

به نام خداوند جان و خرد  
کزین برتر اندیشه برنگذرد

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین  
دانشکده پزشکی شهید بابایی  
پایان نامه  
جهت اخذ درجه دکترای پزشکی تخصص داخلی

**عنوان:**

مقایسه سطح هموسیستئین سرم در بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید که تحت درمان با اسید فولیک و لووتیروکسین هستند با بیمارانی که تنها لووتیروکسین دریافت می کنند

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر امیر ضیائی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر همایون شیخ الاسلامی

مشاور آماری:

جناب آقای مهندس امیر جوادی

از بزرگواریها و مساعدت‌ها بزرگ ممنونم  
نسب درگ

نگارش:

دکتر نادر حاجی باقر تهرانی ۱۷ / ۳ / ۱۳۸۹

از عالم دل هر آنکه مطرود

با وی توانم آنکه آسود

شور و اشتیاق زندگانی

عشق است که به جان سردم افزود

چه شور انگیز است،  
«کاشف اقلیم خویش»

بودن!

\*\*\*\*\*

وقتی یک روح از سطح زمان خویش بیشتر اوج می‌گیرد  
و از ظرف تحمل مردم زمان، بیشتر رشد می‌کند،

تنهایی شود.

«معلم شهید دکتر علی شریعتی»

مشکروقدردانی

برخود لازم می دانم از زحمات اساتید محترم:

جناب آقای دکتر امیرضیائی

جناب آقای هایون شیخ الاسلامی

سرکار خانم دکتر منازعباسی

جناب آقای دکتر علی اکبر حاج آقا محمدی

و جناب آقای مهندس امیرجوادی

مشکروقدردانی نمایم.

تقدیم به روح بزرگ پدرم؛

که اگر به اینجا رسیده ام

حاصل تلاشهای بی دریغ، دلسوزانه و پدرانه وی بوده است.

\*\*\*\*\*

تقدیم به مادر عزیزم؛

که نمی دانم برای قدردانی از زحمات او چه بگویم

و برای جبران محبت های او چه کنم.

تقدیم به رؤیا و روشنا

همسر و دختر عزیزم

که بهانه‌ای برای ادامه هستند.

## فهرست مطالب

صفحه	عناوین
	<b>فصل اول: مقدمه و بیان مسئله</b>
۷	بیان مسئله
۸	مقدمه
۱۴	اهداف
۱۵	فرضیات و سئوالات پژوهش
	<b>فصل دوم: بررسی متون و مروری بر مقالات</b>
۱۷	بررسی متون و مروری بر مقالات
	<b>فصل سوم: مواد و روش کار</b>
۲۳	روش کار
۲۴	مشخصات ابزار و نحوه جمع آوری نمونه ها
۲۵	روش محاسبه حجم نمونه
۲۶	جدول متغیرها
۲۷	ملاحظات اخلاقی
۲۷	محدودیت ها
	<b>فصل چهارم: یافته ها و نتایج</b>
۲۹	یافته ها
	<b>فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری</b>
۳۴	بحث و نتیجه گیری
۳۷	پیشنهادات
۳۹	منابع
	<b>پیوست</b>



مقایسه سطح هموسیستئین سرم بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید تحت درمان با اسید فولیک و لووتیروکسین با بیمارانی که تنها لووتیروکسین دریافت می کنند

## فهرست مطالب

صفحه

عناوین

جدول شماره ۱: مقادیر آزمایشگاهی هموسیستئین اسیدفولیک و TSH قبل از انجام مداخله ۳۱

جدول شماره ۲: مقادیر آزمایشگاهی هموسیستئین، اسیدفولیک و TSH بعد از انجام مداخله ۳۲

مقایسه سطح هموسیستئین سرم بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید تحت درمان با اسید فولیک و لووتیروکسین با بیمارانی که تنها لووتیروکسین دریافت می کنند

## چکیده

**زمینه:** افزایش سطح سرمی هموسیستئین، به عنوان یک عامل خطر مستقل برای بیماری‌های قلبی - عروقی، در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدسم مطرح شده است. با توجه به تأثیر لووتیروکسین بر کاهش هموسیستئین در این بیماران و نقش اساسی اسیدفولیک در چرخه متابولیک این ماده، در این مطالعه تلاش شده تا سطح هموسیستئین در بیماران هیپوتیروئید تحت درمان با ترکیب اسیدفولیک و لووتیروکسین با بیماران تحت درمان با لووتیروکسین به تنهایی مقایسه گردد.

**هدف:** بررسی سطح هموسیستئین در بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید که تحت درمان با اسید فولیک و لووتیروکسین هستند با بیمارانی که تنها لووتیروکسین دریافت می کنند.

**مواد و روش کار:** در این کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۶۰ بیمار هیپوتیروئید به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند و تحت درمان با لووتیروکسین (میکروگرم ۱۰۰-۵۰) همراه با یک میلی گرم اسیدفولیک (گروه مورد) یا دارونما (گروه شاهد) قرار گرفتند. سطح هموسیستئین، اسیدفولیک در ابتدا و سپس از طبیعی شدن TSH در نمونه‌ها اندازه گیری و مقایسه شد.

**یافته‌ها:** سطح هموسیستئین در گروه مورد از  $11/2 \pm 3/1$  میکرومول در لیتر به  $9/9 \pm 1/9$  میکرومول در لیتر و در گروه شاهد از  $11/5 \pm 4/2$  میکرومول در لیتر به  $9/9 \pm 3/5$  میکرومول در

مقایسه سطح هموسیستئین سرم بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید تحت درمان با اسید فولیک و لووتیروکسین با بیمارانی که تنها لووتیروکسین دریافت می کنند

لیتر رسید و اختلاف موجود و میانگین هموسیستئین در دو گروه پس از اتمام دوره درمان معنی دار بود. ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه گیری:** اگرچه میانگین سطح هموسیستئین در دو گروه کاهش داشته، میزان این کاهش در گروه دریافت کننده لووتیروکسین و اسید فولیک توأم بیشتر بود. به نظر می رسد مصرف همزمان اسید فولیک و لووتیروکسین بتواند آثار زیان بار هموسیستئین را در بیماران هیپوتیروئید به طور مؤثرتری کنترل نماید.

**واژگان کلیدی:** هیپوتیروئیدیسیم، هموسیستئین، اسید فولیک، بیماری های قلبی - عروقی

مقایسه سطح هموسیستئین سرم بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید تحت درمان با  
اسید فولیک و لووتیروکسین با بیمارانی که تنها لووتیروکسین دریافت می کنند

# فصل اول

## مقدمه و بیان مسأله

## بیان مسئله

در هیپوتیروئیدی ریسک بیماریهای قلبی - عروقی بالاست<sup>(۱)</sup> در این بیماران فشار خون بالا<sup>(۲)</sup> و افزایش LDL خون<sup>(۳،۴)</sup> از جمله عللی هستند که موجب افزایش موارد بیماریهای قلبی و عروقی می شوند با این حال این اختلالات یاد شده در همه بیماران مشاهده نمی شوند<sup>(۵،۳)</sup>. از طرفی افزایش سطح سرمی هموسیستئین که یک عامل مستقل بررسی بیماریهای قلبی و عروقی مطرح شده<sup>(۸،۶)</sup> بدلیل کاهش سرعت متابولیسم آن یا کاهش دفع کلیوی آن<sup>(۹)</sup> در هایپوتیروئیدی گزارش شده است<sup>(۱۰،۹)</sup> همچنین تعدادی مطالعات کاهش سطح هموسیستئین را تحت تأثیر درمان با لووتیروکسین گزارش کرده اند.<sup>(۱۱،۱۲)</sup>

حال با توجه به نقش اسید فولیک در چرخه متابولیسم هموسیستئین<sup>(۱۲)</sup> و کمبود سطح سرمی اسید فولیک در سرم بیماران هایپوتیروئید در برخی گزارش ها<sup>(۱۴)</sup> چنین به نظر می رسد که درمان توأم بیماران هایپوتیروئید با اسید فولیک و لووتیروکسین تأثیر بیشتری در کاهش هموسیستئین خون نسبت به درمان تنها با لووتیروکسین خواهد داشت.

## مقدمه

تیروئید شامل دو لوب است که توسط ایستموس به یکدیگر اتصال می یابند. غده تیروئید در قدام نای، بین غضروف کریگوئید و بریدگی فوق جناغی در گردن قرار دارد. اندازه این غده به طور طبیعی در حدود ۱۲ تا ۲۰ گرم است و بسیار پرعروق و دارای قوام نرم می باشد.

غده تیروئید بالغ محتوی فولیکول های کروی متعددی است که شامل سلول های فولیکولی تیروئید می باشد و کولوئید ترشح شده را احاطه می کند. کولوئید شامل مایع پروتئین داری است که محتوی مقادیر عمده تیروگلوبولین (پیش ساز هورمون های تیروئید) می باشد. افزایش نیاز به هورمون تیروئید، معمولاً توسط هورمون محرک تیروئید (TSH) تنظیم می گردد که به گیرنده آن در سطح قاعده ای طرفی سلول های فولیکولر متصل شده موجب بازجذب Tg از حفره فولیکولر و پروتئولیز آن در داخل سلول گردیده، هورمون های تیروئیدی را به داخل جریان خون ترشح می نماید.

TSH که توسط سلول های تیروتوپ هیپوفیز قدامی ترشح می شود، در کنترل محور تیروئید نقش کلیدی ایفا می کند و مفیدترین مارکر فیزیولوژیک عملکرد هورمون تیروئید بشمار می رود.

مقایسه سطح هموسیستئین سرم بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید تحت درمان با اسید فولیک و لووتیروکسین با بیمارانی که تنها لووتیروکسین دریافت می کنند

محور تیروئید، نمونه‌ای کلاسیک از یک حلقه فیدبک اندوکرین بشمار می‌رود. TRH هیپوتالاموس، تولید TSH را از هیپوفیز تحریک می‌کند که به نوبه خود موجب القای سنتز و ترشح هورمون تیروئید می‌گردد. هورمون‌های تیروئید با فیدبک منفی خود از تولید TRH و TSH جلوگیری می‌نمایند. نقطه تنظیم این محور بوسیله TSH برقرار می‌گردد.

TSH همانند دیگر هورمون‌های هیپوفیز با الگویی پالسی آزاد می‌شود و دارای ریتم شبانه‌روزی می‌باشد. بیشترین سطوح این هورمون، در هنگام شب می‌باشد، با این حال در مقایسه با دیگر هورمون‌های هیپوفیز نوسانات TSH ناچیز است چرا که TSH از نیمه عمر پلاسمایی نسبتاً بالا (۵۰ دقیقه) برخوردار است. بنابراین یکبار اندازه‌گیری TSH به منظور ارزیابی سطوح در گردش آن، کفایت می‌کند.

برداشت ید، اولین گام حیاتی در سنتز هورمون تیروئید بشمار می‌رود. ید جذب شده به پروتئین‌های سرم خصوصاً آلبومین اتصال می‌یابد. غده تیروئید، ید را بصورت بسیار قویتری از گردش خون جدا می‌کند. کمبود ید در بسیاری از مناطق کوهستانی و در آفریقای مرکزی، مناطق مرکزی آمریکای جنوبی، و شمال آسیا از شیوع بالایی برخوردار است. سازمان جهانی بهداشت (WHO) براساس داده‌های ترشح ادراری، تخمین می‌زند که حدود ۲ میلیارد نفر کمبود ید دارند. در مناطق با کمبود ید نسبی،

مقایسه سطح هموسیستئین سرم بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید تحت درمان با اسید فولیک و لووتیروکسین با بیماران که تنها لووتیروکسین دریافت می کنند

افزایش شیوع موارد گواتر وجود دارد، و هنگامی که این کمبود شدت می یابد، هیپوتیروئیدی شایع می شوند. کمبود ید همچنان به عنوان شایع ترین علت هیپوتیروئیدی در سراسر جهان باقی مانده است. در مناطق غنی از ید، بیماری خود ایمنی (تیروئیدیت هاشیموتو) و علل ایاتروژنیک (درمان هیپرتیروئیدی) از شیوع بیشتری برخوردارند. هیپوتیروئیدی خودایمنی ممکن است با گواتر، یا در مراحل بعدی بیماری، با ایجاد بقایای مختصر بافت تیروئید (تیروئیدیت آتروفیک) همراه باشد. در ابتدا مرحله جبرانی وجود دارد که در آن سطوح هورمون تیروئید با افزایش TSH در حد نرمال حفظ می شود. این مرحله به نام هیپوتیروئیدی تحت بالینی شناخته می شود. در مراحل بعدی بیماری، سطوح آزاد T4 کاهش و سطوح TSH بیشتر افزایش می یابد. نشانه های بیماری در این مرحله به آسانی آشکار می شوند (معمولاً TSH بالاتر از ۱۰) که به آن هیپوتیروئیدی بالینی می گویند.

میزان بروز متوسط سالانه هیپوتیروئیدی خودایمنی تا ۴ در هر ۱۰۰۰ زن و ۱ در هر ۱۰۰۰ مرد می رسد. این اختلال در جمعیت های خاص، از قبیل ژاپنی ها شایع تر است که احتمالاً علت آن وجود عوامل ژنتیکی و تماس مزمن با رژیم غذایی محتوی ید فراوان می باشد.



اسید فولیک (پترویل گلوتامات) نوعی ماده کریستالی، زرد، محلول در آب است. این ماده جزء والد خانواده بزرگ ترکیبات طبیعی فولات است. این ترکیبات از ۳ نظر به اسیدفولیک تفاوت دارند. ۱- این ترکیبات به صورت کامل یا نسبی به مشتقات دی- یا تتراهیدروفولات (THF) احیاء می شوند. ۲- معمولاً حاوی یک واحد کربنی هستند. ۳- ۷۰ تا ۹۰ درصد فولات‌های طبیعی، پلی گلوتامات‌های فولاتی هستند. بیشتر غذاها مقداری فولات دارند. بیشترین میزان آن در کبد، خمیر ترش، اسفناج، گیاهان دارای برگ سبز و آجیل یافت می شود. محتوای کلی فولات موجود در یک رژیم روزانه متوسط غربی، حدود ۲۵۰ میکروگرم است اما این میزان بسته به نوع غذاهای مصرف شده و روش طبخ غذا متفاوت است. مقدار کل فولات بدن در یک فرد بالغ حدود ۱۰ میلی گرم است و کبد دارای بیشترین ذخایر آن است. نیاز روزانه به فولات حدود ۱۰۰ میکروگرم است. بنابراین این ذخایر تنها برای حدود ۴-۳ ماه کافی است و کمبود فولات به سرعت ایجاد می شود.

فولات در انتقال واحدهای کربنه به صورت کوآنزیم عمل می کند. دو تا از این واکنش‌ها در نشر پوری و یکی در سنتز پیریمیدین نقش دارند، علاوه بر این فولات کوآنزیم ساخت متیونین هم است، در این واکنش متیل کوبالامین نیز نقش دارد و در جریان آن THF (تتراهیدروفولات) دوباره ساخته می شود. وجود فولات در بسیاری از

مقایسه سطح هموسیستئین سرم بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید تحت درمان با اسید فولیک و لووتیروکسین با بیمارانی که تنها لووتیروکسین دریافت می کنند

واکنش‌ها در بافت‌های پستانداران ضروری است. تنها دو واکنش در بدن شناخته شده‌اند که نیاز به کوبالامین داشته باشند. ایزومریزاسیون متیل مالونیل CoA و متیلاسیون هموسیستئین به متیونین که به متیل کوبالامین و 5MTHF احتیاج دارد. (۳۴)

### هوموسیستئین

هوموسیستئین یک اسید آمینه است که طی چرخه متابولیسم از متیونین مشتق می‌شود. در افرادی که دچار نقص در متابولیسم متیونین هستند. افزایش سطح هموسیستئین خون تا حد بیش از ۱۰۰ میکرومول در لیتر هم گزارش شده که در این موارد به طور مشخص خطر ترومبوز شریانی و وریدی زودرس در این افراد افزایش می‌یابد. اما در جمعیت عمومی معمولاً افزایش خفیف تا متوسط هموسیستئین دیده می‌شود که در این موارد عوامل زیر دخیل دانسته شده است:

۱- کمبود اسید فولیک

۲- مصرف آنتاگونیست‌های فولات مثل Mtx و کاربامازپین

۳- اختلال در متابولیسم متیونین ناشی از هیپوتیروئیدی

۴- غیره (۳۰)

بیماران مبتلا به هموسیستئینوری (سطوح خونی بالای ۱۰۰) ناشی از کمبود یکی از ۳ آنزیم متیونین- سنتتاز، آ یا سیستاتیونین سنتتاز از بیماری عروقی، مانند بیماری ایسکمیک قلب، بیماری عروقی مغز یا آمبولی ریوی، در نوجوانی یا بلوغ رنج می‌برند. درجات کمتر افزایش هموسیستئین سرم و سطح پائین فولات سرم هم با بیماری عروقی مغز، بیماری عروق محیطی و بیماری کرونری و DVT همراه است.

با این وجود، پائین آوردن سطح سرمی هموسیستئین با معرف مکمل اسیدفولیک، ویتامین B12، ویتامین B6 در کارآزمایی‌های تصادفی شده آینده‌نگر، در یک دوره ۵ ساله در بیماران مبتلا به بیماری عروقی یا دیابت نسبت به دارونما باعث کاهش وقایع قلبی- عروقی عمده نشده است، به علاوه این مکمل‌ها خطر بیماری قلبی- عروقی که را پس از انفارکتوس میوکارد کاهش نداده‌اند، احتمال دارد این کارآزمایی‌ها قدرت کشف موارد کوچک‌تر (مثلاً ۱۰ درصد) را نداشته‌اند، یا این که یک عامل زمینه‌ای دیگر، مسئول بروز آسیب عروقی و افزایش هموسیستئین بوده است. از طرف دیگر، اثرات مفید پائین آوردن هموسیستئین در این کارآزمایی‌ها، با تحریک پرولیفراسیون سلول‌های اندوتلیال به وسیله ویتامین‌ها جبران شده است. برای رفع این موارد عدم قطعیت نیاز به انجام کارآزمایی‌های وسیع‌تر و درازمدت‌تر است. (۳۴)

مقایسه سطح هموسیستئین سرم بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید تحت درمان با اسید فولیک و لووتیروکسین با بیمارانی که تنها لووتیروکسین دریافت می کنند

## اهداف

### هدف اصلی:

بررسی سطح هموسیستئین در بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید که تحت درمان با اسید فولیک و لووتیروکسین هستند با بیمارانی که تنها لووتیروکسین دریافت می کنند.

### هدف های فرعی (اختصاصی) طرح:

- ۱- تعیین سطح اسید فولیک در دو گروه یادشده بعد از درمان با اسید فولیک و لووتیروکسین در مقایسه با لووتیروکسین به تنهایی
- ۲- تعیین سطح TSH در دو گروه یاد شده بعد از درمان با اسید فولیک و لووتیروکسین در مقایسه با لووتیروکسین به تنهایی

### هدف های کاربردی طرح:

با توجه به این که افزایش هموسیستئین ریسک فاکتور CAD است اگر این مطالعه به نتیجه برسد با دادن اسید فولیک انتظار می رود ریسک CAD در بیماران هیپوتیروئید کاهش یابد.