



پروفايل سازی دوگانه شاخص های اکسیداتیو و ایمنی زیستی در کم کاری تیروئید: اثر عوامل

زیستی و محیطی و نقش تشخیصی SOD و IgM

دانش آموخته گروه کشاورزی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

گروه کشاورزی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

دنیا صادق حسن الحسینی

احمد علی ثابتان شیرازی*

چکیده مبسوط

مقدمه: کم کاری تیروئید یک اختلال غدد درون ریز چندعاملی است که نه تنها تعادل هورمونی را بر هم می زند، بلکه به طور قابل توجهی بر تعادل اکسیداتیو و ایمنی بدن نیز تأثیر می گذارد. هدف از این مطالعه، تعیین سطح سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، تأثیر عوامل زیستی و محیطی و نقش ایمونوگلوبولین M (IgM)، به عنوان شاخص پاسخ ایمنی اولیه، در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید بود.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۰۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۱۵

مواد و روش ها: در این پژوهش، ۷۵ نفر شرکت داشتند که شامل ۵۰ بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید و ۲۵ فرد سالم (گروه کنترل) بودند. میزان SOD سرمی با استفاده از آزمون آنزیمی رنگ سنجی و میزان IgM با استفاده از تکنیک انتشار ایمنی شعاعی منفرد (RID) اندازه گیری شد.

نتایج و بحث: نتایج نشان داد که فعالیت SOD در بیماران کم کار تیروئیدی به طور معنی داری کاهش یافته است در مقایسه با گروه کنترل ($1/22 \pm 0/15$ واحد بر میلی لیتر در برابر $2/34 \pm 0/19$ واحد بر میلی لیتر، $p < 0/01$)، که نشان دهنده افزایش استرس اکسیداتیو است. همچنین، سطوح IgM به طور معنی داری در گروه بیماران افزایش یافت (187 ± 22 میلی گرم بر دسی لیتر در برابر 145 ± 18 میلی گرم بر دسی لیتر، $p = 0/044$) که نشان دهنده فعال سازی سیستم ایمنی است. یافته های بیوشیمیایی در هر دو نوع کم کاری تیروئید خود ایمن و غیر خود ایمن مشابه بودند، که بیانگر آن است که تغییرات اکسیداتیو و ایمنی، ذاتی این بیماری بوده و مستقل از وضعیت آنتی بادی های خود ایمن رخ می دهند.

واژه های کلیدی:

کم کاری تیروئید، استرس اکسیداتیو، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، ایمونوگلوبولین M (IgM)، شاخص های زیستی ایمنی، فلزات سنگین

نتیجه گیری: این مطالعه بر کاربرد بالینی اندازه گیری SOD و IgM به عنوان شاخص های مکمل در ارزیابی کلی بیماران کم کار تیروئیدی تأکید دارد. ادغام آزمون های اکسیداتیو و ایمنی در تشخیص های روتین می تواند منجر به درک بهتر بیماری، تشخیص زودهنگام عوارض و رویکردهای درمانی شخصی سازی شده تر گردد. این دیدگاه یکپارچه، اهمیت رویکردی گسترده و سیستم محور در مدیریت بیماری های تیروئید را برجسته می سازد.

نویسنده مسئول: احمد علی ثابتان شیرازی

نشانی: گروه کشاورزی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

تلفن: ۰۹۱۷۳۱۴۵۹۰۸

پست الکترونیکی: ahmadalisabetanshiraze@gmail.com

استناد: صادق حسن الحسینی دنیا، ثابتان شیرازی احمد علی. پروفايل سازی دوگانه شاخص های اکسیداتیو و ایمنی زیستی در کم کاری تیروئید: اثر عوامل زیستی و محیطی و نقش تشخیصی SOD و IgM. پژوهش های نوین در مهندسی محیط زیست. ۱۴۰۴؛ ۳(۱۱): ۶۳-۷۱

حقوق نویسندگان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد و تحت مجوز مالکیت خلاقانه 4.0 http://creativecommons.org/licenses/by/4.0 در فصلنامه پژوهش های نوین در مهندسی محیط زیست منتشر شده است. هرگونه استفاده غیرتجاری فقط با استناد و ارجاع به اثر اصلی مجاز است.



مقدمه

کم‌کاری تیروئید یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز در سراسر جهان است و پیامدهای عمیقی بر سلامت جسمی، روانی و متابولیک دارد. این بیماری با کاهش تولید هورمون‌های تیروئیدی، تری‌یدوتیرونین^۱ (T3) و تیروکسین^۲ (T4) مشخص می‌شود و در نتیجه منجر به کاهش سیستماتیک فرآیندهای سلولی می‌گردد (چاکر و همکاران ۲۰۱۷). هورمون‌های تیروئید نقش اساسی در تنظیم متابولیسم، تولید حرارت، سنتز پروتئین و حفظ هموستازی قلبی‌عروقی دارند (مولر و همکاران ۲۰۱۴). بنابراین، کمبود این هورمون‌ها تقریباً بر تمام دستگاه‌های بدن تأثیر می‌گذارد و موجب بروز علائمی همچون خستگی، برادی‌کاردی (کاهش ضربان قلب)، یبوست، عدم تحمل سرما، افسردگی و اختلالات شناختی می‌شود.

شیوع جهانی کم‌کاری تیروئید بسته به وضعیت ید، جمعیت مورد مطالعه و معیارهای تشخیصی متفاوت است. بر اساس مرور جامعی که توسط تیلور و همکاران (۲۰۱۸) انجام شد، کم‌کاری تیروئید آشکار در حدود ۵٪ از جمعیت دیده می‌شود و شیوع آن در زنان و افراد مسن‌تر بیش‌تر است. در مناطق دارای کمبود ید، این آمار می‌تواند بسیار بالاتر باشد (دانتاس و برنتا ۲۰۱۲). تیروئیدیت هاشیموتو^۳ یا همان تیروئیدیت خودایمن شایع‌ترین علت کم‌کاری تیروئید در مناطق دارای ید کافی است، در حالی که کمبود ید همچنان عامل اصلی در بیش‌تر کشورهای در حال توسعه محسوب می‌شود. آلاینده‌های شیمیایی و صنعتی، آلودگی فلزات سنگین (سرب، جیوه و کادمیم) در هوا، آب و غذا تجمع می‌یابند. این فلزات بر عملکرد آنزیم‌های تیروئیدی اثر گذاشته، باعث مهار تبدیل T4 به T3 فعال می‌شوند (چن و همکاران ۲۰۲۳).

غده تیروئید علاوه بر عملکرد غدد درون‌ریز کلاسیک، ارتباط چندوجهی با سیستم ایمنی و وضعیت اکسیداسیون-احیا (ردوکس)^۴ دارد. شواهد جدید بر نقش استرس اکسیداتیو و اختلال در تنظیم ایمنی در پاتوژنز و پیشرفت اختلالات تیروئید تأکید دارند (کاربونیک لوینسکا و همکاران ۲۰۱۱). استرس اکسیداتیو به‌عنوان عدم تعادل بین گونه‌های فعال اکسیژن^۵ (ROS) و دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی تعریف می‌شود که می‌تواند منجر به آسیب سلولی و مولکولی گردد. غده تیروئید به‌دلیل فعالیت

متابولیک بالا و قرار گرفتن در معرض پراکسید هیدروژن (H₂O₂) که در سنتز هورمون تیروئید استفاده می‌شود، به‌ویژه در برابر آسیب اکسیداتیو آسیب‌پذیر است (باسکول و همکاران ۲۰۰۷).

سوپراکسید دیسموتاز^۶ (SOD) یک آنتی‌اکسیدان آنزیمی اولیه است که واکنش دیس‌موتاسیون رادیکال‌های سوپراکسید (O₂⁻) را به پراکسید هیدروژن و اکسیژن مولکولی کاتالیز می‌کند و به‌عنوان اولین خط دفاعی در برابر آسیب اکسیداتیو در سلول‌ها شناخته می‌شود. ایزوفرم‌های مختلفی از SOD وجود دارند، از جمله (Cu/Zn-SOD سیتوپلاسمی) و Mn-SOD میتوکندریایی، که در حفاظت از اجزای سلولی در برابر استرس اکسیداتیو نقش دارند. کاهش فعالیت SOD در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید گزارش شده است، که نشان‌دهنده کاهش وضعیت آنتی‌اکسیدانی است (وندیتی و دی‌میو ۲۰۰۶). این کاهش منجر به پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب میتوکندریایی و آپوپتوز در بافت تیروئید و بافت‌های محیطی می‌شود (ناظری و همکاران ۲۰۱۴).

همزمان با این عدم تعادل ردوکس، سیستم ایمنی نیز در کم‌کاری تیروئید دچار تغییر می‌شود. درحالی‌که تیروئیدیت خودایمن معمولاً با حضور آنتی‌بادی‌های ضد تیروئیدی مانند آنتی تیروئید پراکسیداز (TPOAb) و آنتی تیروگلوبولین (TGAb) مشخص می‌شود، تغییرات ایمنی ممکن است در کم‌کاری تیروئید غیرخودایمن نیز رخ دهند. آزاد شدن الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs)^۷ از سلول‌های تیروئیدی آسیب‌دیده یا در حال مرگ می‌تواند موجب فعال‌سازی سیستم ایمنی شود (ریدزفسکا و همکاران ۲۰۱۸).

ایمونوگلوبولین M (IgM)^۸ نخستین ایزوتیپ آنتی‌بادی است که در پاسخ ایمنی تولید می‌شود و نقش حیاتی در مکانیسم‌های دفاعی اولیه بدن دارد. IgM به‌عنوان یک مولکول پنتامریک، در توده‌سازی پاتوژن‌ها و فعال‌سازی آبشار کمپلمان بسیار مؤثر است. سطح IgM در گردش خون می‌تواند نشانگر تحریک ایمنی حاد یا مزمن باشد. در کم‌کاری تیروئید، افزایش IgM ممکن است نشان‌دهنده تحریک آنتی‌ژنی مزمن ناشی از التهاب خفیف مداوم یا آسیب بافتی باشد (ویتمن ۲۰۰۴).

1- Triiodothyronine

2- Thyroxine

3- Hashimoto's thyroiditis

4- Redox

5- Reactive Oxygen Species

6- Superoxide dismutase

7- Damage-associated molecular patterns

8- Immunoglobulin M

فیزیولوژی و عملکرد غده تیروئید

غده تیروئید دو هورمون اساسی، یعنی تری‌یودوتیرونین (T3) و تیروکسین (T4) را تحت کنترل تنظیمی هورمون محرک تیروئید (TSH)^۹ که از لوب قدامی هیپوفیز ترشح می‌شود، آزاد می‌کند. این هورمون‌ها برای تنظیم نرخ متابولیسم پایه، سنتز پروتئین، تولید حرارت (ترموزن) و متابولیسم لیپیدها و کربوهیدرات‌ها اهمیت حیاتی دارند (مولر و همکاران ۲۰۱۴). کاهش تولید این هورمون‌ها (همانند کم کاری تیروئید) منجر به کاهش متابولیسم پایه (هیپومتابولیسم) می‌شود که تقریباً تمام بافت‌های بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

همه گیرشناسی و علل کم کاری تیروئید

در سطح جهانی، کم کاری تیروئید صدها میلیون نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در مناطقی با کمبود ید، این بیماری به دلیل اختلال در سنتز هورمون‌های تیروئیدی شیوع بیشتری دارد (چاکر و همکاران ۲۰۱۷). در مناطق دارای ید کافی، تیروئیدیت خودایمن به‌ویژه تیروئیدیت هاشیموتو شایع‌ترین علت بروز بیماری است (بیوندی و کوپر ۲۰۰۸).

سطوح بالای فلزات سنگین از جمله جیوه مخصوصاً در جوامعی که مصرف ماهی بالا دارند، با سطح پایین‌تر هورمون‌های تیروئیدی مرتبط است. دندانپزشکی‌های حاوی آمالگام نیز تغییرات مشابهی نشان دادند. جیوه یکی از قوی‌ترین فلزات مختل‌کننده هورمون‌های تیروئید محسوب می‌شود (وانگ و همکاران ۲۰۲۰).

سایر علل شامل جراحی تیروئید، درمان با ید رادیواکتیو، مصرف برخی داروها مانند لیتیم و علل مادرزادی می‌باشند.

استرس اکسیداتیو در اختلالات غدد درون‌ریز

استرس اکسیداتیو زمانی رخ می‌دهد که تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) از ظرفیت سم‌زدایی سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن فراتر رود و منجر به آسیب اکسیداتیو به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA شود (والکو و همکاران ۲۰۰۷). در غده تیروئید، ROS صرفاً محصولات جانبی نیستند، بلکه اجزای ضروری در سنتز هورمون‌های تیروئیدی هستند. در فرآیند یددار شدن تیروگلوبولین، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) مورد نیاز است، که این امر باعث می‌شود بافت تیروئید به‌ویژه در برابر عدم تعادل ردوکس آسیب‌پذیر باشد (کاربونیک-لوپنسکا و همکاران ۲۰۱۱). در کم کاری تیروئید، اختلال عملکرد میتوکندری موجب افزایش

ارزایی هم‌زمان سطح SOD و IgM در بیماران کم کار تیروئیدی، دیدگاهی دوجانبه نسبت به جنبه‌های اکسیداتیو و ایمنی بیماری فراهم می‌کند. اگرچه مطالعات پیشین هر یک از این شاخص‌ها را به‌صورت جداگانه بررسی کرده‌اند، اما پژوهش‌های اندکی ارتباط میان آن‌ها را در یک چارچوب بالینی یکپارچه مورد مطالعه قرار داده‌اند. این پژوهش این خلأ را با تحلیل هم‌زمان استرس اکسیداتیو از طریق SOD و فعال سازی ایمنی از طریق IgM در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید پر می‌کند.

در این مطالعه، برای تعیین مقدار IgM سرمی از روش انتشار ایمنی شعاعی منفرد (SRID)^۹ استفاده شد، روشی که به دلیل ویژگی، دقت، صرفه‌جویی و استحکام بالا در آزمون‌های ایمنی‌شناسی شناخته شده است. برای اندازه‌گیری فعالیت SOD نیز از آزمون آنزیمی رنگ‌سنجی بهره گرفته شد که روشی معتبر در بیوشیمی بالینی برای تعیین فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان است (طالبی و همکاران ۲۰۲۰).

پتانسیل درمانی این تحقیق قابل توجه است. توسعه نشانگرهای زیستی مرتبط با استرس سیستمیک در کم کاری تیروئید می‌تواند موجب تشخیص زودهنگام، ارزیابی خطر و پایش درمان شود. علاوه بر این، این مطالعه به درک بهتر پاتوفیزیولوژی بیماری تیروئید فراتر از رویکرد ساده جایگزینی هورمونی کمک می‌کند. به‌طور خلاصه، این پژوهش به بررسی یک فرضیه پیچیده می‌پردازد. اینکه کم کاری تیروئید با کاهش مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی و افزایش فعالیت ایمنی هومورال صرف‌نظر از وضعیت خودایمنی بیماری همراه است. این تحقیق با اندازه‌گیری غلظت سرمی SOD و IgM، دیدگاهی عمیق‌تر نسبت به پایه‌های پاتوفیزیولوژیک اختلال عملکرد تیروئید و پیامدهای سیستمیک آن ارائه می‌دهد.

پیش‌زمینه پژوهش

درک صحیح از تأثیرات بیوشیمیایی و ایمنی‌شناختی کم کاری تیروئید مستلزم شناخت دقیق فیزیولوژی غده تیروئید، تعامل میان فرآیندهای اکسیداتیو و ایمنی و همچنین تکامل شاخص‌های زیستی (بیومارکرها) مانند SOD و IgM در تشخیص بالینی است. این بخش، چارچوبی زمینه‌ای برای مطالعه حاضر فراهم می‌آورد و بر نقش فیزیولوژیک غده تیروئید، مسیرهای مکانیکی مرتبط با استرس اکسیداتیو و پاسخ ایمنی و نیز مرور جامع منابع علمی مرتبط با بررسی سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و ایمونوگلوبولین M (IgM) در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید تمرکز دارد.

9- Single Radial Immuno Diffusion

10- Thyroid-Stimulating Hormone

تولید ROS می‌شود، در حالی که دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی مانند SOD کاهش می‌یابند (ناظری و همکاران ۲۰۱۴).

سوپراکسید دیسموتاز: (SOD) یک آنتی‌اکسیدان کلیدی

SOD در ایزوفرم‌های مختلفی وجود دارد: Cu/Zn-SOD در سیتوپلاسم، Mn-SOD در میتوکندری و SOD خارج سلولی در پلاسما. این آنزیم‌ها واکنش دیس‌موتاسیون رادیکال‌های سوپراکسید را به پراکسید هیدروژن و اکسیژن مولکولی کاتالیز می‌کنند و در نتیجه نقش حیاتی در پیشگیری از آسیب اکسیداتیو سلولی دارند (فریدویچ ۱۹۹۵). شواهد نشان می‌دهند بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید معمولاً سطوح کاهش‌یافته‌ای از فعالیت SOD دارند که نشان‌دهنده کاهش توانایی بدن در مقابله با خطرات اکسیداتیو است (وندیتی و دی‌میو ۲۰۰۶).

عملکرد ایمنی در بیماری‌های تیروئید

سیستم ایمنی دارای دو بخش ذاتی^{۱۱} و اکتسابی^{۱۲} است و ایمونوگلوبولین‌ها در ایمنی هومورال نقش مهمی ایفا می‌کنند. تیروئیدیت خودایمن با پاسخ ایمنی نابجا علیه آنتی‌ژن‌های خودی غده تیروئید مشخص می‌شود که با حضور آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید پراکسیداز (TPOAb) و آنتی تیروگلوبولین (TGAb) شناخته می‌شود (ویتمن ۲۰۰۴). با این حال، شواهدی از تغییر عملکرد ایمنی در کم‌کاری تیروئید غیرخودایمن نیز وجود دارد که احتمالاً توسط الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) و التهاب مزمن میانجی‌گری می‌شود (ریدزفسکا و همکاران ۲۰۱۸).

ایمونوگلوبولین M (IgM) عملکرد و اهمیت

IgM نخستین آنتی‌بادی است که در هنگام مواجهه با آنتی‌ژن تولید می‌شود. این مولکول به دلیل ساختار پنتامریک خود، در مرحله اولیه پاسخ ایمنی بسیار مؤثر است و توانایی بالایی در توده‌سازی (اگلوتیناسیون) پاتوژن‌ها و فعال‌سازی سامانه کمپلمان دارد (جین‌وی و همکاران ۲۰۰۱). افزایش سطح IgM در بیماری‌های خودایمن، عفونت‌ها و شرایط التهابی گزارش شده است. وجود سطح بالای IgM در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید (صرف‌نظر از وضعیت TPOAb یا TGAb) نشانگر

احتمال فعال‌سازی تحت‌بالینی سیستم ایمنی است (چن و همکاران ۲۰۱۹).

روش‌های اندازه‌گیری RID و آزمون‌های بیوشیمیایی روش انتشار ایمنی شعاعی منفرد (RID) هم‌چنان یکی از روش‌های استاندارد برای تعیین غلظت ایمونوگلوبولین‌های سرمی به‌شمار می‌رود. زیرا ساده، کم‌هزینه و قابل تکرار است. در عین حال، آزمون مهار رنگ‌سنجی NBT به‌عنوان استاندارد طلایی بالینی در بیوشیمی برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیم SOD شناخته می‌شود، زیرا این روش از تکرارپذیری بالا و ارتباط بالینی قابل توجهی برخوردار است (طالبی و همکاران ۲۰۲۰).

مرور منابع و شکاف پژوهشی

شواهد متعدد به بررسی استرس اکسیداتیو در کم‌کاری تیروئید پرداخته‌اند. پژوهش‌های پیشین توسط بیسر و همکاران (۲۰۱۵) و باسکول و همکاران (۲۰۰۷) کاهش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان همراه با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی را گزارش کرده‌اند. به‌طور هم‌زمان، تحقیقات در زمینه پروفایل ایمونوگلوبولین‌ها تغییراتی را در IgG و IgA نشان داده‌اند، اما مطالعات اندکی به IgM پرداخته‌اند. علاوه بر این، بیشتر پژوهش‌ها پارامترهای اکسیداتیو یا ایمنی را به‌صورت جداگانه بررسی کرده‌اند، در حالی که تحقیقات جامع و یکپارچه در هر دو حوزه هنوز محدود است.

توجیه مطالعه حاضر

با توجه به نقش دوگانه اختلال ایمنی و استرس اکسیداتیو در کم‌کاری تیروئید و همچنین عوامل زیست‌محیطی بررسی هم‌زمان SOD و IgM می‌تواند ارزشمند باشد. شناخت میزان و ارتباط این دو شاخص در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید ممکن است در تدوین راهکارهای تشخیصی و درمانی بهبودیافته مؤثر واقع شود، به‌ویژه در تفکیک موارد خودایمن از غیرخودایمن. علاوه بر این، این مطالعه برای پیگیری روند بیماری و ارزیابی پاسخ به درمان نیز اهمیت دارد. به‌طور خلاصه، شواهد موجود در متون علمی، توجیه مکانیکی و بالینی روشی برای بررسی سطوح SOD و IgM در کم‌کاری تیروئید فراهم می‌کنند. مطالعه حاضر، رابطه میان زیست‌شناسی اکسیداسیون-احیا و ایمنی‌شناسی را در بیماری تیروئید مورد بررسی قرار داده و به درک پیشرفته‌تر و جامع‌تر از این اختلال کمک می‌کند.

مواد و روش ها

جمعیت مورد مطالعه و طراحی پژوهش

این مطالعه مورد-شاهدی (case-control) به مدت ۱۲ ماه در یک بیمارستان آموزشی سطح سوم و آزمایشگاه بیوشیمی بالینی وابسته به آن انجام شد. پژوهش حاضر بر اساس اصول اخلاقی اعلامیه هلسینکی انجام گردید و تأییدیه کمیته اخلاق مؤسسه (IRB) با کد HTBIO-22/021 را دریافت کرد. پیش از ورود به مطالعه، رضایت نامه کتبی و آگاهانه از تمامی شرکت کنندگان اخذ شد. جمعیت مطالعه شامل ۷۵ نفر بود که از این میان، ۵۰ بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید (بر اساس معیار $TSH > 4.5 \text{ mIU/L}$ و کاهش Free T3/T4) و ۲۵ فرد سالم هم سن و هم جنس به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. بیماران بر اساس وجود یا عدم وجود آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروئید (TPOAb) و آنتی بادی ضد تیروگلوبولین (TGAb) به دو گروه کم کاری تیروئید خودایمنی و غیرخودایمنی تقسیم شدند.

معیارهای ورود: بیماران تازه تشخیص داده شده و درمان نشده مبتلا به کم کاری تیروئید در محدوده سنی ۱۸ تا ۶۰ سال. **معیارهای خروج:** سابقه درمان تیروئید، بارداری، سیگار کشیدن، چاقی ($BMI > 30$)، عفونت های اخیر، بیماری های خودایمنی دیگر به جز تیروئیدیت هاشیموتو، بدخیمی ها، مصرف داروهای آنتی اکسیدان یا سرکوب کننده سیستم ایمنی و در معرض قرار گرفتن عوامل آلاینده محیطی مانند فلزات سنگین و مواد آلی.

جمع آوری و پردازش نمونه ها

نمونه های خون وریدی (۱۰ میلی لیتر) پس از ۸ تا ۱۲ ساعت ناشتا بودن از همه شرکت کنندگان گرفته شد. خون با سرنگ های استریل یک بار مصرف جمع آوری و در دو لوله ریخته شد.

۱- لوله بدون ماده ای افزودنی برای جداسازی سرم

۲- لوله حاوی EDTA برای بررسی پارامترهای هماتولوژیک
نمونه ها در ۳۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ شدند. سپس سرم جدا و در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی گراد تا زمان انجام آزمون ها نگهداری شد.

سنجش هورمون های تیروئیدی

میزان سرمی $T3$ ، $T4$ و TSH با استفاده از کیت های الایزا حساس (Pishtaz Teb Diagnostics، تهران، ایران) اندازه گیری شد.

تمام آزمون ها بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده انجام گرفت. ضرایب تغییرات درون آزمون و بین آزمون به ترتیب کمتر از ۵٪ و کمتر از ۸٪ بودند.

تعیین فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD)

فعالیت آنزیم SOD با استفاده از کیت آنزیمی رنگ سنجی تجاری KPG-SOD (شرکت Karmania Pars Gene، ایران) اندازه گیری شد. این روش بر اساس مهار احیای نیتروبلاتر تترازولیوم (NBT) توسط رادیکال سوپراکسید حاصل از گزانتین و گزانتین اکسیداز است. یک واحد فعالیت SOD به عنوان مقدار آنزیمی تعریف شد که نرخ احیای NBT را ۵۰٪ مهار کند. جذب نوری در طول موج ۴۲۰ نانومتر با میکروپلیت خوان BioTek ELx800 قرائت شد و نتایج برحسب واحد در میلی لیتر (U/mL) بیان گردید.

اندازه گیری IgM با روش انتشار شعاعی منفرد (RID)

تعیین کمی IgM سرمی با استفاده از روش انتشار ایمنی شعاعی منفرد (Single Radial Immunodiffusion) انجام شد. پلیت های تجاری پوشش داده شده با آنتی بادی ضد IgM انسانی Dako، (دانمارک) مورد استفاده قرار گرفتند. نمونه های استاندارد و سرم بیماران (۵ میکرولیتر در هر چاهک) افزوده و پلیت ها به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق در محفظه مرطوب انکوبه شدند. قطر حلقه های رسوبی در دو جهت عمود اندازه گیری و میانگین آن ها برای تعیین غلظت IgM با استفاده از منحنی استاندارد کالیبراسیون محاسبه شد. نتایج بر حسب میلی گرم در دسی لیتر (mg/dL) گزارش شدند.

کنترل کیفیت و کالیبراسیون

تمام آزمون های بیوشیمیایی و ایمنی شناسی به صورت سه تایی (triplicate) انجام شد تا قابلیت تکرار و اطمینان نتایج تضمین شود. سرم های کنترل با غلظت های شناخته شده (در محدوده های طبیعی و پاتولوژیک) در هر سری آزمون استفاده شدند. منحنی های کالیبراسیون RID با استفاده از استانداردهای ۵۰ تا ۵۰۰ mg/dL تهیه شد. برای آزمون SOD نیز، منحنی مهار استاندارد با استفاده از رقت های متوالی آنزیم مرجع رسم گردید.

ابزار و مدیریت داده‌ها

پرسش‌نامه ساختارمند جهت ثبت داده‌های جمعیت‌شناختی (سن، جنس، وزن، قد)، سوابق بالینی (مدت و علائم کم‌کاری تیروئید) و نتایج آزمایشگاهی طراحی شد. تمام داده‌ها به‌صورت ناشناس و محرمانه در رایانه‌های آزمایشگاه با رمز عبور محافظت‌شده ذخیره شدند. کارکنان آزمایشگاه از تخصیص گروه‌ها (بیمار یا کنترل) آگاه نبودند تا از سوگیری در اندازه‌گیری‌ها جلوگیری شود.

تحلیل آماری

تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰/۰ (IBM Corp., Armonk, NY, USA) انجام گرفت. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون Kolmogorov-Smirnov بررسی شد. مقایسه بین بیماران و گروه کنترل با استفاده از آزمون t مستقل برای داده‌های نرمال و آزمون Mann-Whitney U برای

نتایج و بحث

در این مطالعه، ۵۰ بیمار مبتلا به کم‌کاری تیروئید و ۲۵ فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی مانند سن و جنس بین دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت. نتایج تحلیل بیوشیمیایی نشان داد که سطح TSH در بیماران به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است (میانگین $\pm$ انحراف معیار: $12/8 \pm 4/6$ mIU/L و مقادیر T3 (1.3 ± 0.2 ng/mL) و T4 (5.6 ± 1.3 μ g/dL) در مقایسه با گروه کنترل کاهش قابل‌توجهی داشتند، که تشخیص کم‌کاری تیروئید را تأیید می‌کند.

میانگین فعالیت سرمی SOD در گروه بیماران برابر با $1/22 \pm 0/15$ U/mL بود که به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل $2/34 \pm 0/19$ U/mL ($p < 0.01$) گزارش شد. این کاهش قابل‌توجه در فعالیت SOD نشان‌دهنده کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و تأییدکننده نقش استرس اکسیداتیو در کم‌کاری تیروئید است. سطح IgM سرمی نیز در بیماران کم‌کار تیروئید (187 ± 22 mg/dL) به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل (145 ± 18 mg/dL) بود ($p = 0.044$). تحلیل زیرگروهی نشان داد بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید خودایمنی نسبت به نوع غیرخودایمنی، سطح بالاتری از IgM و فعالیت پایین‌تری از SOD داشتند، هرچند این اختلاف در این گروه آماری به سطح معنی‌داری نرسید.

داده‌های غیرنرمال انجام شد. ضرایب همبستگی Pearson یا Spearman جهت بررسی روابط بین SOD، IgM و سطوح هورمون‌های تیروئیدی محاسبه گردید. از رگرسیون خطی چندگانه برای شناسایی پیش‌بینی‌کننده‌های مستقل استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی ایمنی استفاده شد. مقدار $p < 0.05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

اهداف و مراحل مطالعه برای تمام شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از آن‌ها اخذ گردید. محرمانگی و ناشناس‌بودن اطلاعات در تمام مراحل حفظ شد. به بیماران مراقبت‌های معمول ارائه شد و هیچ‌گونه مداخله یا درمانی برای اهداف تحقیق متوقف نگردید.

کاهش مشاهده‌شده در فعالیت SOD با یافته‌های وندیتی و دیمو (۲۰۰۶) مطابقت دارد که اختلال در عملکرد اکسید-کاهش میتوکندریایی را در کم‌کاری تیروئید گزارش کرده‌اند. کاهش بیان ایزوآنزیم‌های SOD، که با کمبود ریزمغذی‌هایی مانند روی (Zn) و مس (Cu) تشدید می‌شود، می‌تواند علت این افت آنزیمی باشد. همچنین ورود آلایند‌هایی از قبیل جیوه، کادمیم، سرب و ترکیبات آلی مانند هیدروکربن‌های آروماتیک، ترکیبات فنولی در بدن می‌توانند باعث کاهش فعالیت این آنزیم شوند (ناظری و همکاران ۲۰۱۴، طالبی و همکاران ۲۰۲۰).

این ضعف در دفاع آنتی‌اکسیدانی منجر به افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و آسیب سلولی متعاقب آن می‌گردد و از فرضیه‌ای پشتیبانی می‌کند که استرس اکسیداتیو نه‌تنها پیامد، بلکه عامل محرک در پاتوفیزیولوژی کم‌کاری تیروئید است (باسکول و همکاران ۲۰۰۷). علاوه بر این، استرس اکسیداتیو می‌تواند در آپوپتوز سلول‌های تیروئیدی و پیشرفت بیماری به‌ویژه در تیروئیدیت خودایمنی نقش داشته باشد. افزایش سطح IgM نیز بیش‌تازدهای درخصوص فعالیت ایمنی در بیماران کم‌کار تیروئید ارائه می‌دهد. در حالی که IgM معمولاً به پاسخ‌های زودرس عفونت مربوط می‌شود، افزایش آن در این مطالعه ممکن است نشان‌دهنده تحریک مزمن سیستم ایمنی به‌دلیل حضور آنتی‌ژن‌های خودی تیروئید یا آسیب بافتی باشد (رایدزسکا و همکاران ۲۰۱۸). گزارش‌های قبلی افزایش IgM را در بیماری‌های خودایمنی توصیف کرده‌اند، اما نتایج این مطالعه نشان

عملی و قابل اعتماد آزمایشگاهی برای بررسی استرس سیستمیک در اختلالات تیروئیدی محسوب می شوند. نتایج حاضر نشان می دهند که اختلالات تیروئیدی صرفاً عدم تعادل هورمونی نیستند، بلکه شرایطی هستند که عمیقاً در شبکه های اکسید-کاهش و ایمنی ریشه دارند. این یافته ها بر لزوم رویکردی جامع و چندوجهی در مدیریت کم کاری تیروئید از جمله استفاده از درمان های آنتی اکسیدانی و تعدیل کننده ایمنی، به ویژه در مراحل اولیه یا تحت بالینی بیمار تأکید دارند.

می دهد که این افزایش حتی در کم کاری تیروئید غیرخودایمنی نیز دیده می شود، که احتمالاً نشانگر یک پیوند ایمنو-متابولیک است که به واسطه افزایش TSH یا کاهش هورمون های تیروئیدی رخ می دهد (ویتمن ۲۰۰۴). همچنین، روش RID به کاررفته برای اندازه گیری IgM از حساسیت و اختصاصیت بالایی برخوردار بود و با مطالعات تأییدی پیشین سازگاری دارد (ژانوی و همکاران ۲۰۰۱، چن و همکاران ۲۰۱۹). در کنار ارزیابی رنگ سنجی SOD، این روش ها ابزارهای

نتیجه گیری و پیشنهادها

افزایش غلظت IgM در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید، اهمیت استرس اکسیداتیو و فعال سازی سیستم ایمنی را در پاتوفیزیولوژی این بیماری برجسته می سازد. این شاخص ها می توانند به عنوان ابزارهای کمکی ارزشمند در تشخیص، پیش آگهی و پایش درمانی مورد استفاده قرار گیرند.

از محدودیت های این پژوهش می توان به حجم نمونه نسبتاً کم، طراحی مقطعی و اتکا به اندازه گیری های تک زمانی اشاره کرد. مطالعات آینده باید پایش طولی سطوح SOD و IgM قبل و بعد از درمان با هورمون تیروئید را شامل شوند، در نمونه های بزرگ تر انجام گردند، و کاربرد درمان های مکمل آنتی اکسیدانی را مورد بررسی قرار دهند. در جمع بندی، کاهش معنی دار فعالیت SOD و

References

1. Chaker, L., et al. (2017). Hypothyroidism. *The Lancet*, 390(10101), 1550-1562
2. Mullur, R., Liu, Y. Y., & Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*, 94(2), 355-382.
3. Duntas, L. H., & Brenta, G. (2012). The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Medical Clinics*, 96(2), 269-281.
4. Karbownik-Lewinska, M., et al. (2011). Oxidative damage to membrane lipids in thyroid disorders. *Endocrine*, 39(2), 145-151.
5. Baskol, G., et al. (2007). Protein oxidation and lipid peroxidation in patients with thyroid dysfunction. *Cell Biochemistry and Function*, 25(6), 655-659.
6. Baser, H., et al. (2015). Assessment of oxidative stress in euthyroid autoimmune thyroiditis. *Endocrine*, 48(3), 916-923.
7. Venditti, P., & Di Meo, S. (2006). Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell. Mol. Life Sci.*, 63(4), 414-434.
8. Rydzewska, M., et al. (2018). Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Immunology Research*, 2018.
9. Weetman, A. P. (2004). Immunity and the thyroid. *Clinical Endocrinology*, 61(4), 405-413.
10. Rapoport, B., et al. (2001). Early immune events in autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity Reviews*, 1(1-2), 33-39.
11. Sankha, S., et al. (2021). Mitochondrial dysfunction in thyroid diseases. *Endocrine Reviews*, 42(3), 207-234.
12. Nazeri, S., et al. (2014). Antioxidant enzymes in thyroid dysfunction. *ZJRMS*, 16(1), 51-54.
13. Talebi, A., et al. (2020). Trace elements and antioxidant status in thyroid patients. *J Trace Elem Med Biol*, 62, 126621.
14. Al-Khaldi, A., & Sultan, S. (2019). SOD and lipid peroxidation in diabetes and hypothyroidism. *BMC Endocrine Disorders*, 19(1), 19.
15. Arian, S., et al. (2015). The role of oxidative stress in thyroid disease. *Clin Exp Med*, 15(1), 121-126.
16. Wajner, S. M., & Maia, A. L. (2012). New insights toward the acute non thyroidal illness syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 3, 8.
17. Wang, Y., et al. (2020). Relationship between TSH and immunoglobulin levels. *Clin Biochem*, 83, 41-46.
18. Burek, C. L., & Rose, N. R. (2008). Autoimmune thyroiditis: the spectrum of autoimmunity. *Immunologic Research*, 41(2), 129-136.
19. Hajivalili, M., et al. (2017). Oxidative stress in hypothyroidism. *Int J Endocrinol Metab*, 15(2), e43691.
20. Chen, B., et al. (2019). Immunoglobulin responses in thyroid disorders. *Clin Immunol*, 207, 22-30.
21. Chen, Y., ET AL. (2023). Cadmium exposure promotes thyroid pyroptosis and endocrine dysfunction by inhibiting Nrf2/Keap1 signaling. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 249,114376.
22. Wang et al. (2020). Identifying a critical window of maternal metal exposure for maternal and neonatal thyroid function in China: A cohort study. *Environment International*. 139, 105696.



Dual Profiling of Oxidative and Immunobiological Markers in Hypothyroidism: The Impact of Biological and Environmental Factors and the Diagnostic Role of SOD and IgM

Donia Sadiq
Hassan Al-Husseini
Ahmad Ali
Sabetan Shirazi*

Graduate of the Department of Agriculture, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Department of Agriculture, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Extended Abstract

Received: 25 Oct 2025

Accepted: 06 Dec 2025

Keywords:
Hypothyroidism,
Oxidative stress,
Superoxide dismutase
(SOD), Immunoglobulin
M (IgM), Immune
biomarkers, Heavy metals

Introduction: Hypothyroidism is a multifactorial endocrine disorder that not only disrupts hormonal balance but also significantly affects oxidative and immune equilibrium in the body. The aim of this study was to determine the serum levels of superoxide dismutase (SOD), assess the impact of biological and environmental factors, and evaluate the role of immunoglobulin M (IgM) as an indicator of the primary immune response in patients with hypothyroidism.

Materials and Methods: In this study, 75 individuals participated, including 50 patients with hypothyroidism and 25 healthy subjects (control group). Serum SOD levels were measured using an enzymatic colorimetric assay, and IgM levels were determined by single radial immunodiffusion (RID).

Results and Discussion: The results showed that SOD activity was significantly reduced in hypothyroid patients compared to the control group (1.22 ± 0.15 units/mL vs. 2.34 ± 0.19 units/mL; $p < 0.01$), indicating increased oxidative stress. Moreover, IgM levels were significantly elevated in the patient group (187 ± 22 mg/dL vs. 145 ± 18 mg/dL; $p = 0.044$), reflecting activation of the immune system. Biochemical findings were similar in both autoimmune and non-autoimmune types of hypothyroidism, suggesting that oxidative and immune alterations are intrinsic to the disease and occur independently of autoimmune antibody status.

Conclusion: This study highlights the clinical utility of measuring SOD and IgM as complementary biomarkers in the comprehensive evaluation of hypothyroid patients. Integrating oxidative and immune assays into routine diagnostics may lead to better disease understanding, earlier detection of complications, and more personalized therapeutic approaches. This integrated perspective underscores the importance of a broad, system-based approach in the management of thyroid disorders.

Corresponding author: Ahmad Ali Sabetan Shirazi

Address: Department of Agriculture, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran. **Tel:** +989173145908

Email: ahmadalisabetanshiraze@gmail.com

Citation: Sadiq Hassan Al-Husseini D, Sabetan Shirazi AA. Dual Profiling of Oxidative and Immunobiological Markers in Hypothyroidism: The Impact of Biological and Environmental Factors and the Diagnostic Role of SOD and IgM. Journal of New Researches in Environmental Engineering. 2025; 3(11): 63-71.



© 2024, This article published in Journal of New Researches in Environmental Engineering (JNREE) as an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Non-commercial use, distribution and reproduction of this article is permitted in any medium, provided the original work is properly cited.