

## Assessment of thyroid cancer risk factors in Kurdistan province

Karkoubi Y., MD<sup>1</sup>, Moradi Gh., MD, PhD<sup>2</sup>, Sharifi P., MSc<sup>3</sup>, Ghafouri Sh., MD<sup>4</sup>

1. Assistant in Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
2. Associate Professor, Social Determinants of Health Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
3. Master of Microbiology Science, Liver and Digestive Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
4. Assistant Professor, Liver and Digestive Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran, (Corresponding Author), Tel:+98-87-33249435, drghafoorish76@gmail.com

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Considering the increasing trend of thyroid cancer and increased number of new cases we performed this study to determine the risk factors for thyroid cancer in Kurdistan Province.

**Materials and Methods:** 80 patients and 80 controls were matched and entered into this case-control study from September 2009 to September 2016 in Kurdistan Province. Data were collected by reviewing the records of the patients, making phone calls and face-to-face interviews. Using SPSS v.20 software, data analysis was performed by chi-square test, T-test and logistic regression.

**Results:** The results showed that there were no significant differences between the two groups in terms of gender, marital status, residential place, and profession. Thyroid cancer showed significant relationships with obesity, history of thyroid cancer in family, use of levothyroxine and TSH level.

**Conclusion:** The results of the study highlighted the importance of TSH level, obesity, history of thyroid cancer in family, and use of levothyroxine which can be considered as risk factors for thyroid cancer by education and health planners.

**Keywords:** Risk factors, Thyroid cancer, Kurdistan Province.

**Received:** Dec 18, 2017    **Accepted:** May 22, 2018

## بررسی عوامل خطر سرطانهای تیروئید در استان کردستان

یعقوب کرکوبی<sup>۱</sup>، قباد مرادی<sup>۲</sup>، پژمان شریفی<sup>۳</sup>، شهناز غفوری<sup>۴</sup>

۱. دستیار داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۳. کارشناس ارشد میکروب شناسی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۴. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مولف مسئول)، تلفن ثابت: ۳۳۲۴۹۴۳۵-

۰۸۷ drghafoorish76@gmail.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به روند رو به افزایش بیماری سرطان تیروئید و افزایش تعداد موارد جدید، این مطالعه با هدف تعیین عوامل خطر سرطانهای تیروئید در استان کردستان اجرا شد.

**روش بررسی:** در یک مطالعه مورد- شاهد تعداد ۸۰ بیمار و ۸۰ شاهد بصورت همسان‌سازی در طی سال‌های شهریور ۱۳۸۸ تا شهریور ۱۳۹۵ در استان کردستان مورد بررسی قرار گرفتند. گردآوری داده‌ها با روش مراجعه به پرونده، تماس تلفنی و مراجعه حضوری انجام گردید. برای تحلیل داده‌ها از آزمونهای "کای اسکوار"، "تی تست" و "رگرسیون لجستیک" با استفاده از نرم افزار spss v.20 صورت گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد؛ دو گروه مورد مطالعه از نظر؛ جنس، وضعیت تاهل، محل سکونت و شغل با هم تفاوت معناداری نداشتند. بین چاقی، سابقه ابتلا به سرطان تیروئید در خانواده، مصرف داروی لووتیروکسین و سطح هورمونی TSH با سرطان تیروئید رابطه معنادار تایید شد ( $P < 0/01$ ).

**نتیجه گیری:** یافته‌های این مطالعه اهمیت توجه به شاخصهای TSH، چاقی، سابقه سرطان در خانواده و همچنین مصرف کنندگان داروی لووتیروکسین را برجسته ساخته که میتواند مورد توجه برنامه ریزان آموزشی و بهداشتی قرار گیرد.

**کلید واژه‌ها:** عوامل خطر، سرطان تیروئید، استان کردستان

وصول مقاله: ۹۶/۹/۲۷ اصلاحیه نهایی: ۹۷/۲/۱۹ پذیرش: ۹۷/۳/۱

## مقدمه

سرطان تیروئید شایع ترین بدخیمی غدد درون ریز در سرتاسر جهان محسوب می شود؛ به طوری که شیوع آن تقریباً ۵-۱ درصد از کل سرطان ها در زنان و حدود ۲ درصد در مردان است (۱). این بیماری هفتمین سرطان شایع در زنان، چهاردهمین سرطان در مردان و یازدهمین سرطان بین دو جنس در ایران در سال ۲۰۰۸ و میزان بروز استاندارد شده سنی ۴/۴۶ و ۱/۶۷ در صد هزار نفر در زنان و مردان بود (۲) و در سال ۲۰۱۹ بعنوان سومین سرطان شایع در زنان با بروز تطبیق شده سنی ۳۷ در صد هزار نفر در سال معرفی خواهد شد (۳). افزایش موارد سرطان ممکن است به دلیل بهبود روش های تشخیصی (۴)، یا افزایش مواجهه با عوامل خطر ناشناخته باشد (۵). شیوع انواع کانسره های تیروئید براساس مطالعات مختلف بصورت پاپیلاری (Papillary Thyroid Carcinoma: PTC) (۸۰ درصد) و فولیکولی (Follicular Thyroid Carcinoma: FTC) (۱۵-۱۰ درصد)، سرطان تیروئید با تمایز کم (Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: PDTC) و در نهایت سرطان آناپلاستیک تیروئید (Anaplastic Thyroid Carcinoma: ATC) در ۲-۱ درصد از بدخیمی های تیروئید، طبقه بندی شده است (۶ و ۷).

طی مطالعه ای که در طی سالهای ۲۰۰۵-۲۰۰۱ انجام شده بود، نشان داده شد که در سالهای اخیر روند قابل توجهی در افزایش سرطان تیروئید در ایران نیز وجود داشته است در حالیکه دلایل افزایش موارد به درستی مشخص نیست (۸). بررسی های اخیر نشان داده است که بروز سرطان تیروئید در سال ۲۰۰۹ به ۱۴/۳ مورد در صد هزار نفر در ایالات متحده افزایش پیدا کرده است که تقریباً سه برابر میزان آن در سال ۱۹۷۵ (۴/۹ در صد هزار نفر) می باشد (۹). انجمن سرطان آمریکا گزارش کرده است که ۶۲۹۸۰ مورد جدید سرطان تیروئید تا سال ۲۰۱۴ تشخیص داده شده است و بیشتر موارد تشخیص داده شده و موارد جدید، بین زنان و اشخاص کمتر

از ۶۵ سال دیده شد و میزان بروز آن بطور قابل توجهی بین آسیایی ها بالا می باشد و در سفیدپوستان ۲ برابر بیشتر از سیاهپوستان است (۹-۱۲). در گزارش مرکز ثبت سرطان در ایران که توسط لاریجانی و همکاران طی سالهای ۱۹۹۶ الی ۲۰۰۰ بیان گردید، نشان داده شد که از کل ۳۱۳ مورد کانسر اندوکراین که به این مرکز گزارش شده بود ۳۱۹ مورد یعنی ۷۶/۱ درصد از کل موارد مربوط به کانسر تیروئید بوده و میزان بروز آن در زنان و مردان به ترتیب ۳/۵ و ۱ در صد هزار نفر می باشد. بیشترین و کمترین میزان بروز این بیماری در ایران طبق بررسی انجام شده فوق تا سال ۲۰۰۰ به ترتیب استان گلستان - چهار محال و بختیاری و آذربایجان غربی گزارش شد. لازم به ذکر است که موارد گزارش شده در اکثر نقاط ایران از جمله استان کردستان کمتر از حد انتظار نسبت به جمعیت کلی بوده است (۱۳ و ۱۴). رادیاسیون، فاکتورهای ژنتیکی، بیماری تیروئید زمینه ای، عوامل هورمونی (شیوع بیشتر در زنان) و فاکتورهای تغذیه ای بویژه ید، نقش مهمی در پاتوژنز سرطان تیروئید دارند (۹ و ۱۱).

بر اساس نتایج مطالعه ATA در سال ۲۰۱۴ و سایر مطالعات پراکنده از جمله مطالعه Oberman و همکاران در سال ۲۰۱۵ (۳) نشان داده شده که عواملی مانند؛ دیابت ملیتوس، چاقی، جنسیت مونث، سن، وزن، قد و شاخص توده بدنی، مواجهه با تشعشعات یونیزه، اندازه تومور، بارداری، تغییرات سبک زندگی و آب و هوای محیط می توانند در بروز این بیماری موثر باشند (۷ و ۱۵). همچنین مطالعاتی رابطه سابقه فامیلی ابتلا به سرطان تیروئید، چاقی و TSH را با سرطان تیروئید نشان داده اند (۱۶-۱۸). اگر چه مطالعات در خصوص بروز انواع سرطانها و عوامل خطر آنها صورت گرفته است، اما براساس دانش ما تاکنون مطالعه ای جامع در این زمینه صورت نگرفته است. با توجه به روند رو به افزایش این بیماری و افزایش تعداد موارد جدید هم در مطالعات انجام شده و هم در مشاهدات تجربی طی سالهای اخیر، لذا

هدف از این مطالعه بررسی عوامل خطر سرطان تیروئید در استان کردستان بوده است.

### روش بررسی

نوع مطالعه مورد - شاهدی بود که افراد گروه مورد از بین مبتلایان به سرطان تیروئید در استان کردستان که توسط پاتولوژی، سرطان آنها اثبات شده و دارای پرونده در کلینیک یا بیمارستان و یا واحد ثبت سرطان معاونت بهداشتی دانشگاه بودند، در طی شهریور ۱۳۸۸ تا شهریور ۱۳۹۵ بعنوان مورد، انتخاب شدند و افراد گروه شاهد از افراد سالم و پس از چک کردن تستهای تیروئید انتخاب گردیدند. در خصوص حجم نمونه بر اساس مطالعات پیشین (۱۷) با فرض  $p_1=0/34$  و  $p_2=0/12$  با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۵ درصد و خطای نوع دوم ۲۰ درصد حجم نمونه در هر گروه ۵۱ نفر تعیین شد، که برای افزایش توان مطالعه در گروه بیمار ۸۰ نفر و در گروه شاهد ۸۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه ها از بین مواردی که در بیمارستان های سطح استان پرونده داشتند و همچنین پرونده های موجود در واحد ثبت سرطان معاونت بهداشتی دانشگاه انتخاب شدند. کنترل ها هم از بین افراد مراجعه کننده به کلینیک غدد بیمارستان توحید سنندج که از نظر سنی و جنسی همسان بودند، انتخاب گردیدند. برای جمع آوری

داده های مربوط به بیماران، ضمن بررسی پرونده آنها در صورتیکه اطلاعاتی ناقص بود با مراجعه به درب منزل و یا بصورت تلفنی اطلاعات مورد نظر جمع آوری گردید. در این مطالعه تمامی بیمارانی که براساس کد بندی بین المللی سرطان ها جزو موارد ابتلا به سرطان های تیروئید تشخیص داده شده اند مورد بررسی قرار گرفتند. تعریف مصرف دارو در این مطالعه استفاده از قرص لووتیروکسین بمدت حداقل یک سال با دوز ۱۰۰ میلیگرم روزانه بود.

داده های این مطالعه وارد نرم افزار SPSS v.20 گردید. اهداف توصیفی مطالعه با آماره های توصیفی شامل میانه، میانگین، انحراف معیار محاسبه گردید و برای تحلیل فرضیات از تی تست (t- Test)، "کای دو" و "لجستیک رگرسیون" استفاده شد.

### یافته ها

نتایج نشان داد؛ که ۲۶ نفر (۱۶/۴ درصد) مرد و ۱۳۴ نفر (۸۳/۶ درصد) زن بودند. میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه  $49/15 \pm 48/44$  سال در محدوده ۲۶ تا ۸۱ سال بود. دو گروه مورد مطالعه از نظر؛ جنس، وضعیت تاهل، محل سکونت و شغل با هم تفاوت معناداری نداشتند ولی از نظر سطح تحصیلات تفاوت معنادار بود (جدول ۱).

جدول ۱: رابطه بین فراوانی متغیرهای دموگرافیک مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

ردیف	متغیر	گروه		p-value
		مورد تعداد(درصد)	شاهد تعداد(درصد)	
۱	جنس	مرد	۱۴(۱۷/۵۰)	۰/۷۰۲
		زن	۶۸(۸۴/۷۱)	
۲	محل سکونت	شهر	۶۳(۷۸/۷۵)	۰/۵۹۸
		روستا	۱۷(۲۱/۲۵)	
۳	وضعیت تاهل	مجرد	۱۲(۱۵)	۰/۳۰۴
		متاهل	۶۳(۷۸/۸۲)	
۴	سطح تحصیلات	بی سواد	۲۰(۲۵)	۰/۰۰۳
		ابتدایی	۲۰(۲۵)	

			راهنمایی	۱۸(۲۲/۵۰)	۸(۱۰/۵۹)
			دبیرستان	۱۶(۲۰)	۱۳(۱۶/۴۷)
			دانشگاهی	۶(۷/۵۰)	۲۱(۲۴/۷۱)
			کارمند	۲(۲/۵۰)	۱۱(۱۴/۱۲)
			کارگر	۳(۳/۷۵)	-
۰/۱۱	شغل	۵	خانه دار	۶۱(۷۶/۲۵)	۶۱(۷۶/۴۷)
			آزاد	۶(۷/۵۰)	۲(۲/۳۵)
			سایر	۸(۱۰)	۶(۷/۰۶)
			کل	۸۰(۴۸/۴۸)	۸۰(۵۱/۵۲)

همچنین از نظر سن بین دو گروه تفاوت معنادار نبود، میانگین سن در گروه مورد  $45/11 \pm 15/08$  و در گروه شاهد  $43/82 \pm 15/08$  بود ( $P > 0/05$ ). سایر نتایج نشان داد؛ سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان، مصرف داروی لو تیروکسین، BMI و TSH با ابتلا به سرطان تیروئید ارتباط معنادار داشته است. این یافته بصورت تحلیل منفرد و همچنین رگرسیون لجستیک تایید گردید (جدول ۲ و ۳).

جدول ۲: رابطه بین فراوانی ریسک فاکتورهای خطر ابتلا به سرطان تیروئید در دو گروه مورد و شاهد

ردیف	متغیر	گروه		p-value
		مورد تعداد(درصد)	شاهد تعداد(درصد)	
۱	مصرف دخانیات	دارد	۱۱(۱۳/۷۵)	۰/۲۵۶
		ندارد	۶۹(۸۶/۲۵)	
۲	سابقه خانوادگی سرطان تیروئید	دارد	۲۵(۳۰/۵۹)	۰/۰۰۴
		ندارد	۵۵(۶۹/۴۱)	
۳	مصرف دارو	دارد	۳۳(۴۱/۲۵)	۰/۰۰۲
		ندارد	۴۷(۵۸/۷۵)	
۴	سابقه مواجهه با تشعشعات	دارد	۳(۳/۷۵)	۰/۰۷
		ندارد	۷۷(۹۶/۲۵)	

جدول ۳: تحلیل رگرسیون لجستیک عوامل مرتبط با سرطان تیروئید

عوامل	B	Wald	df	p	OR	OR ۹۵٪ فاصله اطمینان	
						حداقل	حداکثر
TSH	۰/۳۸۱	۱۴/۹۳	۱	۰/۰۰۰	۱/۴۶۰	۱/۲۰۷	۱/۷۷۶
BMI	۰/۲۳۵	۱۲/۳۵	۱	۰/۰۰۰	۱/۲۶۰	۱/۱۰۹	۱/۴۴۱
مصرف دارو	۱/۵۶	۹/۸۶	۱	۰/۰۰۲	۴/۷۸۰	۱/۸۰	۱۲/۷۲
سابقه سرطان در خانواده	۱/۴۴۶	۴/۷۹	۱	۰/۰۲۸	۱/۹۸۰	۱/۲۳۰	۲/۴۶۰

در جدول ۴ وضعیت نمایه توده بدنی و میزان TSH در دو گروه ارائه شده است که تفاوت در بین آنها معنادار بود ( $P < 0.05$ ).

جدول ۴. مقایسه نمایه توده بدنی و میزان TSH در دو گروه مورد و شاهد

p-value	فاصله اطمینان		انحراف معیار	میانگین	تعداد	متغیر
	-	+				
	۲۴/۳۶	۲۵/۶۷	۰/۳۲۷	۲۵/۰۱	۸۰	مورد
۰/۰۰۰	۲۶/۹۷	۲۹/۲۵	۰/۵۷۲	۲۸/۱۱	۸۰	شاهد
	۲/۶۱	۳/۵۸	۰/۲۴۵	۳/۱۰	-	تفاوت
	۱/۹۷	۲/۷۱	۰/۱۸۷	۲/۳۴	۸۰	مورد
۰/۰۰۲	۳/۲۳	۶/۰۹	۰/۴۴۰	۵/۷۰	۸۰	شاهد
	۱/۲۶	۳/۳۸	۰/۲۵۳	۳/۳۶	-	تفاوت

## بحث

که معمولاً بالای ۵۰ سال اتفاق می افتد متفاوت است و نیاز به بررسیهای بیشتر در این زمینه مطرح می باشد. در خصوص توزیع جنسی؛ ۸۲/۵ درصد بیماران مورد مطالعه ما که طی شهریور ۱۳۸۸ تا شهریور ۱۳۹۵ مورد بررسی قرار گرفتند زن و ۱۷/۵ درصد مرد بودند. این یافته با اکثر نزدیک به اتفاق دیگر پژوهشهای انجام شده با موضوع مشابه همخوانی داشت. بطوریکه در مطالعه Oberman و همکاران (۳)، ۸۱ درصد زن، در مطالعه انصاری و همکاران (۱۹) ۸۱/۶ درصد زن، در مطالعه یگانه و همکاران (۲۱) نسبت زنان به مردان ۵/۳ به ۱، در مطالعه John و همکاران (۲۲) نسبت زنان به مردان ۳/۵ به ۱ بوده است و تنها در یک مطالعه تفاوت معناداری از نظر جنسیت مشاهده نشده است (۱۷). از دلایل ابتلای بیشتر زنان به سرطان تیروئید، یک نظریه وجود دارد که پلی مورفیسم در گیرنده های استروژن می تواند عامل خطر برای سرطان تیروئید باشد (۲۳). علاوه بر این استروژن

با توجه به روند رو به رشد و افزایش ابتلا به سرطان تیروئید بویژه در زنان (۱۰-۱۲)، ضرورت انجام مطالعاتی در این خصوص از اهمیت بالایی برخوردار است. در این راستا نتایج مطالعه ما نشان داد؛ که میانگین سن بیماران  $43/82 \pm 15/08$  سال بود که با گروه شاهد با میانگین  $45/11 \pm 14/95$  سال تفاوت معنادار نداشت ( $P > 0.05$ ). و در مقایسه با دیگر مطالعات مشابه که عوامل مرتبط با سرطان تیروئید را بررسی کرده اند میانگین سنی در همین محدوده بوده است. از جمله با مطالعه انصاری و همکاران (۱۹)، میانگین سن بیماران  $44/20 \pm 15/6$  سال، و مطالعه قربانی و همکاران (۲۰) میانگین سنی  $46/30 \pm 16/6$  همخوان بود. ضمن اینکه در برخی دیگر از مطالعات میانگین سنی در همین محدوده بوده است (۱۶-۱۷ و ۳) و نشان می دهد بروز سرطان تیروئید عمدتاً زیر ۵۰ سال رخ می دهد و از این نظر با سایر سرطانها

این موضوع اشاره دارد که افزایش عامل فاکتور هیپوکسی (HIF-1) که تحت تاثیر T4 است، می تواند اکسیژن بسیار بیشتری را در دسترس قرار دهد و بطور موضعی باعث افزایش استرس اکسیداتیو همراه با تحریک خطرناک عروق گردد (۳۱). سایر مطالعات نشان داده اند؛ لووتیروکسین ممکن است در ایجاد تومور متوسط نقش واسطه ای داشته باشد، به عبارت دیگر، لووتیروکسین ممکن است نقش مستقیمی یا غیرمستقیم در تشکیل تومور داشته باشد. با این وجود، این پدیده ممکن است به دو صورت توضیح داده شود. اول، تیروکسین امکان دارد به عنوان یک عامل افزایش در مسیرهای سرطان زا عادی عمل کند و یا تیروکسین به تنهایی ممکن است رشد سلولهای سرطانی تیروئید را تحریک کند (۳۲). بر مبنای مطالعات انجام شده این دارو باید با احتیاط تجویز شود (۳۳).

از دیگر یافته های مطالعه ما، تایید ارتباط چاقی با بروز سرطان تیروئید بود ( $OR=1.26, p=0.000$ ). این یافته هم توسط تعداد زیادی از پژوهشهای قبلی حمایت گردید، از جمله مطالعات؛ (۷، ۱۷ و ۲۲ و ۳۴ و ۳۵)، همچنین در یک مطالعه متآنالیز که ۳۲ مطالعه مربوط به عوامل موثر بر بروز سرطان تیروئید را بررسی کرده بودند نتایج نشان داد که با افزایش ۵ واحد BMI، خطر نسبی افزایش سرطان در مردان  $RR=1.14$  و در زنان  $RR=1.33$  بوده است (۳۵). اما در یک مطالعه این ارتباط مشاهده نشده است (۳۶). در خصوص دلایل تاثیر چاقی بر بروز سرطان تیروئید نمی توان بطور دقیق اظهار نظر کرد، هر چند ممکن است مربوط به تاثیر متفاوتی از تعاملات سرطانی با آدیپوسیتها بر رفتار تومور در بافت چرب باشد. بعلاوه اثرات گردشی یا موضعی آدیپوکین ها همچون؛ آدیپونکتین، لپتین و ویسفاتین می-توانند منجر به ویژگی خاصی در نوع سلول شوند، ضمن اینکه گزارشاتی؛ افزایش بیان لپتین و یا گیرنده های آن را در سرطان تیروئید تایید کرده اند (۳۷ و ۳۸). یافته های دیگر مطالعه حاضر ارتباط معنادار TSH با سرطان تیروئید را نشان داده است ( $OR=1.46, p=0.000$ ). در این زمینه اکثر

می تواند بطور چشمگیری میزان تکثیر سلولی در سلولهای سرطانی تیروئید را در مقایسه با هورمون جنسی مردانه افزایش دهد (۲۴). هرچند هنوز به بررسیهای بیشتری در زمینه دلایل ابتلای بیشتر زنان به سرطان تیروئید نیاز است. دیگر نتایج مطالعه ما نشان داد؛ بین سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان و بروز سرطان تیروئید در بیماران مورد مطالعه با ( $OR=1.98, p=0.028$ ) رابطه معنادار وجود دارد. این یافته توسط نتایج سایر مطالعات حمایت شده است. از جمله؛ در مطالعه Asif و همکاران (۲۵)، که در لاهور پاکستان انجام شده. مطالعه Memon و همکاران (۱۶) در کشور کویت که سابقه فامیلی در گروه مورد ۲۴ درصد و در گروه شاهد ۱۲ درصد بود، مطالعه Shahrani و همکاران (۲۶)، که یک مطالعه متآنالیز بوده و در جهان عرب اجرا شده بود و پژوهش Shin و همکاران (۲۷)، که تاثیر سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان در بروز سرطان تیروئید بطور معنادار ( $P<0.01$ ) تایید شده بود. ضمن اینکه مطالعه ای هم یافت شد که این رابطه را تایید نکرد (۳). از دلایل ارتباط سابقه خانوادگی با بروز سرطان تیروئید می توان به تاثیرات؛ ژنتیکی و نوع رژیم غذایی و وضعیت اقتصادی - اجتماعی مشابه اشاره نمود.

در مورد رابطه سابقه مصرف لووتیروکسین با بروز سرطان تیروئید در مطالعه حاضر با ( $OR=4.78, p=0.002$ ) رابطه معنادار بود. نتایج سایر مطالعات با موضوع مشابه نیز اکثراً بهمین یافته رسیده اند. بطوریکه در مطالعه Umberto و همکاران (۲۸)، این ارتباط با  $P=0.003$  تایید شده است و پژوهش Ratcliffe و همکاران (۲۹) نیز بهمین نتیجه دست یافتند و مطالعه ای که مغایر این نتایج باشد یافت نگردید. در خصوص علل تاثیر دارو بر بروز سرطان تیروئید بررسیها نشان داده است که در طول درمان با LT4، حتی در شرایط پایدار، اوج هورمون چند ساعت پس از تجویز ظاهر می شود و ممکن است بطور موقت باعث بروز هیپرتیروئیدیسم و افزایش استرس اکسیداتیو شود و نقش استرس اکسیداتیو در پر کاری تیروئید تایید شده است (۳۰). همچنین فرضیه ای به

**نتیجه گیری**

یافته های این مطالعه اهمیت توجه به شاخصهای TSH، چاقی، سابقه سرطان در خانواده و همچنین مصرف کنندگان داروی لووتیروکسین را برجسته ساخته، که می تواند مورد توجه برنامه ریزان آموزشی و بهداشتی-درمانی قرار گیرد.

**تشکر و قدردانی**

از دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بابت حمایت مالی از پایان نامه ای که مقاله حاضر از آن مستخرج شده است، تشکر و قدردانی می شود.

مطالعات یافت شده این نتایج را تایید می کنند، از جمله در پژوهش Kyung-Soon و همکاران (۱۸) رابطه TSH با سرطان تیروئید معنادار بود ( $P=0/001$ ). همچنین در مطالعه Shin و همکاران (۲۷) این ارتباط معنادار بود  $P<0/001$  و در پژوهش اجرا شده توسط Huang Huang و همکاران (۳۹)، با  $OR=3.74$  و  $P<0/001$  معنادار بودن ارتباط تایید گردید. نکته قابل توجه در این مطالعه افزایش معنادار TSH در بیماران مرد و کاهش معنادار آن در بیماران زن بوده است که در این خصوص با مطالعه ما که در زنان و مردان بیمار، مقدار TSH کاهش یافته بود و همچنین تعداد دیگری از مطالعات (۲۵ و ۲۶ و ۳۱) همخوانی نداشت.

**Reference**

1. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control* 2006; 13: 119-28.
2. Brito JP, Davies L. Is there really an increased incidence of thyroid cancer? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 405-8.
3. Oberman B, Khaku A, Camacho F, Goldenberg D. Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer. *Am J Otolaryngol* 2015; 36: 535-41.
4. Fassnacht M, Kreissl MC, Weismann D, Allolio B. New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies. *Pharmacol Ther* 2009; 123: 117-41.
5. Ghossein R. Problems and controversies in the histopathology of thyroid carcinomas of follicular cell origin. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 683-91.
6. Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 5393.
7. Bann DV, Goyal N, Camacho F, Goldenberg D. Increasing incidence of thyroid cancer in the Commonwealth of Pennsylvania. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 1149-56.
8. Khayamzadeh M, Khayamzadeh M, Tadayon N, Salmanian R, Zham H, Razzaghi Z, et al. Survival of Thyroid Cancer and Social Determinants in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 95-8.
9. Varghese SS, Varghese A, Ayshford C. Differentiated thyroid cancer and pregnancy. *Indian J Surg* 2014; 76: 293-6.
10. Morris LG, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis. *Am J Surg* 2010; 200: 454-61.
11. Xu L, Port M, Landi S, Gemignani F, Cipollini M, Elisei R, et al. Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Thyroid* 2014; 24: 966-74.
12. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 317-22.



13. Haghpanah V, Soliemanpour B, Heshmat R, Mosavi-Jarrahi A, Tavangar S, Malekzadeh R, et al. Endocrine cancer in Iran: based on cancer registry system. *Indian J Cancer* 2006; 43: 80.
14. Larijani B, Mohagheghi MA, Bastanhigh MH, Mosavi-Jarrahi AR, Haghpanah V, Tavangar SM, et al. Primary thyroid malignancies in Tehran, Iran. *Med Princ Pract* 2005;14: 396-400.
15. Lehrer S, Rosenzweig KE. Cold climate is a risk factor for thyroid cancer. *Clin Thyroidol* 2014; 26: 273-6.
16. Memon A, De Gonzalez AB, Luqmani Y, Suresh A. Family history of benign thyroid disease and cancer and risk of thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 754-60.
17. Ma J, Huang M, Wang L, Ye W, Tong Y, Wang H. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Med Sci Monit* 2015; 21: 283.
18. Hong K-S, Son J-W, Ryu OH, Choi M-G, Hong JY, Lee SJ. Cardiac effects of thyrotropin oversuppression with levothyroxine in young women with differentiated thyroid cancer. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 1-6.
19. Ansari M, Babaei A, Shafiei B, Javadi H, Assadi M, Nabipour I, et al. Pathological evaluation of differentiated thyroid cancer in patients with positive serum thyroglobulin and negative iodine scan. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1925-9.
20. Ghorbani V. Survival Rate and Prognostic Factors in Prognosis in Khuzestan Patients with Thyroid Malignancies [dissertation]. Ahvaz: Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences; 2017.
21. Yeganeh R, Toulabi K, Giahi A. Prevalence of malignancy in thyroid nodules in Shohada Asheir Hospital, Khorramabad Hospital (2000-1999). *Yafteh* 2001; 3: 21-5. [In Persian]
22. Paes JE, Hua K, Nagy R, Kloos RT, Jarjoura D, Ringel MD. The relationship between body mass index and thyroid cancer pathology features and outcomes: a clinicopathological cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4244-50.
23. Maha R, Kallel I, Charfeddine S, Hamza F, Guermazi F, Rebaï A. Association of polymorphisms in estrogen and thyroid hormone receptors with thyroid cancer risk. *J Recept Signal Transduct Res* 2009; 29: 113-8.
24. Zeng Q, Chen G, Vlantis A, Van Hasselt C. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway. *Cell Prolif* 2007; 40: 921-35.
25. Asif F, Ahmad MR, Majid A. Risk factors for thyroid cancer in females using a logit model in Lahore, Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 6243-7.
26. Al Shahrani AS, El-Metwally A, Al-Surimi K, Salih SB, Saleh Y, Al-Shehri A, et al. The epidemiology of thyroid diseases in the Arab world: A systematic review. *JPHE* 2016; 8: 17-26.
27. Hwang SH, Kim E-K, Moon HJ, Yoon JH, Kwak JY. Risk of thyroid cancer in euthyroid asymptomatic patients with thyroid nodules with an emphasis on family history of thyroid cancer. *Korean J Radiol* 2016;17: 255-63.
28. Cornelli U, Belcaro G, Recchia M, Finco A. Levothyroxine and lung cancer in females: the importance of oxidative stress. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 75.
29. Ratcliffe J, Stack B, Burt R, Ratcliffe W, Spilg W, Cuthbert J, et al. Thyroid function in lung cancer. *Br Med J* 1978; 1: 210-2.
30. Nanda N, Bobby Z, Hamide A. Oxidative stress and protein glycation in primary hypothyroidism. Male/female difference. *Clin Exp Med* 2008; 8: 101.

31. Otto T, Fandrey J. Thyroid hormone induces hypoxia-inducible factor 1 gene expression through thyroid hormone receptor /retinoid x receptor -dependent activation of hepatic leukemia factor. *Endocrinology* 2008; 149: 2241-50.
32. Saleh N, Richard N, Foforos M. Does Levothyroxine Really Increase Thyroid Cancer Risk? Dismaying Suggestion From Flawed Study. 2017, <https://www.verywellhealth.com/does-levothyroxine-really-increase-thyroid-cancer-risk-4147671>.
33. Cesarone M, Belcaro G, Nicolaidis A, Incandela L, De Sanctis M, Barsotti A. San Valentino epidemiologic vascular project. *Angiology* 2000; 51: S65-S8.
34. Wu C, Wang L, Chen W, Zou S, Yang A. Associations between body mass index and lymph node metastases of patients with papillary thyroid cancer: A retrospective study. *Medicine* 2017; 96: e6202.
35. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-78.
36. Iribarren C, Haselkorn T, Tekawa IS, Friedman GD. Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population. *Int J Cancer* 2001; 93: 745-50.
37. Uddin S, Bavi P, Siraj AK, Ahmed M, Al-Rasheed M, Hussain AR, et al. Leptin-R and its association with PI3K/AKT signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 191-202.
38. Cheng S-P, Chi C-W, Tzen C-Y, Yang T-L, Lee J-J, Liu T-P, et al. Clinicopathologic significance of leptin and leptin receptor expressions in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2010; 147: 847-53.
39. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, Chen Y, Ma S, Yu H, et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones, and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case–Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017 ; 26: 1209-18.