

### بررسی تغییرات آنزیم کراتین کیناز و ایزوآنزیمهای آن در هیپوتیروئید یسم

دکتر مهین زهرائی\* - دکتر محمدحسین گنجعلی\*\*

#### خلاصه

زیادی داشته باشد. این تغییرات موجب کاهش و یا افزایش متابولیت‌های حاصل از واکنش‌های متابولیکی در مایعات بدن بالاخص درخون می‌گردد که با تظاهرات بالینی همراه است. در مواردی این تظاهرات بالینی در چند بیماری مشابه است که برای رسیدن به تشخیص قطعی نیاز به بهره‌گیری از فاکتورهای پاراکلینیک میباشد. بدیهی است هرچه فاکتورهای پاراکلینیکی دقیق‌تر، حساس‌تر و امکان‌پذیرتر باشند کمک موثرتری به تشخیص قطعی بیماری مینمایند.

در این مطالعه تغییرات آنزیم کراتین فسفوکیناز (E.C.No ۰۰۲۰۷۰۳۰۲) و ایزوآنزیمهای آن در اختلالات فعالیت غده تیروئید بالاخص هیپوتیروئید یسم بررسی شده است. این آنزیم در جهت تأمین انرژی در بافت‌ها فعالیت میکند و دارای مولکول دی‌مر (Dimer) بوده و از دو زیر واحد یکی نوع (Muscle Type) و دیگری نوع B (Brain Type) تشکیل شده است. هر یک از رشته‌های پلی‌پپتیدی از ۳۶۰ آمینواسید با وزن مولکولی تا ۵۰ هزار دالتون و دارای مرکز فعال آنزیماتیک نیز میباشد. با توجه به وجود رشته B و M و دی‌مر بودن، آنزیم CK با شکل CK1 (BB) (نوع مغزی) و CK2 (MB) (نوع میوکاردی)

در این مطالعه مقدار نام آنزیم کراتین فسفوکیناز و ایزوآنزیمهای آن در سرم خون اشخاص سالم و مبتلا به هیپوتیروئید یسم و هیپرتیروئید یسم اندازه‌گیری شده است و نتایج حاصل در مورد اشخاص سالم  $CK=38/7 \pm 5/4$  U/L و در هیپوتیروئیدها  $12/8 \pm 8$  U/L و در هیپرتیروئیدها برابر  $157/55 \pm 66/60$  U/L بدست آمده است. از بررسی نتایج فوق با توجه به مقدار فعالیت آنزیم در اشخاص سالم نتیجه میشود که در اشخاص مبتلا به هیپوتیروئید یسم مقدار فعالیت CK نام افزایش و در هیپرتیروئیدها کاهش مییابد و این کاهش از نظر آماری معنی‌دار است (P 0/001) و تغییرات حاصل در ارتباط با آنزیم کراتین کیناز ایزوآنزیم نوع عضلانی (CK-MM) میباشد.

#### مقدمه

هورمون‌های غده تیروئید از طرق مختلف بر روی واکنش‌های متابولیکی بدن تاثیر میگذارند. بنابراین اختلالات فعالیت این غده در جهت افزایش ترشح هورمون (هیپرتیروئید یسم) و یا کاهش آن (هیپوتیروئید یسم) میتواند بر واکنش‌های متابولیکی ترکیبات مختلف موجود در بدن اثر

و CK3 (MM) (نوع عضلانی) در بافت های مختلف وجود دارد و میزان هریک از ایزوآنزیمها در بافت های مختلف متفاوت است و تغییرات هریک از آنها در سرم نشان دهنده اختلالات بافت مربوطه میباشد (۲-۹).

#### روش ها و مواد لازم:

سرمهای مورد آزمایش متعلق به بیمارانی بوده که به آزمایشگاههای بالینی وابسته به دانشکده علوم پزشکی تهران و بخش خصوصی از شهریور ماه ۱۳۶۶ لغایت اسفند ماه، جهت آزمایشهای مربوط به اختلالات غده تیروئید ارسال شده است و براساس تشخیص ریزشک متخصص با توجه به نتایج آزمایشهای T4 و T3 و ... مبتلا به هیپوتیروئیدسم و هیپر تیروئیدسم بوده اند و در سنین بین ۷۰-۲۹ که اکثرا " بین ۲۰-۵۰ سال قرار داشتند مورد آزمایش قرار گرفته اند و بعنوان شاهد نیز ۳۰ نمونه سرم متعلق به اشخاص سالم که سن آنها بین ۶۵-۲۶ سال بوده، آزمایش شده است.

میزان فعالیت تام آنزیم CK براساس دستورالعمل کیت مرکوتست به شماره کانالگ ۱۴۳۱۷ کسه حاوی N-acetylcysteine بعنوان اکتیواتور میباشد در طول موج ۳۴۰ میلی مو در ۲۵ درجه با اسپکتروفتومتر Zeiss مدل PM2DL محاسبه شده است. مقدار ایزوآنزیمهای CK-MM و CK-MB با استفاده از کیت مرکوتست بشماره ۱۴۳۲۶ بروش مهار ایمنی (Immuno-inhibition) براساس روش تغییر یافته Jocker-Vertou et al و همکاران اندازه گیری شده است (۳).

آزمایشات T3 uptake, T4 با استفاده از کیت Amezsham بنام (Diagnostic products cooperation) D P C -Counter نوع LKB در آزمایشگاههای نامبرده اندازه گیری شده است.

#### نتیجه و بحث:

بررسی نتایج حاصل از آزمایشات انجام شده در روی ۳۰ نمونه سرم متعلق به اشخاص سالم و ۳۳ نمونه هیپوتیروئید و ۳۰ نمونه هیپر تیروئید جهت تعیین میزان فعالیت CK تام و ایزوآنزیمهای CK-MM و CK-MB نشان میدهد که: مقدار CK تام در اشخاص سالم بین ۱۲-۶۵ U/L با میانگین  $U/L \pm 5/4$  در اشخاص هیپرتیروئید بین  $U/L \pm 26$  تا میانگین  $U/L \pm 12/8$  و در هیپوتیروئیدها بین

$U/L \pm 28/0$  -  $U/L \pm 66/6$  میانگین  $U/L \pm 157/55$  میباشد. در U/L در مقایسه ارقام حاصل با میزان فعالیت آنزیم در اشخاص سالم معلوم میشود که: فعالیت تام آنزیم CK در اشخاص مبتلا به هیپوتیروئیدسم افزایش و در اشخاص هیپر تیروئید کاهش مییابد و این افزایش از نظر آماری معنی دار است ( $P < 0/001$ ). بنابراین یک ارتباط معکوسی بین مقدار فعالیت CK سرم و غده تیروئید وجود دارد و با توجه به مطالعه انجام شده، هیپوتیروئیدها به نسبت ۹۷٪ دارای مقدار CK بالاتری از میزان طبیعی بودند (۸). برای پی بردن به اینکه افزایش CK تام مربوط به کدام یک از ایزوآنزیمهای CK میباشد، هریک از نمونه های سرم از نظر مقدار انواع ایزوآنزیمهای بررسی شد که نتایج مربوط به هیپوتیروئیدها در جدول ۱ منعکس میباشد.

با توجه به نتایج حاصل ملاحظه میشود مقدار CK-BB افزایش نیافته است زیرا این ایزوآنزیم شکل جنینی CK (Fetal) است و دارای نیمه عمری حدود  $\frac{1}{5}$  ساعت بوده و بعلا این نیمه عمر کوتاه بسرعت از سرم ناپدید میگردد و بندرت در سرم شخص سالم قابل اندازه گیری است مگر در آسیب های مغزی، جراحی های رحم بارداری و در نکرورهای دستگاه معدی روده ای (۷). قسمت اعظم افزایش CK تام مربوط به CK-MM و به نسبت کمی هم CK-MB میشود که این افزایش را بطرق زیر میتوان توجیح کرد:

- ۱- افزایش CK تام را میتوان در ارتباط با افزایش آزاد شدن آنزیم در نسوج و یا کاهش کلیرانس آن دانست (۴).
- ۲- با توجه به نتایج حاصل و به گزارشهای محققینی مانند Goldman و همکارانش (۱) و White and Walmsley (۱۱) چون این افزایش بیشتر مربوط به ایزوآنزیم CK-MM میباشد پس دارای منشأ عضلانی است (۵).
- ۳- در مواردی نیز مقدار CK-MB افزایش یافته است که در پاسخ علت آن میتوان از اثر این هورمون در متابولیسم مواد مختلف در بدن بهره گرفت زیرا در کاهش ترشح هورمون تیروئید (هیپوتیروئیدسم) غلظت کلسترول، فسفولیپیدها و تری گلیسریدها افزایش یافته و سبب رسوب بیش از اندازه چربیها در کبد میشود. افزایش لیپیدهای موجود در گردش خون در هیپوتیروئیدسم طولانی اکثرا "با آرتروواسکلروز شدید و بالاخره بیماریهای ایسکمیک قلبی

بنابراین از بررسی تغییرات CK و ایزوآنزیمهای آن بعنوان یک فاکتور با ارزش میتوان در تشخیص هیپوتیروئیدیسم و تفکیک آن از بیماریهای مشابه و حتی پی گیری درمان بهره گرفت بخصوص در مواقعی که بعلت عدم امکانات آزمایشگاهی تست های اختصاصی بررسی فعالیت غده تیروئید مانند T4 و T3 و . . . . مقدور نباشد این آزمایش سهل ، نسبتاً ارزان و قابل انجام در تمام آزمایشگاهها میباشد .

## تشکر:

بدینوسیله از خانمهای جمشیدی ، صفری و کشور دوست کارشناسان محترم آزمایشگاه بالینی بیمارستان ولیعصر بخاطر همکاریهای لازم در انجام این مطالعه تشکر و قدردانی میشود .

همراه است . بنابراین مقدار CK-MB که دارای منشأ قلبی میباشد نیز بالا میرود و همچنین از مطالعات انجام شده این نتیجه حاصل میشود که با تعیین میزان فعالیت آنزیم CK میتوان چگونگی فعالیت غده تیروئید را بررسی کرده و اثر درمان رانیز پی گیری کرد . باید توجه داشت که در انفارکتوس میوکارد و وجود یک هیپوتیروئیدیسم اولیه ، تعیین فعالیت CK تام بدون توجه به ایزوآنزیمهای آن کمکی به تشخیص افتراقی دو بیماری نمیکنند زیرا در هر دو مورد CK تام افزایش مییابد ولی اندازه گیری CK در انفارکتوس میوکارد که با روش ایمنولوژیکی انجام شده باشد مقدار CK-MB بیش از ۶٪ CK تام افزایش مییابد (۱۰) ، در صورتیکه در هیپوتیروئیدیسم ، افزایش آنزیم مربوط به ایزوآنزیم CK-MM میباشد و مقدار آن نیز چند هفته بعد از درمان بحد طبیعی برمیگردد (۵) .

جدول ۱- میانگین نتایج حاصل از آزمایشهای انجام شده بر روی سرمهای متعلق به هیپوتیروئید  $\pm$  SD

No	T4 mg/100ml	T3uptake%	CK u/l	CK-MB u/l	CK-MM u/l
۳۳	$۳/۰۷ \pm ۰/۸۸$	$۱۱۴/۴۲ \pm ۵$	$۱۵۷/۵۵ \pm ۶۶/۶$	$۹/۲۸ \pm ۴/۶$	$۱۵۰/۷ \pm ۶۳/۵$

## REFERENCES:

- 1- Goldman, J, Matz, Matz, R, Mortimer, R, et al: High elevation of creatine phosphokinase in hypothyroidism, JAMA 1977; 238, 325-326.
- 2- Henry, John Bernard. Todd. Sanford. Davidson, Clinical diagnosis and managements by laboratory methods. Vol 1. 16th Ed. W.B. Saunders company. London. 1979; 357-378.
- 3- Jockers-Wertou, E, Pfleiderer, G. Quantitation of creatine kinase isoenzymes in human tissues and sera by an immunological method. Clin Acta, 1975; 58: 225.
- 4- Karlsberg, RP, Roberts, R. Effects of altered thyroid function on plasma creatine kinase clearance in dog. Am, J, Physiol. 1978; 235, E641.

- 5- Klein, I, Mantell, P, Parker, M, Levey, GS. Resolution of abnormal muscle enzyme studies in hypothyroism. Am. J. Med. Sci. 1980. 279, 159-162.
- 6- Lang, H. Wurzberg, U. Creatine kinase, an enzyme of many forms. Clin.Chem. 1982; 28, 1439-1447.
- 7- Lang, H. The creatine kinase BB isoenzyme, in Lang H (ed); creatine kinase isoenzymes. Berlin-Heidelberg-New York, Spring Verlag, 1981; Pp 242-269.
- 8- Smith, PD. The relationship between serum creatine kinase and thyroid hormones; in vivo and in vitro studies. Clin. Chem Acta. 1975; 68, 333-338.
- 9- Teitz, Norbert, W; Fundamentals of clinical chemistry. 2 Ed. Saunders company. London. 1982; 688.
- 10-Varat, MA; Mercer, DW; Cardiac specific creatine phosphokinase isoenzyme in the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation, 1975. 51: 855.
- 11-White, GH, Walmsley, RN. Plasma enzyme activities in primary hypothyroidism. Clin Chem. 1984; 30, 323-325.