بسم الله الرحمن الرحيم

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از
پایان‌نامه کارشناسی ارشد

آقای جبار لطفی خشکرودی رشته **بیوشیمی بالینی** پایان‌نامه **کارشناسی ارشد** خود را با عنوان **« بررسی تغییرات میزان پلاسمایی استئوکالسین و پروتئین شماره ۴ اتصالی رتینول (RBP4) و شناسایی تغییرات تک نوکلئوتیدی (SNPs) در پروموتر ژن استئوکالسین در بیماران مبتلا به سرطان مدولاری تیرویید»** در تاریخ **۱۳۹۲/۱۰/۴** ارائه کردند.

بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان‌نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می‌کنند.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

دکتر محمد تقی خانی (استاد راهنما)

دکتر مهدی هدایتی (استاد مشاور)

دکتر محمد جواد رسایی (استاد ناظر)

دکتر میترا نور بخش (استاد ناظر)

دکتر علیرضا مصباح (نماینده تحصیلات تکمیلی)

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی

دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب **جبار لطفی** دانشجوی رشته **بیوشیمی بالینی** ورودی سال تحصیلی **۹۱-۱۳۹۰** مقطع **کارشناسی ارشد** دانشکده **علوم پزشکی** متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم ».

امضا
تاریخ
جبار لطفی ۹۲/۱۰/۴

آئین‌نامه پایان‌نامه (رساله)های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان‌نامه (رساله)های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت‌های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می‌شوند:

ماده ۱ : در صورت اقدام به چاپ پایان‌نامه (رساله)ی خود، مراتب را قبلاً به‌طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲ : در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

" کتاب حاضر، حاصل **پایان‌نامه کارشناسی ارشد** نگارنده در رشته **بیوشیمی بالینی** است که در سال **۱۳۹۲** در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی **دکتر محمد تقی خانی**، مشاوره **دکتر مهدی هدایتی** از آن دفاع شده است.

ماده ۳ : به منظور جبران بخشی از هزینه‌های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می‌تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴ : در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به‌عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵ : دانشجو تعهد و قبول می‌کند در صورت خودداری از پرداخت‌های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می‌دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶ : اینجانب **جبار لطفی** دانشجوی رشته **بیوشیمی بالینی** مقطع **کارشناسی ارشد** تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می‌شوم.

دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

پایان‌نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته بیوشیمی بالینی

عنوان

بررسی تغییرات میزان پلاسمایی استئوکلسین، پروتئین شماره ۴ اتصالی رتینول ***(RBP-4)*** و شناسایی تغییرات تک نوکلئوتیدی ***(SNP)*** در پروموتر ژن استئوکلسین در بیماران مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید

نگارش

جبار لطفی

استاد راهنما

دکتر محمد تقی خانی

استاد مشاور

دکتر مهدی هدایتی

دی ماه **۱۳۹۲**

"خواهی اگر بجویی، یک لحظه ای مجویش خواهی اگر بدانی، یک لحظه ای مدانش"

تقدیم به:

پدر و مادر عزیز و بزرگوارم، که نمی توان ذره ای از محبت های بی دریغشان را جبران کرد

خاک پاک میهنم

و

جامعه یوشیمی بالینی ایران

تشکر و قدردانی

بالاترین سپاس صمیمانه ام را نثار همسفران همیشه بیدار، خانواده ام مینمایم که همواره پشتیبانم بوده اند و اکنون واژه‌ای برای سپاس و جبران این همه محبت و فداکاری نمی یابم.

از استاد راهنمای عزیز و بزرگوارم، جناب آقای دکتر محمد تقی خانی بسیار سپاسگزاری میکنم که همه تلاش خود را در این مدت بکار گرفت و با حسن خلق و فروتنی، از هیچ کمکی در این عرصه دریغ ننمودند.

خالصانه ترین ارادت قلبیم، با مراتب سپاس و قدردانی خود را تقدیم به استاد مشاور ارجمندم جناب آقای دکتر مهدی هدایتی میکنم. در این مدت همواره از ایشان آموختم، که:

"از آفتاب آموخته است تابی دریغ باشد"

از زحمات جناب آقای دکتر سید علیرضا مصباح نمین مدیر گروه محترم و راهنمایی های جناب آقای دکتر رسایی قدردانی میکنم.

از دانشجویان یوشیمی بالینی ورودی ۹۰ بخاطر تمام دوستی هایشان سپاسگزارم؛ آنان که با نگاه پر مهر همواره مشوق و همراهم بوده اند.

از سرکار خانم ها، ظریف یگانه و شیخ الاسلامی در پژوهشکده غدد و متابولیسم تشکر خالصانه دارم.

از کارشناسان محترم گروه یوشیمی بالینی خانم ها، افشار نادری و اعتمادی کیا برای تمام زحمات و مهربانی هایی که داشته اند سپاسگزاری میکنم.

خاطره این خوبی ها همواره با من خواهد بود...

چکیده:

سرطان تیروئید شایعترین سرطان سیستم اندوکرین بوده و مسئول حدود ۱٪ تمامی سرطان‌ها در انسان است. این بیماری معمولا به یکی از چهار نوع سرطان پاپیلاری، فولیکولار، مدولاری و آناپلاستیک تقسیم بندی می‌گردد. کارسینوم مدولاری تیروئید توموری بدخیم با منشاء سلول‌های پارافولیکولار یا سلول‌های C می باشد. استئوکلسین که به عنوان گاما کربوکسی گلوتامیک اسید استخوان نیز نامیده می‌شود، یک شاخص برای بازسازی استخوان است. پروتئین های اتصالی رتینول خانواده ای از پروتئین ها هستند که به طور عمده ناقل رتینول (ویتامین A) در بدن می‌باشند.اگر چه افزایش قابل توجه کلسی‌تونین علامت بالینی تشخیص کارسینومای مدولاری تیروئید بوده، اما افزایش نسبتا کم می‌تواند در بیماری‌های عفونی ریوی، تومورهای کارسینوییید گاستریوما و نارسایی کلیوی نیز صورت گیرد. لذا بررسی ترکیبات مختلف بیوشیمیایی دیگر جهت دستیابی به فاکتورهای کمک تشخیصی ضروری به نظر می رسید. شیوع سرطان تیروئید در زنان بیش از مردان بوده و چون بافت چربی در زنان بیش از مردان است، احتمال دارد محصولات بافت چربی نیز مانند پروتئین اتصالی رتینول بتواند به عنوان مارکر استفاده شود. از طرفی طی مطالعاتی که تا کنون انجام شده، وجود رابطه بین پلی مورفیسم در پروموتر ژن استئوکلسین و وجود برخی سرطان ها ادعا شده است (*rs 1800247*). در این پژوهش به روی ۹۰ نمونه، سنجش میزان پلاسمایی استئوکلسین و پروتئین شماره ۴ اتصالی رتینول با روش الایزا و برای بررسی پلی مورفیسمی به روی ۲۰۰ نمونه با روش *PCR-Sequencing*, مطالعه انجام گرفت. در نهایت مشاهده شد، غلظت پلاسمایی استئوکلسین و پروتئین شماره ۴ اتصالی رتینول در افراد مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید نسبت به افراد سالم از لحاظ آماری به طور معناداری بالاتر است، ولی فراوانی آللی و ژنوتیپی افراد مبتلا به بیماری با افراد سالم تفاوتی ندارد. مطالعه صورت گرفته بیانگر این مطلب است که استئوکلسین و پروتئین شماره ۴ اتصالی رتینول پتانسیل تبدیل شدن به دو فاکتور کمک تشخیصی در صورت تایید توسط مطالعات گسترده تر را دارند، ولی پلی مورفیسم ذکر شده کاندیدای مناسبی جهت تشخیص ژنتیکی نمی باشد.

کلید واژه ها: کارسینوم مدولاری تیروئید، استئوکلسین، پروتئین شماره ۴ اتصالی رتینول، پلی مورفیسم

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته..... ۱

۱-۱. غده تیروئید..... ۲

۱-۲. بافت شناسی غده تیروئید..... ۳

۱-۲-۱. سلولهای C یا پارافولیکولار..... ۴

۱-۳. هورمونهای تیروئید..... ۶

۱-۳-۱. مراحل مختلف سنتز هورمونهای تیروئید..... ۶

۱-۳-۲. اعمال فیزیولوژیک هورمونهای تیروئید..... ۸

۱-۳-۳. تنظیم ترشح هورمونهای تیروئید..... ۹

۱-۳-۳-۱. هورمون تیروتروپین ترشح هورمونهای تیروئید را افزایش می‌دهد..... ۹

۱-۳-۳-۲. ترشح تیروتروپین تیروتروپین توسط هورمون کننده آزاد از هیپوتالاموس تنظیم می‌شود.... ۹

۱-۳-۴. هورمون کلسی تونین..... ۱۰

۱-۳-۵. گیرنده هورمونهای تیروئید..... ۱۱

۱-۴. بیماریهای تیروئید..... ۱۲

۱-۴-۱. پر کاری تیروئید..... ۱۲

۱-۴-۲. کم کاری تیروئید..... ۱۳

۱-۴-۳. سرطان تیروئید..... ۱۴

۱-۴-۳-۱. انواع سرطانهای تیروئید..... ۱۹

۱-۴-۳-۱-۱. کارسینوم پاپیلاری..... ۲۰

۱-۴-۳-۱-۲. کارسینوم فولیکولار..... ۲۰

۱-۴-۳-۱-۳. کارسینوم آناپلاستیک یا تمایز نیافته..... ۲۱

۱-۴-۳-۱-۴. کارسینوم مدولاری..... ۲۱

۱-۴-۳-۱-۴-۱. انواع سندرم های نئوپلازی اندوکراین چندگانه نوع ۲..... ۲۲
۱-۵. بافت استخوانی..... ۲۳
۱-۵-۱. ماده زمینه ای استخوان..... ۲۵
۱-۵-۱-۱. استئوکلسین..... ۲۵
۱-۵-۱-۱. ساختار استئوکلسین..... ۲۶
۱-۵-۱-۱-۲. گاما کربوکسیلاسیون استئوکلسین..... ۲۶
۱-۵-۱-۱-۳. اهمیت بالینی استئوکلسین..... ۲۸
۱-۶. پروتئین های اتصالی رتینول..... ۲۸
۱-۷. بافت چربی..... ۲۹
۱-۷-۱. هورمون های بافت چربی..... ۳۰
۱-۷-۱-۱. پروتئین شماره ۴ اتصالی رتینول..... ۳۱
۱-۸. فرضیه انجام تحقیق..... ۳۲
فصل دوم: مواد و روش ها..... ۳۵
۲-۱. جامعه آماری و روش نمونه گیری..... ۳۶
۲-۲. روش جمع آوری اطلاعات و وسایل جمع آوری..... ۳۷
۲-۳. جمع آوری نمونه خون و جداسازی پلاسما..... ۳۷
۲-۴. استخراج *DNA* از خون محیطی با استفاده از روش نمک اشباع..... ۳۷
۲-۴-۱. نحوه انجام استخراج *DNA* با روش نمک اشباع..... ۳۸
۲-۴-۲. بررسی کمیت و کیفیت *DNA* استخراج شده..... ۴۰
۲-۴-۲-۱. روش نور سنجی..... ۴۰
۲-۵. طراحی پرایمر ها..... ۴۱
۲-۶. توالی ناحیه مورد تکثیر از پروموتر ژن استئوکلسین..... ۴۱

۲-۷. آماده کردن پرایمر ها..... ۴۲
۲-۸. *PCR*..... ۴۲
۲-۸-۱. روش انجام *PCR*..... ۴۲
۲-۹. الکتروفورز ژل پلی آکریل آمید..... ۴۴
۲-۹-۱. تهیه ژل پلی آکریل آمید..... ۴۵
۲-۹-۱-۱. وسایل مورد نیاز برای تهیه ژل پلی آکریل آمید..... ۴۶
۲-۹-۱-۲. نحوه تهیه ژل پلی آکریل آمید..... ۴۶
۲-۹-۲. تهیه رنگ بارگذاری..... ۴۸
۲-۹-۳. روش بار گذاری ژل پلی آکریل آمید..... ۴۸
۲-۹-۴. رنگ آمیزی ژل پلی آکریل آمید به روش نیترات نقره..... ۴۹
۲-۹-۴-۱. مواد مورد نیاز برای رنگ آمیزی..... ۴۹
۲-۹-۴-۲. وسایل مورد نیاز برای رنگ آمیزی..... ۴۹
۲-۹-۴-۳. روش رنگ آمیزی..... ۵۰
۲-۱۰. اندازه گیری استئوکلسین پلاسما..... ۵۰
۲-۱۰-۱. اصول سنجش..... ۵۱
۲-۱۰-۲. تهیه مواد..... ۵۱
۲-۱۰-۳. مراحل انجام آزمایش..... ۵۲
۲-۱۱. اندازه گیری *RBP-4*..... ۵۳
۲-۱۱-۱. انجام آزمایش..... ۵۳
۲-۱۲. روش و ابزار تجزیه و تحلیل داده ها..... ۵۴
فصل سوم: نتایج و یافته ها..... ۵۵
۳-۱. نمونه گیری..... ۵۶
۳-۲. نتایج استخراج *DNA* از نمونه ها..... ۵۶

۳-۳. نتایج جدا سازی پلاسما..... ۵۶
۳-۴. نتایج *PCR* نمونه ها برای پروموتر ژن استئوکلسین..... ۵۷
۳-۵. سن در جمعیت مورد مطالعه..... ۵۸
۳-۶. جنسیت در جمعیت مورد مطالعه..... ۵۸
۳-۷. نتایج حاصل از تعیین توالی..... ۵۸
۳-۸. آنالیز های آماری..... ۶۱
۳-۸-۱. نتایج حاصل از سنجش غلظت پلاسمایی استئوکلسین..... ۶۱
۳-۸-۲. نتایج حاصل از سنجش غلظت پلاسمایی *RBP-4*..... ۶۲
۳-۸-۳. بررسی تعادل هاردی-واینبرگ..... ۶۳
۳-۸-۴. فراوانی آللی و ژنوتیپی در جمعیت بیمار و سالم..... ۶۳
۳-۸-۵.مقایسه فراوانی آللی و ژنوتیپی برای *SNP* مورد مطالعه در دو گروه بیمار و سالم و بررسی ارتباط بین آنها با روش *Logestic Regression* ۶۴
فصل چهارم: بحث، نتیجه گیری و پیشنهاد ها..... ۶۶
۴-۱. بحث و نتیجه گیری..... ۶۷
۴-۲. دلایل احتمالی انحراف از تعادل هاردی-واینبرگ..... ۷۱
۴-۳. پیشنهادها..... ۷۳
فهرست منابع..... ۷۴
چکیده انگلیسی..... ۸۱

فهرست جداول

جدول۱-۱. شیوع سرطان تیروئید در ایران به تفکیک استانها در سال ۷۶-۱۳۷۵.....۱۸

جدول۲-۱. توالی و ویژگی های پرایمر های مورد استفاده.....۴۱

جدول۲-۲. محتوی میکروتیوب های آماده *PCR*.....۴۲

جدول۲-۳. مواد لازم برای *PCR*.....۴۳

جدول۲-۴. برنامه *PCR*.....۴۴

جدول ۳-۱. سنجش میزان پلاسمایی استئوکلسین در دو گروه بیمار و سالم.....۶۲

جدول ۳-۲. سنجش میزان پلاسمایی *RBP-4* در دو گروه بیمار و سالم.....۶۲

جدول۳-۳. بررسی تعادل هاردی-واینبرگ برای اسنیپ *rs1800247*.....۶۳

جدول۳-۴. فراوانی آللی و ژنوتیپی در دو جمعیت بیمار و سالم.....۶۴

جدول۳-۵. مقایسه فراوانی ژنوتیپی مربوط به اسنیپ *rs1800247* در بیماران و افراد سالم.....۶۵

جدول ۳-۶. مقایسه فراوانی آللی مربوط به ا اسنیپ *rs1800247* در بیماران و افراد سالم.....۶۵

فهرست شکل ها

شکل۱-۱. غده تیروئید..... ۳

شکل۱-۲. غده تیروئید از نظر بافت شناسی..... ۴

شکل۱-۳. میزان ترشح تیروئید را *TSH* تنظیم می نماید..... ۱۰

شکل۱-۴. ساختار استئوکلسین..... ۲۷

شکل۱-۵. گاما کربوکسیلاسیون ریشه گلوتامیل..... ۲۸

شکل۱-۶. ساختار *RBP-4*..... ۳۱

شکل۱-۷. تغییر تک نوکلئوتیدی در پروموتر ژن استئوکلسین در نوکلئوتید شماره ۲۹۸..... ۳۳

شکل۳-۱. الکتروفورز قطعه *326 bp* بر روی ژل پلی آکریل آمید ٪۸ با رنگ آمیزی نیترات نقره.. ۵۷

شکل۳-۲. تعیین توالی هتروزیگوت ناحیه تکثیر شده در پروموتر ژن استئوکلسین..... ۵۹

شکل۳-۳. نتیجه *BLAST* کردن نمونه ها در حالت هتروزیگوت..... ۶۰

شکل۳-۴. تعیین توالی هموزیگوت ناحیه تکثیر شده در پروموتر ژن استئوکلسین..... ۶۱

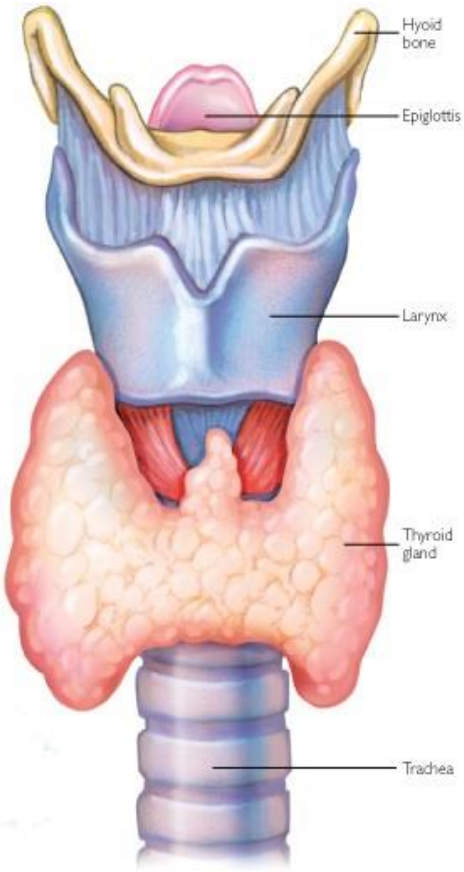
فصل اول:

مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

۱-۱. غده تیروئید

غده تیروئید به وزن تقریبی ۲۰ گرم در جلوی نای و زیر حنجره قرار گرفته و لغت آن به معنای سپر است (شکل۱-۱). از دو لب راست و چپ ساخته شده که به وسیله یک رابط میانی (ایسموس یا تنگه) که بر روی سومین حلقه غضروف نای واقع است به یکدیگر اتصال دارند. لوب راست کمی بزرگتر از لوب چپ می‌باشد. تیروئید با لوبهایی به طول چهار تا پنج سانتیمتر و عرض و ضخامت دو سانتیمتر از غدد نسبتا درشت درون ریز بدن است. این غده در ماه دوم جنینی از یک فرورفتگی در کف حلق به وجود می‌آید و به تدریج شروع به ترشح هورمون می‌کند [۱]. در پستانداران غده تیروئید اولین بافت غده‌ای است که در طی تکامل ظاهر شده و از هفته ۱۲ جنینی شروع به جذب ید و ترشح هورمون می‌کند. عملکرد عمده این اندام تنظیم متابولیسم، رشد، حساسیت سلول‌های بدن به هورمون‌ها و بلوغ دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد. غده تیروئید عملکرد خود را با تولید هورمون‌های تیروئید که مهمترین آنها تری‌یدوتیرونین[۱] و تیروکسین[۲] است، اعمال می‌کند [۲]. همچنین این غده هورمون کلسی‌تونین را ترشح کرده که متابولیسم کلسیم را بر عهده دارد [۳]. هورمون‌های تیروئید دارای اثرات گوناگون فیزیولوژیک در طول زندگی یک فرد می‌باشند، از این جهت تنظیم عملکرد صحیح هورمون‌های تیروئید، شناسایی بیماری‌های مرتبط، درمان مناسب و به موقع آنها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۲].

[1] Triiodothyronine-T_3
[2] Thyroxin-T_4



شکل۱-۱. غده تیروئید. غده تیروئید بلافاصله در زیر حنجره و در دو طرف و جلوی نای به شکل پروانه واقع شده است [۴]

۱-۲. بافت شناسی غده تیروئید

غده تیروئید از نظر بافت‌شناسی شامل سه بخش است (شکل ۱-۲)

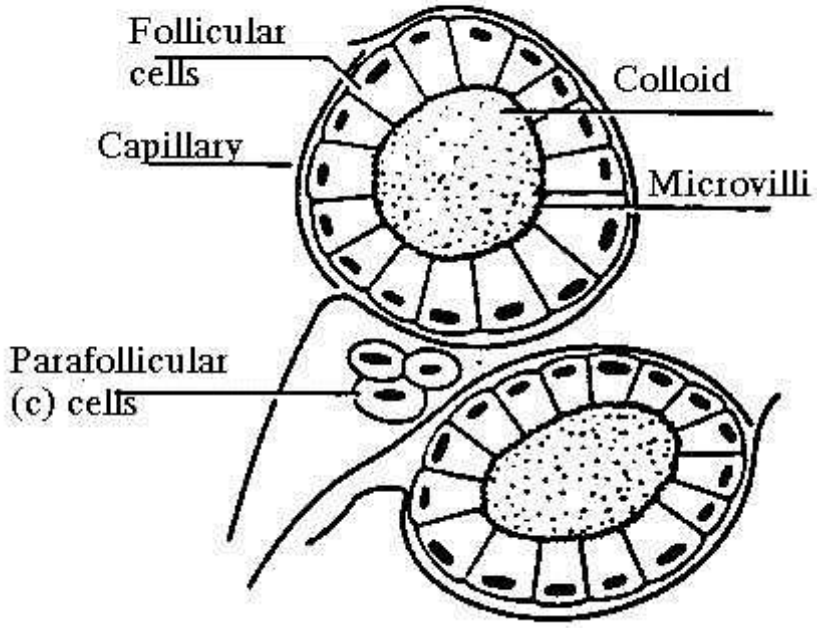
فولیکول‌ها[۱]

سلول‌های فولیکولی[۲]

سلول‌های پارافولیکولار[۱]

[1]Follicles
[2]Follicular cells

فولیکول‌ها شامل یک سری ساختارهای کروی شکل و قطر ۳۰۰ میکرون که محل تولید و ذخیره سازی هورمون‌های تیروئید هستند. دیواره فولیکول‌ها از یک لایه‌ی سلولی مخروطی شکل و به هم چسبیده به نام سلول‌های فولیکولی یا تیروسیت‌ها تشکیل شده است. سلول‌های فولیکولی در یک سمت خود، دارای مقدار زیادی میکروویلی می‌باشد که به داخل حفره فولیکولی پیشرفته است. سلول‌های پارافولیکولار، به صورت پراکنده مابین فولیکول‌های غده تیروئید قرار گرفته و عملکرد فیزیولوژیکی آن کاملا متفاوت از سایر قسمت‌های این غده است [۵].



شکل۱-۲. غده تیروئید از نظر بافت شناسی شامل سه بخش است: فولیکول ها، سلولهای فولیکولی و سلولهای پارا فولیکولار [۶]

۱-۲-۱. سلولهای C یا پارافولیکولار

سلول‌های *C* طبیعی در تیروئید انسان به طور منحصر به فردی در موقعیت درون فولیکولی قرار دارند [۷]. در واقع در بین و یا در درون دیواره‌های فولیکول‌ها قرار دارند و دارای تعداد زیادی

[3]Para follicular cells

گرانول‌های ترشحی کوچک در سیتوپلاسم هستند که محل ذخیره شدن کلسی تونین است. غشای فولیکولی پایه[1]، این سلول‌ها را از فضاهای کوچک تیروئید[2] جدا می‌کند. سلول‌های *C* از وسط تا یک سوم لوب‌های تیروئید جانبی امتداد یافته‌اند. ظاهرا هر دو قطب بالایی و پایینی علاوه بر گردنه، خالی از سلول‌های *C* می‌باشد. در طی دوران جنینی، مهاجرت سلول‌های کرست عصبی از میان *ultimobranchial body* به درون فضاهای یا کیسه‌های تو خالی[3]، باعث به وجود آمدن سلول‌های *C* می‌شود. همچنین قطعات بسیار کوچک سلول‌های *C* ممکن است از منشا اندودرمی باشد. به هر حال این سلول‌ها به راحتی توسط ایمونوهیستوشیمی که در آن آنتی‌بادی‌ها علیه کلسی‌تونین به کار می‌روند، تشخیص داده می شوند. سلول‌های *C* پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین و یک طیف وسیع و متنوعی از نشانگرهای نوراندوکرین مانند *neuron-specific enolase, chromogranins* و *synaptophysin* ها را بیان می‌کند. علاوه بر این، سلول‌های *C* طبیعی *CAE*[4] را نیز بیان می‌کند [۷]. کلسی‌تونین یک پلی‌پپتید دارای ۳۲ اسید آمینه است که از یک پیش ماده بزرگ ۱۳۵ اسیدآمینه‌ای سنتز می‌شود. کلسی‌تونین توسط یک ژن چند اگزونی که روی کروموزم *11 p* قرار دارد، کد می‌شود و این ژن دو نوع *mRNA* مجزا تولید می‌کند. علاوه بر خود کلسی‌تونین، بر اثر "*alternative splicing*" رونوشت اولیه کلسی‌تونین، پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین (*CGRP*[5]) را نیز تولید می‌کند. تولید پلی‌پپتیدهای کلسی‌تونین و*CGRP* منحصر به فرد هستند و بر هم کنش با گیرنده‌های مشخص و متمایزی دارند. ترشح کلسی‌تونین در سلول‌های *C* تیروئید غالب است [۸]. تکثیر سلول‌های *C* منجر به "*Focal hyperplasia*" در درون غشای پایه فولیکول‌های تیروئید می‌شود. متعاقبا، تکثیر بیشتر سلول‌های *C* ممکن است به طور کامل سلول‌های فولیکولی مستقر در مرکز را در بر بگیرد که منجر به یک حلقه‌ی

[1] Follicular basal lamina
[2] interstitum
[3] branchial pouches
[4] Carcino embryonic antigen
[5] CGRP-(calcitonin gene related peptide)

سلول‌های C به نام "*diffuse or follicular hyperplasia*" می‌شود. در واقع هیپرپلازی ندولار سلول‌های C[1] بطلان کامل فولیکول‌های تیروئید را نشان می‌دهد [۷].

۱-۳. هورمونهای تیروئید

هورمون‌های تیروئیدی با کمک آنزیم‌های گوناگون، توسط سلول‌های فولیکولی و فولیکول‌های غده تیروئید تولید می‌شوند [۲]. هورمون‌های تیروئید تقریبا بر روی همه‌ی ارگان‌ها و بافت‌های بدن تاثیر می‌گذارند. این هورمون‌ها متابولیسم پایه و گرمازایی بافت[2] را تنظیم می‌کنند [۹]. هورمون‌های تیروئید اثر عمیقی روی میزان متابولیسم بدن دارند. بطوری که فقدان کامل ترشح این دو هورمون منجر به کاهش متابولیسم پایه و افزایش در میزان ترشح آنها باعث افزایش میزان متابولیسم پایه می‌شود [۳]. غده تیروئید به طور عمده T_4 و به مقدار کمتر T_3 را تولید می‌کند. قسمت عمده T_3 موجود در سرم با جدا کردن یک ید از کربن $5'$ تیروکسین در کلیه و کبد یا عضله‌ی اسکلتی مشتق می‌شود. ترشح هورمون‌های تیروئیدی توسط هورمون محرک تیروئید (TSH[3]) تنظیم شده که خود از هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود [۳]. فعالیت TSH تحت کنترل TRH[4] مترشحه از هیپوتالاموس است. غده هیپوفیز در تماس با هیپوتالاموس و در پایه مغز قرار دارد و توسط ساقه هیپوفیزی به هم متصل اند. ترشح هورمون‌های هیپوفیزی به وسیله هیپوتالاموس تنظیم می‌شود.

۱-۳-۱. مراحل مختلف سنتز هورمونهای تیروئید

۱. جذب و انتقال ید: جذب ید مرحله اساسی در سنتز هورمون است (*Iodide Trap*). در فرآیند تولید هورمون تیروئید، عنصر ید نقش مهمی دارد. ید مورد نیاز برای ساخت این هورمون ها، از طریق

[1] Nodular –cell hyperplasia
[2] Tissue thermogenesis
[3] TSH-thyroid stimulating hormone
[4] TRH-thyrotropin releasing hormone