دو فصلنامه طبّ جنوب
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هشتم، شماره ۱، صفحه ۴۲- ۳۷ (شهریور ۱۳۸۴)

بررسی مارکرهای خود ایمنی (آنتی پراکسیداز، آنتی میکروزمال و آنتی تیروگلوبولین) در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم در استان بوشهر*

دکترایرج نبی پور**[۱]، دکتر فاطمه رضا پور[۲]، سید مجتبی جعفری [۳]

[۱] استادیار بیماری های داخلی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
[۲] دانش آموختهٔ پزشکی، کمیتهٔ تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
[۳] کارشناس ارشد ایمنولوژی، دانشکدهٔ پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده

زمینه: در مناطق با دریافت ید کافی ، شایعترین علت هیپوتیروئیدی اولیه، تیروئیدیت خود ایمنی (بیماری هاشیموتو) است. کشور ما در این هزاره، کشور با ید دریافتی کافی معرفی شده است. برای برآورد فراوانی نقش بیماری خود ایمنی در کم کاری تیروئید در استان بوشهر این مطالعه طراحی شد.

مواد و روش ها: تعداد ۸۸ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدی که با دوز سرکوب گر لووتیروکسین تحت درمان بودند و به درمانگاه غدد درون ریز وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بوشهر مراجعه می کردند، بصورت سریال انتخاب و با مارکرهای سرمی آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی **TPOAb**، آنتی بادی ضد تیروگلوبین **TgAb** و آنتی بادی ضد میکروزومال تیروئیدی **TMAb** به روش الیزا مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: فراوانی **TPOAb**، **TgAb**و **TMAb** به ترتیب ۷۳/۹، ۴۵/۵و ۷۱/۶ درصد به دست آمد. ۴۵/۳ درصد از افرادی که **TPOAb** مثبت داشتند دارای گواتر درجه یک یا دو بودند.

نتیجه گیری: بیماری خود ایمنی تیروئید بصورت بیماری هاشیموتو از علت های شایع ایجاد کم کاری تیروئید در استان بوشهر است.

واژگان کلیدی: کم کاری تیروئید، تیروئیدیت خودایمن، **TPOAb**، **TgAb**، **TMAb**.

دریافت مقاله: ۸۴/۳/۲۰ – دریافت اصلاحیه: ۸۴/۵/۴ – پذیرش مقاله: ۸۴/۵/۱۵

---

* این پروژه با بودجه و امکانات مرکز پژوهشهای سلامت خلیج فارس انجام گردیده است.

** بوشهر، خیابان معلم، دانشگاه علوم پزشکی، مدیریت پژوهشی تلفن ۲۵۲۸۵۸۷-۰۷۷۱ ص.پ: ۳۶۳۱

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

مقدمه

در مناطق با ید دریافتی کافی، شایعترین علت هیپوتیروئیدی اولیه، تیروئیدیت خود ایمنی مزمن (بیماری هاشیموتو) است. برداشت تیروئید با جراحی یا نابود سازی آن با ید رادیواکتیو، تابش خارجی، نقص بیوسنتزی در سازماندهی ید، نشست تیروئید با تومور (لنفوم) و داروهایی همچون لیتیوم یا انترفرون آلفا از عوامل دیگر کم کاری تیروئید می باشند. بیمار مبتلا به تیروئیدیت مزمن ممکن است دارای غده تیروئید بزرگ یا آتروفیک و یا با اندازه طبیعی باشد (۱).

در تیروئیدیت هاشیموتو، پاسخ ایمنی ضد تیروئیدی که منجر به کم کاری تیروئید می گردد با فعال شدن سلول کمک کننده T اختصاصی آنتی ژن تیروئید، آغاز می گردد.

در زمانی که سلول های T کمک کننده فعال می شوند، سلول های B را جهت ترشح آنتی بادی های تیروئید القاء می کنند (۲).

آنتی بادی های تیروئیدی که بیشتر از همه در ارزیابی بیماری های تیروئیدی به کار برده می شوند، شامل آنتی بادی های ضد پراکسیداز تیروئید و تیروگلوبولین هستند. آنتی بادی های پراکسیداز تیروئیدی (TPOAb) بطور نزدیکی با اختلال عملکرد تیروئیدی همبستگی دارند و وجودشان با صدمه به تیروئید و ارتشاح لنفوسیتی ارتباط دارد. این آنتی بادی ها بصورت فیکس کننده کمپلمان هستند و از این رو بطور مستقیم نسبت به سلول های تیروئیدی سیتوتوکسیک هستند، البته باید گفت که وجود این آنتی بادی ها، به این منظور نیست که آنها نقش اولیه در مکانیسم تخریبی اولیه تیروئیدیت خود ایمنی دارند (۳).

آنتی بادی های تیروگلوبولینی کمتر از آنتی بادی های پراکسیداز تیروئیدی و نقش آنها نیز مشخص نیست (۴).

در جمعیت کلّی ایالات متحده آمریکا، شیوع آنتی بادی های پراکسیداز تیروئیدی (TPOAb) در ۱۳ درصد و آنتی بادی ضد تیروگلوبولینی (TgAb) در ۱۱/۵ درصد جمعیت می باشد، شیوع این آنتی بادی ها در جنس مونث بالاتر بوده و با افزایش سن نیز بویژه در زنان فزونی می یابد (۵).

اتو آنتی بادی های تیروئیدی در ۹۵ درصد از بیماران با تیروئیدیت خود ایمنی (تیروئیدیت هاشیوتو)، دیده می شوند و وجود تیترهای بالای آنها ارزش قابل ملاحظه ای در تشخیص اختصاصی بیماری خود ایمنی تیروئید دارد. همانگونه که اشاره شده در مناطق با ید دریافتی کافی، بیماری هاشیموتو شایع ترین علت کم کاری تیروئید است. با توجه به اینکه ، برنامه های غنی سازی در کشور، موجب شد که کشور ما در کنار کشورهای با ید دریافتی کافی جای گیرد، لازم است تا علت کم کاری تیروئید مورد کاوش دقیق قرار گیرد. هدف مطالعه حاضر سنجش تیتراتوآنتی بادی های تیروئیدی مانند TPOAb و TgAb است.

مواد و روش کار

تعداد ۸۸ بیمار مبتلا به کم کاری تیروئیدی که به درمانگاه بیماری های غدد درون ریز حضرت ابوالفضل (ع)، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بوشهر مراجعه کرده بودند، بصورت سریال تحت مطالعه قرار گرفتند.

بیماران از لحاظ بیماری های خود ایمنی مانند دیابت تیپ I، کاندیدیازیس سلیاک، هپاتیت مزمن، ویتلیگو، آنمی وخیم، میاستنی گراویس و سندرم اتو ایمنی چند غده ای تحت جستجو قرار گرفتند.

معاینات شامل معاینه فیزیکی کامل و بررسی افتالموپاتی – اگزوفتالمی و لمس تیروئید (گواتر چند گره ای، تک گره ای و بدون گواتر) بود. بیمارانی که پس از دریافت ید رادیواکتیو یا جراحی دچار کم کاری تیروئید شده بودند از مطالعه حذف شدند.

از هر بیمار پنج سی سی خون وریدی گرفته شد و پس از سانتریفیوژ، سرم حاصله در آزمایشگاه ایمنولوژی مرکز پژوهش های سلامت خلیج فارس در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد فریز گردید.

اندازه گیری آنتی بادی های TPOAb، TgAb و TMAb به روش آزمایش سنجش آنزیم ایمنی توسط

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

کیت DRG Instruments GmbH ساخت آلمان انجام گردید.

یافته ها

از تعداد ۸۸ بیمار که افراد مطالعه ما را تشکیل می دادند، ۸۳ نفر زن (۹۴/۳٪) و ۵ نفر مرد (۵/۷٪) بودند. میانگین سن در بیماران ۱۱/۹۶±۳۱/۹ بود که حداقل سن، ۷ سال و حداکثر ۶۳ سال بود. میانگین مدت بیماری ۱۰/۶۵±۴/۸۳ سال بود.

از نظر اختلال قاعدگی در ۸۳ زن مورد بررسی، ۳۹ نفر (۴۶/۹٪) دارای اختلال قاعدگی بودند که ۴ نفر (۴/۸٪) هایپرمنوره، ۲۸ نفر (۳۳/۷٪) الیگو منوره و ۷ نفر (۸/۴٪) منوراژی داشتند.

از نظر سابقه بیماری قبلی، یک نفر (۱/۲٪) عقب ماندگی ذهنی (mental retardation)، یک نفر (۱/۲٪) سوریازیس (Psoriasis) و یک نفر (۱/۲٪) ترومبوسیتوپنی داشتند. که تمام موارد در زنان بود و در مردان، سابقه بیماری قبلی، منفی بود.

از نظر سابقه فشار خون، ۷ نفر (۸/۴٪) در بین زنان فشار خون داشتند و در میان مردان، هیچ یک سابقه فشار خون نداشتند.

در بین زنان ۸ نفر (۹/۶٪)، سابقه نازایی داشتند و در هیچ یک از مردان سابقه نازایی وجود نداشت. در هیچ یک از مردان و زنان مطالعه، سابقه بیماری قلبی – عروقی دیده نشد.

از نظر سابقه فامیلی بیماری تیروئید در زنان، ۲۹ نفر (۳۴/۹٪)، دارای سابقه فامیلی مثبت بودند که ۱۹ نفر (۲۲/۹٪) سابقه فامیلی هیپوتیروئیدی و ۱۴ نفر (۱۶/۹٪) سابقه فامیلی گواتر داشتند. در بین مردان ۲ نفر از بین ۵ نفر (۴۰٪) دارای سابقه فامیلی مثبت بودند که یک نفر (۲۰٪) سابقه فامیلی هیپوتیروئیدی و یک نفر (۲۰٪) سابقه فامیلی هیپرتیروئیدی داشتند و هیچ یک سابقه فامیلی گواتر نداشتند.

از نظر PGA (Poly Glandular Autoimmune Syndrome)، سه نفر از بیماران (۳/۶٪)، ریزش موی منطقه ای (Alopecia areata) داشتند. ۱۰۰٪ بیماران در هنگام مطالعه، تحت درمان با لووتیروکسین بودند.

در معاینه چشم، هیچ مورد افتالموپاتی و یا اگزوفتالمی دیده نشد.

در معاینه تیروئید ۶۳ درصد (۴۳ زن و ۳ مرد) دارای درجه صفر، ۲۱/۹ درصد (۱۵ زن و ۱ مرد) دارای درجه یک و ۱۵/۱ درصد (۱۱ نفر زن) دارای درجه ۲ گواتر بودند.

فراوانی TPOAb بالا (۷۳/۹ درصد)، TMAb مثبت (۷۱/۶ درصد) و TgAb بالا (۴۵/۵ درصد) به تفکیک جنس در جدول یک نشان داده شده است.

جدول ۱) فراوانی آنتی بادی های بالای Tg، TM و TPO در ۸۸ بیمار با کم کاری تیروئیدی در استان بوشهر

	مونث	مذکر	کل
TPOAb > 75 IU/ml	۶۱ (۷۳/۵)*	۴ (۸۰/۰)	۶۵ (۷۳/۹)
TMAb > 100 IU/ml	۵۹ (۷۱/۱)	۴ (۸۰/۰)	۶۳ (۷۱/۶)
TgAb > 120 IU/ml	۳۶ (۴۳/۴)	۴ (۸۰/۰)	۴۰ (۴۵/۵)

*** اعداد به صورت (درصد) تعداد هستند.**

در ۳۴ نفر (۳۸/۶٪) از بیماران که شامل ۳۰ زن (۳۶/۱٪) و ۴ مرد (۸۰/۰٪) بود، هر سه آنتی بادی مثبت بودند. در ۶۲ نفر (۷۰/۵٪) از بیماران که شامل ۵۸ زن (۶۹/۹٪) و ۴ مرد (۸۰٪) بود، TPOAb و TMAb هر دو مثبت بودند. در ۳۴ نفر (۳۸/۶٪) از بیماران که شامل ۳۰ زن (۳۶/۱٪) و ۴ مرد (۸۰٪) بود، TPOAb و TgAb هر دو مثبت بودند. در ۳۴ نفر (۳۸/۶٪) از بیماران که شامل ۳۰ زن (۳۶/۱٪) و ۴ مرد (۸۰٪) بود، TgAb و TMAb هر دو مثبت بودند.

۷۲ نفر (۸۱/۸٪) حداقل یک آنتی بادی مثبت داشتند که شامل ۶۸ زن (۸۱/۹٪) و ۴ مرد (۸۰٪) بودند.

شایعترین یافته معاینه بالینی در کسانی که حداقل یک آنتی بادی مثبت داشتند، درجه صفر بود (P>۰/۰۵). میزان

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

۴۵/۳ درصد افرادی که دارای تیتر بالای TPOAb بودند، دارای گواتر درجه یک یا دو بودند.شایعترین یافته معاینه ای بالینی در کسانی که TPOAb آنها مثبت بود، درجه صفر بود (P>۰/۰۵).

بحث

تکنیک های تجاری برای اندازه گیری TPOAb و TgAb اکنون در دسترس هستند. کاربرد گسترده این آزمون ها موجب شناخت بیماری خود ایمنی تیروئید، به عنوان شایعترین بیماری خود ایمنی شده است. بطوریکه ۲ درصد از زنان و ۰/۲ از مردان، علایم بالینی این بیماری را از خود نشان می دهند. شیوع بیماری به صورت تحت بالینی نیز، ده برابر بیشتر از انواع بالینی آن است (۶).

در کسانی که دارای علایم بیوشیمیایی کم کاری تیروئید هستند، آزمون اتوآنتی بادی های تیروئیدی برای شناخت علت هیپوتیروئیدی، می بایست انجام شود. در کشورهایی که فاقد کمبود ید هستند، تیروئیدیت خود ایمنی مزمن، تقریباً عامل تمام موارد هیپوتیروئیدی اولیه غیر ایاتروژنیک است (۱).

وجود فراوانی ۷۳/۹ درصدی TPOAb در گروه بیماران هیپروتیروئیدی استان بوشهر، نشانگر آن است که عوامل خود ایمنی تیروئید در بخش عظیمی از بیماران کم کاری تیروئیدی استان بوشهر دخالت دارد.

سنجش تیتر آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی نقش مهمی در شناسایی بیماری هاشیموتو (تیروئیدیت خود ایمنی مزمن) دارد؛ زیرا این اتو آنتی آبادی در مطالعات مختلف در ۸۰ تا ۹۰ درصد این بیماران گزارش شده است (۷و۸).

از این رو TPOAb حساسترین آزمون برای تشخیص بیماری خود ایمنی تیروئیدی است (۹).

تعداد ۴۰ نفر (۴۵/۵درصد) از افراد دارای TgAb سرمی با تیتر بالا بودند که به جز ۶ نفر همگی نیز، تیتر بالای TPOAb داشتند. بنابراین ۶/۸ درصد افراد دچار هیپوتیروئیدی در مطالعه ما تنها دارای TgAb بودند. بحث زیادی در مورد استفاده بالینی اندازه گیری سرمی TgAb برای ارزیابی خود ایمنی تیروئیدی وجود دارد. در مطالعه NHANES III آمریکا، ۳ درصد از افراد بدون عوامل خطر برای بیماران تیروئیدی دارای TgAb بدون حضور TPOAb بودند (۵).

از آنجا که این مطالعه کوهورت فاقد افزایش TSH همراه بودند، به نظر می رسد که TgAb تست تشخیصی سودمندی برای بیماریهای خود ایمنی تیروئید در مناطق با ید دریافتی نباشد (۱۰و۱۱). اما TPOAb به نسبت TgAb تست موثری برای بیماری های خود ایمنی تیروئیدی می باشد. TPOAb به عکس TgAb، می تواند کمپلمان رافیکس کرده و موجب صدمه سلول های تیروئیدی از طریق مکانیسم سیتوتوکسیک وابسته به سلولی شود (۱۲).

در ضمن TPOAb با ارتشاح لنفوسیتیک غده تیروئید همبستگی دارد (۱۳). به طور کلی، TPOAb پیشگویی کننده بهتری از وضعیت بیماری تحت بالینی کم کاری تیروئیدی است (۱۴).

در مطالعات مختلف از ۳۵ تا ۶۰ درصد از افراد با تیروئیدیت خود ایمنی یا کم کاری تیروئیدی دارای TgAb هستند (۱۵و۱۶).

در مطالعه ما نیز، ۵۲/۳ از افرادی که دارای TPOAb با تیتر بالا بودند، نیز دارای TgAb با تیتراژ مثبت بودند، مولکول تیروگلوبین به عنوان مهمترین جزء کلوئید است. در حالی که آنتی ژن میکروزومال در درون تیروسیت ها و همچنین در روی سطح آپیکال آنها قرار دارد.

سال ها بعد، رهیافت های ایمونولوژیک و مولکولی نشان دادند که در حقیقت آنتی ژن میکروزومال تیروئیدی همان پراکسیداز تیروئیدی (TPO) می باشد (۱۷و۱۸).

در نتیجه در مطالعه ما نیز سنجش TPOAb و TgAb یک همخوانی بی نظیری را از خود نشان داد. بطوریکه تنها یک نفر از کسانی که TPOAb مثبت داشتند، فاقد TMAb بودند.

تیروئیدیت هاشیموتو که با سطح بالای سرمی آنتی بادی های تیروئیدی و گواتر شناخته می شود، شایعترین تیپ تیروئیدیت است و در ایالات متحده آمریکا و کشورهایی

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

که سطح دریافتی ید آنها کافی است (با میانه سطح ید بالاتر از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر)، تیروئیدیت هاشیموتو شایعترین علت هیپوتیروئیدی و گواتر است (۱۹).

در مطالعه ما ۴۵/۳ درصد افرادی که دارای تیتر بالای TPOAb بالا بودند، دارای گواتر درجه یک یا دو بودند. چنانچه بیماران با TPOAb مثبت در موقع تظاهر بالینی بدون درمان مورد بررسی قرار می گرفتند، میزان فراوانی هاشیموتو با TPOAb مثبت و گواتر بالاتر بود، زیرا تمام بیماران مورد بررسی در این مطالعه تحت درمان با دوزاژ سرکوب کننده لووتیروکسین بوده اند. زیرا در بیماران تیروئیدیت هاشیموتو و گواتر بزرگ، دوز سرکوب کننده تیروترپین لووتیروکسین سدیم در مدت ۶ ماه می تواند اندازه گواتر را کوچک کند. در هر صورت درمان با لوتیروکسین سدیم در بیماران تیروئیدیت هاشیموتو می تواند اندازه گواتر را تا ۳۰ درصد بعد از ۶ ماه درمان کوچک کند. (۲۰)

مکانیسم تخریب خود ایمن تیروئید، احتمالاً هر دو ایمنی سلولی و هومورال را درگیر می کند. ارتشاح لنفوسیتی غده تیروئید با تعداد مساوی سلولهای B و T، یک یافته بافت شناسی شایع در تمام اشکال تیروئیدیت خود ایمن می باشد. در بیماران تیروئیدیت هاشیموتو تیروسیت ها، ژن Fas، یک عضو از گروه ژنهای فاکتور نکروز توموری یا خانواده سوپرژن که اتصال محکمی دارد را بیان می کنند، در حالیکه تیروسیت های غده نرمال تیروئید این ژن را ندارد. مرگ برنامه ریزی شده سلول (اپوپتوز) توسط واکنش ژن Fas و گیرنده (Fas ligand fas) در سطح تیروسیت ها، ممکن است علت تخریب سلولهای تیروئید باشد (۲۰).

وجود این مکانیسم جالب تیروئیدیت هاشیموتو ما را بر آن داشته است که برای ارزیابی علت ایجاد بیماری خود ایمنی تیروئیدی که منجر به هیپوتیروئیدی در بیماران ما شده است، در مطالعات آینده خود سیستم آپوپتوز را توسط مونوکلونال آنتی بادی های Fas و Fas ligand تحت پژوهش قرار دهیم.

Reference:

1. AACC- Thyroid Task Force. Endocrine Practice 2002; 8: 457- 69.
2. Kuhr T, Hala K, Dietrich H, Herrold M, Wick G. Genetically determined
target organ susceptibility in pathogenesis of spontaneous autoimmune thyroiditis: aberrant expression of MHC - class II antigens and the possible role of virus. J Autoimmune 1994;7:13-25.
3. Chiovato L, Bassi P, Santini F, et al. Antibodies producing complement -
mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. J Clin Endocrinal Metab 1993;7:1700- 05.
4. Pearce E, Farwell A, Braverman L. Thyroiditis. N Engl J Med 2003; 348: 2646-55.
5. Hollowell J, Staehling N, Flanders D, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489-99.
6. Saravanan P, Dayan C. Thyroid autoantibodies. J Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:315-37.
7. Mariotti S, Sasoni P, Barbesino G, et al. Thyroid and other organ - specific autoantibodies in healthy Centenarians. Lancet 1992; 339:1506-28.
8. Nordyke RA, Gilbert FIJ, Miyamoto LA, et al. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. Arch Intern Med 1993;153: 862-8.
9. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, et al. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 1990;70: 661 - 9.
10. Ericsson UB, Christensen SB, Thorell JI. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid phase immunosorbent radioassay. Clin Immunol Immunopathol 1985;37:154 - 62.
11. Nordyke RA, Gilbert FI, Miyamoto LA , et al. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. Arch Intern Med 1993; 153: 862-5.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

12. Mc Lachlan SM, Rapoport B. Autoimmune response to the thyroid in humans: thyroid peroxidase - the common autoantigen denominator. Intern Rev Immunol 2000; 19: 587- 618.
13. Yoshida H, Amino N, Yaga Wa K, et al. Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. J Clin Endocrinol Metab 1978; 46: 859 - 862.
14. Sandra M, Maclachlan SM, Ropoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? Thyroid 2004; 14:510-20.
15. Amino N, Hegan SR, Yamada N, et al. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: It's usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. Clin Endocrinol (Oxf) 1976; 5: 115-20.
16. Nordyke RA, Gilbert FIJ, Miyamoto LA, et al. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's Thyroiditis. Arch Intern med 1993; 153:862.
17. Seto P, Hirayu H, Magnusson RP, et al. Isolation of a cDNA clone for the thyroid microsomal antigen: homology with the gene for thyroid peroxidase. J Clin Invest 1987;80:1205 -8
18. Libert F, Rule J, Ludgate M, et al. Complete nucleotide sequence of the human thyroperoxidase-microsomal antigen cDNA. Nucl Acids Res 1987; 15:6735-9.
19. Weetman AP. Chromic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Tiger RD, eds. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 721 - 32.
20 - Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996; 335: 99- 107.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]