

## پیشگیری از بیماری‌های تیروئید

دکتر فریدون عزیزی

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: ولنجک، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم،  
دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** پژوهش حاضر، مروری است بر تمام مقالاتی که در زمینه‌ی پیشگیری از بیماری‌های تیروئید منتشر شده‌اند، و هر سه نوع پیشگیری اولیه، ثانویه و ثالثیه در این مرور جمع‌آوری و تحلیل شده‌اند. مواد و روش‌ها: با کلید واژه‌های مرتبط تمام مقاله‌ها در زمینه‌ی پیشگیری از بیماری‌های تیروئید از سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۲ بررسی، و براساس تعریف پیشگیری اولیه، ثانویه و ثالثیه تقسیم‌بندی و تحلیل شدند. یافته‌ها: در پیشگیری اولیه مهم‌ترین مورد اصلاح کمبود ید است که در کشور ایران به خوبی انجام گردیده، پژوهش‌های جدیدی در زمینه‌ی اثرات مصرف دخانیات و الکل نیز وجود دارد. در پیشگیری ثانویه کم‌کاری مادرزادی تیروئید، و کم‌کاری و پرکاری تحت بالینی تیروئید دارای اهمیت می‌باشند. انجام غربالگری به وسیله سونوگرافی و اندازه‌گیری کلسی‌تونین در مبتلایان به گواتر ندولر مورد مناقشه است. اندازه‌گیری کلسی‌تونین در سرطان مدولری تیروئید و RET در افراد خانواده بیمار می‌تواند در زمینه‌ی پیشگیری ثانویه بیماری‌های تیروئید به کار رود. غربالگری بیماری‌های تیروئید در حاملگی به ویژه در افراد با علائم خطر بسیار سودمند می‌باشد. پیرامون پیشگیری ثالثیه اجتناب از مصرف دوزهای بالای لووتیروکسین، به ویژه در سالمندان دارای اهمیت می‌باشد. همچنین تشخیص، درمان و مراقبت‌های صحیح تمام بیماران تیروئید از پیشرفت بیماری و بروز عوارض جلوگیری می‌نماید. نتیجه‌گیری: اعمال پیشگیری از بیماری‌های تیروئید در هر سه سطح اولیه، ثانویه و ثالثیه برای ارتقا سلامت جامعه ضروری می‌باشد و باید به طور جدی مورد توجه سیاست‌گذاران و مسئولین بهداشتی - درمانی و نیز پزشکان قرار گیرد.

**واژگان کلیدی:** پیشگیری اولیه، ثانویه، ثالثیه، بیماری‌های تیروئید، پرکاری تیروئید، کم‌کاری تیروئید، سرطان تیروئید

دریافت مقاله: ۹۲/۷/۲۸ - دریافت اصلاحیه: ۹۲/۹/۲۷ - پذیرش مقاله: ۹۲/۱۰/۱

### مقدمه

بخش عمده‌ای از برنامه‌های کشوری در جوامع پیشرفته (به تازگی در جوامع در حال پیشرفت) را پیشگیری از بیماری‌های عمده‌ی غیرواگیر مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، سرطان‌ها و دیابت تشکیل می‌دهد.<sup>۱</sup> متخصصین بیماری‌های تیروئید در سال‌های گذشته این پرسش را مطرح نموده‌اند که<sup>۲</sup> آیا پیشگیری از بیماری‌های تیروئید جایگاهی در برنامه‌های پیشگیری کشورها دارد؟ آیا به جز برطرف کردن کمبود ید که مقوله‌ی عمده‌ای در پیشگیری از بیماری‌های تیروئید بوده، اقدامات دیگری نیز ضروری است؟ در مورد بیشتر بیماری‌ها سه نوع پیشگیری مدنظر می‌باشد. اولیه، ثانویه و ثالثیه، پیشگیری اولیه آن است که از

در قرن گذشته به علت فقر، کمبود بهداشت عمومی، جنگ‌های جهانی و عواقب آن، اقدامات پیشگیری به کنترل بیماری‌های عفونی وابسته بود. در سال‌های اخیر تفکر در مورد پیشگیری از بیماری‌ها از بیماری‌های واگیر فراتر رفته و بیماری‌های غیرواگیر را نیز در بر گرفته است. این امر، به دلیل طول عمر بیشتر جامعه‌ی بشری، سبک زندگی انسان‌ها با تحرک کم و دریافت مواد غذایی بیشتر، چاقی و شیوع رو به تزاید امراض غیرواگیر به ویژه در جوامعی است که توانسته‌اند بیماری‌های عفونی رایج و معمولی را مهار نمایند.

پیشگیری ثانویه بیشتر مربوط به موارد زیر می‌شود: یکی این که با اعمال یک روش تشخیصی اختلال نهفته در عملکرد تیروئید کشف می‌گردد (مانند کم‌کاری مادرزادی تیروئید، کم‌کاری و یا پرکاری تحت بالینی تیروئید)، روش‌های دیگر مانند سونوگرافی و اندازه‌گیری کلسی‌تونین در تمام مبتلایان به گواتر ندولر مورد مناقشه است. دیگر این که در فردی که دچار سرطان تیروئید است با به کار بردن یک روش تشخیصی (مانند سونوگرافی برای پیدا کردن سرطان در گره‌ها و یا غدد لنفاوی) به گسترش نئوپلازی پی برده شود. همچنین، اندازه‌گیری تیروگلوبولین در سرطان‌های تمایز یافته و کلسی‌تونین در سرطان مدولری تیروئید، هم‌چنین اندازه‌گیری RET<sup>۱</sup> می‌تواند موارد نهفته‌ی سرطان مدولری در افراد خانوادگی فرد مبتلا به سرطان مدولری تیروئید را سال‌ها قبل از بروز علائم بالینی بیماری کشف، و عمل جراحی مناسب از توسعه‌ی آن جلوگیری نماید. در نهایت این که در افتالموپاتی گریوز برخی مراقبت‌های اولیه می‌تواند از توسعه‌ی بیماری، و عوارض ناشی از آن بکاهد. نکته‌ی مهم دیگری که در پیشگیری ثانویه وجود دارد، اهمیت غربالگری برای بیماری‌های تیروئید در زمان قبل از بارداری و هنگام حاملگی است که در سال‌های اخیر مورد توجه خاص قرار گرفته است.

#### جدول ۱- موارد مطرح شده پیرامون پیشگیری از بیماری‌های تیروئید

پیشگیری اولیه	
۱.	اصلاح کمبود ید
۲.	قطع مصرف دخانیات
۳.	ارتباط مصرف الکل و پرکاری تیروئید
پیشگیری ثانویه	
۱.	کم‌کاری مادرزادی تیروئید
۲.	اختلالات تحت بالینی تیروئید
۳.	تشخیص سرطان تیروئید با اولتراسونوگرافی
۴.	غربالگری تیروئید گره‌دار با کلسی‌تونین
۵.	غربالگری با RET
۶.	غربالگری تیروئید در حاملگی
۷.	افتالموپاتی گریوز
پیشگیری ثالثیه	
۸.	بیماری‌های یاتروژنیک
۹.	حاملگی و اختلالات تیروئید
۱۰.	توقف بیماری با مراقبت‌های مطلوب

بروز بیماری در فرد سالم جلوگیری گردد. نمونه‌ی ساده آن استفاده از واکسن‌ها و یا بستن کمربند ایمنی در هنگام رانندگی است. پیشگیری ثانویه آن است که از پیشرفت یک بیماری ملایم یا نهفته به سمت یک بیماری شدید و وخیم جلوگیری گردد، مانند استفاده از ماموگرافی برای تشخیص زودرس سرطان پستان. پیشگیری ثالثیه آن است که از بروز عوارض و مخاطرات شدید بیماری جلوگیری گردد، مانند کنترل صحیح دیابت به منظور جلوگیری از بروز نارسایی کلیه. این سه نوع پیشگیری در بیماری‌های تیروئید چه جایگاهی دارند؟ هدف از انجام مطالعه مروری حاضر بررسی سیستماتیک پژوهش‌های منتشر شده در ابعاد مختلف پیشگیری اولیه، ثانویه و ثالثیه از اختلالات غده‌ی تیروئید بود.

## مواد و روش‌ها

با کلید واژه‌ی Screening همراه با کلید واژه‌های Thyroid cancer، Thyroid nodules، Hyperthyroidism، Hypothyroidism؛ و با کلید واژه، Prevention همراه با کلید واژه‌های Thyroid cancer، Thyroid cancer، Hyperthyroidism و Hypothyroidism از سال ۲۰۰۱ تا نیمه اول ۲۰۱۳ در کل ۱۲۴۶ مقاله به دست آمد. معیارهای مشخص مانند همه‌گیر بودن مطالعه، طراحی و اجرای صحیح مطالعه، به کار بردن روش تجزیه و تحلیل صحیح آماری، ارایه‌ی صحیح یافته‌ها، انسجام در بحث، و به ویژه ارتباط مستقیم موضوع و نتیجه‌گیری مطالعه با اهداف این بررسی به کار گرفته شد و ۷۰ مقاله و یک مقاله در کتاب برای نوشتن مطالعه‌ی مروری حاضر انتخاب شدند. سپس مقالات براساس تعریف‌های پیشگیری اولیه، ثانویه و ثالثیه تقسیم، و براساس جدول‌های تهیه شده داده‌های آن‌ها استخراج گردیدند.

## یافته‌ها

تمام موارد موثر در پیشگیری‌های اولیه، ثانویه و ثالثیه اختلالات عملکرد تیروئید و بیماری‌های آن در جدول ۱ جمع‌آوری شده‌اند. همان‌گونه که از این جدول مشخص است در موارد پیشگیری اولیه علاوه بر اصلاح کمبود ید که بیشترین اهمیت را در بروز بیماری‌های تیروئید دارد، پژوهش‌های جدیدی در زمینه‌ی اثرات مصرف دخانیات و الکل نیز انجام شده‌اند.

بررسی‌هایی را در سطح ملی خود انجام دادند. سازمان جهانی بهداشت<sup>iii</sup> در سال ۲۰۰۵ میلادی با به روز نمودن داده‌های مربوطه، وضعیت تغذیه‌ای یه جمعیت ۱۲۶ کشور جهان را که براساس غلظت ید ادرار و شیوع کلی گواتر این جوامع به دست آمده بود، منتشر نمود. داده‌های ید ادرار برای ۹۲/۱٪ کودکان ۱۲-۶ ساله‌ی جهان در دسترس بود، با این وجود هنوز ۲۶/۵٪ (۲۸۵ میلیون نفر) دریافت ناکافی ید داشتند. شیوع کلی گواتر نیز در جمعیت عمومی جهان ۱۵/۸٪ (از ۴/۷٪ در آمریکا تا ۲۸/۳٪ در آفریقا) گزارش گردیده است.<sup>۳۴</sup> گزارش یونیسف در سال ۲۰۰۷ میلادی حاکی از این است که پیشرفت کلی در راستای یددار نمودن عمومی نمک‌ها طی دهه‌ی گذشته در دنیا رو به کاهش نهاده است. زیرا شیوع کلی گواتر در مقایسه با گزارش سال ۱۹۹۳ میلادی WHO حدود ۳۲٪ افزایش نشان می‌دهد. براساس آخرین گزارش WHO در سال ۲۰۰۷، ۲۱/۵٪ از دانش‌آموزان (۲۶۶ میلیون نفر) و ۲ بلیون نفر (۳۱٪) از جمعیت عمومی جهان دریافت ناکافی ید دارند. ۵۲/۴٪ دانش‌آموزان در اروپا، ۴۸/۸٪ در مدیترانه شرقی و ۲۲/۷٪ در غرب اقیانوس آرام (در کل ۴۰ میلیون دانش‌آموز) و ۱۰/۶٪ در آمریکا (۱۲ میلیون دانش‌آموز) به میزان کافی ید دریافت نمی‌کنند. تعداد کشورهای ید کمبود ید در آن‌ها یک مشکل بهداشت عمومی است از ۱۲۶ کشور در سال ۱۹۹۳ به ۵۴ کشور در ۲۰۰۳، ۴۷ کشور در سال ۲۰۰۷ تقلیل یافته است. در ۴۹ کشور دریافت ید کافی بوده و ۲۷ کشور دریافت بیشتر از حد کافی و در ۷ کشور دریافت ید بسیار بالا بوده است. بین سال‌های ۱۹۹۴ و ۲۰۰۶ تعداد کشورهای ید کمبود ملی ید ادرار را انجام داده‌اند به ۹۴ کشور افزایش یافت که در مجموع ۹۱/۱٪ جمعیت جهان را شامل می‌شود. ولی برای ۶۳ کشور (۸/۹٪ جمعیت جهان) اطلاعاتی وجود ندارد. در کل ۷۰٪ خانوارها در کل جهان به نمک یددار دسترسی دارند.

نتیجه این که کمبود ید هنوز یک مشکل بهداشت عمومی در ۴۷ کشور دنیا است و حدود ۲ بلیون نفر از جمعیت عمومی جهان را در معرض خطر قرار داده است.<sup>۴</sup> تنها ۴۹ کشور دنیا به کفایت یدرسانی برای جوامع خود دست یافته‌اند. بنابراین برای تحت پوشش قرار دادن جمعیت در معرض خطر، تداوم فعالیت‌های برنامه‌ی مبارزه با کمبود ید

در پیشگیری ثالثیه، پیشگیری از بیماری‌های یاتروژنیک تیروئید اهمیت ویژه‌ای دارند که در مورد دوزهای بالای لووتیروکسین به ویژه در سالمندان و عوارض ناشی از آن، و نیز عوارض ناشی از مصرف کنترل نشده‌ی داروهای ضدتیروئید بحث خواهد شد. بدیهی است تشخیص، درمان و مراقبت‌های صحیح تمام بیماران تیروئید در زمره‌ی موارد پیشگیری ثالثیه که از پیشرفت بیماری و جلوگیری از بروز عوارض آن قلمداد می‌شود.

### پیشگیری اولیه بیماری‌های تیروئید:

**اصلاح کمبود ید:** در کل جهان بیش از ۱/۵ میلیارد نفر در مناطق کمبود ید زندگی می‌کنند و در معرض ابتلا به بیماری‌های ناشی از کمبود ید (IDD)<sup>۴</sup> هستند.<sup>۳۴</sup> در بیشتر کسانی که در مناطق کمبود ید زندگی می‌کنند، تنها عارضه‌ای که دیده می‌شود، یک گواتر درستکار (Euthyroid) است که ترشح هورمون‌های تیروئید و TSH<sup>ii</sup> و غلظت آن‌ها در سرم طبیعی می‌مانند. اگر در جایی کمبود ید شدت داشته باشد، علائم شدید عصبی، ذهنی یا کم‌کاری تیروئید و یا هر دو مشاهده می‌شوند و شکل‌های گوناگون کرتینیسم نمایان می‌گردد. بین گواتر ساده‌ی درستکار و کرتینیسم، طیفی از اختلال‌های خفیف تا شدید ناشی از کمبود ید وجود دارند که بسته به شدت کمبود ید، عوامل گواترزا، عوامل ژنتیکی و محیطی در افراد مختلف ظاهر می‌شوند. از نظر آزمایشگاهی هرچه شدت کمبود ید بیشتر شود، از غلظت T4 سرم کاسته شده، غلظت TSH و تیروگلوبولین سرم بالا می‌رود. در مواردی که کمبود ید خفیف تا متوسط است، غلظت T3 افزایش یافته ولی در کمبودهای شدید T3 نیز کاهش می‌یابد.<sup>۵</sup>

کمبود ید، از راه ایجاد اختلال در رشد و تکامل مغز، میلیون‌ها نفر از ساکنین کره‌ی زمین را در معرض خطر قرار داده است. آسیب مغزی ناشی از کمبود ید به آسانی قابل پیشگیری می‌باشد. به طور کلی پیشرفت‌های قابل توجهی برای مبارزه با اختلال‌های ناشی از کمبود ید در دهه‌ی گذشته در بیشتر کشورهای دنیا صورت گرفته است. از اواسط دهه‌ی ۹۰ میلادی تعداد قابل توجهی از کشورهای دنیا اقدام به یددار کردن نمک‌های مصرفی جمعیت خود نموده و به منظور ارزیابی وضعیت ید دریافتی جامعه،

i - Iodine Deficiency Disorders

ii- Thyroid Stimulating Hormone

iii- World Health Organization

مصرف دخانیات: عامل خطر دیگری که در بروز بیماری‌های تیروئید نقش دارد، استعمال دخانیات است. گواتر و بیماری‌های خودایمنی تیروئید (بیماری هاشیموتو، بیماری گریوز و عوارض چشمی آن) با استعمال دخانیات در ارتباط هستند.<sup>۵</sup>

خلاصه‌ای از اثرات مصرف دخانیات در عملکرد تیروئید در جدول ۳ آورده شده است. استعمال دخانیات می‌تواند اثر کمبود ید بر تیروئید را تشدید نماید، و نیز با افزایش بروز بیماری گریوز و تشدید عوارض چشمی آن همراه می‌باشد.<sup>۱۰</sup> آنچه شگفت‌انگیز است این‌که به نظر می‌رسد مصرف سیگار سبب کاهش، و یا محو آنتی‌بادی‌های ضد TPO می‌شود که پس از قطع اعتیاد به سیگار دوباره در سرم ظاهر شده و با افزایش موقت و گذرای کم‌کاری آشکار تیروئید همراه است.<sup>۱۱</sup>

در پژوهش‌های انجام شده در ایران استعمال دخانیات در ۲۲ تا ۳۵٪ مردان<sup>۱۲،۱۳</sup> گزارش شده، ولی شیوع استعمال آن در زنان پایین است.<sup>۱۳</sup> با توجه به ارتباط نه چندان قوی این بیماری‌ها با استعمال دخانیات و برخی گزارش‌ها که شیوع سرطان تیروئید را در سیگاری‌ها کمتر از غیرسیگاری‌ها گزارش کرده‌اند،<sup>۱۴</sup> نمی‌توان در این مورد توصیه‌ی جامعی بیان نمود.

### جدول ۳- ارتباط بین مصرف دخانیات و بیماری‌های تیروئید

الف- تشدید کمبود ید: توسط اثر رقابتی تیوسیانات در مهار

انتقال‌دهنده‌ی سدیم و ید (NIS)

ب- افزایش خطر بیماری‌های گریوز: از راه اثر برخورد ایمنی

ج - تشدید افتالموپاتی گریوز

د - اثر بر کم‌کاری تیروئید: گزارش‌ها متضاد هستند.

ه - کاهش میزان آنتی‌بادی‌های تیروئید (ضد پرواکسیداز و

ضدتیروگلوبولین) در سرم

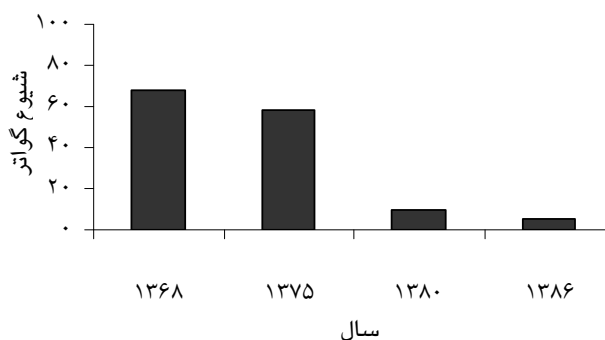
و - قطع استعمال دخانیات ممکن است سبب دو نوع تغییرات شود:

- پیدایش آنتی‌بادی‌های تیروئید در سرم
- افزایش موقت کم‌کاری آشکار تیروئید

**مصرف الکل:** یک گروه از پژوهش‌گران دانمارکی نشان داده‌اند افرادی که الکل به میزان متوسط مصرف می‌کنند به میزان کمتر دچار بیماری گریوز می‌شوند.<sup>۱۵</sup> یافته‌های پژوهش‌های دیگر برخی موافق و بعضی مخالف با این یافته می‌باشد (جدول ۴).

و تشدید برنامه‌ی یددار کردن نمک‌ها به منظور ریشه کن کردن IDD ضروری است.

بررسی‌های پژوهش‌گران در ایران نیز کمبود ید و اختلالات ناشی از آن را به عنوان یک معضل بهداشتی - تغذیه‌ای کشور به اثبات رسانده است، به طوری‌که یافته‌های این بررسی‌ها طی سال‌های ۱۳۶۲ الی ۱۳۶۸ تعداد جمعیت در معرض خطر کمبود ید را حدود ۲۰ میلیون نفر تخمین زده است.<sup>۷</sup> تشکیل کمیته‌ی کشوری مبارزه با اختلالات ناشی از کمبود ید و استراتژی‌های در نظر گرفته شده توسط این کمیته که از جمله مهم‌ترین آن‌ها تهیه و توزیع نمک‌های یددار و مصرف همگانی آن در کشور بود، به طور موثری به پیشگیری از کمبود این ریزمغذی منجر شده (شکل ۱ و جدول ۲) و با حذف اختلالات مربوطه در مدت زمان کوتاهی، جمهوری اسلامی ایران در سال ۲۰۰۰ میلادی از طرف سازمان جهانی بهداشت کشور عاری از کمبود ید شناخته شد.<sup>۷-۹</sup>



شکل ۱- درصد شیوع گواتر در چهار پایش کشوری. متوسط شیوع گواتر از ۶۸٪ در سال ۱۳۶۸ به ۶/۵٪ در سال ۱۳۸۶ کاهش یافته است

جدول ۲- تغییرات در میانه‌ی ید ادرار و شیوع گواتر در دانش‌آموزان کشور از سال ۱۳۶۸ (قبل از یدرسانی) و طی سه برنامه کشوری پایش ید در سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۶

سال	میانه ید ادرار (میکروگرم در لیتر)	شیوع گواتر (درصد)
۱۳۶۸	۱۲ تا ۸۲	۶۸/۰
۱۳۷۵	۲۰/۵	۵۴/۰
۱۳۸۰	۱۶۵	۹/۸
۱۳۸۶	۱۴۵	۶/۵

امکان‌پذیر نمی‌باشد، در ضمن بیماری برای این که مشمول غربالگری شود باید دارای ویژگی‌هایی باشد که شناسایی بیماری موجب حل مشکل بهداشتی - درمانی شده و فواید غربالگری بیشتر از مضرات آن باشد. جدول ۵ ویژگی‌هایی را که برای غربالگری یک بیماری ضروری است نشان می‌دهد. لازم به یادآوری است آزمون یا ابزاری که برای تشخیص به کار می‌رود باید در دسترس، تکرارپذیر، معتبر، ساده، بی‌خطر، به سهولت و به سرعت انجام‌پذیر و نیز ارزان قیمت باشد.

#### جدول ۵- شاخص‌های غربالگری

۱. بیماری یا وضعیت مورد نظر یک مشکل مهم سلامت جامعه باشد.
۲. تسهیلات برای اثبات تشخیص در دسترس و مهیا باشد.
۳. درمان موثری برای آن وجود داشته باشد.
۴. تشخیص و درمان زودهنگام سبب کاهش موریبیدی و مرگ و میر (مورتالیتی) شود.
۵. فواید تشخیص زودهنگام بیشتر از خطرات غربالگری و هزینه‌ی آن باشد.
۶. آزمون یا ابزاری وجود داشته باشد که بتواند بیماری را قبل از شروع شکایات و علایم تشخیص دهد.

**آزمون غربالگری بیماری‌های تیروئید:** اندازه‌گیری TSH سرم به عنوان معتبرترین آزمون برای تشخیص بیماری‌های تیروئید به کار می‌رود. آزمون TSH حساس (Sensitive) دارای حساسیت بالای ۹۸٪ و اختصاصیت بالاتر از ۹۲٪ برای تشخیص عملکرد تیروئید می‌باشد. این ارقام برای اندازه‌گیری TSH روی کاغذهای فیلتری که در تشخیص کم‌کاری مادرزادی مورد استفاده قرار می‌گیرد، به مراتب کمتر است.

**غربالگری کم‌کاری تیروئید:** مهم‌ترین مورد برای پیشگیری ثانویه در بیماری‌های تیروئید، غربالگری نوزادان برای کم‌کاری مادرزادی تیروئید می‌باشد.<sup>۲۱</sup> این مهم اگرچه از سال ۶۸ در کشور شروع شد،<sup>۲۲</sup> در چند سال اخیر به صورت جدی دنبال شده و مورد توجه مسئولین بهداشتی - درمانی قرار گرفته است. شیوع کم‌کاری مادرزادی تیروئید در مطالعه‌ی تهران ۴ برابر بیشتر از کشورهای دیگر است که می‌تواند به دلیل ازدواج‌های فامیلی باشد.<sup>۲۳</sup>

کم‌کاری مادرزادی تیروئید در زمره‌ی بیماری‌هایی است که هزینه‌ی اثربخشی آن به اثبات رسیده و به طور تقریبی تمام شاخص‌های غربالگری را که در جدول ۵ آورده شده، دارا می‌باشد. تشخیص و درمان به موقع این بیماری سبب

#### جدول ۴- ارتباط مصرف متوسط الکل با بیماری گریوز

شماره	نام مولف اول	سال	تعداد گریوز / کنترل	نسبت خطر
۱۶	یوشی ئوشی <sup>i</sup>	۱۹۹۸	۲۲۸/۲۲۸	۰/۳ (زنان) بی‌اهمیت (مردان)
۱۷	ویسنا <sup>ii</sup>	۱۹۹۱	۳۷۲/۲۰۸	۰/۴ (هر دو جنس)
۱۵	کارل <sup>iii</sup>	۲۰۱۲	۱۰۸۸/۲۷۲	۱/۳ - ۰/۵۶
۱۸	هولم <sup>iv</sup>	۲۰۰۵	۵۸۳	بی‌اهمیت
۱۹	جانکوویچ <sup>v</sup>	۱۹۹۷	؟	بی‌اهمیت
۲۰	لی <sup>vi</sup>	۲۰۰۰	؟	بی‌اهمیت

#### پیشگیری ثانویه بیماری‌های تیروئید:

در مورد بیماری‌های تیروئید پیشگیری ثانویه به این معنی است که افراد به ظاهر سالم را که در حال حاضر بیماری خفیفی دارند ولی در آینده بیماری آن‌ها بروز می‌کند، و یا افراد سالمی که زمینه‌ی بیماری دارند و می‌تواند در آینده خطر ساز باشد، غربالگری کردند. تعریف غربالگری (Screening) این است که ابزاری به کار برده شود تا زمینه‌ی یک بیماری یا خصوصیتی را در فردی که در حال حاضر هیچ‌گونه شکایت یا علامتی ندارد، آشکار نماید. بنابراین، به عنوان نمونه غربالگری جامعه توسط آزمون‌های عملکرد تیروئید سبب تشخیص افرادی می‌شود که اختلال عمل تیروئید دارند، ولی بدون علامت هستند و یا علایم خفیف غیراختصاصی مانند عدم تحمل به سرما یا احساس خستگی مختصر دارند.

آیا می‌توان برای تمام بیماری‌ها در جامعه غربالگری نمود؟ صاحبان هر یک از تخصص‌ها یا فوق تخصص‌های پزشکی ممکن است تصور نمایند که بیماری‌های مربوط به رشته‌ی آن‌ها بسیار مهم است و تمام یا بعضی از آن‌ها را باید در جامعه غربالگری نمود، ولی باید توجه داشت که اعتبار بهداشتی - درمانی کشورها محدود است و حتی در کشورهای با درآمد ناخالص ملی بالا که اعتبارات قابل توجه بهداشتی - درمانی دارند، غربالگری بسیاری از بیماری‌ها

i- Yoshiushi

ii - Winsa

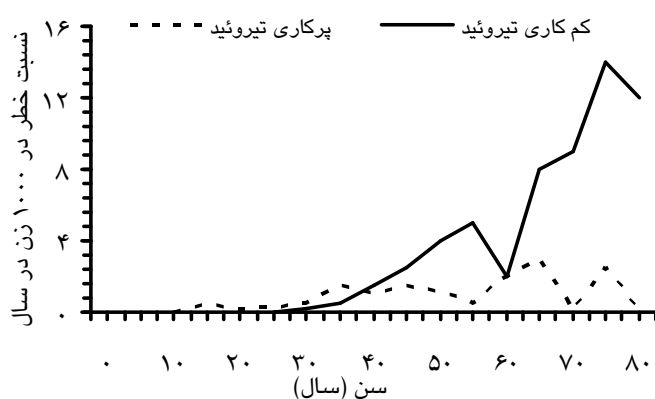
iii - Carle

iv- Holm

v- Jankovic

vi- Li

بیماری‌های تحت بالینی (خفیف) تیروئید را به صورت بیماری آشکار دریابند. در ۳۰٪ افراد با نارسایی خفیف تیروئید، در طی ۲۰ سال بیماری به سوی کم‌کاری آشکار تیروئید سیر کرد. به این معنی که T4 سرم کاهش یافت و TSH سرم افزایش بیشتری پیدا نمود. این امر بیشتر در بیمارانی رخ داد که در ابتدای بررسی TSH سرم آن‌ها افزایش بیشتری داشت. وجود آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید نیز احتمال بروز بیماری آشکار را بیشتر می‌نماید. نمودار ۱ کم‌کاری و پرکاری تیروئید را در سنین مختلف جامعه‌ی ویکه‌ام طی ۲۰ سال پیگیری نشان می‌دهد.



#### نمودار ۲- وقوع کم‌کاری و پرکاری تیروئید در سنین مختلف در پی‌گیری ۲۰ ساله‌ی مطالعه‌ی ویکه‌ام

در ایالات کلرادو آمریکا، غربالگری در ۲۵۰۰۰ نفر در سال ۲۰۰۰ نشان داد ۹۰/۱٪ جامعه تیروئید درستکار، ۰/۴٪ کم‌کاری تیروئید، ۸/۵٪ کم‌کاری تحت بالینی، ۰/۱٪ پرکاری و ۰/۹٪ پرکاری تحت بالینی دارند.<sup>۲۸</sup> جدول ۶ شیوع اختلالات تیروئید را در بررسی کلرادو نشان می‌دهد. یکی از کاستی‌های پژوهش یاد شده این است که گروه مورد مطالعه نماینده‌ی کامل جامعه نبود، بلکه افرادی بودند که به صورت داوطلب برای معاینه‌های بالینی مراجعه می‌کردند. در کل مطالعه‌ی آن‌ها یافته‌های ارزشمندی دارد که نشان می‌دهد به طور تقریبی ۲/۶ میلیون نفر در آمریکا در ۲۰ سال آینده دچار کم‌کاری آشکار تیروئید خواهند شد. نکته‌ی مهم دیگری که در این بررسی مشخص گردید و بعدها در پژوهش‌های دیگر نیز تایید شد، این بود که فقط ۶۰٪ افرادی که لووتیروکسین مصرف می‌کنند دارای TSH طبیعی هستند و ۴۰٪ دیگر در مراحلی از کم‌کاری یا پرکاری تیروئید قرار دارند، یعنی دوز داروی آن‌ها کمتر یا بیشتر از میزان مورد نیاز است.

می‌شود از اختلالات جسمی و ذهنی ناشی از کم‌کاری در کودکان پیشگیری گردد، زیرا تا زمان تولد، هورمون تیروکسین مادر که به مقدار کمی از جفت عبور می‌کند می‌تواند رشد سلول‌های مغزی جنین را تامین نماید، ولی پس از تولد که این ارتباط قطع می‌شود در نوزادی که دچار اختلال مادرزادی عملکرد سلول‌های تیروئید است، به تدریج علائم کم‌کاری تیروئید ظاهر خواهد شد.

مشکل عمده‌ای که در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته این است که حتی در کشورهای پیشرفته نیز که آزمون غربالگری برای کم‌کاری مادرزادی تیروئید از سال‌ها قبل انجام می‌شده و نوزادان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید در همان هفته‌های اول زندگی تحت درمان با لووتیروکسین قرار می‌گرفته‌اند، به علت عدم پیگیری و درمان صحیح، بسیاری از این افراد در سنین بالغین دارای کمبودهای ذهنی و اشکالات عصبی - روانی هستند، بنابراین بار سلامتی این بیماری هنوز بالا می‌باشد.<sup>۲۴</sup> اگرچه پزشکان تصور می‌کنند مصرف یک قرص لووتیروکسین برای این که رشد و توسعه‌ی کودکان و سوخت و ساز بدن آن‌ها را تنظیم نماید کار ساده‌ای است، ولی اهمیت آن ممکن است برای والدین و خود کودک به خوبی آشکار نباشد. یک پژوهش اخیر در آمریکا نیز نشان داده بسیاری از والدین برنامه‌ی درمانی را پی‌گیری نمی‌کنند و بعضی خودسرانه دارو را قطع می‌نمایند،<sup>۲۵</sup> بنابراین پزشکان و کادر بهداشتی - درمانی همیشه باید مراقبت ویژه‌ای برای این بیماران داشته باشند و به طور مستمر والدین آن‌ها را آموزش داده و برای ادامه‌ی درمان صحیح بیماری ترغیب نمایند. این مورد که بیماری تمام عمر وجود دارد و درمان مستمر است و باید برنامه‌های درمانی را پیگیری نمایند باید همیشه گوشزد گردد.<sup>۲۶</sup>

**کم‌کاری تحت بالینی تیروئید:** غربالگری در یک جامعه برای تشخیص مبتلایان به کم‌کاری یا پرکاری خفیف (تحت بالینی) تیروئید را که علائم بالینی واضحی ندارند، در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. سابقه‌ی چنین غربالگری در برخی از کشورهای جهان وجود دارد و به تازگی در ایران نیز انجام شده است.

حدود ۲۰ سال پیش در انگلستان در شهر کوچکی به نام ویکه‌ام شیوع بیماری‌های تیروئید مورد بررسی قرار گرفت.<sup>۲۷</sup> بعد از ۲۰ سال پیگیری، پژوهش‌گران توانستند سیر

آشکار نمی‌رود و عوارضی ندارد باید "مثبت کاذب"<sup>iii</sup> تلقی شود. بنابراین این افراد را در زمره‌ی اشخاص طبیعی با TSH خارج از ۹۵٪ حدود رفرانس آزمون به حساب می‌آورند.

آیا داده‌های به دست آمده‌ی بالا در سطح جهان و در تهران کافی است که توصیه شود غربالگری برای بیماری‌های تیروئید در کشور انجام گیرد؟ باید توجه داشت چنین توصیه‌ای حتی در کشورهای پیشرفته نیز مورد بحث است و با احتیاط انجام می‌شود. به عنوان نمونه: انجمن تیروئید (ATA)<sup>iv</sup> که غربالگری را برای افراد بالای ۳۵ سال توصیه کرده بود، در سال ۲۰۱۲ غربالگری بالای سن ۶۰ سال را توصیه کرده است. انجمن متخصصین غدد بالینی (AACE)<sup>v</sup> و کالج پاتولوژیست‌ها (CAP)<sup>vi</sup> و کالج پزشکان خانواده، غربالگری را فقط برای افراد مسن (بالتر از ۵۰ تا ۶۰ سال) توصیه می‌نمایند. کالج آمریکایی پزشکان (ACP)<sup>vii</sup> و گروه خاص برای مراقبت‌های پیشگیری آمریکا (USPSTF)<sup>viii</sup> چنین غربالگری را توصیه نمی‌کنند، زیرا معتقدند که شواهد کافی برای غربالگری وجود ندارد.<sup>۲۰،۲۱</sup>

**درمان اختلالات تحت بالینی تیروئید:** در مورد درمان افرادی که در غربالگری جامعه تشخیص کم‌کاری یا پرکاری تیروئید تحت بالینی داده شده اتفاق نظر وجود ندارد. بیشتر بررسی‌ها اثر درمان را در نمایه‌ی توده‌ی بدن<sup>ix</sup>، وزن و بهبود کیفیت زندگی متمرکز کرده‌اند و اثرات طولانی مدت درمان‌ها بر پیامدها و عوارض قلبی - عروقی، استخوانی و عصبی - روانی ناشناخته مانده است.

این پرسش که استمرار کم‌کاری تحت بالینی سبب افزایش بیماری‌های قلبی - عروقی، استخوانی یا عصبی - روانی می‌شود هنوز پاسخ داده نشده است. برخی از پژوهش‌ها افزایش بیماری‌های قلبی - عروقی و یا برخی علایم عصبی - روانی را گزارش کرده‌اند و برخی دیگر منکر بروز این عوارض می‌باشند.<sup>۲۲-۲۵</sup> بنابراین توصیه‌ها براساس گزارش بررسی‌ها در دهه‌های مختلف می‌تواند تغییر نماید. آخرین توصیه‌های انجمن تیروئید آمریکا به شرح زیر است: بیماران دارای TSH بالاتر از ۱۰ میکرو واحد در لیتر و T4 و

## جدول ۶- شیوع اختلالات تیروئید در غربالگری بالغین در کلرادو

تشخیص	بدون دیافت	
	لووتیروکسین (۲۴۳۳۷ نفر)	لووتیروکسین (۱۵۲۵۲ نفر)
	درصد	درصد
درستکاری تیروئید	۹۰/۱	۶۰/۱
کم‌کاری آشکار	۰/۴	۰/۷
کم‌کاری تحت بالینی	۸/۵	۱۷/۶
پرکاری آشکار	۰/۱	۰/۹
پرکاری تحت بالینی	۰/۹	۲۰/۷

در تهران، غربالگری تیروئید در بخشی از جامعه مطالعه قند و لیپید تهران<sup>i</sup> در سال ۱۳۸۰ انجام شد.<sup>۲۹</sup> این بررسی نشان داد در افراد بالای ۲۰ سال شیوع کم‌کاری تیروئید ۳/۵ در هزار نفر، کم‌کاری تحت بالینی ۲/۲٪، پرکاری تیروئید کمتر از یک در هزار و پرکاری تحت بالینی ۴/۲ در ۱۰۰۰ نفر است. ۸/۳٪ مردان و ۱۵/۹٪ زنان آنتی‌بادی TPO مثبت و ۱۱٪ مردان و ۲۱/۵٪ زنان آنتی تیروگلوبین مثبت داشتند. با توجه به یافته‌های بررسی ۲۰ ساله‌ی ویکهام می‌توان محاسبه نمود که در طی ۲۰ سال به طور تقریبی ۸۰،۰۰۰ نفر در تهران (و در صورتی که یافته‌ها را بتوان برای کل ایران تعمیم داد)، به طور تقریبی ۵۰۰،۰۰۰ نفر در ایران دچار کم‌کاری آشکار تیروئید خواهند شد.

کم‌کاری تحت بالینی تیروئید در بالغین تمام ویژگی‌های غربالگری در جدول ۴ را دارا است، به جز شاخص شماره‌ی ۴؛ زیرا دلیل قوی وجود ندارد که کم‌کاری خفیف تیروئید مشکل عمده‌ی بهداشتی ایجاد می‌کند.<sup>۲۰</sup> اگرچه انجمن‌های متخصص تیروئید به این باور هستند که جلوگیری از پیشرفت بیماری خفیف به کم‌کاری آشکار تیروئید، دلیل مهمی است که غربالگری را توجیه می‌نماید، در کل این استدلال مورد تایید سایرین نیست. در حقیقت تقسیم‌بندی فردی که دارای TSH غیرطبیعی ولی T4 و T3 طبیعی در سرم می‌باشد از نظر فعالیت تیروئید امری دشوار است. آن‌ها که TSH را استاندارد طلائی برای تشخیص بیماری‌های تیروئید می‌دانند چنین بیماری را مثبت واقعی<sup>ii</sup> می‌دانند. ولی گروه دیگر این طور استدلال می‌کنند که فردی که TSH غیرطبیعی دارد، ولی هیچ‌وقت به طرف بیماری

iii - False negative

iv-American Thyroid Association

v- American Association of Clinical Endocrinologists

vi-Colledge of American Pathologists

vii-American Colledge of Physicians

viii- United States Preventive Service Task Force

ix- Body Mass Index

i- Tehran Lipid and Glucose Study

ii- True positive

دارای کمینه یک گره در سونوگرافی و یا پس از اتوپسی در تیروئید هستند، در حالی که هیچ‌گونه مشکل تیروئیدی در حیات نداشته‌اند. جدول ۶ یافته‌های غربالگری سرطان‌های تیروئید با اولتراسونوگرافی تیروئید را در ۵ مطالعه نشان می‌دهد.<sup>۴۱-۴۵</sup> اگرچه سونوگرافی می‌تواند در تشخیص زودرس سرطان‌های تیروئید مفید باشد، هنوز غربالگری روتین جامعه با سونوگرافی تیروئید توصیه نمی‌شود، زیرا به نظر می‌رسد برخی از شاخص‌های غربالگری را ندارد، و در ضمن هزینه‌ی بهره‌وری برای آن به اثبات نرسیده، به علاوه این سؤال مطرح می‌گردد که در مورد سرطان‌های تمایز یافته‌ی تیروئید آیا تشخیص زودرس سرطان تیروئید (که سیر بسیار کند و عوارض محدود دارد) ارزشمند است؟

جدول ۷- شیوع سرطان تیروئید در غربالگری به وسیله‌ی سونوگرافی

شماره رفرنس	نویسنده اول	انتخاب نمونه‌ها	تعداد نمونه‌ها	سینولوژی مشکوک (درصد)	شیوع سرطان (تائید پاتولوژی)
۴۲	کیم <sup>i</sup>	مبتلایان به گریوز	۲۴۵	۲/۹	۲/۰٪
۴۳	پارک <sup>ii</sup>	مبتلایان به سرطان پستان زنان طبیعی	۶۸۵ ۴۸۶۴	۱/۰	۱/۹٪ ۰/۶
۴۴	براندر <sup>iii</sup>	افراد جامعه	۲۵۲	۰/۴	صفر
۴۵	چوئی <sup>iv</sup>	افراد <sup>iv</sup> که برای چک آپ مراجعه کرده‌اند	۷۴۹۱	۱/۰	۰/۶٪
۴۱	یوئن <sup>v</sup>	افراد جامعه	۱۰۴۱	۲/۶	۱/۲٪

از سوی دیگر، سونوگرافی تیروئید برای تمایز گره‌های خوش‌خیم و بدخیم در افرادی که تشخیص بالینی گره‌ای تیروئید را دارند، دارای ارجحیت است.<sup>۴۶</sup> توصیه‌های شماره ۲۱ و ۲۷ انجمن تیروئید امریکا بررسی قبل از عمل جراحی برای تشخیص غدد لنفاوی و درمان و توصیه‌های ۴۹ و ۵۰ بررسی و درمان غدد لنفاوی تیروئید بعد از آن که درمان اولیه کامل شده است، نشان‌دهنده‌ی این مورد است که به کارگیری سونوگرافی برای تشخیص و درمان متاستازهای گردنی سرطان تیروئید که از نظر بالینی قابل لمس نیستند، مفید می‌باشد.<sup>۴۶</sup>

i-Kim  
ii-Park  
iii-Brander  
iv-Choi  
v-Yuen

T3 طبیعی در معرض افزایش خطر نارسایی قلب، و مرگ و میر قلبی - عروقی هستند و باید با لووتیروکسین درمان شوند. افرادی که دارای TSH بالاتر از طبیعی (حدود ۴ تا ۱۰) میکروواحد در لیتر می‌باشند، به ویژه افرادی که دارای علائم کم‌کاری تیروئید هستند، بیمارانی که آنتی‌بادی TPO مثبت دارند، افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی آترواسکلروتیک و یا نارسایی قلبی باید تحت درمان با لووتیروکسین قرار گیرند و در سایر موارد می‌توان بدون درمان بیماران را پیگیری نمود.<sup>۳۱</sup>

در مورد پرکاری تحت بالینی تیروئید نیز این ابهامات تا حدودی باقی است. مطالعه‌ی فرامینگهام نشان داد ۴۱ نفر که دارای TSH زیر ۰/۱ میکروواحد در لیتر و T4 طبیعی بوده، و تشخیص پرکاری تحت بالینی تیروئیدی داشتند، پس از چهار سال پی‌گیری ۲۹ نفر آن‌ها دارای TSH بالاتر از ۰/۱ شدند و در بسیاری از آن‌ها غلظت TSH سرم در حدود درست‌کاری تیروئید بود. از یافته‌های پژوهش‌های دیگر نیز این طور استنباط می‌گردد که غربالگری عموم جامعه برای تشخیص پرکاری تیروئید نیز توصیه نمی‌شود. اهمیت پرکاری تیروئید در افراد مسن، به ویژه آن‌ها که دچار ناراحتی قلبی هستند، و نیز افزایش شیوع فیبریلاسیون دهلیزی در افراد مسن که فقط کاهش TSH دارند و T4 آن‌ها طبیعی است،<sup>۳۶،۳۷</sup> سبب گردید توصیه‌ی زیر ارایه گردد: افراد مبتلا به پرکاری تیروئید تحت بالینی مساوی یا بالای ۶۵ سال، افراد با علائم خطر بیماری‌های قلبی - عروقی، افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی و استئوپروز و نیز در خانم‌های یائسه‌ای که تحت درمان با استروژن و یا بیسفسوفونات نیستند، توصیه می‌شود برای پرکاری تیروئید درمان شوند. باید توجه نمود این توصیه‌ها بیشتر به دنبال مطالعات مشاهده‌ای است و هیچ‌گونه کارآزمایی بالینی کنترل شده در بررسی‌ها وجود ندارد.<sup>۳۷،۳۸</sup>

#### تشخیص سرطان تیروئید با الکتروسونوگرافی:

سونوگرافی تیروئید روش بسیار مطمئنی برای بررسی گره‌های تیروئید و نیز اندازه (حجم) تیروئید است.<sup>۳۹</sup> در سال‌های اخیر شاخص‌های مناسبی برای گره‌های خوش‌خیم و بدخیم تیروئید تعریف شده، ولی مثبت کاذب و منفی کاذب این شاخص‌ها به طور نسبی قابل توجه می‌باشد.<sup>۴۰</sup> بسیاری از گره‌های تیروئید که قابل لمس نیستند توسط سونوگرافی تشخیص داده می‌شوند، ولی اهمیت بالینی این یافته‌ها مورد تردید است، به طوری که بیش از ۴۵٪ افراد بالای ۵۰ سال



### جدول ۸- حالت‌ها و بیماری‌هایی که آزمون کلسی‌تونین سرم به طور مثبت کاذب بالا می‌باشد

۱. مصرف سیگار
۲. نارسایی کلیه
۳. تیروئیدیت اتوایمون
۴. سرطان‌های نورواندوکراین (غیرتیروئیدی)
۵. آنتی‌بادی‌های هتروفیل
۶. صدمه به بافت تیروئید

پانل انجمن تیروئید آمریکا اظهار نموده در مورد غربالگری روتین اندازه‌گیری کلسی‌تونین سرم در گره‌های تیروئید نظرات متفاوت است و نمی‌توان موافق یا مخالف آن نظریه داد.<sup>۵۰</sup> به نظر می‌رسد عاقلانه‌ترین تصمیم‌گیری این است که دقت بیشتری برای پیدا نمودن موارد غربالگری به طور انتخابی باشد و توجه خاص به عوامل خطر MTC موتاسیون Rearranged during transfection (RET) در خانواده‌های مبتلا به MTC آن‌ها که proto-oncogene دارند، اندازه‌گیری کلسی‌تونین پایه و تحریک شده مهم‌ترین وسیله برای گرفتن تصمیم برای عمل جراحی به صورت پروفیلاکسی در آن‌هایی است که موتاسیون دارند. همچنین، اندازه‌گیری دوره‌های کلسی‌تونین در آن‌ها که بیماران MTC در خانواده مثبت است و ویژگی‌های سرطان‌های متعدد اندوکراین (MEN<sup>III</sup>) نوع 2A و 2B را دارند، حتی اگر موتاسیون RET در آن‌ها منفی باشد، توصیه می‌گردد. جدول ۹ مواردی را نشان می‌دهد که باید به غربالگری آن‌ها توجه خاص مبذول نمود.

### جدول ۹- مواردی که در آن‌ها غربالگری با کلسی‌تونین توصیه می‌شود

۱. گره‌های تیروئیدی که همراه با ویژگی‌های بالینی MTC هستند
۲. قرار گرفتن گره‌ها در یک سوم فوقانی لوب تیروئید
۳. احساس درد هنگام لمس
۴. هیپواکو بودن و کالسیفیکاسیون‌های کوچک در سونوگرافی
۵. یافته‌های غیرطبیعی در غدد لنفاوی گردن
۶. همراه بودن با فلاشینگ و یا اسهال

**آنالیز RET:** بدون شک به کارگیری این روش در MEN، سبب تحول در مراقبت کودکان درون خانواده‌هایی

به هر حال استفاده‌ی مکرر از سونوگرافی به منظور غربالگری گره‌های تیروئید مورد تایید نیست، مگر این که نشان داده شود فایده‌ی قابل اندازه‌گیری وجود دارد که برتر از هزینه‌های انجام آن و اثرات روانی روی بیماران می‌باشد. مورد دیگری از غربالگری با سونوگرافی که مطرح گردیده، غربالگری افراد خانواده درجه‌ی یک مبتلا به سرطان پاپیلری تیروئید چند مرکزی<sup>۱</sup> می‌باشد. اگرچه غربالگری در این مورد خاص مورد تایید بسیاری از متخصصین غدد و جراحان است، ولی هنوز نکات مبهم زیادی وجود دارد. سن انجام اولین سونوگرافی، نحوه‌ی پی‌گیری بیمارانی که سونوگرافی اولی آن‌ها منفی است، ویژگی‌های به کارگیری FNA<sup>۲</sup>، و انجام جراحی در آن‌ها که FNA تشخیصی نیست، از مواردی هستند که باید به طور شفاف مشخص شوند.<sup>۴۰</sup>

**غربالگری تیروئید گره‌دار با کلسی‌تونین:** امروزه مشخص گردیده اندازه‌گیری غلظت کلسی‌تونین سرم ابزار حساسی برای تشخیص سرطان مدولری تیروئید (MTC) قبل از عمل جراحی است و حساسیت آن به مراتب بیشتر از سیتولوژی می‌باشد.<sup>۳۷</sup> بنابراین، در فردی که دچار گره‌ی تیروئید می‌باشند، اندازه‌گیری کلسی‌تونین می‌تواند MTC را خیلی زودتر از روش‌های معمولی تشخیص دهد. دو گزارش جدید یکی از اروپا و دیگری از آمریکا نشان داده‌اند که غربالگری با کلسی‌تونین هزینه‌ی بهره‌وری دارد.<sup>۴۸،۴۹</sup> این که آیا غربالگری روتین تمام گواترهای گره‌دار باید انجام شود و این که پیامد آن بر موربیدیتی و مرگ و میر مرتبط با MTC چه میزان است؟ پرسش‌هایی هستند که هنوز پاسخ داده نشده‌اند. بدیهی است برای رسیدن به تصمیم‌گیری، نیاز به طراحی و اجرای مطالعه‌ی وسیع، طولانی مدت، آینده‌نگر، چند مرکزی به صورت تصادفی با شاخص‌های استاندارد در بیمارگیری و تکنیک‌های انجام آزمایش سونوگرافی می‌باشد.

در مورد غلظت کلسی‌تونین سرم باید به موارد مثبت کاذب که در جدول ۸ آورده شده‌اند، توجه نمود و قبل از تفسیر نتیجه‌ی آزمایش آن‌ها را کنار گذاشت.

i - Multicentric PTC

ii - Fine Needle Aspiration

iii- Multiple Endocrine Neoplasia

پرکاری آشکار تیروئید در حاملگی به طور نسبی پایین است (۱-۲٪ برای کم‌کاری و  $<0/01$  برای پرکاری)، شیوع اختلالات تحت بالینی تیروئید به ویژه کم‌کاری تحت بالینی در حاملگی بالا است و به حدود ۱۰٪ در گزارش‌های مختلف می‌رسد.

بیشتر توصیه‌ها غربالگری برای تمام زنان باردار را توصیه نمی‌کنند، بلکه غربالگری انتخابی زنانی که برای اقدام به بارداری مشورت می‌کنند و یا زنان باردار که دارای شاخص‌های خاصی هستند که به احتمال زیاد کم‌کاری یا پرکاری تیروئید را مطرح می‌کند، مورد نظر آن‌ها است.<sup>۵۳،۵۴</sup> جدول ۱۰ خطر نسبی مواردی را نشان می‌دهد که با TSH غیرطبیعی در ۱۵۶۰ زن باردار در کشور انگلستان گزارش شده است.<sup>۵۵</sup>

که دچار MEN2 هستند، گردیده و توانسته با اندیکاسیون عمل جراحی تیروئیدکتومی زودرس و به هنگام در مبتلایان در سنین کودکی از بروز سرطان MTC در آن‌ها جلوگیری نماید. RET Proto-oncogene عامل اصلی در به ارث رسیدن MTC است و به طور قوی با برخی موارد بالینی مانند MEN نوع 2A و 2B، MTC فامیلیال، بیماری هیرشپرونک و PTC در ارتباط می‌باشد.<sup>۵۱</sup>

**غربالگری اختلالات تیروئید در بارداری: کم‌کاری و پرکاری آشکار تیروئید در زنان باردار سبب بروز اختلالات قابل اهمیت در پیامد بارداری، و نیز در رشد و تکامل جنین و نوزاد می‌شوند.**<sup>۵۲،۵۳</sup> بنابراین شناخت این بیماری‌ها و درمان به موقع و مطلوب آن‌ها قبل از اقدام به بارداری و در طول حاملگی به شدت توصیه می‌شود. اگرچه شیوع کم‌کاری و

جدول ۱۰- خطر نسبی برای افزایش TSH در غربالگری ۱۵۶۰ زن باردار

عامل خطر	خطر نسبی	۹۵٪ فاصله اطمینان	مقدار P*
سابقه‌ی شخصی بیماری تیروئید	۱۲/۳	۶/۸-۲۲	$>0/001$
آنتی‌بادی‌های TPO	۸/۴	۴/۶-۱۵/۳	$<0/001$
سابقه‌ی دیابت نوع ۱ و سایر بیماری‌های اتوایمون	۴/۸	۱/۳-۱۸/۲	۰/۰۱۶
سابقه‌ی فامیلی بیماری‌های تیروئید	۳/۴	۱/۸-۶/۲	$<0/001$
کشیدن سیگار زنان باردار	۰/۴	۰/۲۵-۰/۶	۰/۰۳
سن بالاتر از ۳۵ سال	۱/۴	۰/۷-۲/۸	۰/۵۵۱
زایمان‌های قبلی	۰/۹	۰/۷-۱۰	۰/۷۳۹
سابقه‌ی سقط جنین	۱/۳	۰/۹-۱/۶	۰/۴۲۵

\*مقدار  $P < 0/05$  از نظر آماری معنی‌دار است.



نمودار ۲- فراوانی عدم تشخیص کم‌کاری و پرکاری تیروئید اگر غربالگری فقط در افراد با خطر بالا انجام شود.

در سال‌های اخیر برخی پژوهش‌ها گزارش نموده‌اند در صورتی‌که غربالگری انتخابی فقط در افراد با خطر بالا انجام گیرد، حدود ۸۵-۲۰٪ از افراد با کم‌کاری یا پرکاری تیروئید در زمان بارداری شناخته نمی‌شوند،<sup>۵۶،۵۷</sup> که البته بیشتر آن‌ها افرادی هستند که کم‌کاری یا پرکاری تحت بالینی دارند. نمودار ۲ درصد افرادی که در غربالگری انتخابی افراد با خطر بالا کشف نمی‌شوند و دارای اختلالات عملکرد تیروئید هستند، را نشان می‌دهد. مطالعه‌ی دیگری نیز نشان داد غربالگری تمام زنان باردار برای بیماری خودایمنی تیروئید دارای هزینه‌ی بهره‌وری است.<sup>۵۸</sup> بنابراین پرسشی که مطرح شده این بود که آیا غربالگری زنان باردار برای پیدا کردن افراد مبتلا به اختلالات تیروئیدی و درمان آن‌ها پیامدهای نو بارداری را در تکامل جنین و کودکان آن‌ها کاهش می‌دهد؟

**افتالموپاتی گریوز:** انتخاب نوع درمان مناسب می‌تواند از تشدید افتالموپاتی و عوارض ناشی از آن جلوگیری نماید. نشان داده شده درمان پرکاری تیروئید با ید رادیواکتیو در افراد مبتلا به افتالموپاتی در مواردی سبب تشدید عارضه‌ی چشمی و مقاومت آن به درمان‌های معمولی می‌شود.<sup>۶۰</sup> از سوی دیگر درمان طولانی‌مدت با متی‌مازول به بهبود افتالموپاتی کمک کرده و با عود کمتری همراه است.<sup>۶۱،۶۲</sup> همچنین، انجام تیروئیدکتومی سبب بهبود سیر افتالموپاتی می‌شود. نشان داده شده تیروئیدکتومی کامل در بهبود افتالموپاتی در سال اول بر عمل جراحی نزدیک توتال ارجحیت دارد ولی یافته‌های افتالموپاتی بعد از ۲ سال در بیمارانی که هر یک از دو عمل را داشته‌اند مشابه است.<sup>۶۳</sup>

### پیشگیری ثالثیه در بیماری‌های تیروئید:

**اجتناب از بیماری یاتروژنیک:** تجویز مقادیر زیاد داروهای تیروئیدی و ضدتیروئیدی می‌تواند با عوارض وخیمی همراه شود که اجتناب از آن‌ها، از موارد پیشگیری ثالثیه به حساب می‌آید.

**درمان با لووتیروکسین با دو هدف انجام می‌شود:** یکی درمان جایگزینی در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید که سعی می‌گردد دوز تجویز شده به نحوی باشد که TSH سرم در حدود طبیعی نگه داشته شود. پژوهش‌های مشاهده‌ای متعددی در سال‌های ۱۹۹۶-۱۹۹۷ به چاپ رسیده‌اند که نشان داده درمان جایگزینی با لووتیروکسین با استئوپروز و یا عوارض خطرناک دیگری همراه نبوده، یک کارآزمایی بالینی کوتاه مدت نیز یافته‌های پژوهش‌های مشاهده‌ای را تایید نموده است.<sup>۳۰</sup>

بیشتر مشکلات با دیگر هدف درمان تجویز لووتیروکسین حاصل می‌شود و آن تجویز لووتیروکسین برای کاهش اندازه‌ی گواتر یا گره‌های خوش‌خیم تیروئید است. افزایش موارد فیبریلاسیون دهلیزی و بیماری‌های قلبی در کسانی که به هر علتی TSH پایین داشته‌اند و نیز در بیمارانی که با دوزهایی از لووتیروکسین درمان شده‌اند که ترشح TSH را متوقف کرده، گزارش شده‌اند.<sup>۳۶،۶۵</sup> در کسانی که لووتیروکسین مصرف می‌کنند، مقادیر پایین TSH با افزایش خطر استئوپروز و شکستگی‌های استخوانی ناشی از آن همراه است.<sup>۶۶</sup>

تخمین زده شده از ۴۵ میلیون آمریکایی بالای سن ۶۰ سال ۶٪ آن‌ها یعنی ۲/۶ میلیون لووتیروکسین مصرف

دکتر لازاروس<sup>۱</sup> و همکاران در اسکاتلند طرحی را در مورد ارتباط غربالگری تیروئید در زمان بارداری و تکامل عصبی - روانی کودکان را در مجله‌ی معتبر پزشکی نیوانگلند در سال ۲۰۱۲ به چاپ رساندند.<sup>۵۹</sup> این پژوهش‌گران در ۲۱۸۴۶ زن باردار در هفته ۱۱-۱۴ حاملگی غلظت سرمی TSH و FT4 را اندازه‌گیری کردند، افرادی که TSH سرمی آن‌ها از صدک ۹۷/۵ بالاتر و یا FT4 آن‌ها از صدک ۲/۵٪ کمتر بود به طور تصادفی به دو گروه تقسیم نمودند، گروه مداخله‌ی روزانه ۱۰۰ میکروگرم لووتیروکسین در طول مدت باقیمانده بارداری دریافت کردند و گروه شاهد بدون دارو پیگیری شدند. اندازه‌گیری ضریب هوشی و آزمون‌های عصبی - روانی در سه سالگی نشان داد تفاوت معنی‌داری بین کودکان دو گروه وجود ندارد. یافته‌های این پژوهش پرسش مهمی را مطرح نمود که اگر غربالگری اثری بر رشد و تکامل کودکان ندارد چرا باید انجام شود. اشکالات مختصری به طرح وارد است از آن جمله این که رشد سلول‌های عصبی جنین از هفته‌های اول زندگی داخل رحمی آغاز می‌شود و این مطالعه بعد از هفته ۱۱ انجام شده و یا این که ضریب هوشی و آزمون‌های عصبی روانی بهتر است در سنین ۶-۷ سالگی انجام شود. بنابراین پیگیری این کودکان و نیز یافته‌های طرح جامعی که در کشور آمریکا انجام می‌شود، می‌تواند در آینده برای تدوین راهنماهای جامع‌تری کمک کننده باشد. در حال حاضر انجمن آندوکراین و انجمن تیروئید آمریکا در دستورالعمل‌های جداگانه‌ای توصیه به غربالگری انتخابی بیماری‌های تیروئید در حاملگی در افراد پرخطر می‌نمایند.<sup>۵۲،۵۴</sup> جدول ۱۱ موارد مورد نظر را نشان می‌دهد. بدیهی است در تمام موارد یاد شده اتفاق نظر وجود ندارد. برخی سابقه‌ی خانوادگی بیماری تیروئید را نیز به این فهرست اضافه می‌نمایند.

### جدول ۱۱- مواردی که انجام غربالگری بیماری‌های تیروئید در حاملگی توصیه می‌شود

۱. سابقه‌ی شخصی بیماری‌های تیروئید	۶. سابقه‌ی سایر بیماری‌های اتوایمون
۲. وجود علائم بیماری‌های تیروئید	۷. سابقه‌ی سقط جنین
۳. وجود گواتر	۸. نازایی
۴. آنتی‌بادی TPO مثبت	۹. چاقی بیش از حد*
۵. دیابت نوع ۱	۱۰. سن بالای ۳۰ سال

(Morbid obesity)\*

پژوهش‌های یاد شده نشان می‌دهند درمان یک بیماری که به ظاهر ساده است، تا چه حد می‌تواند با مشکلات همراه باشد. به یقین درمان کم‌کاری تیروئید باید با دقت انجام شود و با آموزش صحیح بیمار و همراهان او، پایش و ارزیابی دایمی همراه باشد، وگرنه درمان کنترل نشده ممکن است به عواقب وخیم‌تری بیانجامد.

### نتیجه‌گیری

خوشبختانه امروزه در کشور ایران مشکل کمبود ید وجود ندارد و اختلالات ناشی از آن تحت کنترل است.<sup>۴</sup> مسئله‌ی غربالگری برای کم‌کاری مادرزادی تیروئید باید به صورت جدی توسط مسئولین دنبال گردد، زیرا به طور تقریبی در ایران هر سال هزار نوزاد مبتلا به این بیماری متولد می‌شوند که بیشتر آن‌ها در روزها و هفته‌های اول زندگی تشخیص داده نشده و عوارض شدید کند ذهنی، کاهش یادگیری و اختلالات شدید رشد جسمی را به همراه دارد. برای پیشگیری ثانویه به منظور شناخت بیماری‌های خفیف تیروئید در بالغین، به نظر نمی‌رسد غربالگری تمام افراد را بتوان توصیه نمود. بنابراین در شرایط خاص و به ویژه در زنان بالای سن ۵۰ سال، و یا در افراد جوان با داشتن گواتر، بیماری‌های اتوایمون، سابقه‌ی خانوادگی بیماری تیروئید، به ویژه برای زنان جوان قبل از بارداری، غربالگری توسط اندازه‌گیری TSH سرم توصیه می‌شود. پیشگیری ثالثیه به منظور پایش بیماران تیروئید برای جلوگیری از پیشرفت بیماری و نیز ارزیابی دقیق درمان برای جلوگیری از عدم کفایت درمان و یا استفاده از مقادیر بیش از نیاز داروها ضروری است. تاکنون پیشگیری از بیماری‌های تیروئید به صورت جدی توسط سیاست‌گذاران و مسئولین از یک سو و پزشکان از سوی دیگر مورد توجه نبوده، امید است از این پس این امر مهم توسط هر دو گروه مورد عنایت دقیق و جدی قرار گیرد.

می‌کنند، و ۶۱۰۰۰۰ نفر یعنی ۲۲٪ آن‌ها که لووتیروکسین مصرف می‌کنند دارای TSH پایین هستند و ۲۵٪ آن‌ها یعنی ۱۷۰۰۰۰ نفر ممکن است طی ۱۰ سال به فیبریلاسیون دهلیزی دچار شوند.<sup>۶۷</sup> با توجه به مطالعه‌ی تیروئید تهران<sup>۶۹</sup> تخمین زده می‌شود که به طور تقریبی ۱۰۰۰۰۰ نفر در ایران مبتلا به پرکاری تیروئید یا ترورژنیک هستند که در معرض ابتلا به فیبریلاسیون دهلیزی و استئوپروز می‌باشند.

درمان با داروهای ضدتیروئید می‌تواند با عوارضی همراه باشد.<sup>۶۸</sup> کم‌کاری تیروئید یکی از این عوارض می‌باشد که به ویژه در افراد مبتلا به کمبود ید شایع‌تر<sup>۶۹</sup> و قابل پیشگیری است. قطع داروهای ضدتیروئید با عود مجدد پرکاری تیروئید تا ۶۰٪ همراه است. درمان طولانی مدت با متی‌مازول می‌تواند از عود بیماری جلوگیری نماید و عوارض و هزینه‌ی بهره‌وری آن مشابه یا برتر از درمان با ید رادیواکتیو می‌باشد.<sup>۷۰،۷۱</sup>

عدم شناسایی و یا درمان ناصحیح کم‌کاری و پرکاری تیروئید می‌تواند با مشکلات عمده‌ای همراه باشد. مطالعه‌ی فرامینگهام نشان داد پرکاری خفیف تیروئید در افراد مسن خطر بروز نامنظمی ریتم قلب به ویژه فیبریلاسیون دهلیزی را افزایش می‌دهد.<sup>۳۶</sup> این خطر طی ۱۰ سال ۲۸٪ یعنی سه برابر بیشتر از افراد طبیعی بود. از سوی دیگر مطالعات نشان داده‌اند از آن‌ها که به علت کم‌کاری تیروئید تیروکسین مصرف می‌کنند، تنها ۶۰٪ دارای TSH طبیعی هستند؛<sup>۶۷</sup> ۱۸٪ دارای TSH بالا و ۲۲٪ دارای TSH پایین یا غیرقابل اندازه‌گیری می‌باشند. در آمریکا ۶٪ از افراد جامعه بالغین فراورده‌های تیروئیدی مصرف می‌کنند، بنابراین تعداد زیادی از افراد جامعه یا داروهای خود را کم مصرف می‌کنند و یا دوز دارو برای آن‌ها بالاتر از میزان نیاز آن‌ها است. هر دو گروه در معرض ابتلا به خطرات و عوارض کم‌کاری و یا پرکاری تیروئید هستند که در افراد مسن به ویژه ابتلا به پرکاری تحت بالینی و خفیف تیروئید با اختلال عمده در سلامت افراد و حتی افزایش مرگ و میر همراه است.

## References

- Murray CJL, Lopez AD, editors. The global burden of diseases. WHO: Harvard School of Public Health and World Bank; 1990.
- Delange F. Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 295-316.
- Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. Lancet 2008; 372: 1251-62.
- UNICEF, editor. The state of the world's children 2012. New York, NT: United Nations Children's Fund; 2012.
- Azizi F, Janghorbani M, Hatami H, editors. Epidemiology and Control of Common Diseases in Iran. 3rd Ed. Khosravi Publ; 2000. p. 123-39.
- Azizi F. Thyroid function in breast-fed infants is not affected by methimazole-induced maternal take high doses of methimazole. J Endocrinol Invest 2002; 25: 493-6.
- Azizi F, Sheikholeslam R, Hedayati M, Mirmiran P, Malekafzali H, Kimiagar M, et al. Sustainable control of iodine deficiency in Iran: beneficial results of the impl-

- ementation of mandatory law on salt iodization. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 409-13.
8. Azizi F, Mehran L, Sheikholeslam R, Ordoorkhani A, Naghavi M, Hedayati M, et al. Sustainability of a well-monitored salt iodization program in Iran: marked reduction in goiter prevalence and eventual normalization of urinary iodine concentrations without alteration in iodine content of salt. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 422-31.
  9. Delshad H, Amouzegar A, Mirmiran P, Mehran L, Azizi F. Eighteen years of continuously sustained elimination of iodine deficiency in the Islamic Republic of Iran: the vitality of periodic monitoring. *Thyroid* 2012; 22: 415-21.
  10. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, et al. Cigarette smoking and therapeutic outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129: 632-38.
  11. Carlé A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Banke Rasmussen L, et al. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism - a population-based, case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 764-72.
  12. Ourei S, Maleki M, Nouhi F, Eftekhari Zadeh M, Mohammad K, Mirhaji P, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in Tehran: Healthy Heart Project. *Iranian Heart J* 1998; Supple 1: S130.
  13. Azizi F, Rahmani M, Majid M, Emami H. Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS): Rationale and Design. *CVD Prevention* 2000; 3: 50-3.
  14. Cooper D. An ounce of prevention: A pound of cure. *Thyroworld* 2002; 5: 10-3.
  15. Carlé A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Graves' hyperthyroidism and moderate alcohol consumption: evidence for disease prevention. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 111-9.
  16. Yoshiuchi K, Kumano H, Nomura S, Yoshimura H, Ito K, Kanaji Y, et al. Stressful life events and smoking were associated with Graves' disease in women, but not in men. *Psychosom Med* 1998; 60: 182-5.
  17. Winsa B, Adami HO, Bergström R, Gamstedt A, Dahlberg PA, Adamson U, et al. Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 1991; 338: 1475-9.
  18. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1606-11.
  19. Jankovic SM, Radosavljevi R, Marinkovic JM. Risk factors for Graves' disease. *Eur J Epidemiol* 1997; 113: 31-4.
  20. Li Y, Lu C, Yin H. A large scale epidemiological survey of Graves' disease in daqing area. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 31-4.
  21. Fisher DA. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *Clin Chem* 42: 135-9.
  22. Azizi F, Oladi B, Nafarabadi M, Hajipour R. Screening for congenital hypothyroidism in Tehran. *J Med School, Shahid Beheshti Univ Med Sciences* 1994; 18: 8-14.
  23. Ordoorkhani A, Mirmiran P, Hedayati M, Hajipour R, Azizi F. An interim report of the pilot study of screening for congenital hypothyroidism in Tehran and Damavand using cord blood spot samples. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 202-3.
  24. Léger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoë JL, Larroque B; French Congenital Hypothyroidism Study Group. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1771-82.
  25. Van Vliet G, Grosse SD. The continuing health burden of congenital hypothyroidism in the era of neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1671-3.
  26. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child* 2011; 96: 374-9.
  27. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-61.
  28. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
  29. Heydari P, Azizi F. Thyroid dysfunction and autoantibodies 10 years after implement of universal salt iodization: Tehran Thyroid Study. *IJEM* 2002; 4: 229-41.
  30. Rugge B, Balschem H, Sehgal R, Relevo R, Gorman P, Gelfand M. Screening and Treatment of Subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism. *AHRQ* 2011; 11: 1-11.
  31. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al; American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22: 1200-35.
  32. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304: 1365-74.
  33. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1734-40.
  34. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012; 126: 1040-9.
  35. McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid* 2011; 21: 837-43.
  36. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-54.
  37. Selmer C, Hansen ML, Olesen JB, Mérie C, Lindhardsen J, Olsen AM, et al. New-onset atrial fibrillation is a predictor of subsequent hyperthyroidism: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e57893.
  38. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593-646.

39. Heller KS. Is screening appropriate for occult cervical lymph node metastases in patients with well-differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2010; 20: 933-4.
40. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Lacerda RX, Calsolari MR. Ultrasonographic screening for thyroid cancer in sibilings of patients with apparently sporadic papillary carcinoma. *Thyroid* 2012; 22: 805-8.
41. Yuen AP, Ho AC, Wong BY. Ultrasonographic screening for occult thyroid cancer. *Head Neck* 2011; 33: 453-7.
42. Choi YJ, Park YL, Koh JH. Prevalence of thyroid cancer at a medical screening center: pathological features of screen-detected thyroid carcinomas. *Yonsei Med J* 2008; 49: 748-56.
43. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 181: 683-7.
44. Kim WB, Han SM, Kim TY, Nam-Goong IS, Gong G, Lee HK, et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 719-25.
45. Park JS, Oh KK, Kim EK, Chang HS, Hong SW. Sonographic screening for thyroid cancer in females undergoing breast sonography. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 1025-8.
46. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109-42.
47. Costante G, Filetti S. Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma: is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease? *Oncologist* 2011; 16: 49-52.
48. Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M. Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 425-7.
49. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: A cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2173-2180.
50. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565-612.
51. Moore SW, Appfelstaedt J, Zaahl MG. Familial medullary carcinoma prevention, risk evaluation, and RET in children of families with MEN2. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 326-32.
52. Azizi F, Delshad H, Mirmiran P, Mehran L. Iodine, Thyroid function and Community Health. Tehran: Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Farhang; 2012.
53. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-125.
54. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2543-65.
55. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 203-7.
56. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Sviliias I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 645-50.
57. Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, Zhu L, et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 263-8.
58. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 841-51.
59. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012; 366: 493-501.
60. Mourits MP. Prevention of graves' orbitopathy: early diagnosis of thyroid-associated orbitopathy in Graves' disease. *Orbit* 2008; 27: 399-400.
61. Elbers L, Mourits M, Wiersinga W. Outcome of very long-term treatment with antithyroid drugs in Graves' hyperthyroidism associated with Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2011; 21: 279-83.
62. Laurberg P, Berman DC, Andersen S, Bülow Pedersen I. Sustained control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2011; 21: 951-6.
63. Guo Z, Yu P, Liu Z, Si Y, Jin M. Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 2013; 79: 739-46.
64. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033-41.
65. Sgarbi JA, Villaça FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1672-7.
66. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 186-93.
67. Cooper DS, Ridgway EC. Thoughts on prevention of thyroid disease in the United States. *Thyroid* 2002; 12: 925-9.
68. Azizi F. The safety and efficacy of antithyroid drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 107-16.
69. Azizi F. Environmental iodine intake affects the response to methimazole in patients with diffuse toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 374-7.
70. Azizi F, Yousefi V, Bahrainian A, Sheikholeslami F, Tohidi M, Mehrabi Y. Long-term continuous methimazole or radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Arch Iran Med* 2012; 15: 477-84.
71. Azizi F, Ataie L, Hedayati M, Mehrabi Y, Sheikholeslami F. Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 695-701.

**Review Article****Prevention of Thyroid Disease**

Azizi F

Endocrine and Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 20/10/2013 Accepted: 22/12/2013

**Abstract**

**Introduction:** All articles related to primary, secondary and tertiary prevention of thyroid disease were reviewed. **Materials and Methods:** Using related key words, articles published between 2001-2012 were evaluated, categorized and analyzed. **Results:** In primary prevention, the prominent issue is elimination of iodine deficiency, which has already been achieved in Iran. New investigations related to the effect of cigarette smoking and alcohol are available. In secondary prevention, congenital hypothyroidism and subclinical hypo- and hyperthyroidism are important. Routine screening of patients with multinodular goiter by either ultrasonography or calcitonin is controversial, while calcitonin measurement in medullary cancer and RET in family members are recommended. Screening of thyroid disease in pregnancy is limited to those with risk factors. In tertiary prevention, avoidance of excessive doses of levothyroxine, in particular in the elderly, and appropriate care of all patients to avoid progression and complications are the key issues. **Conclusions:** For health promotion, there is a necessity for primary, secondary and tertiary prevention of thyroid disease, which must be taken into consideration and prioritized by health authorities.

**Keywords:** Primary, Secondary, Tertiary prevention, Thyroid Disease, Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Thyroid Cancer