ و توان آماری (β) ۹۹٪ به صورت زیر محاسبه گردید:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2} = \frac{(2/575 + 2/267)^2 \times (146^2 + 267^2)}{(575 - 959)^2} = 16$$

یکی از دو گروه مداخله (دریافت‌کننده سلنیوم) یا شاهد (دریافت دارونما) اختصاص داده شد. لازم به ذکر است که برگه‌های بیرون کشیده شده تا زمانی که هر چهار برگه بیرون کشیده نشده بودند به کثو برگردانده نمی‌شدند. پس از بیرون کشیده شدن تصادفی هر چهار برگه، مجدداً همه برگه‌ها به کثو برگردانده شده و مجدداً عمل فوق برای چهار بیمار بعدی، تا رسیدن به حجم نمونه مورد نظر، ادامه داده شد. بیمار و پزشک معالج از نوع درمان مطلع نبودند. گروه مداخله (۲۷ نفر) لووتیروکسین سدیم ۱۰۰ میکروگرم (۱/۶ میکروگرم در کیلوگرم وزن بدن، ساخت شرکت ایران هورمون) به همراه قرص سلنیوم ۲۰۰ میکروگرم^۴ (سلنیت سدیم ساخت شرکت نیچر مید^۴، شعبه کشور کره، که بصورت پودر در کپسول‌هایی با اندازه و رنگ مشابه دارونما ریخته شده بود) به صورت خوراکی روزانه به مدت سه ماه^۵ دریافت نمودند. گروه شاهد (۲۶ نفر)، لووتیروکسین سدیم به همان میزان و دارونما (کپسول‌های حاوی نشاسته) را به مدت سه ماه دریافت کردند. بیماران ماهانه از نظر مصرف دارو و عوارض احتمالی از طریق تماس تلفنی پی‌گیری شدند. در پایان سه ماه، مجدداً سطح سرمی آنتی‌بادی Anti-TPO و همچنین سطح سرمی TSH، T3 و T4 برای تمام بیماران اندازه‌گیری شد. سطح سرمی آنتی‌بادی Anti-TPO و همچنین سطح سرمی TSH، T3 و T4 به روش الکترو کمی لومینسانس^۶ (دستگاه دیاسورین^۶ و کیت لیاسون^۷، ساخت کشور ایتالیا) اندازه‌گیری شد. این کیت برای سنجش Anti-TPO حساسیت در حد ۱ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر دارد (ضریب تغییرات برون سنجشی

سطح فاکتورهای التهابی، از جمله سطح سرمی Anti-TPO صورت گرفت.^{۱۷،۱۸} افرادی که بیش از ۲۵ درصد از کپسول‌ها (سلنیوم یا دارونما) را مصرف نکرده بودند، از مطالعه حذف می‌شدند. سطح سرمی Anti-TPO بعنوان پیامد اولیه و سطح سرمی TSH، T3 و T4 و عوارض جانبی داروها^{۱۹} بعنوان پیامد ثانویه تحقیق در نظر گرفته شدند.

با در نظر گرفتن پی‌گیری سه ماهه و احتمال حداقل ۲۰٪ برای عدم مراجعه بیماران، حجم نمونه به صورت زیر اصلاح گردید:

$$n_{corrected} = 1 / (1 - 0.2) \times 16 = 20$$

به این ترتیب، حجم نمونه برای هر یک از گروه‌های مداخله و شاهد ۲۰ نفر و مجموعاً ۴۰ نفر بود.

در مجموع ۵۳ بیمار واجد شرایط شناخته شدند. افراد پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. اجرای این تحقیق در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان در تاریخ ۱۳۹۲/۱۰/۱ به شماره ۳۵/۹/۳۰۴۰/پ/د به تأیید شد و در سایت ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به شماره IRCT201011239014N13 به ثبت رسیده است. در ابتدا از بیماران شرح حال گرفته شد و معاینه تیروئید به عمل آمد. اندازه تیروئید بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی تعیین گردید.^{۱۸} اطلاعات دموگرافیک و نتایج معاینات بالینی بیمار شامل: سن، جنس، قد، وزن، اندازه تیروئید و نتایج بررسی‌های آزمایشگاهی شامل سطح سرمی Anti-TPO، T3، T4 و TSH، ثبت گردید. برای اختصاص نمونه‌ها به دو گروه مداخله و شاهد از روش بلوک‌های تصادفی^۱ چهارتایی استفاده شد. برای این منظور، چهار برگه کاغذ تهیه گردید. بر روی دو برگه حرف I به معنی "مداخله"ⁱⁱⁱ و بر روی دو برگه دیگر حرف C به معنی "شاهد"ⁱⁱⁱ نوشته شده بود. برگه‌ها را با هم مخلوط نموده و در کثو میز داروساز قرار دادیم. با مراجعه‌ی هر یک از بیماران واجد شرایط، بیمار در حضور داروساز یکی از برگه‌ها را به صورت تصادفی بیرون کشیده و بر اساس این که برگه بیرون کشیده شده I یا C باشد، به

iv- NatureMade
v -Electrochemiluminescence
vi -Diasorin
vii -Liaison

i -Block Randomization
ii- Intervention
iii- Control

برابر ۱۱/۱-۱۰/۷٪ و ضریب تغییرات درون سنجشی برابر ۱۱/۱-۳/۲٪. این کیت برای سنجش TSH حساسیت در حد ۰/۰۲۵ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر دارد (ضریب تغییراتⁱ درون سنجشیⁱⁱ برابر ۱۲/۷-۲/۳٪ و برون سنجشیⁱⁱⁱ ۹/۵-۱/۴٪). این کیت برای آزمایش T4، ضریب تغییرات درون سنجشی برابر ۶/۱-۲/۹٪ و ضریب تغییرات برون سنجشی برابر ۵/۱-۲/۱٪ دارد. این کیت برای آزمایش T3، ضریب تغییرات برون سنجشی برابر ۱۶٪-۴/۲٪ و ضریب تغییرات درون سنجشی برابر ۱۱/۶-۴/۱٪ دارد. در این مطالعه برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون t مستقل و برای مقایسه متغیرهای اسمی از آزمون کای دو استفاده شد. کلیه تجزیه و تحلیل‌های آماری در سطح اطمینان ۹۵ درصد و با استفاده از نرم‌افزار Stata 12 انجام شد.

یافته‌ها

این مطالعه یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور به منظور بررسی اثر افزودن سلنیوم به لووتیروکسین بر کنترل کم‌کاری تیروئید آشکار اولیه و کاهش سطح سرمی آنتی‌بادی پراکسیداز تیروئید بود که در سال ۹۲-۱۳۹۱ بر روی بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید

جدول ۱ - مقایسه خصوصیات پایه گروه مداخله و گروه شاهد

متغیرها	گروه مداخله	گروه شاهد	P-value
جنس (مرد)	۱۴٪	۵٪	۰/۵۸۵*
سن (سال) [†]	۳۱/۹۲±۹/۱۲	۳۱/۹۲±۱۱/۱۰	۰/۴۳۲
نمایه توده بدنی [‡] (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۵/۰۸±۱۰/۷۲	۲۸/۴۸±۱۱/۸۶	۰/۰۸۵
اندازه تیروئید (درجه [§] ، شیوع، درصد)	۰	۱۰	۰/۸۹۹*
	۱	۴۰	
	۲	۵۰	
آنتی‌تیروئید پراکسیداز آنتی‌بادی [†] (واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر)	۸۰۹/۴۷±۷۲۸/۳۶	۸۱۲/۳۲±۷۶۷/۸۵	۰/۹۸۴
هورمون محرک تیروئید [†] (واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر)	۲۱/۴۲±۱۳/۷۰	۱۳/۴۰±۲۶/۵۹	۰/۱۵۲
تیروکسین [†] (میکروگرم در میلی‌لیتر)	۳۰/۶۲±۳۰/۸۲	۱۲۳/۲۷±۳۱/۵۵	۰/۰۰۱
تری‌یدو تیرونین [§] (میکروگرم در میلی‌لیتر)	۱/۱۴±۰/۴۱	۱/۶۷±۰/۴۰	۰/۰۰۱

* Fisher's Exact test is used. † میانگین±انحراف معیار، ‡ Grade. § Triiodothyronine (T3)

i- Coefficient Variation (CV)

ii- Intra-assay

iii - Intra-assay

اولیه انجام گرفت. در کل ۵۳ بیمار واجد شرایط به دو گروه تقسیم شدند. در طول مطالعه ۲۶ نفر در گروه شاهد و ۲۷ نفر در گروه مداخله تحت درمان قرار گرفتند. یک نفر از هر دو گروه فرم رضایت‌نامه را امضا کرده بودند اما فرم آن‌ها در دسترس نبود و از آنالیز حذف شدند. سه نفر از هر دو گروه بدلیل مهاجرت دوره درمان را تکمیل نکردند. یک مورد از گروه شاهد به دلیل بارداری حین انجام مطالعه حذف شد. دو مورد از گروه مداخله و یک مورد از گروه شاهد بدلیل عدم مصرف بیش از ۲۵ درصد کپسول‌ها از مطالعه حذف شدند. در مجموع ۲۰ نفر در گروه شاهد و ۲۱ نفر در گروه مداخله مطالعه را به پایان رساندند.

در گروه مداخله ۳ نفر و در گروه شاهد ۱ نفر مرد بودند. میانگین سنی بیماران در گروه مداخله ۳۱ و در گروه شاهد ۲۸ سال بود BMI در گروه مداخله ۲۷ و در گروه شاهد ۲۸ کیلوگرم بر متر مربع بود. تنها دو نفر در هر دو گروه اندازه تیروئیدشان طبیعی بود. دو گروه در بدو مراجعه از نظر سن، جنس، نمایه توده بدنی، اندازه تیروئید و سطح Anti-TPO، TSH تفاوت معنی‌داری نداشتند. خصوصیات پایه دو گروه در جدول ۱ آورده شده است.

نداشت. اما در این گروه افزایش میانگین سطح سرمی T3 (از ۱/۱۴ به ۱/۶۷ میکروگرم در میلی‌لیتر) و T4 (از ۲۱ به ۱۲۶ میکروگرم در میلی‌لیتر)، بعد از درمان مشاهده شد (جدول ۲).

میانگین سطح سرمی Anti-TPO در گروه مداخله قبل از مطالعه ۸۰۹ و بعد از دریافت سلنیوم ۸۱۲ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر بود که تفاوت قابل ملاحظه نداشتند. در گروه مداخله میانگین TSH قبل و بعد از مصرف دارو به ترتیب ۲۱ و ۱۳ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر بود که تفاوت معنی‌داری

جدول ۲ - مقایسه میانگین سطح سرمی TSH، Anti-TPO، T3 و T4 در دو گروه قبل با بعد از مصرف دارو

P-value	گروه شاهد		P-value	گروه مداخله		متغیرها
	قبل از مصرف دارو	بعد از مصرف دارو		قبل از مصرف دارو	بعد از مصرف دارو	
۰/۹۹۲	۷۱۳/۳۲±۶۲۲/۵۲	۷۱۵/۱۱±۵۲۲/۶۶	۰/۹۸۴	۸۱۲/۳۲±۶۱۷/۸۵	۸۰۹/۴۷±۶۲۸/۳۶	Anti-TPO
۰/۰۰۳	۳/۹۰±۳/۰۸	۲۹/۵۹±۲۹/۸۸	۰/۱۵۲	۱۳/۴۰±۲۶/۵۹	۲۱/۴۲±۱۳/۷۰	TSH
۰/۰۰۱	۱/۶۲±۰/۴۵	۱/۱۲±۰/۲۷	۰/۰۰۱	۱/۶۷±۰/۴۰	۱/۱۴±۰/۴۱	T3
۰/۰۰۱	۱۲۶/۵۲±۱۷/۰۳	۲۱/۱۶±۲۲/۸۲	۰/۰۰۱	۱۲۳/۲۷±۳۱/۵۵	۲۰/۶۲±۳۰/۸۲	T4

بین‌المللی در میلی‌لیتر) تفاوت معنی‌داری نداشت. پس از درمان، آزمون‌های عملکردی تیروئید شامل TSH، T3 و T4 در گروه مداخله (به ترتیب ۱۳ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر، ۱/۶۶ و ۱۲۳ میکروگرم در میلی‌لیتر) با گروه شاهد (به ترتیب ۳ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر، ۱/۶۱ و ۱۲۶ میکروگرم در میلی‌لیتر) تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۳). هیچ‌گونه عارضه‌ای از قبیل درد شکم، خواب‌آلودگی، گیجی، ریزش مو، تعریق، خستگی و لرزش (تره مور) در دو گروه گزارش نشد.

در گروه شاهد میانگین سطح سرمی Anti-TPO قبل با بعد از مصرف دارو (۷۱۵ در مقابل ۷۱۳ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر) تفاوت معنی‌داری نداشت. اما در گروه شاهد میانگین سطح سرمی TSH، T3 و T4 قبل از درمان (به ترتیب ۲۹ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر، ۱/۱۲ و ۱/۱۴ میکروگرم در میلی‌لیتر) بعد از درمان به مقدار معنی‌داری (به ترتیب ۳ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر، ۱/۶۱ و ۱۲۶ میکروگرم در میلی‌لیتر) تغییر کرد (جدول ۲). در بررسی مجدد بعد از ۳ ماه، میانگین سطح سرمی Anti-TPO گروه مداخله (۸۱۲ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر) با گروه شاهد (۷۱۳ واحد

جدول ۳ - مقایسه میانگین سطح سرمی TSH، Anti-TPO، T3 و T4 در گروه شاهد با گروه مداخله بعد از مصرف دارو

P-Value	گروه		متغیرها
	شاهد	مداخله	
۰/۶۷۰	۷۱۳/۳۱±۶۲۲/۵۲	۸۱۲/۳۲±۶۱۷/۸۵	Anti-TPO
۰/۷۳۰	۱/۶۱±۰/۴۵	۱/۶۶±۰/۴۰	T3
۰/۷۰۲	۱۲۶/۵۱±۱۷/۰۳	۱۲۳/۲۷±۳۱/۵۴	T4
۰/۱۴۱	۳/۹۰±۳/۰۸	۱۳/۴۰±۲۶/۵۹	TSH

آزمایشات سطح سرمی TSH، Anti-TPO، T3 و T4 بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در هر گروه نیز سطح سرمی Anti-TPO قبل و بعد از ۳ ماه درمان تغییر قابل توجهی نکرد. در هر گروه بین سطوح سرمی TSH، T3 و T4 قبل و بعد از مداخله تغییر قابل توجهی مشاهده شد اما فقط در گروه شاهد سطح هورمون‌ها به محدوده کنترل بیماری کم‌کاری تیروئید رسید. غلظت سرمی TSH، T3 و T4 بین دو گروه مداخله و شاهد بعد از سه ماه درمان با سلنیوم تفاوت

بحث

این کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی شده بر روی ۵۳ فرد واجد شرایط انجام شد که ۴۱ بیمار (۴ نفر مرد و ۳۷ نفر زن) با میانگین سنی ۳۳ سال که مبتلا به کم‌کاری تیروئید خودایمن بودند مطالعه را به پایان رساندند. ۲۱ بیمار در گروه مداخله و ۲۰ بیمار در گروه شاهد بودند. از نظر خصوصیات پایه مانند سن، جنس، نمایه توده بدنی و

معنی‌داری نداشت. در این تحقیق عارضه‌ای در اثر مصرف سلنیوم توسط شرکت‌کنندگان گزارش نشد.

هیپوتیروئیدی از بیماری‌های شایع غدد درون‌ریز می‌باشد. شیوع کم‌کاری تیروئید در زنان ۱۰-۵٪ و در مردان ۲-۰/۵٪ است.^{۲۰} شایع‌ترین علت آن در مناطق با کفایت ید، بیماری تیروئیدیت هاشیموتو^۱ است. در بیماری کم‌کاری تیروئید اولیه، زمانی که علاوه بر افزایش سطح هورمون محرک تیروئید سطح تیروکسین آزاد کاهش می‌یابد، علائم بیماری آشکار می‌شود که به این حالت کم‌کاری تیروئید بالینی یا آشکار گفته می‌شود. این حالت اغلب در سطوح سرمی TSH بیشتر از ۱۰ میلی‌واحد بین‌المللی در لیتر رخ می‌دهد. میزان بروز سالیانه کم‌کاری تیروئید اتوایمیون ۴ در ۱۰۰۰ برای زنان و ۱ در ۱۰۰۰ برای مردان است. بیماری با علائم کم‌کاری تیروئید (مانند ضعف و بی‌حالی، پوست سرد و خشک، اختلال توجه و حافظه، یبوست، افزایش وزن علی‌رغم کاهش اشتها، کاهش درجه حرارت بدن، پف‌آلودگی صورت و ورم محیطی غیرگوده‌گذار، کاهش ضربان قلب و تاخیر در رفلکس‌های وتری عمقی) و گاهی علائم بیماری‌های خودایمن (مانند کم‌خونی پرنیسیوز^{۲۱} و برص) تظاهر می‌کند. همراه با علائم بالینی می‌توان شواهد آزمایشگاهی اختلالات خودایمنی مانند: افزایش سطح آنتی‌بادی ضد تیروئید پراکسیداز و آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین را در سرم و تهاجم سلول‌های التهابی را در بافت تیروئید افراد مبتلا مشاهده کرد. در ۹۵٪ افراد مبتلا می‌توان (Anti-TPO) و (Anti-Tg) را یافت.^{۲۱}

هیپوتیروئیدی آشکار یا بالینی با تجویز هورمون تیروکسین به صورت لووتیروکسین سدیم با دوز ۱/۶ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن درمان می‌شود. در حال حاضر درمان اختصاصی برای جزء اتوایمیون کم‌کاری تیروئید انجام نمی‌شود.^{۲۱} اثرات مثبت بالقوه سلنیوم در بهبود اثرات التهابی و عملکرد تیروئید در مطالعاتی نشان داده شده است و با افزایش فعالیت آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPx)^{۲۲} سرم ممکن است بازگشت دوباره پدیده‌های خودایمنی بعد از زایمان را تعدیل نماید.^{۲۳} کمبود شدید سلنیوم موجب کاهش فعالیت GPx و در نتیجه آسیب سلول‌های تیروئید و فیبروز اتفاق می‌افتد. جایگزینی سلنیوم

درموش صحرایی توانسته است از این آسیب اکسیداتیو جلوگیری کند. این اثرات در سلول‌های ریه و میوکارد نیز دیده شده است.^۸ در حیوانات آزمایشگاهی (موش صحرایی)، ذرات نانوسلنیوم با کاهش miRNA-424^{iv} تیروئید را در برابر کم‌کاری تیروئید ناشی از ذرات سرب حفاظت کرده‌اند.^{۲۱} لذا این مطالعه به بررسی اثر افزودن سلنیوم به لووتیروکسین بر کنترل کم‌کاری تیروئید و جزء اتوایمیون آن، یعنی سطح سرمی Anti-TPO، پرداخته است.

در مطالعه حاضر اکثر شرکت‌کنندگان در هر دو گروه زن بودند که مشابه یافته‌های مطالعات پیشین است. شیوع کم‌کاری تیروئید در زنان ۱۰-۵٪ و در مردان ۲-۰/۵٪ است. میزان بروز سالیانه کم‌کاری تیروئید اتوایمیون ۴ در ۱۰۰۰ در زنان و ۱ در ۱۰۰۰ در مردان است.^{۲۱}

طبق یافته‌های مطالعه ما در هر دو گروه مداخله و شاهد سطح سرمی Anti-TPO قبل با بعد از مداخله تغییر معنی‌داری نکرد. بین دو گروه نیز پس از مداخله تفاوت قابل توجهی از نظر Anti-TPO پیدا نشد. این نتایج مشابه مطالعات قبلی است که به سه نمونه آن اشاره می‌شود. بون فیگ^۷ و همکارانش^{۱۱} اثر تجویز سلنیوم همراه با لووتیروکسین بر کنترل کم‌کاری تیروئید و سطح سرمی Anti-TPO سنجیده‌اند. ایشان مطالعه را روی کودکان و نوجوانان در سه گروه انجام دادند. گروه اول یا شاهد لووتیروکسین، گروه دوم لووتیروکسین بعلاوه ۱۰۰ میکروگرم سلنیت سدیم و گروه سوم لووتیروکسین بعلاوه ۲۰۰ میکروگرم سلنیت سدیم دریافت کردند. مطالعه بون فیگ به مدت یک سال و تا زمان یوتیروئید شدن شرکت‌کنندگان (حفظ TSH در حد ۲-۱ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر) ادامه یافت. در مطالعه وی همانند مطالعه ما سطح Anti-TPO قبل و بعد از مداخله بین سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. کارانیکاس^{vi} و همکاران^{۱۲} اثر دریافت لووتیروکسین و سلنیت سدیم، به میزان ۲۰۰ میکروگرم برای به مدت ۳ ماه را روی ۳۶ بیمار ۸۰-۱۹ ساله بررسی کردند. سطح سرمی Anti-TPO در گروه دریافت‌کننده سلنیوم تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشت (۵۰۵ در مقابل ۵۲۴ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر، $P > 0/05$). تفاوتی در CD4+ و CD8+ و الگوی تغییرات سایتوکاین‌ها^{viii} (IL1, IL2, IL5, IL4, IL6, IL10, IL11)

iv -Micro Ribonucleic Acid (miRNA)

v -Bonfig

vi- Karanikas

vii- Cytokines

i -Hashimoto's Thyroiditis

ii -Pernicious Anemia

iii -Glutathione Peroxidase (GPX)

برای مدت شش ماه در گروه مداخله، و لووتیروکسین را به تنهایی در گروه شاهد تجویز کردند. در تمام شرکت‌کنندگان سطح TSH در محدوده ۲-۳/۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر حفظ شد. در گروه مداخله سطح سرمی Anti-TPO به ترتیب ۴۸ و ۵۵ درصد در ماه‌های سوم و ششم مداخله کاهش یافت. در گروه شاهد این کاهش به میزان ۲۱ و ۲۷ درصد بود. سطح سرمی آنتی‌بادی ضد تیروگلوبین در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.^v علت نتایج متضاد را می‌توان این گونه توضیح داد که در مطالعه دانتاس زنان با محدوده سنی کمتری نسبت به مطالعه ما بررسی شده‌اند، مدت درمان طولانی‌تر بوده است و TSH در سطح پائین‌تری حفظ شده است. ماکوکوپاکیس^{iv} و همکاران نیز ۸۰ نفر از زنان مبتلا به تیروئیدیت اتوایمیون را به مدت یک سال بررسی کردند. تمام افراد ۲۰۰ میکروگرم ال-سلنومتیونین را بعلاوه لووتیروکسین در شش ماه اول مطالعه دریافت کردند. سپس افراد مورد مطالعه به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول (A) درمان با سلنیوم و لووتیروکسین را تا پایان ۱۲ ماه ادامه دادند و گروه دوم (B) طی شش ماه دوم فقط لووتیروکسین دریافت کردند. محققان سطح سرمی سلنیوم را در افراد شرکت‌کننده به منظور بررسی فارماکوکینتیک دارو در ساعت‌های مختلف روز اول، ابتدا و پایان مطالعه اندازه‌گیری نموده‌اند. سطح سرمی Anti-TPO در ماه‌های ۳ و ۶ مداخله به ترتیب ۶ و ۱۰ درصد کاهش یافت. در پایان یک سال در گروه A سطح سرمی Anti-TPO شرکت‌کنندگان ۲۱ درصد کاهش یافت (P<۰/۰۰۱) ولی در گروه B سطح سرمی Anti-TPO به میزان ۵ درصد افزایش یافت (P<۰/۰۰۱).ⁱⁱⁱ ماکوکوپاکیس برای مدت طولانی‌تری درمان با سلنیوم را ادامه داده است. او با قطع کردن سلنیوم در گروه دیگر و افزایش مجدد سطح آنتی‌بادی در شرکت‌کنندگان به دنبال قطع سلنیوم نشان داد که؛ مدت درمان مهم است و این اثر موقتی است. ناکامولی^v و همکاران مطالعه را بر روی افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و با سلنیوم ۸۰ میکروگرم انجام داده‌اند. افراد از نظر سطح پایه سلنیوم سرم و ید ارادار بررسی شده‌اند. سطح آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در شش ماه اول تفاوتی نداشته است و بعد یک سال درمان کاهش معنی‌داری در سطح سرمی Anti-TPO دیده شده است.ⁱⁱ نتایج مشابه مطالعه ناکامولی در شش ماه اول با مطالعه ما همانند دو

همکاران تأثیر مکمل‌های مخمر غنی شده با سلنیوم را بر سطح TSH, Anti-TPO, T3 و T4 در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی بررسی کردند. غنی‌سازی رژیم غذایی با سلنیوم سبب کاهش سطح TSH و افزایش سطح Anti-TPO در گروه مداخله نسبت به گروه دارونما شد، ولی این تفاوت‌ها معنی‌دار نبودند. در گروه مداخله افزایش سطح Anti-TPO بایستی مورد توجه قرار گیرد زیرا ممکن است زنگ خطری برای تشدید خود ایمنی در تیروئید باشد. هر چند که این اثر ممکن است مستقیماً مربوط به مصرف سلنیوم نبوده و مصرف هم‌زمان مخمر مسبب این پیامد باشد.ⁱⁱ در این مطالعات گروه‌های سنی مختلف مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و تجویز سلنیوم به فرم سلنیت سدیم تغییر قابل ملاحظه‌ای در سطح Anti-TPO ایجاد نکرده است. در مطالعه ما و بون فیگ سطح سلنیوم پایه افراد شرکت‌کننده و میزان دریافت روزانه سلنیوم در رژیم غذایی آن‌ها بررسی نشده است، اما هم‌چنان مانند مطالعه کارانیکاس که سطح پایه سلنیوم افراد شرکت‌کننده را اندازه گرفته است، نتایج مشابه بدست آمده است. هرچند نتایج سه مطالعه مشابهند، اما نمی‌توان اهمیت سطح سلنیوم پایه و میزان دریافت روزانه سلنیوم در رژیم غذایی افراد شرکت‌کننده را نادیده گرفت. مطالعه ما، کارانیکاس و محمودی در بالغین و مطالعه بون فیگ در کودکان و نوجوانان انجام شده‌اند. شدت کم‌کاری تیروئید و تفاوت سنی افراد شرکت‌کننده ممکن است در بدست آمدن نتایج مشابه موثر بوده باشد. در دوران بلوغ پدیده‌های ایمنولوژیک شعله‌ور می‌شوند و مقادیر معمول سلنیوم ممکن است برای تاثیرگذاری کافی نباشد. در نتیجه، انتخاب شرکت‌کنندگان از گروه سنی نوجوانان ممکن است نتایج مطالعه بون فیگ را تحت تاثیر قرار داده باشد.ⁱⁱ از سوی دیگر مطالعاتی منتشر شده‌اند که تاثیر مثبت سلنیوم بر کاهش Anti-TPO را نشان داده‌اند و مصرف سلنیوم علاوه بر کاهش سطح سرمی Anti-TPO در کاهش سایر شاخص‌های خودایمنی، در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئیدی خود ایمن، موثر بوده است. دانتاسⁱ و همکاران در ۶۵ نفر از زنان ۲۲-۶۱ ساله مبتلا به تیروئیدیت اتوایمیونⁱⁱ، ۲۰۰ میکروگرم ال-سلنومتیونینⁱⁱⁱ را به همراه لووتیروکسین

iv- Macokopakis
v- Nacamulli

i- Duntas
ii- Autoimmune Thyroiditis
iii- L-selenomethionine

Anti-TPO می‌شود.^{۲۷} بنابراین نتایج حاصله در مطالعه ما ممکن است به دلیل عدم مصرف لووتیروکسین به میزان کافی باشد، چراکه در مطالعاتی که سلنیوم سبب کاهش سطح آنتی‌بادی شده است بیماران یوتیروئید شده‌اند و TSH در سطح پائین محدوده طبیعی حفظ شده است.

برای تفاوت در نتایج مطالعات پیشین با مطالعه ما، علاوه بر موارد فوق‌الذکر عوامل دیگری را می‌توان مطرح کرد مانند: استفاده از روش‌های آزمایشگاهی مختلف جهت سنجش عملکرد تیروئید و سطح سرمی Anti-TPO، تفاوت‌های ژنتیکی و عوامل محیطی (غلظت پایه سلنیوم هر فرد و میزان مصرف روزانه سلنیوم)، در کشورهایی که میزان سلنیوم طبیعی یا نزدیک به طبیعی است تجویز سلنیوم تاثیری بر غلظت هورمون‌های تیروئیدی ندارد. مصرف مقادیر خیلی کم یا خیلی زیاد سلنیوم به طور روزمره می‌تواند غلظت هورمون‌های تیروئید را تغییر دهد: در صورت مصرف کم، سطح T₃ کاهش می‌یابد و در مصرف زیاد آن سطح T₃ افزایش نشان می‌دهد.^۴ در مطالعه‌ای در برزیل بین دریافت سلنیوم با کم‌کاری تیروئید تحت بالینی رابطه معکوس وجود داشته است.^{۲۸} نکته قابل توجه دیگر این است که در مناطقی که کمبود قابل توجه سلنیوم و ید دارند، تجویز سلنیوم غلظت هورمون‌های تیروئید را هم در افراد یوتیروئید و هم در افراد هیپو تیروئید کاهش می‌دهد. بنابراین در مناطق کمبود ید تجویز سلنیوم به تنهایی توصیه نمی‌شود.^۴ با توجه به موارد ذکر شده می‌توان تفاوت موجود در برخی از نتایج این مطالعه با سایر مطالعات را توضیح داد.

از محدودیت‌های این مطالعه عدم بررسی وضعیت پایه سلنیوم سرمی و ید ادرار، تعداد کم نمونه، مدت کوتاه مطالعه و یوتیروئید نشدن بیماران در گروه مداخله می‌باشد. از جمله نکات مثبت این مطالعه وجود گروه دارونما، دو سو کور بودن مطالعه، جורسازی افراد مورد مطالعه از نظر فصل درمان و BMI آن‌ها بود.

سپاس‌گزاری: پژوهش‌گران از بیماران شرکت‌کننده در مطالعه سپاس‌گزارند. لازم به ذکر است این تحقیق نتایج مربوط به پایان‌نامه سرکار خانم دکتر سیما بشتاله، در مقطع دستیاری تخصصی رشته بیماری‌های داخلی، با عنوان "بررسی اثر درمان با سلنیوم بر کم‌کاری تیروئید اولیه خودایمن: کارآزمایی بالینی تصادفی شده" به راهنمایی سرکار خانم دکتر مریم واشقانی

مطالعه قبلی بر اهمیت مدت درمان تاکید دارد. با این حال نمی‌توان به راحتی نتیجه‌گیری کرد چرا که افراد مورد بررسی و روش انجام مداخله توسط ناکامولی تفاوت اساسی با مطالعه ما داشته است. ما افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید آشکار را بررسی کرده‌ایم و وی افراد با کم‌کاری تیروئید تحت بالینی را که فرم خفیف‌تر بیماری است. ناکامولی افراد را از نظر سطح ید ادرار و سلنیوم پایه جورسازی کرده است و مقدار سلنیوم تجویزی کمتر از مطالعه ما بوده است و طبعاً این تفاوت اساسی در جمعیت مورد مطالعه و روش تحقیق می‌تواند نتایج متفاوت را رقم بزند. یو^۱ و همکاران در سال ۲۰۱۷ اثر بخشی سلنیوم در کاهش شاخص‌های خودایمنی بیماران مبتلا به تیروئیدیت لنفوسیتی مزمن را تأیید کرده‌اند. آن‌ها افراد را در دو گروه اصلی دریافت لووتیروکسین به تنهایی (گروه LT) و دریافت لووتیروکسین بعلاوه کپسول مخمر سلنیوم (گروه LTSS)، بمدت سه ماه، قرار دادند. هر گروه به دو زیر گروه دریافت مقدار ثابت لووتیروکسین (زیر گروه‌های LT-N و LTSS-N) و مقدار افزایش یابنده لووتیروکسین بر اساس سطح TSH (زیر گروه‌های LT-H و LTSS-H)، تقسیم شده بودند. پس از درمان، سطح سلنیوم خون و IL-2 به طور قابل توجهی افزایش یافت و آنتی‌بادی Anti-Tg و anti-TPO در تمام گروه‌ها کاهش یافتند (برای همه $P < 0.01$). در همین حال، غلظت‌های مشابه IL-10 در هر دو گروه به دست آمد.^{۲۴} یو و همکاران افراد مبتلا به تیروئیدیت لنفوسیتی مزمن را بررسی کرده‌اند و از کپسول مخمر سلنیوم استفاده کرده‌اند. افراد مورد مطالعه یو و نوع سلنیوم مورد استفاده تفاوت اساسی با مطالعه ما دارد و این تفاوت در نتایج دور از انتظار نیست. نوع سلنیوم تجویز شده دارای اهمیت است. فرم سلنومتیونین از فرم‌های دیگر غیر ارگانیک سلناتⁱⁱ و سلنیتⁱⁱⁱ موثرتر است و ممکن است بخشی از عدم تأثیر سلنیوم در مطالعه ما مربوط به استفاده از فرم سلنیت باشد.^{۲۳-۲۶}

در این مطالعه سطح سرمی TSH، T₃، T₄ تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد نداشت و گروه دریافت‌کننده سلنیوم یوتیروئید نشده بودند. یوتیروئید شدن بیماران در طی درمان نیز در تفاوت نتایج مهم است، زیرا لووتیروکسین علاوه بر درمان کم‌کاری تیروئید سبب کاهش سطح سرمی

i- Yu

ii- Selenate

iii- Selenite

تضاد منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

می‌باشد. هزینه‌های طرح از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان پرداخت شده است.

References

- Brent G, Davis T. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Melmed S, Koenig R, Rosen C, Auchus R, Goldfine A, editors. Williams textbook of endocrinology. 14th edition. South Asia: Elsevier Health Sciences 2020. p 415-18.
- Jamson L, Mandel SJ, Weetman AP. Thyroid Gland Physiology and Testing. In: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper D, Hauser SL, Longo D, Jamson L. Harrison's principles of Internal medicine. 21st ed. New York: McGraw-Hill 2022. p. 2932.
- Salvatore D, Cohen R, Kopp PA, Larsen PR. Thyroid pathophysiology and diagnostic evaluation. In: Melmed S, Koenig R, Rosen C, Auchus R, Goldfine A, editors. Williams textbook of endocrinology. 14th edition. South Asia: Elsevier Health Sciences 2020. p 361-62.
- Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics* 2008; 2: 265-73.
- Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, Saglam K. Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res* 2008; 123: 1-7.
- Talebi S, Ghaedi E, Sadeghi E, Mohammadi H, Hadi A, Clark CC, et al. Trace element status and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Biological trace element research* 2020; 197: 1-14.
- Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur Endocrinol* 2003; 148: 389-93.
- Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1687-91.
- Balázs C. The effect of selenium therapy on autoimmune thyroiditis. *Orv Hetil* 2008; 149: 1227-32.
- Sun C, Zhu M, Li L, Fan H, Lv F, Zhu D. Clinical Observation of Levothyroxine. Sodium Combined with Selenium in the Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Thyroiditis and Hypothyroidism and the Effects on Thyroid Function, Mood, and Inflammatory Factors. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021: 5471281.
- Bonfig W, Gärtner R, Schmidt H. Selenium supplementation does not decrease thyroid peroxidase antibody concentration in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *ScientificWorldJOURNAL* 2010; 10: 990-6.
- Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, Duan H. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid* 2008; 18: 7-12.
- Nacamulli D, Mian C, Petricca D, Lazzarotto F, Barollo S, Pozza D, et als. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 535-9.
- Contempré B, Duale NL, Dumont JE, Ngo B, Diplock AT, Vanderpas J. Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clinical endocrinology* 1992; 36: 579-83. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 579-83.
- Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1263-8.
- Engler H, Riesen WF, Keller B. Anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies in thyroid diseases, non-thyroidal illness and controls. Clinical validity of a new commercial method for detection of anti-TPO (thyroid microsomal) autoantibodies. *Clin Chim Acta* 1994; 225: 123-36.
- Ostrowska L, Gier D, Zyśk B. The Influence of Reducing Diets on Changes in Thyroid Parameters in Women Suffering from Obesity and Hashimoto's Disease. *Nutrients* 2021; 13: 862.
- Sharma M, Modi A, Goyal M, Sharma P, Purohit P. Anti-thyroid antibodies and the gonadotrophins profile (LH/FSH) in euthyroid polycystic ovarian syndrome women. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2022; 18: 79-85.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information, Hand Book. Edition 19th, Lexi-Comp. USA, 2010, P: 1516-18.
- Jameson JL. Approach to the patient with endocrine disorders. In: Loscalzo J, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison, s principle of internal medicine. 21th ed. New York: MC Grow Hill LLC; 2022. P. 2884.
- Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Hypothyroidism. In: Loscalzo J, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison, s principle of internal medicine. 21th ed. New York: MC Grow Hill LLC; 2022. P. 2932-36.
- Mahmoudi L, Mobasser M, Ostadrahimi A, Pourmoradian S, Soleimanzadeh H, et al. Effect of Selenium-Enriched Yeast Supplementation on Serum Thyroid-Stimulating Hormone and Anti-Thyroid Peroxidase Antibody Levels in Subclinical Hypothyroidism: Randomized Controlled Trial. *Adv Biomed Res* 2021; 10: 33.
- Mazokopakis E, Papadakis J, Papadomanolaki M, Batakis A. Effect of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patient with hashimotos thyroiditis. *Thyroid* 2007; 17: 609-12.
- Yu L, Zhou L, Xu E, Bi Y, Hu X, Pei X, et al. Levothyroxine monotherapy versus levothyroxine and selenium combination therapy in chronic lymphocytic thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 1243-1250.
- Pace C, Tumino D, Russo M, Le Moli R, Naselli A, Borzì G, et als. Role of selenium and myo-inositol supplementation on autoimmune thyroiditis progression. *Endocr J* 2020; 67: 1093-8.
- Atteia HH, Arafa MH, Prabhar K. Selenium nanoparticles prevents lead acetate-induced hypothyroidism and oxidative damage of thyroid tissues in male rats through modulation of selenoenzymes and suppression of miR-224. *Biomed Pharmacother* 2018; 99: 486-91.
- Mosaddegh MH, Ghasemi N, Jahaninejad T, Mohsenifar F, Aflatoonian A. Treatment of recurrent pregnancy loss by Levothyroxine in women with high Anti-TPO antibody. *Iran J Reprod Med* 2012; 10: 373-6.
- Andrade GRG, Gorgulho B, Lotufo PA, Bensenor IM, Marchioni DM. Dietary Selenium Intake and Subclinical Hypothyroidism: A Cross-Sectional Analysis of the EL-SA-Brasil Study. *Nutrients* 2018; 10: 693.

Original Article

The Effect of Adding Selenium to Levothyroxine on Controlling Primary Overt Hypothyroidism and Serum Level Thyroid Peroxidase Antibody: A Double-blinded Randomized Clinical Trial

Bashtaleh S¹ , Vasheghani M² , Poorolajal J³ , Dehghan A⁴ , Amiri S⁵ 

¹Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, ²Chronic Respiratory Diseases Research Center (CRDRC), National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ³Department of Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, ⁴Department of Pathology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, ⁵Chancellor of Food and Drug, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R. Iran

e-mail: mvasheghani9@gmail.com

Received: 10/09/2022 Accepted: 11/12/2022

Abstract

Introduction: This study examined the effect of adding selenium to levothyroxine on controlling primary overt hypothyroidism and reducing the serum level of thyroid peroxidase antibody. **Materials and Methods:** This study was a double-blind, randomized clinical trial on individuals with primary autoimmune hypothyroidism. The patients were randomly divided into two intervention (I) and control (C) groups. Group I was treated with levothyroxine plus selenium, and Group C was treated with levothyroxine alone for three months. The anti-TPO antibody titer and serum levels of TSH, T3, and T4 were measured before and after treatment. Individuals were matched according to the season of visit and body mass index. **Results:** Fifty-three persons with a mean age of 33 years (10% male) participated in this study. Twenty-one individuals in Group I and twenty individuals in Group C completed the study. There was no significant difference between the two groups regarding age and gender. In none of the groups, anti-TPO antibody titer did not change significantly before and after the intervention. The serum level of the antibody did not differ significantly between the two groups before and after the study. Following the treatment, Group C was euthyroid; however, the intervention group, despite a decrease in TSH and an increase in T3 and T4, was not euthyroid. The participants reported no side effects. **Conclusion:** In this study, adding selenium to levothyroxine sodium did not significantly change the serum level of anti-TPO, TSH, T3, and T4 in the patients with overt primary hypothyroidism.

Keywords: Selenium, Primary Autoimmune Hypothyroidism, TSH, T3, T4, Anti-TPO