

بررسی رابطه کهیر و یا آنژیوادم مزمن با تیرویدیت اتوایمیون

دکتر رؤیا شرکت^۱، دکتر علی خردمند^۲، دکتر مسعود امینی^۳، دکتر علی اصلیلان^۴

چکیده

مقدمه: کهیر و یا آنژیوادم مزمن یک سندرم بالینی است که در سالهای اخیر بیماری‌های اتوایمیون نو به‌ویژه اختلالات اتوایمیون تیروئید دربر و زان مؤثر شناخته شده‌اند. با توجه به این موضوع در این مطالعه تلاش گردیده تا رابطه اختلال یاد شده با اتوایمیونیتی تیروئید مورد بررسی قرار گیرد.

روش بررسی: این مطالعه از نوع شاهد-مورد با استفا ده از نمونه گیری به روش تصادفی، ۵۷ بیمار مبتلا به کهیر و یا آنژیوادم مزمن به‌عنوان گروه مورد و ۶۰ نفر بدون اختلالات یاد شده (هم سن و هم جنس با گروه مورد) به‌عنوان گروه شاهد انتخاب و پس از اندازه‌گیری مقادیر اتوآنتی‌بادی‌های آنتی تیروپرواکسیداز، آنتی تیروگلوبولین، T4 و TSH، نتایج در دو گروه با یکدیگر مقایسه گردیدند.

نتایج: در ۳۴ نفر از گروه مورد (۶۰٪) حداقل یکی از اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید بالاتر از حد طبیعی بود. ۲۹ نفر (۵۱٪) اتوآنتی‌بادی آنتی تیروگلوبولین و ۲۴ نفر (۴۲/۱٪) اتوآنتی‌بادی‌های آنتی تیروپرواکسیداز افزایش یافته داشتند. در ۱۲ نفر از گروه کنترل (۲۰٪) یکی از اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید بالاتر از حد طبیعی بود. ۸ نفر (۱۳/۲٪) اتوآنتی‌بادی آنتی تیروپرواکسیداز و ۱۰ نفر (۱۶/۷٪) اتوآنتی‌بادی آنتی تیروگلوبولین افزایش یافته داشتند.

نتیجه‌گیری: با توجه به بالا بودن توزیع فراوانی سطوح بالای اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در بیماران مبتلا به کهیر و یا آنژیوادم مزمن، به منظور تشخیص و درمان بیماران یاد شده سنجش اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید (به‌ویژه هورمون‌ها و میانسال مبتلا) ضروری به نظر می‌رسد.

کلید واژه‌ها: کهیر مزمن، آنژیوادم مزمن، اتوایمیونیتی، آنتی تیروپرواکسیداز، آنتی تیروگلوبولین.

مقدمه

می‌نماید^(۱،۲). آنژیوادم مشابه کهیر می‌باشد با این تفاوت که عمقی‌تر است و از نظر بالینی با تورم غیرقرینه و احساس سوزش (کمتر خارش) در هر کدام از نواحی زبان، گلو و دردها، چشم‌ها، مناطق تناسلی و اندام‌ها مشخص می‌گردد^(۱،۳). این ضایعات عمدتاً رفت و برگشتی هستند و بیشتر از ۲۴ ساعت طول نمی‌کشند و هنگامی مزمن خوانده می‌شوند که بیشتر از ۶ هفته دوام یا عود داشته باشند^(۱،۲). کهیر مزمن یک سندرم بالینی است

کهیر ضایعه پوستی با اندازه‌های مختلف می‌باشد که به صورت پلاک‌اریماتو با حاشیه منظم و یا نامنظم در زمینه قرمز رنگ، که گاهی با فشار قرمزی آن برطرف می‌شود، ظاهر

۱- استاد یار گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری

۲- پزشک عمومی

۳- استاد گروه بیماری‌های داخلی، فوق تخصص غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

۴- استاد گروه بیماری‌های پوست

۱، ۳، ۴ و ۵- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان

نمونه گیری به صورت تصادفی از بیماران مبتلا به کبیر و یا آتزیوادم مزمن به عنوان گروه مو ردو افراد بدون کبیر همسان شده با گروه مورد از نظر سن و جنس و غیر مبتلا به اختلالات فوق، به عنوان گروه شاهد، انجام گردید.

تعداد نمونه مورد نیا زدر این مطالعه برای هر گروه با احتمال خطای ۰/۰۵ و اطمینان ۰/۹۵ طبق فرمول، حداقل ۴۷ نفر پیش بینی شد و نمونه گیری از سال ۷۹ آغا زوتا تابستان ۸۱ ادامه یافت. بیماران عمدتاً از مراجعه کنندگان به مراکز آموزشی درمانی شهر اصفهان انتخاب بومعیا رورود عمد داشتن بیماری اتوایمیون شناخته شد و دیگر مانند دیابت، آرتريت روماتوئید، لوپوس، بیماری های بافت همبند، هیتیلیگو، آنمی پریشیو زو... بود. مقادیر TSH, T4 به روش ایمونوفلورسانس و با استفاده از کیت تجاری کاوشیا رایر انو مقادیر آنتی بادی های Anti-Tg, Anti-TPO به روش ایمونوفلورسانس و به وسیله کیت تجاری Radime ایتالیا در بیماران انتخاب شد. گروه شاهد اندازه گیری و با مقادیر گروه کنترل مقایسه شد. مقادیر آنتی بادی پراکسیداز بالای ۸۰ و یا آنتی تیروگلوبولین بالای ۱۵۰ به عنوان اختلال اتوایمیون تیروید شناخته شدند.

نتایج، به صورت ارایه شاخص های مرکز یو پراکنندگی در جدول فراوانی استخراج گردید. داده ها در نرم افزار SPSS Ver 9 و با آزمون T-independent مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته و در تمامی موارد مقادیر $P < 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

نتایج

بیماران مبتلا به کبیر و یا آتزیوادم مزمن ۵۷ نفر و گروه شاهد ۶۰ نفر بودند. میانگین سنی در گروه مورد $36/72 \pm 16/18$ سال و در گروه شاهد $36/82 \pm 14/37$ سال بود. جوان ترین بیمار در هر گروه ۱۵ ساله با جنسیت مؤنث و مسن ترین بیمار ۶۷ ساله بودند. گروه مورد ۱۱ مرد و ۴۶ زن و گروه شاهد ۱۲ مرد و ۴۸ زن را شامل می شد. بیشترین فراوانی گروه سنی در هر دو گروه، مربوط به محدوده ۳۰-۳۹ ساله بود. اکثر افراد مورد مطالعه، خانم های خانه دار بودند.

کبیر و یا آتزیوادم بیشتر به صورت کبیرهای بیشتر از

که فاکتورهای مختلفی در ایجا دآن نقش داشته و شناسایی این عوامل در بر خو ردودرمان بیماران مبتلا بسیار مهم می باشد. با این حال متأسفانه عامل یا عواملی که مسوول ایجا دآن می باشند در کمتر از ۳۰٪ موارد مشخص می گردد (۴،۷).

تحقیقات انجام شد در سال های اخیر، نقش بیماری های اتوایمیون رادر پاتوژنز بیماری مطرح کرده است (۲،۸،۹). علت ایجاد کبیر و یا آتزیوادم مزمن در بیماری های اتوایمیون هنوز به درستی شناخته نشد مولی احتمالاً ناشی از تشکیل و ذخیره کمپلکس های ایمنی، فعال سا ئی و آزاد سازی مدیاتورهای بیش التهابی از سلول های فعال شده می باشد. علاوه بر آن اتوآنتی بادی ها، احتمالاً سبب دوام سازی تغییرات التهابی موجود در کبیر و یا آتزیوادم مزمن و القا عو آزاد سازی هیستامین از بازوفیل ها و ماست سل های جلدی می شوند (۱۵). در میان بیماری های اتوایمیون، بیماری های اتوایمیون تیروید جایگا مو یژه ای دارند (۱۰،۱۳). شیوع اثر آنتی بادی های ضد تیروید در جمعیت عمومی ۳-۶ درصد بر آورد می شود (۱۴) ولی در افراد با کبیر و یا آتزیوادم مزمن شیوع بالاتر ی ذکر شده است (۱۰،۱۳). در مطالعات مختلف شیوع موارد مثبت اتوآنتی بادی های تیروید در افراد با اختلال مذکور بین ۱۲-۲۹ درصد گزارش گردیده است (۱۶). علاوه بر آن مطالعات مختلفی در زمینه درمان این بیماران با داروهای تیروید و تاثیر آن در بهبود داین ضایعات پوستی انجام گرفته است (۱۷).

با توجه به احتمال لدخیل بودن بیماری های اتوایمیون تیروید در پاتوژنز کبیر مزمن و تأثیر تشخیص و درمان این اختلا لدر اداره بیماران با کبیر و یا آتزیوادم مزمن، این مطالعه قصد دارد رابطه موجود مابین اختلالات یاد شد درادرنمونه ای از بیماران کشورمان مورد بررسی قرار دهد. بدین ترتیب در صورت وجود رابطه بین کبیر مزمن و اتوایمیونیتی تیروید، و با توجه به اینکه اکثر افراد دارای سندرم های بالینی مذکور تیروید می باشند. ضرورت بررسی این افراد از لحاظ ظار ا بودن هر کد ام از اتوآنتی بادی های تیروید و اختلال عملکرد آن به منظور تحت درمان قرار دادن آنها، مورد تأکید قرار خواهد گرفت.

روش بررسی

این مطالعه به صورت تحلیلی و شاهد-موردی -سو دهو

توجه به نتایج آزمون t، میانگین سطوح T4 و TSH در بیماران با تیرویدیت اتوایمیون ندر مقایسه با بیماران بدون اختلال اتوایمیون تیرویدیت فاقد تفاوت آماری معنی دار بود ($P > 0/05$) (جدول ۲).

جدول ۱: میانگین سطوح اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیرویدیت در دو گروه شاهد و مورد

Anti-Tg Ab	Anti-TPO Ab	
$59/9333 \pm 121/4745$	$53/0667 \pm 106/5033$	گروه شاهد n = 60
$436/7895 \pm 820/1269$	$323/0175 \pm 616/5798$	گروه مورد n = 57
P = 0/000000 F = 21/954	P = 0/0000 F = 30/262	P value

جدول ۲: میانگین سطوح T4 و TSH در بیماران مبتلا به کپیر و یا آنژیوادم مزمن با و بدون اختلال اتوایمیون تیرویدیت

TSH	T4	
$1/92 \pm 3/36$	$6/97 \pm 1/39$	بیماران با تیرویدیت n = 36
$1/28 \pm 0/85$	$7/61 \pm 1/57$	بیماران بدون تیرویدیت n = 21
P = 0/207 F = 1/631	P = 0/546 F = 0/368	P value

بحث

در این مطالعه ۶۰٪ بیماران گروه مورد و ۱۹٪ افراد گروه شاهد مبتلا به اختلال اتوایمیون تیرویدیت بودند. در مطالعات مشابه قبلی، فراوانی اختلال اتوایمیون تیرویدیت در مطالعه Leznoff^(۱۸) ۱۲/۱٪، در مطالعه Sussman^(۱۰) ۱۴/۴٪، در مطالعه Callet^(۱۹) ۱۷/۷٪، در بیماران مبتلا به کپیر مزمن بوده در حالی که در گروه شاهد، فراوانی اختلال اتوایمیون تیرویدیت ۶٪ بوده است. فراوانی اختلال اتوایمیون تیرویدیت در مطالعات مشابه در ترکیه^(۱۲) ۱۷/۵۷٪ و در ایتالیا^(۱۱) ۲۵٪ از بیماران با کپیر و یا آنژیوادم مزمن بوده است.

یک سانتیمتر، گروهی و بیشتر روی اندام‌ها بسو دمو عوامل خوراکی و روحی روانی بیشترین عوامل تشدید بیماری بودند. سابقه فامیلی کپیر و یا آنژیوادم مزمن در نزدیک به نیمی از بیماران وجود داشت. سابقه ابتلا به آسم و یا آلرژی همزمان نیز در نزدیک به ۱/۳ از بیماران گزارش شد.

بیماری تیرویدیت در هنگام ارزیابی بیماران در این مطالعه در سه نفر به صورت هیپرتیرویدیت و در یک نفر به صورت هیپوتیرویدیت گزارش شد. سابقه فامیلی بیماری تیرویدیت نیز در ۷ نفر از بیماران وجود داشت.

در گروه مورد، ۲۹ نفر (۵۱٪) آنتی‌بادی Anti-Tg بالاتر از سطح نرمال و ۲۴ نفر (۴۲٪) آنتی‌بادی Anti-TPO بالاتر از نرمال داشتند. در مجموع ۳۲ نفر (۶۰٪) یکی از اتوآنتی‌بادی‌های Anti-TPO و یا Anti-Tg بالاتر از حد طبیعی داشتند در حالی که در گروه شاهد ۸ نفر (۱۳/۲٪) آنتی‌بادی Anti-TPO و ۱۰ نفر (۱۶/۷٪) آنتی‌بادی Anti-Tg افزایش یافته داشتند و روی هم در ۱۲ نفر (۲۰٪) یکی از اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیرویدیت بالاتر از حد طبیعی قرار داشت. از ۲۹ نفری که Anti-Tg بالا داشتند، ۲ نفر مرد و ۲۷ نفر زن و از ۲۴ نفری که آنتی‌بادی Anti-TPO بالا داشتند، ۳ نفر مرد و ۲۱ نفر زن بودند. بیشترین گروه سنی که اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیرویدیت بالا داشتند ۳۰-۳۹ ساله بودند. ۱۹ نفر از بیماران هر دو آنتی‌بادی ضد تیرویدیت بالا را داشتند. در گروه مورد، میانگین مقادیر آنتی‌بادی Anti-TPO، $436/7895 \pm 820/1269$ و آنتی‌بادی Anti-Tg، $323/0175 \pm 616/5798$ و در گروه شاهد میانگین مقادیر آنتی‌بادی Anti-TPO، $59/9333 \pm 121/4745$ و آنتی‌بادی Anti-TG، $53/0667 \pm 106/5033$ بود. نتایج آزمون t نشان داد که تفاوت توزیع فراوانی سطوح بالای اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیرویدیت در دو گروه با $P = 0/000000$ و $F = 21/954$ از لحاظ آماری قابل توجه و در گروه مورد بیشتر بود. (جدول ۱).

در گروه مورد، میانگین T4 در بیمارانی که اختلال اتوایمیون تیرویدیت داشتند، $6/97 \pm 1/39$ و میانگین TSH $1/92 \pm 3/36$ بود. همچنین میانگین T4 در بیماران بدون اختلال اتوایمیون تیرویدیت $7/61 \pm 1/57$ و میانگین TSH $1/28 \pm 0/85$ به دست آمد که با

در مطالعه ای که اخیراً در فرانسه به منظور بررسی رابطه بین کبیر مزمن و اتوایمیونیت تیروئید بر روی افراد دارای کبیر مزمن و افراد سالم انجام گرفت، فراوانی اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماران با کبیر مزمن به طور معنی داری بالاتر از گروه افراد سالم بود (۲۶/۷٪ در مقابل ۳/۳٪). بر مبنای نتایج حاصله، تعیین سطح اتوآنتی‌بادی‌ها در افراد مبتلا به عنوان یک بررسی ضروری مورد تأکید قرار گرفته است (۲۰).

مشابه با بررسی‌های قبلی در یک مطالعه دیگر نیز فراوانی اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید در افراد دارای کبیر مزمن نسبت به افراد سالم بیشتر بود (۲۷٪ در مقابل ۹٪) (۲۱). در مطالعه Zauli و همکاران نیز با توجه به حاصل شدن نتایج مشابه، اندازه‌گیری اتوآنتی‌بادی‌ها و تست‌های عملکرد تیروئید در افراد مبتلا به کبیر مزمن توصیه گردید است (۲۲).

در این مطالعه، میزان شیوع اختلال اتوایمیون تیروئید با اختلاف معنی دار آماراً در گروه مورد بیشتر از گروه کنترل بود ولی این میزان چه در گروه کنترل و چه در گروه مورد، تقریباً سه برابر فراوانی مطالعات قبلی بوده است. این یافته بیانگر شیوع بالای اختلال اتوایمیون تیروئید در جامعه مورد بررسی بود و علت آن می‌تواند به دلیل اثرات پروفیلاکسی با ید در جامعه ایران باشد. بر اساس مطالعات مختلف، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید در مناطق با کمبود ید شیوع کمتری نسبت به مناطق بدون کمبود ید دارند و از طرفی در کشورهای دارای کمبود ید، پس از اصلاح این کمبود استفا‌ده از مکمل‌های ید دار به منظور رفع کمبود ید در منطقه، بروز اتوایمیونیت تیروئید افزایش یافته است، که میزان این افزایش در کشورها و مطالعات مختلف با یکدیگر متفاوت می‌باشد (۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶). همچنین مطالعات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی (۲۷) و در جوامع انسانی (۲۸، ۲۹)، اثر افزایش اختلال اتوایمیون تیروئید را متعاقب بالا بردن ید رژیم غذایی نشان داده است. این واقعیت در یک مطالعه انجام شد در ایران نیز به اثبات رسیده است (۳۰). از سوی دیگر حتی افزایش قابل توجه غلظت سرمی اتوآنتی‌بادی Anti-TPO در بیماران تیروتوکسیکوز گریوز که با یک داروی آنتی‌تیروئید درمان شده و سپس دوزهای بالای یدید پتاسیم گرفته‌اند که در مطالعه

Roti و همکاران (۳۱) گزارش شده است. در این مطالعه نیز خانم ۳۵ ساله خانه داری با سابقه هیپرتیروئیدسم که تحت درمان با ید رادیواکتیو قرار گرفته و اکنون مبتلا به کبیر و یا آنژیوادم مزمن بود، مورد بررسی قرار گرفت که سطح آنتی‌بادی Anti-TPO این بیمار ۱۷۳۴ و اتوآنتی‌بادی Anti-TGA، ۷۰ گزارش گردید. مکانیسم افزایش اختلال اتوایمیون تیروئید در غلظت‌های بالای ید به افزایش تولید پروتئین‌های heat shock در سلول‌های کشت داده شده تیروئید توسط ید نسبت داده شده است (۳۲). این پروتئین‌ها از یک سو باعث تحریک تخریب سلولی می‌شوند (۱۸) و از سوی دیگر تأثیرات مختلف تعدیل‌کننده‌ای دارند (۳۳).

در مطالعه حاضر، اکثر بیماران دارای کبیر و یا آنژیوادم مزمن با اختلال اتوایمیون تیروئید بودند که با یافته‌های سایر مطالعات انجام شده در این زمینه مشابهت دارد (۱۶، ۱۷، ۲۱). لذا مقادیر سرمی اتوآنتی‌بادی‌های سرمی ضد تیروئید با کارکرد تیروئید در ارتباط نیست به عبارتی دیگر تیروئید بدون وجود اختلال اتوایمیون تیروئید وارد نمی‌کند.

برخلاف مطالعات قبلی که تعداد کمی از بیماران غلظت‌های بالای اتوآنتی‌بادی Anti-TGA به همراه غلظت طبیعی اتوآنتی‌بادی Anti-TPO داشتند و اکثر افراد غلظت سرمی بالای اتوآنتی‌بادی Anti-TPO داشتند (۳۴). در این مطالعه میزان توزیع فراوانی غلظت بالای اتوآنتی‌بادی Anti-TGA حتی بیشتر از توزیع فراوانی غلظت بالای اتوآنتی‌بادی Anti-TPO بوده‌اند. لذا در بررسی اختلال اتوایمیون تیروئید در بیماران مبتلا به کبیر یا آنژیوادم مزمن، بررسی هر دو اتوآنتی‌بادی ضد تیروئید پیشنهاد می‌شود.

فراوانی کبیر و یا آنژیوادم مزمن و اختلال اتوایمیون تیروئید در این مطالعه در خانم‌ها به خصوص در سنین ۲۰-۴۰ سال بسیار بیشتر از مردان بود. در مطالعات قبلی نیز شیوع کبیر و یا آنژیوادم مزمن و اختلال اتوایمیون تیروئید، هم‌زمان به مراتب بیشتر از مردان بوده است (۲۲). این افزایش شیوع با تأثیرات هورمون‌های جنسی مرتبط دانسته شده است (۳۵، ۳۶). بنابراین در برخورد با زنان جوان با کبیر و یا آنژیوادم مزمن، به خصوص در موارد مقاوم به درمان، بررسی از نظر مقادیر اتوآنتی‌بادی‌های ضد تیروئید سرمی ضروری به نظر

سپاسگزاری

از معاونت‌های محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و دانشکده پزشکی اصفهان نوکلیه زیدنت‌های گروه پوست به ویژه آقا ی دکتر امید قائمی و خانم طلایی کارشناس ایمنونولوژی و کارکنان آزمایشگاه بیمارستان الزهر (اس) نوکلیه دوستان دیگری که در مراحل مختلف طرح، همکاران مجربان بودند، تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

می‌رسد. همچنین بررسی از نظر ابتلا به بیماری‌های آلرژیک همزمان با سابقه فامیلی ابتلا به کهیر و یا آنژیوادم مزمن نیز منطقی خواهد بود. درانتها، با توجه به یافته‌های این مطالعه، سنجش تیتر اتوآنتی‌بادیهای تیروئید و بررسی عملکرد دآن، به منظور شناسایی سریع‌تر بیمارانی که نیازمند درمان اختلال زمینه‌ای تیروئید و یا پیگیری می‌باشند، توصیه می‌گردد.

References

- 1- Kennedy & et al: *Urticaria and angioedema, and hereditary angioedema in: Roy Pattersoun, Grammer, Green berger* : Allergic Disease. Fifth ed. Lippincott Roven, 1997; 266-85.
- 2- Kaplan AP. *Chronic urticaria: Pathogenesis and Treatment*. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114: 465-74.
- ۳- احمدی، اصیلیا نوهمکاران. در ستامه جامع پوست ایران. نشر طبیب. چاپ سوم، ۱۳۸۰، ۴۸-۴۲.
- 4- Green GR, Koelsche GA, Keirland PR: *Etiology and pathogenesis of chronic urticaria*. Ann Allergy 1965; 23: 30.
- 5- Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Rogor JH: *Urticaria and angioedema : a reveiw of 554 patietns*. Br J Dermatol 1969; 81: 588.
- 6- Huston DP. Bressler RB. *Urticaria and angioedema*. Med Clin North Am 1992; 72: 805-840.
- 7- Kaplan AP. *Urticaria and angioedema*. In: Middleton E, reed CE et all. Allergy principles and practice. 5 th edition 1998: 1104-1122.
- 8- Greaves MW; *Chronic urticaria: current consepts*: N Eng J Med 1995; 16: 289.
- 9- Greaves M, Kint JP, Kaplan A: *Comparative studies of functional and binding assays for IgG* Allegy clin immunol 1989; 101: 672-6.
- 10- Leznoff A, susman GL; *Syndrom of idiopathic chronic uricaria and angioedema with thyroid autoimmunity: A study of 90 patients*. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 66.
- 11- Daniela Z, Gaia D, Salvatore f, Alberto ,f. Banchi: *Thyroid Autoimmunity in chronic urtiaria*, J Allergy clin immunol 2000 jun; 105 (1 pt2): S38 (110).
- 12- Turktas 1, Gokcora N, Demirsoy S, cakil N, onal E: *The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis.*, Int J Dermatol 1997 mar: 36 (3): 187-190.
- 13- B Ryhal, ME Gershwin, Y Shoenfeld, JB peter, kaiser P, Roseville CA: *Are autoantibodis present in patients with subacute and chronic uriticaria?* J Allergy clin iImmunol 2000 Jan., 105, S40 (115).
- 14- Tunbridge WM, evered DC, hall K: *The spectrum of thyroid disease in community: the wick ham survey*. Clin Endocrinol 1997; 7: 481-93.

- 15- Jeffery S. Rumbyrt, katz, schocket: *Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity*. The J Allergy clin Immunol 1995; 96 (6pt1), 901-5.
- 16- Zauli D, Grassi A, Ballardini G, Contestabile S, Zucchini S, Bianchi FB. *Thyroid autoimmunity in chronic idiopathic urticaria : implications for therapy*. Am J clin Dermatol. 2002; 3 (8): 525-8.
- 17- Rumbyrt JS, Schocket Ah. *Chronic urticaria and thyroid disease*. Immunol Allergy clin N Am. 2004; 24: 215-223.
- 18- Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. *Association of chonic urticara and angioedema with thyroid autoimmunity*. Arch Dermatol 1983; 119: 636-40.
- 19- Collet E, Petit JM, Lacroix M et al. *Urticaria chronique et pathologie thyroidienne autoimmune*. Ann Dermatol venereol 1995; 122: 413-6.
- 20- Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, Coffinc, haroche D, Lzard JP, Rezniky, Leroy D. *Association between chronic. Urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involuing 99 patients*. Dermatology. 2004; 208 (2): 98-103.
- 21- Kullavanijaya P, Puavilai G, Puavilai S, Chanpraser thyothin S. *Prevalence of thyroid antibodies in thaipatients with chronic idiopathic urticaria*. J Med Assoc thai. 2002; 85: 901-6.
- 22- Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grossi A, Bortolotti R, Ballardini G, Bianchi FB. *Thyroid autoimmunity in chronic urticaria*. Allergy Asthma Proc. 2001; 22(2): 93-5.
- 23- Zois C, Stavrou I, Kalagera C, Svarna Z, Dimoliatis L, Seferiadis K, Tsatsoulis A. *High prevalence of autoimmune thyroiditis in school children after elimintion of iodine deficiency in northwestern Greece*. Thyroid 2003; 13:485-489.
- 24- Premawarhana LD, Parkes AB, Smyth pp, Wijeyaratne CN, Jayasinghe A, de Silva DG, Lazarus JH. *Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri lankan school girls., is iodine the cause?* Eur J Endocrinol 2000; 143: 185-188.
- 25- Harach HR, Wilams ED. *Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis*. Clin Endocrinol. 1995; 43: 701-6.
- 26- Kahaly GJ, Dienes HP, Bcyer J, Hommel G, *Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double blind, placebo controlled trial*. Eur J Endocrinol. 1998; 139: 290-7.
- 27- Many M.C, Maniraunga S, Varis J, et al . *Two step development of hashimoto like thyroiditis in genetically autoimmune prone nonobese diabetic mice : effects of iodine induced cell necrosis*. J endocrinol 1995: 147: 311.
- 28- Reinwein D, Benker G, Koning MP, et al. *Hyperthyroidism in Europe : clinical and laboratory data of a prospective multicenter survey*. J Endocrinol invest 1986 9:1.
- 29- Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A. *Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark*. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 765.
- ۳۰- امین الرعايا اشرف، بروحانی سینا ، امینی مسعود، رضوانیان حسن، کچویی علی. نقش تیروتوکسیکوز در فیبریلاسیون دهلیزی. پژوهش در علوم پزشکی، ۱۳۸۰؛ سال ۶، شماره ۱، صفحات ۲۳ تا ۲۷.
- 31- Roti E, Gardini E, Minelli R, et al. *Effects of chronic iodine administration on thyroid staus in euthyroid subjects previously treated with antithyroid drugs for Graves hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 928.
- 32- Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al. *Lodine 0 induced hypothyroidism: a clinical and histological study of 28 patients*. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 466.

- 33- Heufelder AE, Goellner JR, Wenzel BE, et al. *Immunohistochemical detection and localization of a 72-kilodalton heat shock protein in autoimmune thyroid disease.* J Clin Endocrinol Metab 1991; 74: 724.
- 34- Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. *Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal?* J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 468.
- 35- Dalal M, Kim S, Voskuhl RR. *Testosterone therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces a T helper 2 bias in* . J Immunol 1997; 159: 3.
- 36- Tandon N, Yan SL, Morgan BP, et al. *Expression and function of multiple regulators of complement activation in autoimmune thyroid disease.* Immunology 1994; 81: 643.