

## Katacalcin (PDN-21) Serum Level in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma: Case-Control Study

Seyed Alireza Ebadi<sup>1</sup>, Roghayeh Abbasalipourkabir<sup>2</sup>, Mehdi Hedayati<sup>3</sup>, Nasrin Sheikh<sup>2</sup>, Abbas Bakhtiari<sup>4</sup>, Puria Momeni<sup>5</sup>, Pouria Mohammadi<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Department of Biochemistry, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Department of Anatomy, Medical Faculty, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>5</sup> Department of Biochemistry, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

<sup>6</sup> M.Sc. in Medical Biotechnology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Received: 16 November 2016 Accepted: 10 February 2017

### Abstract

**Background and Aim:** Healing Medullary Thyroid Carcinoma (MTC) heavily relies on its early detection. Since the current genetic procedures for diagnosis takes reasonable cost and time, studies to find and introduce biochemical biomarkers have been conducting. In this study, the measurement of serum katacalcin (PDN-21) as a biochemical biomarker has been conducted in patients with moderate thyroid cancer and has been compared to healthy people.

**Methods:** This is a case-control study, which patients with modular thyroid carcinoma who have not yet been treated have been invited to participate as a case group as well as healthy subjects as the control group. Demographic and anthropometric data including age, sex, marital status, smoking, history of disease and drug use, height and weight of patients and healthy subjects were recorded. Subsequently, all participants received 5 ml of blood for measuring serum katacalcin by using an ELISA kit and data were compared with appropriate statistical tests.

**Results:** Ninety subjects with MTC in the case group and 90 healthy subjects in the control group were evaluated. Demographic and anthropometric data were matched between the case and control groups ( $P < 0.05$ ). The MTC group consisted of 39 men (43.3%) and 51 women (56.7%) with a mean age of  $29.7 \pm 12.8$  years, and the healthy group included 42 (46.7%) men and 48 (53.3%) women with a mean age of  $30.5 \pm 11.2$  years. The results of ELISA test showed that the mean serum level of katacalcin in patients was  $80.76 \pm 7.45$   $\mu\text{g/L}$  and in the healthy subjects was  $17.87 \pm 0.87$   $\mu\text{g/L}$ . Significant differences were observed between the serum concentration of katacalcin in the control and MTC groups ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** In the current study, the serum levels of katacalcin had significantly increased in patients with moderate thyroid carcinoma compared to the healthy subjects. These preliminary findings suggest that katacalcin can be associated with medullary carcinoma of thyroid, and further studies are needed in this area for more accurate examination.

**Keywords:** Medullary Thyroid Carcinoma, Katacalcin, PDN-21, Biomarker

\*Corresponding author: Pouria Mohammadi, Email: [pouria1987m@yahoo.com](mailto:pouria1987m@yahoo.com)

## سنجش سطح سرمی کاتاکلسین در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید: مطالعه مورد-شاهدی

سید علیرضا عبادی<sup>۱</sup>، رقیه عباسعلی پور کبیر<sup>۲</sup>، مهدی هدایتی<sup>۳</sup>، نسرين شیخ<sup>۲</sup>، عباس بختیاری<sup>۴</sup>، پوریا مومنی<sup>۵</sup>، پوریا محمدی<sup>۶\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۴</sup> گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۵</sup> گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

<sup>۶</sup> کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** بهبودی سرطان مدولاری تیروئید (MTC) به میزان بالایی به تشخیص زودهنگام آن بستگی دارد. از آنجایی که در حال حاضر بررسی ژنتیکی جهت تشخیص، هزینه و وقت زیادی را در بر می گیرد مطالعات جهت یافتن و ارائه بیومارکرهای بیوشیمیایی در جریان است، در مطالعه حاضر نیز سنجش سطح سرمی کاتاکلسین بعنوان یک بیومارکر بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید انجام گرفته و با افراد سالم مقایسه شده است.

**روش‌ها:** مطالعه حاضر از نوع مورد-شاهدی می باشد که در آن، افراد مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید، که هنوز اقدام درمانی برای ایشان انجام نگرفته، بعنوان گروه مورد و همچنین افراد سالم بعنوان گروه شاهد دعوت به همکاری شدند. اطلاعات دموگرافیک و آنترپومتریکی شامل سن، جنس، وضعیت تاهل، مصرف سیگار، سابقه بیماری و مصرف دارو، قد و وزن افراد بیمار و سالم ثبت شد. در ادامه از همه افراد شرکت کننده ۵ میلی لیتر خون جهت سنجش سطح سرمی کاتاکلسین اخذ شد و با استفاده از کیت الایزای ساندویچ سنجیده شد و داده ها با کمک آزمون های آماری مناسب مقایسه گردید.

**یافته‌ها:** تعداد ۹۰ نفر فرد مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید در گروه مورد و ۹۰ نفر فرد سالم در گروه شاهد بررسی شدند. اطلاعات دموگرافیک و آنترپومتریکی بین دو گروه مورد و شاهد همسان بودند. گروه کارسینومای مدولاری تیروئید شامل ۳۹ مرد (۴۳/۳٪) و ۵۱ زن (۵۶/۷٪) با میانگین سنی ۲۹/۷±۱۲/۸ سال و گروه سالم شامل ۴۲ (۴۶/۷٪) مرد و ۴۸ (۵۳/۳٪) زن با میانگین سنی ۳۰/۵±۱۱/۲ سال بودند. نتایج تست الایزا نشان داد که میانگین غلظت سرمی کاتاکلسین در افراد بیمار ۸۰/۷۶±۷/۴۵ μg/l و در افراد سالم ۱۷/۸۰±۰/۸۷ μg/l ثبت شد. تفاوت آماری معنی داری میان غلظت سرمی کاتاکلسین گروه کنترل و گروه مبتلا به سرطان تیروئید مشاهده شد (p=0.001).

**نتیجه گیری:** در این مطالعه سطح سرمی کاتاکلسین در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید نسبت به افراد سالم، بطور معنی داری افزایش یافته بود. این یافته های اولیه نشان میدهد که کاتاکلسین میتواند با کارسینومای مدولاری تیروئید مرتبط باشد که مطالعات بیشتر در این زمینه برای بررسی دقیق تر مورد نیاز است.

**کلیدواژه‌ها:** کارسینومای مدولاری تیروئید، کاتاکلسین، بیومارکر

\*نویسنده مسئول: پوریا محمدی، پست الکترونیک: [pouria1987m@yahoo.com](mailto:pouria1987m@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۸/۰۶ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۱۱/۲۲

## مقدمه

امروزه سرطان تیروئید شایع ترین بدخیمی غدد درون ریز است که حدود یک درصد کل سرطانها را شامل می شود. دلیل اصلی ابتلا به این سرطان دقیقاً مشخص نیست، اما گزارشات علمی مبنی بر این است که قرارگیری در معرض تشعشعات فرابنفش، سابقه خانوادگی، افزایش سن و مقادیر بسیار کم یا زیاد ید در رژیم غذایی می تواند خطر ابتلا به این بیماری را افزایش دهد. طبق تحقیقات آماری، میزان بدخیمی این سرطان در بانوان بیش از سه برابر مردان است که این امر احتمالاً مربوط به ایجاد و ازدیاد گیرنده های هورمون استروژن در روند سرطانی شدن می باشد. میزان بروز این بیماری در دهه های سوم و چهارم زندگی به حداکثر میزان می رسد (۵-۱).

سه نوع متفاوت از سرطان تیروئید بر اساس ویژگی های بافت شناسی وجود دارد که شامل کارسینومای تمایز یافته تیروئید (Differentiated Thyroid Carcinoma)، کارسینومای مدولاری تیروئید (Medullary Thyroid Carcinoma) و کارسینومای آناپلاستیک تیروئید (Anaplastic Thyroid Carcinoma) می باشد. در حالت کلی کارسینومای مدولاری تیروئید مسئول تقریباً یک دهم کل تومورهای تیروئیدی است (۴و۶).

کارسینومای مدولاری تیروئید (MTC) یک تومور بدخیم نادر است که اولین بار توسط Jaquet در یک مقاله آلمانی تحت عنوان "گواتر بدخیم با آمیلوئید" در سال ۱۹۰۶ توضیح داده شد. کارسینومای مدولاری تیروئید، توموری بدخیم با منشاء سلول های پارافولیکولار C مشتق شده از ستیغ عصبی است. در حدود ۲۵٪ موارد کارسینومای مدولاری تیروئید از نوع ارثی و ۷۵٪ آن از نوع تک گیر است. نوع ارثی کارسینومای مدولاری تیروئید دارای الگوی وراثتی اتوزوم غالب با نفوذ متغیر وابسته به سن است. در این شکل از بیماری به غیر از غده تیروئید، برخی ارگان های دیگر همانند غدد پاراتیروئید و آدرنال نیز درگیر می شوند (۸و۷).

با این که کارسینومای مدولاری تیروئید یک نئوپلاسمای نسبتاً نادر محسوب می شود، ولی شیوع آن روبه افزایش است (۹). مطالعات اپیدمیولوژیک نیز از افزایش تدریجی این سرطان طی بیست سال اخیر خبر می دهند. میزان متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید، با بالا رفتن سن افزایش می یابد. بنابراین تشخیص به موقع بیماری در مراحل اولیه آن در روند درمان و بهبودی بیماران بسیار حایز اهمیت است. همچنین احتمال درمان تومورهای مدولاری تیروئید اگر پیش از متاستاز تشخیص داده شوند، وجود دارد، اما اگر متاستاز رخ داده باشد احتمال بهبودی به میزان چشمگیری کاهش می یابد. سرطان مدولاری تیروئید اگر چه نادر است اما اگر درمان نشود میزان مرگ و میر آن بالا است پس تشخیص سریع و درمان آن در مدیریت این بیماری مهم است (۱۰).

کاتاکلسین بعنوان یک بیومارکر بیوشیمیایی در مطالعه ای در خون افراد مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید سنجیده شد و ارزش تشخیصی آن برای کارسینومای مدولاری تیروئید معادل با کلسیتونین برآورد گردید. همچنین غلظت سرمی پپتید کاتاکلسین در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید ارتباط بالایی با سطح کلسیتونین نشان داد. حضور غلظت برابر از کاتاکلسین و کلسیتونین دال بر این است که این دو با هم ترشح می شوند (۱۱). کاتاکلسین calcitonin carboxyterminal peptide-1 (CCP-1)، یا PDN-21 پپتیدی است که از ژن کلسیتونین ایجاد می شود و محصول شکست کربوکسی ترمینال پروکلسیتونین می باشد و میتواند بطور معنی داری سطح کلسیم خون را کاهش دهد. فرمول مولکولی کاتاکلسین  $C_{97}H_{154}N_{34}O_{36}S_2$  می باشد و همچنین وزن مولکولی آن  $2436/6 \text{ g/mol}$  است. همانند بسیاری از هورمونهای پپتیدی، کلسیتونین از شکستن یک پیش ساز بزرگتر حاصل می گردد. قسمت C ترمینال ۲۱ اسید آمینه ای می باشد و قسمت N ترمینال آن بخش بزرگتری می باشد. Waterson پیشنهاد نمود که چون قسمت C ترمینال ۲۱ اسیدآمینه ای این پپتید، اثرات کاهش کلسیم را دارد، لذا کاتاکلسین نام گذاری شد، کاتا واژه ای لاتین به معنی پایین و کم می باشد. PDN-21 نیز توسط Tatemoto و Mutt بعنوان اسم شمیایی آن نامگذاری گردید. کاتاکلسین از نخستین نمونه هایی از هورمون می باشد که با استفاده از تکنولوژی DNA نو ترکیب بجای تکنولوژی های سنتی استخراج از بافت و تخلیص از نمونه های بیولوژیک، کشف گردید. کاتاکلسین اثرات کلسیتونین را تشدید نمی کند و همچنین بر فسفات تأثیری ندارد. در واقع به نظر می رسد که این دو هورمون بر دو گیرنده متفاوت اثر میگذارند. ساختار کاتاکلسین با تخلیص و جداسازی از نمونه های کارسینومای مدولاری و با استفاده از تکنیک اسپکترومتری جرمی مشخص و تعیین شده است (۱۱و۱۲). در واقع، با توجه به این که کارسینومای مدولاری تیروئید، کارسینومای مهاجم تیروئید است، بنابراین بهبودی آن به میزان بالایی به تشخیص زودهنگام آن بستگی دارد (۱۳). تشخیص های امروزی بیشتر مولکولی و ژنتیکی بوده و از طرفی انجام آن هزینه بر بوده و وقت گیر است. لذا امروزه علاوه بر بررسی ژنتیکی در سرطانها، بررسی بیومارکرهای غیرژنتیکی در حال انجام است (۱۷-۱۴)، لذا در مطالعه حاضر نیز دنبال بررسی و یافتن بیومارکرهای بیوشیمیایی جدیدی هستیم تا شاید با قدرت تشخیصی بیشتر و در زمان کوتاه تر و با هزینه کمتر به شناسایی بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید کمک نماید.

از سویی بسیاری از دستورات عملهای تشخیص و درمان سرطانها اساس بیوشیمیایی دارند، لذا در مطالعه حاضر دنبال سنجش سطح سرمی کاتاکلسین بعنوان بیومارکر بیوشیمیایی جهت تشخیص سرطان کارسینومای مدولاری تیروئید در بیماران مبتلا هستیم. از آنجایی که در کارسینومای مدولاری تیروئید سلولهای پارافولیکولار

تولیدکننده با استفاده از دستگاه الیزا ریدر در طول موج ۴۵۰ نانومتر به شرح ذیل مورد استفاده قرار گرفت:

در این کیت ته پلیت با آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی کاتاکلسین پوشانده شده است. استانداردها و نمونه‌ها با آنتی‌بادی بیوتینه شده ویژه برای کاتاکلسین و آویدین کونژوگه شده با HPR Horseradish peroxidase به هر چاهک میکروپلیت اضافه شده و انکوبه گردید. پس از شستشو با استفاده از بافر شستشو، به منظور حذف اتصال‌های غیراختصاصی، آنتی‌بادی پلی کلونال که برای کاتاکلسین اختصاصی می‌باشد به آن چاهک‌ها اضافه شده و کاتاکلسین را شناسایی نمود. پس از شستشو با بافر شستشو، یک آنتی‌بادی پلی کلونال غیراختصاصی به نام ایموگلوبولین G آنتی rabbit کونژوگه با HRP به چاهک‌ها اضافه شد. پس از شستشوی نهایی، فعالیت پراکسیداز با استفاده از سوبسترای A و B که ماده رنگزا هستند تعیین گردید. فقط چاهک‌هایی که حاوی کاتاکلسین، آنتی‌بادی بیوتینه شده و آویدین کونژوگه شده آزمایشی هستند تغییر رنگ را نشان دادند. واکنش سوبسترای آزمایشی توسط افزایش محلول اسید سولفوریک پایان یافت و تغییر رنگ به صورت اسپکتروفتومتری در طول موج ۴۵۰nm اندازه‌گیری شد. غلظت کاتاکلسین در نمونه‌ها توسط مقایسه OD نمونه‌ها با منحنی استاندارد تعیین گردید.

حساسیت کیت جهت کاتاکلسین انسانی برابر ۰/۲۵ میلی مول در لیتر و بازه تشخیصی ۰/۵ میلی مول در لیتر تا ۲۰۰ میلی مول در لیتر ۱۰۰-۱ بود و جذب نهایی در ۴۵۰ نانومتر خوانده شد و تبدیل واحد انجام گرفت.

**تجزیه و تحلیل داده‌ها:** برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون t زوجی و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون مک نمار استفاده شد. کلیه تجزیه و تحلیل‌های آماری در سطح اطمینان ۹۵٪ با استفاده از نرم افزار Stata و پیرایش ۱۱ استفاده شد.

**ملاحظات اخلاقی:** در این مطالعه توضیح اهداف و فرایند پژوهش به شرکت‌کنندگان، داوطلبانه بودن شرکت در مطالعه، اخذ رضایتنامه کتبی و آگاهانه از همه افراد، محرمانه ماندن اطلاعات از موازین اخلاقی رعایت شده بود.

## نتایج

در مطالعه مورد-شاهدی حاضر با توجه به معیارهای ورود و خروج، تعداد ۹۰ نفر فرد مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید برای گروه مورد و ۹۰ نفر فرد سالم برای گروه کنترل وارد مطالعه شدند.

گروه بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید شامل ۳۹ مرد (۴۳/۳٪) و گروه شاهد (سالم) شامل ۴۲ مرد (۴۶/۷٪) بود که اختلاف معنی دار در بین دو گروه وجود نداشت (جدول-۱). و متوسط سن در گروه بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید

C درگیر هستند لذا منطقی است که محصول این سلول‌ها بعنوان بیومارکر سنجیده شود بنابراین بیومارکر کاتاکلسین برای مطالعه حاضر انتخاب گردیده است.

## روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع مورد-شاهدی است که بعد از تایید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با همکاری مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی طی سال ۱۳۹۴ انجام گرفت. در این مطالعه افراد مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید مراجعه کننده به درمانگاه پژوهشکده علوم غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، که سرطان آنها با توموگرافی، سی تی اسکن و یافته‌های پاتولوژی تایید شده و هنوز اقدام درمانی برای ایشان انجام نگرفته بود، بعد از اخذ رضایتنامه کتبی و آگاهانه، بعنوان گروه مورد، وارد مطالعه شدند. در ادامه از افراد سالم دعوت به همکاری شد و از ایشان نیز رضایتنامه کتبی و آگاهانه اخذ گردید و بعنوان گروه شاهد (Control) وارد مطالعه شدند.

**معیارهای ورود بیماران:** فرد بر اساس نتایج پاتولوژیکی مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید بوده است.

**معیار خروج بیماران:** بر اساس عدم تایید یافته‌های پاتولوژیکی در مورد ابتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید.

**معیار ورود افراد سالم:** عدم تایید یافته‌های پاتولوژیکی برای وجود کارسینومای مدولاری تیروئید یا عدم وجود سابقه بیماریهای تیروئیدی.

**معیار خروج افراد سالم:** وجود بیماریهای تیروئیدی بر اساس علائم بالینی و یا غیرطبیعی بودن آزمایشات T3, T4, TSH. مشخصات دموگرافیک و آنترپومتریکی افراد شرکت کننده شامل سن، جنس، وضعیت تاهل، مصرف سیگار، سابقه بیماری و مصرف دارو، قد و وزن افراد بیمار و سالم ثبت گردید.

در این مطالعه برای حذف احتمالی اثرات متغیرهای مخدوش کننده (سن، جنس، وضعیت تاهل، مصرف سیگار، سابقه بیماری و مصرف دارو، قد و وزن) همسان سازی گروهی بین دو گروه مورد و شاهد انجام شد.

در ادامه از همه افراد شرکت کننده ۵ میلی لیتر خون جهت سنجش سطح سرمی کاتاکلسین اخذ گردید.

در پایان اطلاعات جمع آوری شده با روشهای آماری مناسب بین دو گروه مقایسه گردید.

**سنجش سطح سرمی کاتاکلسین:** برای سنجش سطح سرمی کاتاکلسین، کیت سنجش از شرکت آلمانی ZellBio تهیه شد (ZellBio GmbH (Germny), Cat.No: ZB-0346) Enzyme Linked (H9648) که مبتنی بر روش الیزا ساندویچ (-Enzyme Linked Immunosorbent Assay) بود و بر اساس دستورالعمل شرکت

بازگشت کارسینومای مدولاری تیروئید کمک کننده باشد. این یافته ها سازگار با مطالعات مشابه قبلی می باشد (۱۱-۱۳).

مطالعه ای در سال ۱۹۹۲ توسط Blind و همکاران انجام شد که به بررسی حساسیت تشخیصی کاتاکلسین بعنوان مارکری در کارسینومای مدولاری تیروئید پرداختند. ۵۷ فرد سالم و ۶۵ فرد بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. در ۶۵ بیمار سطح کاتاکلسین ارتباط زیادی با سطح کلسیتونین داشت ( $r = 0.99$ ) عبارتی تعیین سطح کاتاکلسین توسط RIA معادل تعیین سطح کلسیتونین برای تشخیص بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید بود، اگرچه حتی در برخی بیماران حساسیت بیشتری داشت. بنابراین پیشنهاد گردید که کاتاکلسین در تمام مواردی که نتایج کلسیتونین بوردرلاین است سنجیده شود (۱۱).

مطالعه دیگری که توسط Raue و همکاران در سال ۱۹۹۲ انجام شد غلظت سرمی پپتید کاتاکلسین در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید ارتباط بالایی با سطح کلسیتونین نشان داد ( $r = 0.99, P < 0.01$ ). حضور غلظت برابر از کاتاکلسین و کلسیتونین دال بر این است که این دو با هم ترشح می شوند. از طرفی تحریک ترشح کلسیتونین توسط پنتاگاسترین وریدی همراه با افزایش ترشح کاتاکلسین بود که شاهد دیگری بر این ادعاست. در این مطالعه Chromogranin A نیز در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید سنجیده شد که سطوح آن در اکثر بیماران افزایش یافته بود، با این وجود ارتباط ملایمی با سطح کلسیتونین داشت ( $r = 0.87, P < 0.01$ ). از طرفی پنتاگاسترین نتوانست میزان ترشح کروموگرائین آ را تحریک کند و همچنین نیمه عمر آن در گردش خون بعنوان مارکر مناسب نبود. در پایان محققان بیان داشتند که سنجش کاتاکلسین میتواند سیستم سنجش مستقلی برای تشخیص کارسینومای مدولاری تیروئید فراهم کند در صورتی که کروموگرائین آن نمیتواند اینگونه باشد (۱۲). از آنجایی که در کارسینومای مدولاری تیروئید سلولهای پارافولیکولار C درگیر هستند لذا منطقی است که محصول این سلوها همچون کاتاکلسین بعنوان بیومارکر سنجیده شود. مطالعه حاضر جز معدود مطالعاتی است که سطوح سرمی کاتاکلسین را در کارسینومای مدولاری تیروئید مورد بررسی قرار داده است (۱۳-۱۱). علت اینکه چرا سطح سرمی کاتاکلسین در کارسینومای مدولاری تیروئید و برخی دیگر از سرطانهایی که پیشتر ذکر شده، افزایش می یابد، دقیقاً مشخص نمی باشد و نیاز به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه است.

همانگونه که پیشتر نیز اشاره شد، درمان و جراحی موثر بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید به میزان بالایی به تشخیص زود هنگام آن بستگی دارد. تقریباً در تمامی موارد بیماری کارسینومای مدولاری تیروئید، کلسی تونین مترشحه از C cell ها، به عنوان نشانگری خاص و حساس نقش مهمی در تشخیص این بیماری بازی می کند (۸). غربالگری بیوشیمیایی نیز بر اساس طرح

از نظر سن هم دو گروه همسان بودند (جدول-۲).

در مورد متغیرهای دیگر همچون وضعیت تاهل، مصرف سیگار، سابقه بیماری و مصرف دارو، قد و وزن نیز دو گروه مورد و شاهد همسان بودند (اطلاعات نشان داده نشده).

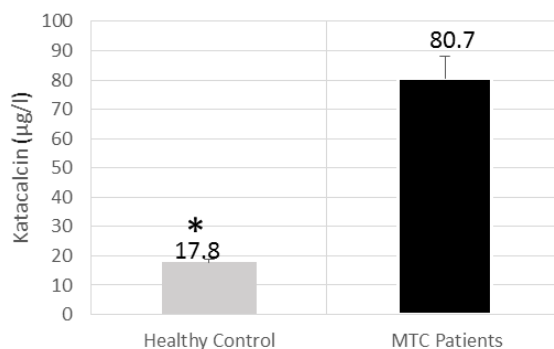
جدول-۱. جنسیت در دو گروه شاهد (سالم) و بیمار مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید

	بیمار (۹۰ نفر)	شاهد (۹۰ نفر)	P value
مرد	۳۹ (۴۳/۳٪)	۴۲ (۴۶/۷٪)	۰/۶۵۳
زن	۵۱ (۵۶/۷٪)	۴۸ (۵۳/۳٪)	

جدول-۲. سن در دو گروه شاهد (سالم) و بیمار مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید

	بیمار (۹۰ نفر)	شاهد (۹۰ نفر)	P value
سن (سال)	۲۹/۷±۱۲/۸	۳۰/۵±۱۱/۲	۰/۶۵۵
حداقل سن	۱۲	۱۱	
حداکثر سن	۵۹	۶۰	

**سنجش سطح سرمی کاتاکلسین:** با انجام آزمون تی مستقل، میانگین غلظت سرمی کاتاکلسین در افراد بیمار  $\mu\text{g/l}$   $17.8 \pm 0.187$  و در افراد سالم  $\mu\text{g/l}$   $80.7 \pm 0.187$  ثبت شد. تفاوت آماری معنی داری میان غلظت سرمی کاتاکلسین گروه کنترل و گروه مبتلا به سرطان تیروئید مشاهده شد (شکل-۱) و ( $p=0.001$ ).



نمودار-۱. مقایسه میزان غلظت سرمی کاتاکلسین در گروه کنترل (۹۰ نفر) و گروه بیماران (۹۰ نفر) مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید توسط الایزی ساندویچ ( $P=0.001$ )

## بحث

نتایج مطالعه حاضر افزایش معنی داری چندین برابری را در سطح سرمی کاتاکلسین در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید در مقایسه با افراد سالم نشان داد. لذا به نظر می رسد سنجش بیومارکر کاتاکلسین در سرم افراد در تشخیص، تایید یا

پیشنهاد می‌شود که مکانیسم دقیق این افزایش در این نوع از سرطان مورد بررسی قرار گیرد و همچنین دیگر پارمترهای بیوشیمیایی در این بیماران سنجیده شود.

### نتیجه گیری

در این مطالعه سطح سرمی کاتاکلسین در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید، افزایش یافته بود. این یافته‌های اولیه نشان می‌دهد که کاتاکلسین می‌تواند با کارسینومای مدولاری تیروئید مرتبط باشد و یا احتمال ابتلا به این بیماری را افزایش دهد. مطالعات بیشتر در این زمینه برای بررسی دقیق تر مورد نیاز است تا شاید بتوان از این بیومارکر در تشخیص یا تایید تشخیص سرطان مدولاری تیروئید و پیش بینی وقوع سرطان استفاده کرد.

### تشکر و قدردانی: محققین بر خود لازم می‌دانند که از

همه افراد شرکت کننده که نهایت همکاری را در انجام این پژوهش داشتند، تقدیر و تشکر به عمل آورند. همچنین از درمانگاه و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده غد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و پرسنل مربوطه که در کارهایی اجرایی همکاری داشتند، صمیمانه سپاسگذاری می‌شود.

### تضاد منافع: بدینوسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که

هیچ گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

### منابع

1. Brown RL, de Souza JA, Cohen EE. Thyroid cancer: burden of illness and management of disease. *Journal of Cancer*. 2011;2:193.
2. Yegane SA, Shahrami A, Hatamabadi HR, Hosseini-Zijoud SM. Clinical information transfer between EMS staff and Emergency Medicine Assistants during handover of trauma patients. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2017;1-7.
3. Javad H, Seyed-Mostafa HZ, Farhad O, Mehdi M, Ebrahim AO, Nader RG, et al. Hepatoprotective effects of hydroalcoholic extract of *Allium hirtifolium* (Persian shallot) in diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2012;23(2):83-7.
4. Papaleontiou M, Haymart MR. New insights in risk stratification of differentiated thyroid cancer. *Current opinion in oncology*. 2014;26(1):1.
5. Fakhari S, Mahmoodi M, Hosseini J, Hosseini Zijoud SM, Khoshdel A, Tahamtan M, et al. Aloe-emodin induces apoptosis through the up-regulation of fas in the human breast cancer cell line MCF-7. *Life Science Journal*. 2014;11(2s).
6. Pellegriti G, Frasca F, Regalbutto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *Journal of cancer epidemiology*. 2013;2013.
7. Sosa JA, Udelsman R. Papillary thyroid cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2006;15(3):585.

افزایش کلسی‌تونین سرم برای تشخیص بیماران در معرض خطر ابتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید ارثی استفاده می‌شود. متاسفانه نتیجه‌های اشتباه در غربالگری بیوشیمیایی منجر می‌شود که برخی افراد دارای ژن‌های جهش یافته، مورد شناسایی قرار نگیرند (۱۸). لذا انجام مطالعات جهت یافتن و ارائه بیومارکرهای با حساسیت و اختصاصیت بالا در جریان است تا سرعت و هزینه مراحل تشخیص و درمان کاهش یابد (۲۱-۱۹).

مطالعه حاضر محدودیت‌هایی داشت که می‌توان به حجم نمونه کم در گروه‌های مورد مطالعه اشاره کرد. برای دستیابی به نتایج بهتر در خصوص استفاده از بیومارکر کاتاکلسین، به عنوان شاخص در تشخیص و/ یا تایید کارسینومای مدولاری تیروئید و همچنین پیش‌آگهی وقوع سرطان بهتر است حجم نمونه بیشتری مورد بررسی قرار گیرد. اگرچه تعداد جمعیت مورد مطالعه با استفاده از فرمول مربوطه تعیین گردید، با این حال، ممکن است این تعداد جمعیت نماینده جمعیت کل افراد مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید نباشد و بهتر است که در مطالعات آینده جمعیت بیشتری مورد آزمون قرار گیرد تا پتانسیل تبدیل شدن بیومارکر کاتاکلسین به فاکتور کمک تشخیصی یا تشخیصی کارسینومای مدولاری تیروئید به عنوان راهی کم هزینه و سریع در کنار سایر فاکتورها داشته باشد.

در پایان، با توجه به افزایش سطح سرمی کاتاکلسین در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید نسبت به گروه کنترل،

8. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(10):569-80.
9. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. *Modern Pathology*. 2011;24:S10-S8.
10. Nozhat Z, Hedayati M, Azizi F. Thyroid Cancer Epidemic: A Peril or an Alarm?. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2015;13(4).
11. Blind E, Raue R, Klaiber T, Zink A, Schroth J, Buhr H, Ziegler R. Evaluation of sensitive PDN-21 (Katacalcin) determination as tumor marker in medullary thyroid carcinoma. *Journal of endocrinological investigation*. 1992;15(2):93-8.
12. Raue F, Blind E, Grauer A. PDN-21 (katacalcin) and chromogranin A: tumor markers for medullary thyroid carcinoma. *Henry Ford Hospital medical journal*. 1992;40(3-4):296-8.
13. Schifter S. Calcitonin and PDN-21 as tumour markers in MEN-2 family screening for medullary thyroid carcinoma. *European Journal of Cancer*. 1992;28(2):341-5.
14. Khosravi D, Taheripanah R, Taheripanah A, Monfared VT, Hosseini Zijoud SM. Comparison of oral dydrogesterone with vaginal progesterone for luteal support in IUI cycles: a randomized clinical

- trial. Iranian journal of reproductive medicine. 2015;13(7):433.
15. Hosseini Zijoud SM, Ebadi SA, Goodarzi MT, Hedayati M, Abbasalipourkabar R, Mahjoob MP, et al. Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma: A Case-Control Study. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2016;10(2):BC04.
16. Jabbari S, Hedayati M, Yaghmaei P, Parivar K. Medullary Thyroid Carcinoma—Circulating Status of Vaspin and Retinol Binding Protein-4 in Iranian Patients. Asian Pacific journal of cancer prevention. 2015;16(15):6507-12.
17. Arab M, Mirkheshti A, Noghabaei G, Ashori A, Ghasemi T, Hosseini-Zijoud SM. The effect of premenstrual syndrome and menstrual phase on postoperative pain. Anesthesiology and pain medicine. 2015;5(2).
18. Weber F, Shen L, Aldred MA, Morrison CD, Frilling A, Saji M, et al. Genetic classification of benign and malignant thyroid follicular neoplasia based on a three-gene combination. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(5):2512-21.
19. Tavakol HS, Farzad K, Fariba M, Abdolkarim C, Hassan G, Seyed-Mostafa HZ, Akram R. Hepatoprotective effect of Matricaria chamomilla. L in paraquat induced rat liver injury. Drug research. 2015;65(02):61-4.
20. Shen Y, Li D, Tian P, Shen K, Zhu J, Feng M, Wan C, Yang T, Chen L, Wen F. The catalase C-262T gene polymorphism and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Medicine. 2015;94(13):e679.
21. Arab M, Honarvar Z, Hosseini Zijoud SM. Ovarian malignancy probability score (OMPS) for appropriate referral of adnexal masses. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:8647-50.