

بررسی فراوانی اتوانتی بادی‌های ضد تیروید در مبتلایان به هپاتیت C مزمن و ارتباط آن با ژنوتیپ ویروسی

دکتر سید مؤید علویان^۱، دکتر امیر هوشنگ محمد علیزاده^۲، دکتر سید حمید موسوی^{۳*}، دکتر علیرضا شفیعی کندمانی^۴

چکیده

سابقه و هدف: نقش ویروس ها در تحریک بیماری‌های خود ایمنی و بروز اتوانتی‌بادی‌ها مطرح شده‌است. در منطقه مدیترانه هپاتیت C مزمن شایعترین عامل ایجاد کننده بیماری مزمن کبدی است. هدف این مطالعه تعیین میزان شیوع آنتی‌بادی ضد تیروید پراکسیداز (Anti-Tpo) و تیروگلوبولین (Anti-Tg) و تعیین نقش پیشگویی کننده متغیرهای احتمالی در بروز این اتوانتی بادی ها در مبتلایان به هپاتیت C مزمن قبل از درمان با اینترفرون آلفا بوده است.

مواد و روش‌ها: بر اساس مطالعه توصیفی - مقطعی وجود Anti-Tg، Anti-Tpo، و سطوح سرمی ALT و TSH و ژنوتیپ ویروس در نمونه سرم ۱۰۳ بیمار مبتلا به هپاتیت C مورد ارزیابی قرار گرفت. بیماران دارای HbC Ag، HBs Ag، سابقه بیماری خود ایمنی تیروید در فرد یا خانواده، گواتر سفت و نامنظم، بیماری گریوز، دیابت نوع ۲ یا سایر بیماری‌های مزمن کبد و حاملگی بررسی نشدند. درجه و مرحله درگیری کبد در ۶۹ بیمار که اندیکاسیون بیوپسی کبد داشتند تعیین شد. از آزمون مجذور کای (یا دقیق فیشر)، تی و رگرسیون لجستیک برای ارزیابی ارتباط وجود اتوانتی بادی های تیروید و متغیرهای احتمالی استفاده شد.

یافته‌ها: هفتاد بیمار (۶۸٪) مرد بودند. متوسط سن بیماران $40/6 \pm 13/6$ سال بود. میزان Anti-Tg و Anti-Tpo به ترتیب ۹/۷ درصد (۱۰ بیمار) و ۵/۸ درصد (۶ بیمار) بود. شیوع Anti-Tg و Anti-Tpo در مردان (۷/۱٪ و ۱۲/۱٪) و زنان (۳٪ و ۱۲/۱٪) تفاوت معنی داری نداشت. بر اساس تحلیل رگرسیون لجستیک متغیرهای مورد بررسی نقشی در پیشگویی وجود اتوانتی بادی نداشتند.

نتیجه گیری: فقدان ارتباط بین متغیرهای مذکور و اتوانتی بادی های تیروید بیانگر عدم وجود ترجیح خاص (سن، جنس، ALT، TSH و نظایر آنها) در غربالگری این اختلال در مبتلایان به هپاتیت C است. علاوه بر این، ممکن است نقش HCV به ویژه در مراحل اولیه عفونت، در بروز اختلال خود ایمنی تیروید بیشتر باشد.

واژگان کلیدی: هپاتیت مزمن C، آنتی بادی ضد تیروید، ویروس هپاتیت C، شیوع، ژنوتیپ ویروس

مقدمه

نقش ویروس ها در تحریک بیماری‌های خود ایمنی و بروز اتوانتی‌بادی‌ها مطرح شده‌است. در منطقه مدیترانه هپاتیت C مزمن شایعترین عامل ایجاد کننده بیماری مزمن کبدی بوده است (۱). در سالهای اخیر شواهد زیادی دال بر کاهش تحمل بدن در برابر آنتی ژن های خودی و در نتیجه بروز خود واکنشی در حضور عفونت با HCV به دست آمده است (۲). تعدادی از تظاهرات خارج کبدی در

نقش ویروس ها در تحریک بیماری‌های خود ایمنی و بروز اتوانتی‌بادی‌ها مطرح شده‌است. در منطقه مدیترانه هپاتیت C مزمن شایعترین عامل ایجاد کننده بیماری مزمن کبدی بوده است (۱). در سالهای اخیر شواهد زیادی دال بر کاهش تحمل بدن در برابر آنتی ژن های خودی و در نتیجه بروز خود واکنشی در حضور عفونت با HCV به دست آمده است (۲). تعدادی از تظاهرات خارج کبدی در

۱. دانشیار، متخصص داخلی و فوق تخصص گوارش و کبد، دانشگاه شهید علوم پزشکی بقیه الله

۲. دانشیار، متخصص داخلی و فوق تخصص گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳*. نویسنده مسؤول: دستیار داخلی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. آدرس برای مکاتبه: تهران، تقاطع فاطمی، ولی عصر، کوچه میرهادی پلاک ۹.

E-mail: Seyedhamid_Moosavy@yahoo.com

۴. دستیار روانپزشکی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

HCV به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد مبتلا به HBV بود (۲۲/۱٪ در مقابل ۱/۶٪؛ $P < 0.001$). زنان مبتلا به HCV که TMA در آنها مثبت بود از نظر سن، طول مدت عفونت، هاپلوتیپ HLA و بافت شناسی کبد با گروه سرونکاتیو تفاوتی نداشتند ولی شیوع ژنوتیپ ۲b + ۱b در آنها به طور معنی داری بیشتر بود. محققین نتیجه گرفتند که ارتباط بین HCV و اتوآنتی بادی‌های ضد تیروئید بسیار ضعیف است و بررسی اتوآنتی بادی‌های تیروئید و اختلالات عملکرد تیروئید مبتلایان به HCV تقریباً مشابه جمعیت عمومی است، هرچند مثبت بودن آنتی بادی‌های ضد تیروئید در این بیماران منعی برای درمان با اینترفرون آلفا نیست.

در مطالعه دوچ و همکاران (۱۲) شیوع Anti-Tpo و وضعیت عملکرد تیروئید در ۴۲۲ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن C، B و D بررسی شده است. بر اساس این مطالعه احتمال بروز اختلال عملکرد تیروئید به دنبال تجویز با اینترفرون در بیماران مبتلا به هپاتیت C تقریباً سه برابر افزایش می‌یابد. نهایتاً توصیه کردند که بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی مزمن، به ویژه زنان، باید از نظر Anti-Tpo بررسی شوند و وضعیت عملکرد تیروئید آنها در حین و پس از درمان به اینترفرون آلفا پایش شود.

پلوکس و همکاران (۱۳) نیز به بررسی نقش عفونت با ویروس هپاتیت C در بروز پاسخ‌های خود ایمنی غده تیروئید و اتوآنتی بادی‌های تیروئید پرداخته و آنتی بادی‌های آنتی میکروزومال یا آنتی تیروئید پراکسیداز و آنتی تیروگلوبولین را در سرم ۱۰۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C مزمن (۵۳ زن و ۴۷ مرد) با متوسط سن 55 ± 5 سال بررسی کرده اند. محققین با توجه به میزان اتوآنتی بادی‌های ضد تیروئید در زنان مبتلا به هپاتیت C در مقایسه با گروه سالم، بررسی سیستماتیک آنتی بادی‌های آنتی میکروزومال یا Anti-Tpo در زنان را توصیه کرده‌اند.

در مطالعه اصفهانیان و همکاران (۱۴) اختلال عملکرد غده تیروئید در مبتلایان به هپاتیت ویروسی B و C در حین درمان با اینترفرون آلفا مورد ارزیابی قرار گرفته است. در این مطالعه ۵۸ بیمار مبتلا به هپاتیت C و ۱۸ بیمار مبتلا به هپاتیت B به صورت آینده نگر در حین درمان با اینترفرون آلفا هر ۲ ماه بررسی شده اند. نتیجه این مطالعه این بوده است که اختلال عملکرد تیروئید در مبتلایان به هپاتیت C که تحت درمان با اینترفرون آلفا هستند ناشایع نیست و غربالگری سیستماتیک عملکرد تیروئید و Anti-Tpo در همه بیماران مبتلا به هپاتیت C قبل و در طول درمان ضروری به نظر می‌رسد.

ضد بافت تیروئید در ۴۰ تا ۶۵ درصد بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن گزارش شده است (۷-۵). مقادیر این آنتی بادی‌ها معمولاً ناچیز است به گونه‌ای که به نظر نمی‌رسد در تظاهرات عفونی یا ایجاد بیماری خارج کبدی نقشی داشته باشند. اختلالات تیروئید در بیماران مبتلا به هپاتیت C به ویژه در میان زنان شایع است. در مطالعه ای متوسط سطح TSH در گروه آلوده به HCV به طور معنی داری بیشتر و متوسط سطح T₄ و T₃ به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از سایر گروهها بود (۸). احتمال بروز هیپوتیروئیدی در مبتلایان به HCV (۱۳٪) بیشتر از گروههای شاهد (۳ تا ۵٪) بود. علاوه بر این، میزان آنتی بادی‌های ضد تیروگلوبولین در این گروه ۱۷ درصد و در گروه شاهد ۹ تا ۱۰ درصد بود. میزان آنتی بادی ضد تیروئید پراکسیداز نیز در گروه مورد ۲۱ درصد و در گروههای شاهد ۱۰ تا ۱۳ درصد بود. یک پژوهش دیگر نیز فراوانی اختلالات تیروئید در زمینه عفونت HCV را در زنان بیشتر گزارش کرده است (۹). در کل، آنتی بادی‌های ضد تیروئید در ۵ تا ۱۷ درصد مبتلایان به HCV وجود داشته و هیپوتیروئیدی در ۲ تا ۱۳ درصد بیماران گزارش شده است (۹و۸). بیشترین میزان شیوع آنتی بادی‌های ضد تیروئید و هیپوتیروئیدی در میان زنان مسن مشاهده شده است. علاوه بر این، بروز اختلالات تیروئید در مبتلایان به هپاتیت C به دنبال درمان با اینترفرون نیز گزارش شده است. تیروئیدیت تقریباً در ۱ تا ۵ درصد این افراد اتفاق می‌افتد. خطر بروز بیماری‌های تیروئید در بیماران که پیش از درمان غلظت‌های بالاتری از آنتی بادی‌های ضد تیروئید داشته اند، بیشتر است. به نظر می‌رسد که وجود آنتی بادی ضد تیروئید پراکسیداز عامل خطر زای مهمتری در ایجاد اختلالات عملکرد تیروئید به دنبال درمان با اینترفرون باشد (۱۰). در مقاله هووانگ و همکاران (۱۱) نتایج مطالعه آینده نگر کنترل شده در زمینه بررسی شیوع و اهمیت اتوآنتی بادی‌های تیروئید در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن ارایه شده است. در این پژوهش سطوح سرمی آنتی بادی میکروزومال تیروئید (TMA) و TSH در ۱۳۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C مزمن، ۱۳۰ بیمار مبتلا به هپاتیت B (که از نظر سن و جنس با گروه قبل یکسان بودند) و ۲۶۰ شاهد سالم اندازه‌گیری شد. همه ۱۳۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C حداقل به مدت ۶ ماه سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT) غیر طبیعی داشتند و از نظر Anti-HCV مثبت و از نظر HBs Ag منفی بودند. هیچ یک از بیماران این گروه بیماری کبدی دیگری نداشتند. شیوع اتوآنتی بادی‌های ضد تیروئید در مردان مبتلا به عفونت مزمن HCV کمتر از ۲ درصد بود. از طرف دیگر، شیوع TMA در زنان مبتلا به

یافته‌ها

در مجموع، ۱۲/۶ درصد (۱۳ بیمار) دارای یک یا دو آنتی بادی تیروئید بودند. متوسط سن در این گروه با بیمارانی که هیچ اتو آنتی بادی در آنها یافت نشد، تفاوتی نداشت ($12/9 \pm 37/2$ در مقابل $13/7 \pm 40/9$ سال). ۹/۷ درصد (۱۰ بیمار) با متوسط سن $12/9 \pm 39/8$ سال Anti-Tpo مثبت بودند. از سوی دیگر، این آنتی بادی در ۸/۶ درصد مردان (۶ نفر) و ۱۲/۱ درصد زنان (۴ نفر) مثبت بود، به طوری که بر اساس تحلیل آزمون دقیق فیشر اختلاف معنی دار آماری در میزان بروز این آنتی بادی در دو جنس مشاهده نشد. Anti-Tpo در ۵/۸ درصد (۶ بیمار) با متوسط سن $11/9 \pm 37/6$ سال مثبت بود. این آنتی بادی در ۷/۱ درصد مردان (۵ نفر) و ۳ درصد زنان (۱ نفر) مثبت بود که بر اساس تحلیل آزمون دقیق فیشر دو جنس تفاوتی در میزان بروز این آنتی بادی نداشتند. در کل، از این ۱۳ بیمار ۷ نفر (۵۳/۸٪) فقط Anti-Tpo مثبت بودند. در دو گروه بیماران دارای اتوآنتی بادی و فاقد آن ژنوتیپ خاصی شایع تر بودند (نک به جدول).

فراوانی نسبی مرحله درگیری کبد در نمونه‌های بیوپسی بیماران در نمودار مشاهده می‌شود. بر این اساس اکثر بیماران مرحله ۲ گرفتاری کبد داشتند. یک بیمار دارای TSH برابر 7 IU/ml بود که هیپوتیروئیدی تحت بالینی در نظر گرفته شد و سایر بیماران دارای سطح TSH طبیعی بودند.

جدول- توزیع بیماران مبتلا به هیپاتیت C بر اساس ژنوتیپ

ویروسی و مضمون اتوآنتی بادی‌های ضد تیروئیدی در آنان

ژنوتیپ HCV	اتو آنتی بادی	
	مثبت (N=۱۳٪)	منفی (N=۹۰٪)
۱a	۶(۴۶٪)	۴۳(۴۷/۸)
۲b	۳(۲۳/۱)	۲۳(۲۵/۶)
۳a	۳(۲۳/۱)	۱۸(۲۰/۰)
۳a - ۳b	۰	۱(۱/۱)
۳b	۰	۲(۲/۲)
متوسط	۰	۱(۱/۱)
نامشخص	۱(۷/۷)	۲(۲/۲)

بیمار فوق از نظر هر دو اتوآنتی بادی بررسی شده منفی بود. متغیرهای احتمالی مرتبط با وجود یا عدم وجود اتو آنتی بادی های تیروئید توسط نرم افزار SPSS جهت به دست آوردن مدل لجستیک برای پیشگویی وجود اتو آنتی بادی ها مورد تجزیه و تحلیل قرار

با توجه به تناقض های موجود در زمینه میزان بروز آنتی بادی های ضد تیروئید به ویژه Anti-Tpo و Anti-Tg در مبتلایان به هیپاتیت C در مطالعات مختلف (۲ تا ۳۱٪) پیش از درمان با اینترفرون آلفا، این تحقیق با هدف تعیین فراوانی این آنتی بادی ها در مبتلایان به هیپاتیت C و بررسی نقش پیشگویی کننده عوامل احتمالی مؤثر بر بروز این آنتی بادی ها انجام شد.

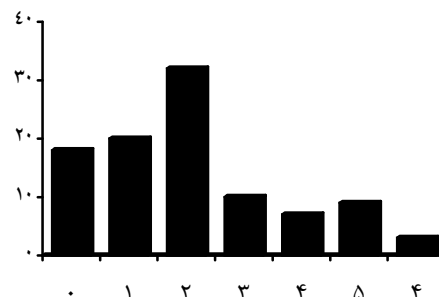
مواد و روش‌ها

متوسط سن بیماران مورد مطالعه $13/6 \pm 40/6$ سال بود. تعداد ۱۰۳ بیمار (۷۰ مرد، ۶۸٪ و ۳۳ زن، ۳۲٪) با هیپاتیت مزمن C ثابت شده مورد مطالعه قرار گرفتند. تشخیص هیپاتیت مزمن C بر اساس بالا بودن سطح ALT و مثبت بودن HCV-RNA برای بیش از ۶ ماه بود. هیچ یک از بیماران اینترفرون دریافت نکرده بودند. بیماران دارای HBsAg، HBeAg، سابقه بیماری خود ایمنی تیروئید در خود یا خانواده، گواتر سفت و نامنظم در معاینه، بیماری گریوز و دیابت نوع ۲ یا سایر بیماریهای مزمن کبدی و حاملگی از مطالعه خارج شدند. درجه و مرحله درگیری کبدی در ۶۹ بیمار که اندیکاسیون بیوپسی کبد داشتند به روش HAI اصلاح شده تعیین شد. در بیوپسی های انجام شده هیچ یک از بیماران مبتلا به سیروز نبودند. میزان کمی HCV RNA در نمونه های سرم به روش Branched DNA Signal Amplification Assay تعیین شد. ژنوتیپ های ویروس هیپاتیت C به روش واکنش زنجیره پلیمرز (PCR) و بر اساس روش طبقه بندی ریموند مشخص شدند. میزان سرمی Anti-Tpo توسط کیت لآبودیا (سوئیس) به روش الیزا تعیین شد و مقادیر بالاتر از 50 IU/ml مثبت فرض شدند. تعیین میزان سرمی Anti-Tg نیز به همان روش و توسط همان کیت انجام شد و مقادیر بالاتر از 100 IU/ml مثبت فرض شدند. TSH توسط کیت IRMA شرکت لب سیستم فنلاند تعیین گردید و محدوده $4/84 \text{ IU/ml}$ - $0/23$ طبیعی فرض شد.

اطلاعات در نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۲ وارد شد و جهت مقایسه خصوصیات کمی در دو گروه جنسی از آزمون تی استفاده شد. برای به دست آوردن اثر پیشگویی کننده متغیر های احتمالی از رگرسیون لجستیک استفاده گردید. فراوانی اتو آنتی بادی ها با آزمون دقیق فیشر بررسی شد و ارزش پی کمتر از ۰/۰۵ معنی دار فرض شد.

۲۱ درصد و ۱۷ درصد در افراد مبتلا به هپاتیت مزمن C با میانگین 13 ± 61 سال گزارش شده است که ۲۱ درصد از بیماران مورد مطالعه نیز سابقه خانوادگی بیماری تیروئید داشتند. در مقایسه دو مطالعه فرانسوی (۹) نیز در گروه با میانگین سنی بالاتر (51 ± 2 سال) نسبت به گروه با میانگین سنی پایین‌تر (42 ± 2) شیوع اتوآنتی‌بادی تیروئید بالاتر بود ($9/72$: $12/5$ ٪ در مقابل $8/68$: $11/5$ ٪). با توجه به این مطالعات عامل سن در شیوع اتو آنتی‌بادی‌های تیروئید مؤثر بوده که این مطلب در مطالعه حاضر و دو مطالعه دیگر (۱۱) و (۱۵) تأیید نشده است. علت این امر احتمالاً مربوط به ویژگی‌های نژادی، ژنتیکی، بالینی و رژیم غذایی از نظر ید و سابقه خانوادگی بیماری تیروئید در بیماران مورد مطالعه در گروه‌های مختلف است. در مطالعه دوچ و همکاران (۱۲) شیوع Anti-Tpo در بیماران هپاتیت مزمن C ۱۵ درصد و هیپوتیروئیدی در ۳/۵ درصد بیماران گزارش شده است. از بین عوامل مورد بررسی در پیشگویی هیپوتیروئیدی قبل از درمان با اینترفرون آلفا در بیماران هپاتیت مزمن C (جنس، سن، AST پایه، بافت شناسی کبد و اثر سن با جنس، HCV با جنس و High Anti-Tpo با جنس) فقط Anti-Tpo پایه پیشگویی کننده عمده هیپوتیروئیدی قبل از درمان بود. در مطالعه حاضر تنها یک بیمار (فاقد هر نوع اتوآنتی‌بادی) مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی بود و سایر بیماران اختلال عملکرد تیروئید نداشتند و هیچ یک از عوامل مورد بررسی در پیشگویی وجود اتوآنتی بادی تیروئید مؤثر نبودند. اینکه چرا اختلال عملکرد تیروئید در مطالعه مذکور نسبت به مطالعه حاضر شایع‌تر بوده است شاید به دلیل جغرافیای منطقه و مشخصات خاص بیماران مورد مطالعه بوده باشد. در مطالعه اوا زوسینات و همکاران (۱۶) شایع‌ترین ژنوتیپ HCV در بیماران هپاتیت مزمن C مورد مطالعه b ۱ بوده است که در بررسی انجام شده هیچ اختلافی در توزیع TMA در بین بیماران آلوده به ژنوتیپ‌های مختلف HCV و بین گروه‌های جنسی مختلف دیده نشد. در مطالعه حاضر نیز ژنوتیپ خاصی در مقایسه بین دو گروه اتوآنتی بادی مثبت و منفی شایع‌تر نبود. در مطالعه هووانگ و همکاران اتوآنتی بادی تیروئید در زنان نسبت به مردان شیوع بالاتری داشت که در مطالعه مارازولا و همکاران (۱۰) نیز این مسأله تأیید شده است. از طرف دیگر، نتایج این مطالعه نشان داد که ژنوتیپ HCV نسبت به بار ویروسی به طریقی در ایجاد خودایمنی در طی عفونت ویروسی مزمن نقش دارد (ژنوتیپ $1b+2b$ در بیماران زن با اتوآنتی بادی تیروئید مثبت شایع‌تر بود. $3/33$ ٪ در مقابل $2/5$ ٪). اما مطالعه حاضر این مسأله را تأیید نکرد.

گرفتند که بر این اساس متغیرهای مورد بررسی در مدل‌های رگرسیون وارد نشدند. به عبارت دیگر، ضریب همه متغیرها تفاوت معنی داری با صفر نداشت.



نمودار- توزیع مبتلایان به هپاتیت C بر اساس مرحله بندی درگیری کبد در نمونه‌های بیوپسی

بحث

شیوع Anti-Tpo و Anti-Tg در بیماران مورد بررسی به ترتیب ۹/۷ درصد و ۵/۸ درصد بود که این میزان در دو جنس زن و مرد به ترتیب ۱۲/۱ درصد و ۸/۶ درصد و نیز ۳ درصد و ۷/۱ درصد مشاهده شد، ولی دو جنس تفاوت معنی‌داری در بروز اتوآنتی‌بادی‌ها نداشتند. بر اساس تحلیل رگرسیون لجستیک، از میان متغیرهای سن، جنس، مدت ابتلا به HCV، میزان تراکم HCV RNA و درجه و مرحله هپاتیت و سطح سرمی ALT و TSH هیچ یک در پیش‌بینی وجود یا عدم وجود اتوآنتی‌بادی‌های مورد بررسی مؤثر شناخته نشدند. ارتباط هپاتیت مزمن C با اتوآنتی بادی تیروئید و همچنین نقش اینترفرون آلفا در ایجاد خودایمنی علیه تیروئید، اختلال عملکرد تیروئید یا هر دو در بیماران هپاتیت مزمن C در مطالعات مختلفی ارزیابی شده است. اکثر مطالعات اما نه همه آنها به این مسأله اشاره دارند که بالا بودن سطح اتوآنتی‌بادی تیروئید قبل از درمان با اینترفرون آلفا با ایجاد اختلالات تیروئید در طی درمان با اینترفرون آلفا مرتبط است و اندازه‌گیری آنها (مخصوصاً Anti-Tpo) را قبل از درمان با اینترفرون آلفا پیشنهاد کرده‌اند اما اینکه در چه بیمارانی از هپاتیت مزمن C با چه مشخصات بالینی و آزمایشگاهی این بررسی‌ها انجام شود، مشخص نشده است. احتمالاً یک سری عوامل بالینی یا آزمایشگاهی که بتوانند بروز این اتوآنتی‌بادی را پیشگویی کنند، در انتخاب این بیماران کمک کننده است. در مطالعه آنتونلی و همکاران (۸) شیوع بالای Anti-Tpo و Anti-Tg به ترتیب

مشخصات بالینی و آزمایشگاهی خاصی توصیه نمی‌کند. به نظر می‌رسد مادامی که مطالعات بالینی و ملکولی و با حجم نمونه بیشتر انجام نگرفته و سایر عوامل دخیل در خود ایمنی تیروئید (۳- HLA-DR، عوامل عفونی از قبیل HIV، ۴- CTLA و میزان ید رژیم غذایی) بررسی نشده است، بهتر است غربالگری اتوآنتی بادی تیروئید در تمام بیماران هپاتیت مزمن C انجام شود.

به نظر می‌رسد که غیر اختصاصی بودن و پلی مورفیسم تظاهرات خود ایمنی در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C به دلیل فعال شدن غیر اختصاصی و تغییرات دستگاه ایمنی میزبان از عوامل خطرزای ژنتیکی باشد. از طرف دیگر، شاید HCV خود ایمنی تیروئید را در گروه‌های خاصی از بیماران هپاتیت مزمن C افزایش می‌دهد. مشاهدات مطالعه حاضر در صورت غربالگری اتوآنتی بادی تیروئید قبل از درمان با اینترفرون، انجام آن را صرفاً در گروه‌های با

REFERENCES

1. Seeff LB. The natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28(6):1710-1712.
2. Zauli D, Cassani F, Bianchi FB. Auto-antibodies in hepatitis C. *Biomed Pharmacother* 1999; 53(5-6):234-241.
3. Hadziyannis SJ. Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV infection. *Dig Dis Sci* 1996; 41(12 Suppl):63S-74S.
4. McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum*. 1997; 26(4):689-701.
5. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC [In Process Citation]. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:47.
6. Clifford BD, Donahue D, Smith, L. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21:613.
7. Cacoub P, Musset L, Amoura Z. Anticardiolipin, anti-beta2-Glycoprotein I, and antinucleosome antibodies in hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1997; 24:2139.
8. Antonelli A, Ferri C, Pampana, A. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117:10-13.
9. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18:253.
10. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol* 1996; 44:635-642.
11. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, Sheen IS, Yeh CT, Liaw YF. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 50(4):503-509.
12. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustozi A, Hess G, Horsch A. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology*. 1997; 26(1):206-210.
13. Ploix C, Verber S, Chevallier - Queyron P, Ritter J, Bousset G, Monier JC, et al . Hepatitis C virus infection is frequently associated with high titers of anti-thyroid antibodies. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 1999; 12(3):121-126.
14. Esfahanian F, Alavian SM, Ziaee. Evaluation of thyroid function in patients with chronic active HCV and HBV hepatitis treated with interferon-alpha. 23rd Joint Meeting of the British Endocrine Sciences, 22-24 March 2004. Brighton, UK. *Endocrine Abstracts* 7. P: 235.
15. Murdolo G, Francisci D, Forini F, Baldelli F, Angeletti G, Stagni G . Expression of endocrine autoantibodies in chronic hepatitis C, before and after interferon-alpha therapy. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(11):938-46.
16. Zusinaite E, Metskula K, Salupere R. Autoantibodies and hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C patients in Estonia. *World J Gastroenterol*. 2005; 28; 11(4):488-91.