مجلـه‌ی علمی، پژوهشی دانشگاه علـوم پزشکی زنجـان
دوره‌ی ۱۹، شماره‌ی ۷۴، بهار ۱۳۹۰، صفحات ۳۷ تا ۴۳

ارتباط پلی مرفیسم T2229/C اگزون۱۲ از ژن پراکسیداز تیروئیدی با میزان آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی در جمعیت تهران

بیتا فام[۱]، دکتر مریم السادات دانشپور[۲]، دکتر فریدون عزیزی[۳]، دکتر مهدی هدایتی[۴]

نویسنده‌ی مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات چاقی Hedayati@endocrine.ac.ir

دریافت: ۸۸/۸/۲ پذیرش: ۸۹/۶/۹

چکیده

زمینه و هدف: *تغییر ساختار پروتئین‌های بدن می‌تواند منجر به تولید آنتی‌بادی علیه پروتئین‌های خودی گردد. احتمالا ایجـاد پلـی‌مرفیـسم در ژن کدکننده‌ی آنزیم پراکسیداز تیروئیدی (TPO) و تغییر ساختار آن می‌تواند باعث تولید آنتی‌بادی ضد این پروتئین(Anti-TPO) شود. اخـتلال در آنزیم TPO می‌تواند یکی از دلایل اصلی بروز بیماری کم کاری تیروئید باشد که شیوع و گسترش این بیماری ما را بر آن داشت که در این مطالعه به بررسی ارتباط پلی‌مرفیسم T2229/C اگزون ۱۲ از ژن TPO با میزان Anti –TPO بپردازیم.*

روش بررسی: *از میان جمعیت مورد مطالعه قند و لیپید تهران ۱۶۸ نفر در دو گـروه بـا تیتـر Anti-TPO بیـشتر و کمتـر از IU/L ۱۰۰ پـس از اندازه‌گیری میزان Anti-TPO به روش الایزا به عنوان گروه بیمار و کنترل انتخاب شدند. محتوای DNA ژنومی این افراد بـه روش نمـک اشـباع پروتئیناز K استخراج شد. سپس پلی‌مرفیسم مورد نظر در اگزون ۱۲ به روش RFLPs-PCR بررسی گردید.*

یافته‌ها: *فرکانس اللی پلی‌مرفیسم T2229/C اگزون ۱۲ در جمعیت مورد مطالعه از تعادل هاردی- واینبرگ تبعیت کرد. نتـایج حاصـل نـشان داد که میزان Anti-TPO در سه گروه ژنوتیپی تفاوت معنی‌داری نداشت (P> ۰/۰۵) (حد میانه بـرای Anti-TPO در گـــروه TT ۱۹/۴ و در گـــروه CC ۱۳/۹ واحد بین‌المللی در لیتر با فاصله‌ی میان چاهکی ۲۵ و ۷۵ بود) محاسبه‌ی Odd-Ratio برای ژنوتیپ‌ها به صـورت دو بـه دو نـشان داد که با وجود تعداد الل‌های C بیشتر، میزان Odd-Ratio نیز افزایش یافت.*

نتیجه‌گیری: *با توجه به عدم وجود ارتباط معنی‌دار بین سطح Anti-TPO با پلی‌مرفیسم T2229/C اگزون ۱۲ در جمعیت مورد مطالعه، احتمـالا نمی‌توان این پلی‌مرفیسم را به طور مستقل عامل بروز اختلالات خود ایمنی تیروئید که منجر به تولید Anti-TPO می‌گردد، دانست.*

واژگان کلیدی: پراکسیداز تیروئیدی، پلی‌مرفیسم، آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی و TLGS

۱- کارشناس ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

۲- دکترای تخصص ژنتیک مولکولی، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

۳- فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم، استاد مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

۴- دکترای تخصص بیوشیمی بالینی، استادیار مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

مقدمه

غدد درون ریز در کنترل مکانیسم‌های بیولوژیکی بدن نقش دارند واختلال در عملکرد هر یک از آن‌ها که احتمالا ناشی از عوامل ژنتیکی واکتسابی هستند، باعث ایجاد اختلال در بدن می‌شود (۱). یکی از مهم‌ترین غدد درون ریز بدن تیروئید است که نقش مهمی در تنظیم مکانیسم‌های بدن مانند متابولیسم دارد (۲). اختلالات غده‌ی تیروئید از شایع‌ترین اختلالات غدد درون ریز محسوب می‌شود که در این میان کم کاری تیروئید بسیار شایع بوده، ممکن است در اثر اختلالات خود ایمنی غده تیروئید ایجاد شود. تولید آنتی‌بادی‌های ویژه سبب تخریب بافت مذکور و بروز کم کاری تیروئید می‌گردد که در اکثر موارد همراه با کاهش تولید هورمون‌های تیروئیدی و افزایش ترشح هورمون TSH از هیپوفیز قدامی است. نقص در بافت تیروئید نیز طبیعتاً می‌تواند ارثی یا اکتسابی باشد که اختلالات ارثی (ژنتیکی) غده‌ی تیروئید معمولا ناشی از موتاسیون یا پلی‌مورفیسم هستند. یکی از علت‌های اصلی بروز کم‌کاری تیروئید، نقص در بیوسنتز هورمون‌های تیروئیدی است که می‌تواند ناشی از ایجاد پلی مرفیسم‌های گوناگون با شیوع در جمعیت‌های مختلف در ژن کد کننده‌ی آنزیم TPO باشد (۳). یکی از پلی‌مرفیسم‌های رایج این ژن T2229C اگزون ۱۲ است که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است. شیوع الل‌های آن با استناد به سایت ALFRED (Allele Frequency Database) در جمعیت اروپایی به‌ترتیب برای الل T، ۶۴ درصد و برای الل C، ۳۶درصد می‌باشد. همچنین مطالعات نشان می‌دهد که فراوانی الل TوC درجمعیت‌های مربوط به شرق آسیا به ترتیب ۵۴ و ۴۶ درصد است. آنزیم TPO یک همئوپروتئین متصل به قسمت رأسی سلول‌های تیروئیدی است که اکسیدکردن ید و اتصال یدوتیروزین‌ها را در تیروگلوبین به یکدیگر کاتالیز می‌کند که نهایتاً منجر به سنتز هورمون‌های تیروئیدی یعنی تری یدوتیرونین (T3) و تیروکسین (T4) می‌شود (۴و۵). ژن TPO انسانی با 150Kbp طول روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲ در ناحیه‌ی 2P25 واقع شده، ۱۷ اگزون و ۱۶ اینترون دارد (۶) که پروتئینی با ۹۳۳ اسید آمینه را کد می‌کند (۷و۸). بروز پلی‌مرفیسم در این ژن می‌تواند منجر به افزایش میزان Anti-TPO و در نهایت بروز کم کاری تیروئید شود که قابل بررسی است (۹). با توجه به اهمیت و گستردگی کم‌کاری تیروئید و ارتباط بروز پلی‌مرفیسم در ژن‌های کد کننده‌ی پروتئین‌های دخیل در سنتز هورمون‌های تیروئیدی با این بیماری، در این مطالعه ارتباط پلی‌مرفیسم T2229/C اگزون۱۲ از ژن TPO با میزان Anti-TPO در جمعیت ایرانی مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

مطالعه‌ی قند و لیپید تهران (TLGS) مطالعه‌ای است که به منظور تعیین عوامل خطر ساز بیماری‌های غیرواگیر در جمعیت شهر تهران و اقدام‌های لازم جامعه محور برای اصلاح شیوه ی زندگی با هدف پیشگیری از روند رو به رشد عوامل خطر ساز در حال انجام است (۱۰). در این مطالعه که از نوع مورد- شاهدی است، ۱۶۸ نفر (۵۰ نفر با تیتر مثبت و ۱۱۸ نفر با تیتر منفی Anti-TPO و حد مرزی ۱۰۰ IU/L) از میان جمعیت مورد مطالعه قند و لیپید تهران به‌صورت تصادفی انتخاب شدند (۱۱). از افراد مورد مطالعه میزان ۵ میلی‌لیتر خون تام در لوله‌های آزمایش حاوی ضد انعقاد EDTA گرفته شد. پس از جدا نمودن پلاسما از سلول‌های خونی به کمک سانتریفوژ (۱۰ دقیقه و ۳۰۰۰ دور در دقیقه) اندازه‌گیری میزان آنتی‌بادی ضد پراکسید از تیروئیدی به روش الایزا توسط کیت کمپانی

Laboda از کشور سوئیس روی پلاسماهای حاصله انجام پذیرفت. در مرحله‌ی بعد از سلول‌های باقیمانده در لوله‌ی آزمایش برای استخراج DNA به روش نمک اشباع پروتئینازK استفاده شد. پس از خوانش جذب نوری (OD) هر یک از نمونه‌ها، بررسی پلی‌مرفیسم T2229/C اگزون۱۲ با تکنیک RFLPs انجام شد. جهت انجام واکنش مورد نظر مخلوط واکنش به حجم نهایی µl ۱۵ شامل BufferPCR10X(1ml) ,Taq DNAPolymerase (5U/µl) , $MgCl_2$(1ml) ,dNTPs(5U/µl) و پرایمرها با توالی: F1: 5’ CTG TCT CGG GTC ATC TGT3´ (11.6 nmol) R1:5´ GTA ACG TGG TGT GAG (11.6 nmol) AGG AGA C 3´ و 300ng از DNA استخراج شده داخل میکروتیوب‌ها اضافه گردید و پس از افزودن روغن معدنی استریل به مخلوط واکنش PCR، میکروتیوب‌ها سانتریفیوژ شدند و سپس به دستگاه ترموسایکلر منتقل گردیدند. شرایط ترمال سایکلر پس از بهینه سازی شامل موارد ذیل بود. ۱) مرحله‌ی Denaturation (واسرشت) ابتدایی ۱۰ دقیقه در دمای ۹۳ درجه‌ی سانتی‌گراد (یک سیکل، ۲) مرحله‌ی Denaturation به مدت ۴۵ ثانیه در دمای ۹۳ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۳) مرحله‌ی Annealing (اتصال پرایمرها به‌DNA هدف) ۳۰ ثانیه در دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۴) مرحله‌ی Extention (ساخت رشته‌ی مکمل هدف) ۴۵ ثانیه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد (مراحل ۲ تا ۴، ۳۵ سیکل تکرار شدند)، ۵) مرحله‌ی Extention نهایی ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد (یک سیکل). نتایج PCR به روش الکتروفورز و با مشاهده‌ی باند ۱۷۷bp بر روی ژل آگاروز ۲ درصد بررسی شد. پس از حصول اطمینان از تکثیر قطعه‌ی مورد نظر، ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR تحت تاثیر آنزیم محدودالاثر Eco57I با مخلوط واکنش Buffer Sam (50x), Buffer G (10X) Eco57I (5u/ml), قرار گرفت که الگوی باندهای حاصل از هضم تحدیدی آنزیم مورد نظر برای ژنوتیپ CC و ۱۷۷bp، برای ژنوتیپ CT و bp ۱۷۷ و ۹۵، ۸۲ و در نهایت ژنوتیپ TT و bp ۹۵، ۸۲ می‌باشد. متغیرهای کمی با میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شدند. از آزمون کای دو، ANOVA و آزمون ناپارامتریک کراس کال والیس برای مقایسه‌ی یافته‌های آزمایشگاهی استفاده گردید، سطح معنی‌داری آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج مطالعه بر روی ۱۶۸ نفر از جمعیت مورد مطالعه در TLGS با متوسط سنی ۱۳/۳±۵۰/۷ (۷۳ نفر مرد و ۹۵ نفر زن) برای پلی‌مرفیسم T2229/C اگزون۱۲ از ژن TPO نشان داد که فراوانی الل C ۸۷ درصد و فراوانی الل T ۱۳ درصد است. که در جمعیت مورد مطالعه ژنوتیپ CC با فراوانی ۷۶/۳ درصد بیشترین و ژنوتیپ TT با فراوانی ۲/۴ درصد کمترین توزیع را در جمعیت مورد مطالعه دارد (جدول ۱).

جدول ۱: فراوانی الل‌های T, C و ژنوتیپ‌های پلی‌مرفیسم T2229/C اگزون ۱۲ از ژن TPO

اگزون۱۲	جمعیت (n=۱۶۸)
الل C(%)	۸۷
الل T(%)	۱۳
%(CC)	۷۶/۳
%(CT)	۲۱/۳
(%)TT	۲/۴

افراد مورد مطالعه به دو گروه با Anti-TPO بیشتر از ۱۰۰ IU/L و کمتر از آن تقسیم شدند. در گروه اول ۸۴ درصد افراد دارای ژنوتیپ CC و ۲ درصد دارای ژنوتیپ TT هستند. در گروه دوم ۷۳ درصد افراد ژنوتیپ

CC دارند (جدول ۲) (حد میانه برایAnti-TPO در گروه TT ۱۹/٤ و در گروه CC IU/L ۱۳/۹ با فاصله میان چاهکی ۲۵ و ۷۵ است).

جدول ۲: مقایسه‌ی فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مرفیسم T2229/C اگزون ۱۲ با تیتر آنتی‌بادی ضد پراکسید از تیروئیدی

اگزون ۱۲	Anti-TPO>100 (n=۵۰)	Anti-TPO<100 (n=۱۱۹)	*p*
CC	۴۲(%۸۴)	۸۷(%۷۳)	
CT	۷(%۱۴)	۲۹(%۲۴)	۰/۳۰۷
TT	۱(%۲)	۳(%۲/۵)	

با مقایسه‌ی ژنوتیپ TT در دو گروه مشاهده می‌شود که درصد این ژنوتیپ در دو گروه تفاوت قابل توجهی را نشان نمی‌دهد. فرکانس آللی ژنوتیپ‌های مشاهده شده برای پلی‌مرفیسم T2229/C اگزون۱۲ از ژن TPO در جمعیت مورد مطالعه از تعادل هاردی- واینبرگ تبعیت کرد و نتایج آزمون Odd-ratio برای این پلی‌مرفیسم نشان داد که حضور الل C تنها ۱/۹۳ برابر نسبت به الل T موجب افزایش میزان Anti-TPO شد. نتایج حاصل از آزمون Odd-Ratio چندگانه برای بررسی trend در این پلی مرفیسم نشان می‌دهد که در صورت وجود الل‌های C بیشتر میزان Odd-Ratio نیز بیشتر است **(**$Od_{CC,CT}=2 > Od_{CC,TT}=1.44 > Od_{CT,TT}=0.72$**)**.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر بررسی ارتباط پلی مرفیسم T2229/C اگزون ۱۲ از ژن TPO با میزان Anti-TPO ارتباط معنی‌داری را نشان نداد. بر اساس مطالعات قبلی احتمالا تغییرات ژنتیکی مانند موتاسیون و پلی‌مرفیسم درهریک از ۱۷اگزون ژن کد کننده‌ی آنزیم پراکسید از تیروئیدی می‌توانند به طور مستقیم یا غیر مستقیم با میزان Anti-TPO ارتباط داشته باشند (۱۳و۱۲). بررسی پلی‌مرفیسم انتخابی اگزون ۱۲ از ژن TPO نشان می‌دهد که وجود هر یک از الل‌های C,T در این پلی‌مرفیسم منجر به سنتز اسید آمینه پرولین می‌شود. حضور یکی از الل‌ها با تغییر میزان TPO و در نهایت تولید آنتی‌بادی علیه آن ارتباط ندارد، ولی بر اساس وجود گرایش بین حضور الل C و افزایش میزان Anti-TPO شاید این پلی‌مرفیسم به طور غیر مستقیم باعث تولید Anti-TPO شود. اکثر مطالعات انجام شده بر روی ژن TPO در ارتباط با بررسی وجود یا عدم وجود جهش یا پلی‌مرفیسمی ویژه بر روی ژن کد کننده آنزیم TPO و ارتباط آنها با بیماری‌های خود ایمنی تیروئید مانند کم کاری مادر زادی تیروئید است. به عنوان نمونه نتایج مطالعات کوتانی و همکاران مبنی بر بررسی ارتباط جهش در ژن TPO با بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید، نشان داد که افراد بیمار برای هر دو جهش A614G اگزون ۶ و T2083C اگزون ۱۱ ژن TPO هتروزیگوت و افراد سالم حداکثر برای یکی از این جهش‌ها هتروزیگوت بودند (۱۴). مطالعه‌ای دیگر بر روی افراد مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید در فلسطین اشغالی، جهش‌های G965T اگزون ۸، G1567A اگزون ۹ و C1708T اگزون۱۰ را گزارش کرده است (۱۵). بررسی ارتباط تغییرات ژنتیکی ژنTPO با بیماری کم کاری تیروئید در چین نیز پنج نوع جهش در اگزون‌های ۸ و۹ و۱۳ و۱۴ ژن TPO را برای اولین بار نشان داد (۱۶). مطالعات زالتال جهت بررسی ارتباط پلی‌مرفیسم 49A/G اگزون ۱ با میزان Anti-TPO نشان می‌دهد که این پلی‌مرفیسم با میزان Anti-TPO ارتباط دارد و حضور الل G در این پلی‌مرفیسم برای جمعیت مورد مطالعه باعث افزایش میزان Anti-TPO می‌شود (۱۷). مطالعه‌ی حاضر نیز با توجه به فراوانی گسترده‌ی پلی‌مرفیسم T2229/C اگزون ۱۲ از ژن TPO به بررسی ارتباط این پلی‌مرفیسم با میزان Anti-TPO پرداخت.

نتیجه‌گیری

نتیجه‌ی این مطالعه نیز همان طور که گفته شد، نشان می‌دهد که پلی‌مرفیسم انتخابی با افزایش میزان Anti-TPO ارتباط معنی‌داری ندارد و تنها نوعی گرایش بین حضور الل C با افزایش میزان Anti-TPO مشاهده شد. در نهایت بررسی ارتباط سایر پلی‌مرفیسم‌های ژن TPO و تهیه‌ی یک بانک اطلاعاتی از ارتباط آنها با میزان Anti-TPO و بیماری کم کاری تیروئید پیشنهاد می‌شود.

References

1- Collier J, Longmore M, Scally P, et al. Oxford hand book of clinical specialties.London: Oxford; 2006.

2- Stein carter J. Endocrin system. 1996. Available from: http:// biology.clc.uc. edu/ corses/ bio105/ endocrine.htm

3- Manorama S, Truptirekha S, Binoy K, Mohanty, et al. Autoimmune thyroid disorder-an up date. *Indian J Clin Biochem.* 2005; 20: 9-17.

4- Taurog A, Dorris ML, Doerge DR, et al. Mechanism of simultaneous iodination and coupling catalyzed by thyroid peroxidase. *Arch Biochem Biophys.* 1996; 330: 24-32.

5- Furtmüller PG, Zederbauer M, Jantschko W, et al. Active site and catalytic mechanisms of human peroxidases. *Arch Biochem Biophys.* 2006; 445: 199-213.

6- Park SM, Chatterjee VKK, et al. Genetics of congenital hypothyroidism. *Med Genetic.* 2005; 42: 379-89.

7- Damante G, Di Lauro R. Thyroid-specific gene expression. *Biochim Biophys Acta.* 1994; 1218: 255-66.

8- Kimura S, Kotani T, Mc Bride OW, et al. Human thyroid peroxidase: complete cDNA and protein sequence, Choromosom mapping and identification of two alternately spliced mRNA. *Proc natlsci use.* 1987; 84: 5555-9.

9- Mangklabruks A, Billerbeck AE, Wajchenbery B, et al. Genetic linkage studies of thyroid peroxidase(TPO) gene in families with TPO deficiency. *J chin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 471-6.

10- Hadaegh F, Bozorgmanesh MR, Padyab M, Zabetian A, Azizi F. Temporal Change in Lipid profile and Anthropometric Parameters According to Body Mass Index, Among Iranian Adults. *Endocrinol Metabol.* 2008; 10: 1-10.

11- Azizi F, Hedayati M, Rahmani M, Sheikholeslam R, Allahverdian S, Salarkia N. Reappraisal of the risk of iodine-induced hyperthyroidism: An epidemiological population survey. *J Endocrinol.* 2005; 28: 23-9.

12- Abramowicz MJ, Targovnik HM, Varela V, et al. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. *J Clin Invest.* 1992; 90: 1200-4.

13- Kotani T, Umeki K, Kawano J, et al. Partial iodide organification defect caused by a novel mutation of thyroid peroxidase gene in

three siblings. *Clin Endocrinol.* 2003; 59: 198-206.

14- Kotani T, Umeki K, Kawano J, et al. A novel missense mutation in the thyroid peroxidase gene, R175Q, Resulting in insufficient cell surface enzyme in two siblings. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2004; 13: 37-46.

15- Tenenbum-Rakover Y, Mamanasiri S, Ris- Stalpers C, et al. Clinical and genetic characteristics of congenital hypothyroidism due to mutation in the thyroid peroxidase (TPO) gene in Israelis. *Clin Endocrinol.* 2007; 66: 695-702.

16- Wu JY, Shu SG, Yang CF, Lee CC, Tsai FJ. Mutation analysis of thyroid peroxidase gene in Chinese patients with total iodide organification defect: identification of five novel mutations. *J Endocrinol.* 2002; 172: 627-35.

17- Zaletel K, Krhin B, Gaberscek S, Hojker S. Thyroid autoantibody production is influenced by exon1 and promoter CTLA-4 polymorphisms in patients with Hashimotos thyroiditis. *Int J Immunogenetics.* 2006; 33: 87-91.

Association of T2229/C Exon 12 Polymorphisms of Thyroid Peroxidase Gene with Anti-TPO Levels in Tehran Population

Faam B[1], Daneshpour M[1], Azizi F[2], Hedayati M[1]

[1]Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[2]Endocrine Research Center, Research Institute for endocrine sciences, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding author: Hedayati M, Obesity Research Center, Research Institute for endocrine sciences Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Email: Hedayati@endocrine.ac.ir

Received: 24 Oct 2009 **Accepted:** 31 Aug 2010

Background and Objective: Antibody secretion in human may be the result of the changes in protein structure. Probably these changes in protein structure or polymorphism in human thyroid peroxidase (TPO) gene is the reason for presence of the anti TPO. In this study, we examined the association of T2229/C exon 12 polymorphism of TPO gene in respect to anti-TPO level.

Materials and Methods: In this study 168 individuals (47±2 years) were selected as case and control groups based on anti-TPO titer above and below 100 IU/L. PCR-RFLP ***(***polymerase chain reaction- restriction fragment length polymorphism) was used to amplify the segment of exon 12 polymorphism.

Results: In exon 12 the allele frequencies were 0.8698 for C allele and 0.1301 for T allele and there was no significant association between this polymorphism and anti-TPO level (CC=127.5± 308 IU/ml vs. TT=126±224 IU/ml).

Conclusion: This study indicated that there is no significant association between anti-TPO levels and T2229/C exon 12 polymorphisms. Meanwhile, selected SNP of exon12 directly has no effect on anti-TPO levels.

Keywords: Thyroid Peroxidase Polymorphism, Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism