

بررسی اختلالات تست‌های کبدی در پرکاری تیروئید

حسین نوبخت^۱ (M.D)، شاهرخ موسوی*^۱ (M.D)، علی رشیدی پور^۲ (Ph.D)،

۱ - دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان فاطمیه، گروه داخلی

۲ - دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

خلاصه

سابقه و هدف: از جمله یافته‌های شایع در پرکاری تیروئید، اختلال تست‌های کبدی می‌باشد که در کلینیک، کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد. با توجه به گزارش‌های متفاوت در مورد اختلال تست‌های کبدی در پرکاری تیروئید که ممکن است باعث بروز اشتباهات تشخیصی شوند، هدف این مطالعه بررسی دقیق‌تر شیوع اختلالات تست‌های کبدی در بیماران با پرکاری تیروئید است.

مواد و روش‌ها: ۶۱ بیمار (۲۵ مرد و ۳۶ زن) با دامنه سنی ۷۴ - ۱۱ سال و میانگین سنی ۴۳/۴ سال که با تشخیص هیپر تیروئیدی (گرایوز، گواترمولتی‌ندولار سمی، تیروتوکسیکوز)، از فروردین ماه سال ۱۳۷۵ لغایت اسفند ماه ۱۳۷۸ به بیمارستان فاطمیه سمنان مراجعه کرده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. از تمام بیماران قبل از شروع درمان، آزمون‌های کبدی شامل اندازه‌گیری سرمی آلکالین فسفاتاز (Alkaline phosphatase, ALP)، آمینوترانسفراز آمینوترانسفراز (Aspartate aminotransferase, AST)، بیلی‌روبین توتال و مستقیم و آلانین آمینوترانسفراز (Alanin aminotransferase) به عمل آمد و در موارد ضروری و مشکوک آزمایش‌های تکمیلی جهت رد سایر بیماری‌ها انجام شد. ۶۱ نفر (۲۵ مرد، ۳۶ زن) داوطلب با محدوده سنی ۷۲-۱۲ سال و میانگین سنی ۴۳/۸ سال که سابقه هیچ‌گونه بیماری را نداشتند به عنوان گروه کنترل انتخاب و نتایج تست‌های کبدی آنها با گروه بیمار مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: ۳۲ بیمار (۵۲٪) حداقل یک اختلال را در آزمون‌های کبدی نشان دادند. ۱۵ بیمار (۲۵٪) فقط یک اختلال، ۱۵ بیمار (۲۵٪) دو اختلال و ۲ بیمار (۳/۵٪) سه اختلال را نشان دادند. شایع‌ترین اختلال مربوط به ALT بود که در ۱۷ بیمار (۲۸٪) افزایش سطح سرمی آن دیده شد که این افزایش نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود ($P < 0/01$). افزایش AST و ALP به ترتیب در ۱۶ بیمار (۲۶٪) و ۱۳ بیمار (۲۱٪) مشاهده شد که این افزایش نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود ($P < 0/01$). بیلی‌روبین توتال و مستقیم در ۳ بیمار (۵٪) افزایش نشان داد ولی این افزایش نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نبود. شیوع اختلالات آزمون‌های کبدی در تمام موارد در زن و مرد یکسان بود به جز در مورد افزایش AST که شیوع آن در آقایان بیشتر از خانم‌ها بود (آقایان ۳۳٪، خانم‌ها ۲۰٪).

نتیجه‌گیری: نتایج فوق نشان می‌دهد که اختلال تست‌های کبدی به خصوص افزایش ALT در پرکاری تیروئید شایع است و می‌تواند باعث بروز اشتباهات تشخیصی شود. بنابراین بیمارانی که اختلال غیر قابل توجهی در آزمون‌های کبدی را دارند باید از نظر پرکاری تیروئید بررسی شوند.

واژگان کلیدی: پرکاری تیروئید، تیروتوکسیکوز، اختلال تست‌های کبدی

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۳۱-۲۲۲۴۲، E-Mail: Sh_Mousavi@cKumesh.Irosh.net

مقدمه

پرکاری تیروئید با طیف وسیعی از اختلالات تست‌های کبدی همراه است که در کلینیک، کمتر به آن توجه می‌شود [۸]. شیوع این اختلالات در مطالعات مختلف از ۱۵٪ تا ۷۶٪ متفاوت گزارش شده است. شایع‌ترین اختلال به ترتیب مربوط به افزایش آلکالین فسفاتاز (Alkaline Phosphatase, ALP)، آلانین آمینوترانسفراز (Alanine Aminotransferase, ALT)، آنزیم آسپارت آمینوترانسفراز (Aspartate Aminotransferase, AST) و بیلی‌روبین کل و کاهش آلومین و طولانی شدن زمان PT می‌باشد [۳، ۱۰، ۸، ۳]. از طرفی در بعضی از مراجع کاهش AST نیز گزارش شده است [۹].

علت بروز این اختلالات به طور کامل مشخص نیست ولی در موارد خاص مانند تیروئیدیت تحت حاد و مزمن، ممکن است به علت التهاب یا عفونت همزمان کبد [۱۲، ۱۶، ۱۷]، یا به واسطه مکانیسم‌های اتوایمیون باشد [۱۳، ۱۷].

این اختلالات می‌توانند باعث بروز اشتباهات تشخیصی شده و منجر به اقدامات تشخیصی غیرضروری شوند که برای بیمار هزینه‌های بالای اقتصادی و احیاناً عوارض ناشی از اقدامات تشخیصی را در بردارد. از این جهت بر آن شدیم تا اختلالات آزمون‌های کبدی را در بیماران با پرکاری تیروئید مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

بیماران. کلیه بیمارانی که با تشخیص پرکاری تیروئید در فاصله زمانی فروردین ۷۵ لغایت اسفند ۷۸ به بیمارستان فاطمیه سنجان مراجعه و بستری شده‌اند، مورد بررسی قرار گرفتند. تشخیص بیماری بر اساس علائم بالینی پرکاری تیروئید به همراه اختلال در آزمون‌های تیروئید (افزایش T4، FT4 و کاهش TSH سرم) انجام شد. در مجموع ۷۷ بیمار وارد مطالعه شدند که از این تعداد ۱۶ بیمار به علت سابقه دیابت، نارسایی

قلبی، بیماری‌های کبدی، احشائی و استخوانی، مصرف الکل و دارو، ابتلا به تیروئیدیت و یا به علت ناقص بودن اطلاعات مورد نیاز از مطالعه حذف شدند. گروه شاهد از بین کارکنان بیمارستان و همراهان بیمار که سابقه هیچ گونه بیماری و یا مصرف دارو نداشته انتخاب شدند و در نهایت سعی شد که هر دو گروه از نظر سن و جنس کاملاً مشابه باشند. در مجموع ۶۱ بیمار (۳۶ زن، ۲۵ مرد) با میانگین سنی ۴۳/۴ (دامنه ۷۴-۱۱) با ۶۱ نفر (۳۶ نفر زن و ۲۵ مرد) از گروه شاهد با میانگین سنی ۴۳/۸ (دامنه ۷۲-۱۲ سال) مورد مقایسه قرار گرفتند.

روش. از تمام افراد، قبل از شروع درمان آزمون‌های کبدی شامل اندازه‌گیری سرمی AST (مقدار طبیعی کمتر از ۴۶ واحد در لیتر)، ALT (مقدار طبیعی کمتر از ۴۹ واحد در لیتر)، ALP (مقدار طبیعی بین ۲۹۰ - ۱۰۰ واحد در لیتر)، TBL (مقدار طبیعی بین ۱/۱ - ۰/۲ میلی گرم در دسی لیتر) و بیلی‌روبین مستقیم (Direct Bilirubin, DBL) (مقدار طبیعی ۰/۵ - ۰/۳ میلی گرم در دسی لیتر) به عمل آمد و در موارد ضروری و مشکوک اقدامات تشخیصی تکمیلی به خصوص بررسی مارکرهای هپاتیت و بررسی جهت رد سایر بیماری‌ها انجام شد. آزمون‌های کبدی به روش کالریمتری (زیست شیمی، تهران، ایران) و به صورت دستی انجام شد و از روش آماری Student t.test برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد و مقادیر $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

از ۶۱ فرد مبتلا به پرکاری تیروئید در ۳۲ بیمار (۵۴ درصد) حداقل یک اختلال در آزمون‌های کبدی مشاهده شد که شیوع آن در مرد و زن یکسان بود (۵۰ درصد در مقابل ۵۱ درصد). افزایش غیر طبیعی سطح سرمی AST، ALT، ALP و بیلی‌روبین به ترتیب در ۱۶ بیمار (۲۶ درصد)، ۱۷ بیمار (۲۸ درصد)، ۱۳ بیمار (۲۱ درصد) و ۳ بیمار (۵ درصد) مشاهده گردید و بالاترین حد سطح سرمی آنها به ترتیب ۲۶۶ واحد، ۱۹۷ واحد،

(Thyrohepatic) نام برده‌اند [۱]. گزارش‌های اولیه در اتوپسی گویای پاتولوژی کبد چرب، نکروز فوکال تا آتروفی و سیروز متغیر بوده و در ده تا چهل درصد بیماران گزارش شده است و سیروز متعاقب پرکاری تیروئید را به نام سیروز باز دو (Habani Basedowiana) نام نهاده‌اند [۱].

امروزه به دلیل تشخیص سریع بیماری و شناخت عوارض آن، عوارض کبدی به ندرت در این بیماران مشاهده می‌شود. اما اختلال آزمون‌های کبدی به خصوص افزایش آنزیم‌ها از جمله ALP می‌تواند باعث ایجاد مشکلات تشخیص گردد. در مطالعه‌ای که به روش آینده‌نگر و مقایسه‌ای (تقریباً مشابه مطالعه فعلی) توسط Huang و همکاران صورت گرفته است [۱۰] نشان داده شد که در ۷۶ درصد موارد، حداقل یک اختلال در آزمون کبدی در این بیماران وجود دارد و شایع‌ترین اختلال مربوط به افزایش سطح سرمی ALP می‌باشد که در ۳۶/۸ درصد بیماران دیده شده است. جالب این که در دو سوم این بیماران بعد از شروع درمان و بهبودی سطح ALP سرم به حد طبیعی برگشت نموده است [۱۰]. در مطالعات دیگر نیز شایع‌ترین اختلال را همان افزایش ALP ذکر کرده‌اند [۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴]. در اکثر مطالعات علت افزایش ALP را از منشاء استخوانی دانسته‌اند [۱۰]. در مورد ایزوآنزیم‌های الکالین فسفاتاز به روش ژل الکتروفورز، در پرکاری تیروئید اختلاف نظر وجود دارد. مثلاً مطالعه‌ای که توسط Cooper و همکاران صورت گرفته است افزایش ALP را از منشاء کبدی دانسته است، هرچند بعد از درمان پرکاری تیروئید، ALP با منشاء استخوانی تقریباً تمامی مقدار ALP سرم را تشکیل داده است [۵]. در مقابل Huang و همکاران علت افزایش ALP را، منشاء استخوانی می‌دانند [۱۰].

شیوع افزایش ALT و AST در این مطالعه مشابه مطالعه Tampson است [۱۵] که افزایش ALT و AST به ترتیب در ۲۶ و ۲۴ درصد موارد گزارش کرده‌اند [۱۵]. همچنین شیوع افزایش AST و بیلی‌روبین مشابه شیوع

۵۹۰ واحد، و ۲/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر دیده شد و تفاوت مشخصی در بین بیماران مرد و زن مشاهده نشد. شیوع مقادیر غیر طبیعی AST، ALT، ALP به طور مشخص و بارزی بیشتر از حد گروه شاهد بود ($P < 0/01$) (جدول ۱). البته مقادیر آن در هر دو جنس مشابه بود به جز میزان AST که در مردان شایع‌تر از زنان بود (۳۳ درصد در مقابل ۲۰ درصد). به طور کلی ۱۵ بیمار (۲۵ درصد) فقط یک اختلال، ۱۵ بیمار (۲۵ درصد) دو اختلال و ۲ بیمار (۳/۵ درصد) سه اختلال را در آزمون‌های کبدی نشان دادند.

جدول ۱. مقایسه سطح سرمی (میانگین \pm انحراف معیار) آنزیم‌های کبدی در مبتلایان به هیپر تیروئیدی با گروه شاهد

گروه	گروه شاهد n=61	گروه بیمار n=61
آنزیم‌های کبدی		
ALT(U/L) ⁽¹⁾ *	۲۲/۵۶ \pm ۱/۰۶	۴۰/۴۳ \pm ۴/۶۱
AST (U/L) ⁽²⁾ *	۲۱/۹۷ \pm ۱/۰۳	۴۰/۷۵ \pm ۵/۲۷
ALP(U/L) ⁽³⁾ *	۱۰۶/۷۸ \pm ۴/۵۰	۲۱۱/۶۴ \pm ۱۳/۶۳
DBL(mg/d) ⁽⁴⁾	۰/۳۶ \pm ۰/۰۱	۰/۷۳ \pm ۰/۰۲

* $P < 0/01$

- 1- Alanine aminotransferase
- 2- Aspartate aminotransferase
- 3- Alakline phospatase
- 4- Direct bilirubin

بحث

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که اختلال آزمون‌های کبدی در پرکاری تیروئید یافته شایعی بوده و نباید آن را از نظر دور داشت به طوری که در ۲۵ درصد بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید (البته بدون عارضه) حداقل یک اختلال در آزمون‌های کبدی دیده می‌شود و شایع‌ترین آن مربوط به افزایش ALT می‌باشد که حداقل در کمتر از یک سوم بیماران مشاهده گردیده است.

در بررسی تاریخچه طب، عوارض کبدی پرکاری تیروئید قبل از پیدایش درمان‌های کلاسیک تا حدودی شایع بوده و از این عوارض به نام بیماری تیروهپاتیک

[۱۴،۱۶] اختلال آزمون‌های کبدی در بیماران با تیروئیدیت تحت حاد و مزمن را با التهاب کبد مرتبط دانسته‌اند.

در خاتمه باید اذعان نمود که علت اختلال در آزمون‌های کبدی مربوط به ماهیت پرکاری تیروئید بوده و به همین دلیل منطقی به نظر می‌رسد بیمارانی که اختلال در آزمون‌های کبدی غیر قابل توجه دارند از نظر احتمال پرکاری تیروئید مورد بررسی قرار گیرند.

منابع

- [1] Ashkar, F.S., Miller, R. and Smoak, W.M., Liver disease in hyperthyroidism, South. Med. J., 64 (1971) 462-465.
- [2] Azizi, F.W., Glutamyl transpeptidase levels in thyroid disease, Arch. Intern. Med., 148 (1992) 79-81.
- [3] Babb, R.R., Association between disease of the thyroid and liver, Am. J. Gastroenterol., 79 (1984) 421-423.
- [4] Claude Bernnaett, J. and Plum, F., Cecil, Text book of internal medicine, 20th Edition, Saunders, Philadelphia, 1996, pp.1002-1031.
- [5] Cooper, D.S. and Kaplan, M.M., Alkaline phosphatase isoenzyme in hyperthyroidism, Am. Intern. Med., 90 (1979) 164-168.
- [6] DeGroot, L.J., Endocrinology, 3rd Edition, Saaunders, Philadelphia, 1995.
- [7] Dalovisio, J.R., Blonde, L. and Cortez, L.M., Subacute thyroiditis with increased serum alkalinephosphatase, Ann. Intern. Med., 88 (1978) 505-507.
- [8] Fong, T.L., McHutchison, J.G. and Reynolds, T.B., Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. A case series analysis, J. Clin. Gastroenterol., 14(1992) 240-244.

آن در مطالعه Huang (۲۷/۴ درصد و ۵/۲ درصد) می‌باشد [۱۰]. یکی دیگر از آنزیم‌های کبدی GGT (Gama glutamyl transpeptidase) می‌باشد که معمولاً در تمام مواردی که افزایش ALP خون دیده می‌شود این آنزیم نیز افزایش می‌یابد. در خصوص افزایش این آنزیم در پرکاری تیروئید اختلاف نظر وجود دارد؛ در مطالعه لوم و گامبین افزایش GGT در این بیماری دیده نمی‌شود [۱۱]، در صورتی که در مطالعه عزیزی افزایش این آنزیم در ۶۲ درصد موارد [۱۲] و در مطالعه Huang در ۱۷ درصد موارد گزارش گردیده است [۱۰].

اگر چه بسیاری از یافته‌های این مطالعه همانند مطالعات قبلی می‌باشد. اما تنها تفاوت آن در مورد شیوع افزایش ALP سرم می‌باشد. در مطالعات قبلی شیوع افزایش سطح سرمی ALP در ۳۶ درصد گزارش شده است [۸ و ۷]، در صورتی که در این مطالعه فقط در ۲۱ درصد موارد دیده شده است. علت این اختلاف را مربوط به سن بیماران می‌دانیم، از آنجا که بیماران ما حدود ۱۰ سال مسن‌تر از بیماران Huang بوده‌اند (میانگین سنی ۴۳/۴ در مقابل ۳۴/۲) در نتیجه فعالیت استئوبلاستی کمتری را داشته‌اند. به نظر ما علت افزایش ALP در بیماران پرکاری تیروئید از هر دو منشاء استخوانی و کبدی توأم می‌باشد، در نتیجه در افراد جوان‌تر به علت فعالیت استئوبلاستی شدیدتر میزان افزایش آن بیشتر دیده می‌شود [۸، ۱۱، ۱۲]. به طور کلی سطح سرمی ALP در این بیماری به سن بیماران وابسته می‌باشد و هر چه سن بیماران کمتر باشد افزایش سطح سرمی آن شیوع بیشتری می‌یابد.

اختلال آزمون‌های کبدی در پرکاری تیروئید شایع و بین ۱۵ تا ۷۶ درصد متغیر بوده است. علت وجود اختلاف در میزان شیوع آن دقیقاً مشخص نیست، اما این اختلاف را می‌توان به نحوه مطالعه، سن بیماران و وجود عوارض نسبت داد. مثلاً جمعیت مورد مطالعه [۸] Fong را بیمارانی تشکیل می‌دادند که به علت فقر از مراجعه به پزشک خودداری می‌کردند. در بعضی از مطالعات

- Am. J. Clin. Pathol., 74 (1980) 381-386.
- [14] Sola, J., Parde-Mindan, F.J., Zozaya, J., Quiroga, J., Sangro, B. and Prieto, J., Liver changes in patients with hyperthyroidism, *Liver*, 11 (1991) 193-197.
- [15] Thompson, P.Jr., Strum, D., Boehm, T., and Wartofsky, L., Abnormalities of liver function test in thyrotoxicosis, *Mil. Med.* 143 (1978) 143-151.
- [16] Volpe, R., Row, V.V. and Ezvin, C., Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis, *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 27 (1967) 1275-1284.
- [17] Williams E.D. and Doniach, I., The post-mortem incidence of focal thyroiditis, *J. Pathol. Bacteriol.*, 83 (1962) 255-264.
- [9] Harrison's principal of internal Medicine 1998, volume.2:p 2017.
- [10] Huang, M.J, Li, K.L., Wei, J.S., Wu, S.S., Fan, K.D. and Liaw, Y.F., Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow-up study, *Am. J. Gastroenterol.*, 84 (1994) 1071-1076.
- [11] Lum, G. and Cambino, R., Serum gamma glutamyl transpeptidase activity as an indicator of disease of liver, pancrease and bone, *Clin. Chem.*, 18 (1979) 338-362.
- [12] Mckonkey B. and Callaghan P., Thyroiditis and cirrhosis of liver, *lancet*, 1 (1960) 936-941.
- [13] Rhone D.P., Berlinger F.G. and White F.M., Tissue source of elevated alkaline phosphatase activity in hyperthyroid patients,

Abnormalities of liver function test in hyperthyroidism

H. Nobakht¹(M.D), S. Mousavi^{*1}(M.D), A. Rashidy-Pour²(Ph.D),

1 - Dept. of Internal Medicine, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 - Dept. of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Introduction. Liver function tests (LFT) abnormalities are common findings in hyperthyroidism less paid attention in clinical practice. The reported prevalence of abnormal LFT varies from 15% to 76% in different studies. The most common is elevation of ALP. These abnormalities may induce disturbance in diagnosis. In this reason, we have examined the records of the hyperthyroid patients were examined in our clinics to determine the prevalence and possible significance of abnormal LFT in hyperthyroid patients.

Materials and Methods. A retrospective survey of 61 patients (25 males, 36 females) having mean age of 43.4 years (range 11-74 years) and coded diagnosis of graves disease, thyrotoxicosis, toxic multinodular goiter or hyperthyroidism referred to Semnan Fatemiyeh general hospital from 1996 to 1999, was performed. All of the patients had alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBI) and direct bilirubin (DBI) determination prior to initiation of therapy. In suspected cases, workup for exclusion of other systemic disease was done. 61 volunteers (25 males, 36 females) having mean age of 43.8 years (range 12-75 years) were chosen as matched control group, and none of them having history of any diseases.

Results. Thirty two of 61 patients (25%) had at least one biochemical LFT abnormality while ALT was most common which elevated in 17 patients (28%) ($P < 0.01$). 15 patients (25%) had only one, 15 (25%) had two and 2 patients (3.5%) had three biochemical LFT abnormalities. AST and ALP increased in 16 (26%) and 13 (21%) cases; ($P < 0.01$), respectively. TBL and DBL increased in 3 (5%) cases (5%), these increases were not statistically significant. The prevalence of abnormal LFT was nearly the same in both sex, except for AST which increased more commonly in males than in females (33% versus 20%).

Conclusion. The results suggest that abnormal LFT is common in hyperthyroidism, especially, ALT elevation, that can cause diagnostic confusion. Therefore, hyperthyroidism should be kept in mind in any patient with unexplained abnormal LFT.

Keywords: Hyperthyroidism; Thyrotoxicosis; Liver function test

* Corresponding author. Tel: 0231-22242; FAX: 0231-30940; E.Mail: Sh_Mousavi@Kumesh.Irost.net