

سیگار، عملکرد تیروئید و آنتی‌بادی ضد پراکسیداز

لادن مهران^۱، گلشن امیرشکاری^۱، عطیه آموزگار^۱، میترا هاشمی‌نیا^۱، حسین دلشاد^۱، فریدون عزیزی^{۱*}

چکیده

مقدمه: مصرف سیگار، با کاهش غلظت سرمی TSH، خطر پایین‌تر کم‌کاری تیروئید و احتمالاً، فراوانی پایین‌تر اتوایمونوتیروئید مرتبط می‌باشد. مطالعات متعدد جمعیتی در مناطق کمبود ید ارتباط سیگار را با عملکرد تیروئید نشان داده‌اند ولی مطالعات جمعیتی مشابه در مناطق با کفایت ید بسیار اندک می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی این موضوع که آیا ارتباطی بین سطح سرمی TSH و آنتی‌بادی ضد پراکسیداز با کشیدن سیگار وجود دارد، می‌باشد.

روش‌ها: در یک مطالعه مقطعی در قالب مطالعه قند و لیپید تهران به صورت تصادفی ۱۵۵۸ فرد با عملکرد تیروئید طبیعی و بدون سابقه بیماری تیروئید بررسی شدند. TSH و TPOAb از نمونه سرم ناشتا اندازه‌گیری شد. نمونه‌ها به دو گروه سیگاری و غیرسیگاری طبقه‌بندی شدند.

یافته‌ها: میانگین Ln TSH در سیگاری‌ها به طور معنی‌داری کمتر از غیر سیگاری‌ها بود (0.36 ± 0.82) در مقایسه با 0.6 ± 0.82 ، احتمال وقوع هایپوتیروئیدی در سیگاری‌ها به وضوح کمتر از غیر سیگاری‌ها بود ($OR=0.4$ ، $95\% CI=0.2-0.8$)، $P<0.001$. میزان مثبت بودن TPOAb در غیر سیگاری‌ها به طور معنی‌داری بالاتر از سیگاری‌ها بود. ($13/5\%$ در مقایسه با $6/7\%$)، $P<0.001$. **نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد کشیدن سیگار با سطح پایین‌تر TSH سرم، احتمال کمتر وقوع هایپوتیروئیدی و اتوایمونیتی تیروئید همراه است.

واژگان کلیدی: تیروتروپین، کشیدن سیگار، عملکرد تیروئید، آنتی‌بادی تیروپروکسیداز، هورمون‌های تیروئید

۱- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* **نشانی:** تهران، اوین، جنب بیمارستان طالقانی، پلاک ۲۴، مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰، نمابر: ۰۲۱-۲۲۴۱۶۲۶۴، پست الکترونیک: azizi@erc.ac.ir

مقدمه

مصرف تنباکو، اثرات پیچیده‌ای بر روی غدد درون‌ریز دارد که با تظاهرات مهم کلینیکی در ارتباط می‌باشند [۱]. ارتباط مصرف تنباکو، با افزایش احتمال ابتلا به گریوز و شدت بیشتر آن، افتالموپاتی گریوز و مولتی ندولاریتی تیروئید نشان داده شده است [۲-۴]. با این حال، ارتباط بین مصرف تنباکو با عملکرد تیروئید و اتوایمیونیتی تیروئید هنوز مورد بحث است. مصرف سیگار، تاثیرات متعددی بر روی عملکرد تیروئید، از طریق افزایش یا کاهش سطوح تیروتروپین سرم (TSH) یا تیروکسین (T4) و تری‌یدوتیرونین (T3) دارد.

در بسیاری از مطالعات جمعیتی، به ویژه در مناطق کمبود ید، سطوح پایین‌تر TSH سرم و سطوح بالاتر هورمون‌های تیروئید در سیگاری‌ها، در مقایسه با غیرسیگاری‌ها گزارش شده که نشان دهنده احتمال اثر تحریکی مصرف تنباکو بر غده تیروئید می‌باشد [۵،۶]. مطالعات اخیر گزارش کرده‌اند که، بالاتر بودن سطوح TSH سرم یا TPOAb مثبت، در سیگاری‌ها نسبت به غیر سیگاری‌ها کمتر مشاهده می‌شود. که نشان دهنده شیوع کمتر کم کاری تیروئید تحت بالینی و اتوایمیونیتی تیروئید در سیگاری‌ها می‌باشد [۷،۸]. در مطالعات دیگر، رابطه بین کم کاری تیروئید و سیگار نشان داده شده است [۹-۱۱].

دود سیگار شامل بیش از ۴۸۰۰ ماده و شامل حداقل ۲۰۰ نوع سم مختل کننده غدد درون‌ریز می‌باشند که برخی از آنها مانع تولید هورمون تیروئید شده [۱۲،۱۳] و یا با فعالیت‌های محیطی هورمون تیروئید تداخل دارند [۱۴،۱۵]. به نظر می‌رسد که استعمال دخانیات به سبب عناصر شیمیایی موجود در دود سیگار مانند نیکوتین، تیوسیانات و بنزپیرن می‌تواند فعالیت آنتی تیروئیدی و یا محرک تیروئیدی داشته باشد [۱۶،۱۷]. اخیراً توجه زیادی بر روی درمان کم کاری تیروئید تحت بالینی صورت گرفته است و کم کاری تیروئید تحت بالینی به عنوان یک نشانگر قوی خطر ابتلا به انفارکتوس میوکارد شناخته شده است [۱۸-۱۴] و استعمال دخانیات ممکن است خطرات قلبی عروقی را در این بیماران بیافزاید. با توجه به این که دخانیات عملکرد تیروئید را مختل می‌کند، تصمیم‌گیری در

مورد درمان یا عدم درمان افراد با کم کاری تیروئید تحت بالینی، باید به صورت فردی و با در نظر گرفتن وضعیت استعمال دخانیات فرد محاسبه کرد. مطالعه کنونی در سال ۲۰۰۶ به منظور یافتن ارتباط بین مصرف تنباکو و سطوح سرمی TSH و حضور آنتی‌بادی ضدپراکسیداز در گردش، در بالغین تهرانی انجام شده است.

روش‌ها

این بررسی مقطعی در سال ۱۳۸۵ در قالب مطالعه قند و لیپید تهران، که یک مطالعه اپیدمیولوژی مبتنی بر جمعیت بوده و از سال ۱۳۷۸ در جریان است، با هدف تعیین شیوع و بروز عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی در میان جمعیت شهری تهران در منطقه‌ای که به میزان کافی ید استفاده می‌شود، صورت گرفته است [۱۹]. ۱۵۰۰۵ نفر در مطالعه قند و لیپید تهران شرکت دارند و ۱۹۹۹ نمونه بالاتر از ۲۰ سال به طور تصادفی برای این مطالعه انتخاب شدند نمونه‌های حاضر از فاز دو مطالعه قند و لیپید تهران استخراج شده است.

هر نمونه یک پرسشنامه با سوالات مرتبط با سلامتی شامل مشخصات فردی، تاریخچه خانوادگی گواتر، کم کاری تیروئید، پرکاری تیروئید، استفاده از هورمون‌های تیروئید، علائم و نشانه‌های سازگار با کم کاری و پرکاری تیروئید، مصرف داروهای اخیر، عادات‌های استعمال دخانیات و وضعیت فعالیت بدنی را تکمیل کرد. افراد با سابقه قبلی بیماری‌های تیروئید شناخته شده یا اطلاعات ناقص قد، وزن، وضعیت استعمال دخانیات و فعالیت فیزیکی از مطالعه خارج شدند و سرانجام ۱۵۸۱ نمونه (۷۹٪ نمونه‌ها)، واجد شرایط بوده و وارد مطالعه شدند. وزن (کیلوگرم) و قد (متر) در نمونه‌ها، در وضعیتی که دارای پوشش سبک و پابره‌نه بودند، با استفاده از ابزار استاندارد اندازه‌گیری شد. BMI از تقسیم وزن بدن (kg) بر مربع قد (m²) محاسبه گردید. نمونه‌ها به دو گروه سیگاری فعال و غیرسیگاری تقسیم شدند.

اندازه‌های آزمایشگاهی

برای هر شرکت کننده، نمونه سرمی ناشتا برای اندازه‌گیری TSH و TPOAb گرفته و نمونه‌ها در دمای 70°C - منجمد و ذخیره شدند. در نمونه‌های با TSH سرمی غیرطبیعی، Total T4 و T3uptake سرم اندازه‌گیری شد و شاخص Free T4 (FT4I) محاسبه گردید. غلظت TSH سرم بین صدک ۲/۵ تا ۹۷/۵ درصد، $0.8-0.3 \mu\text{u/ml}$ بود که به عنوان محدوده رفرانس طبیعی در این جمعیت در نظر گرفته شد [۲۰]. غلظت سرمی TSH با استفاده از IRMA (تحقیق ایزوتوپ، بوداپست مجارستان) و Total T4 توسط روش RIA (تحقیق ایزوتوپ، بوداپست، مجارستان) اندازه‌گیری گردید. ضرایب سنجش داخلی و خارجی تغییرات برای همه پارامترهای اندازه‌گیری شده، به ترتیب ۳/۱ و ۳/۸٪ بود. T3 up take توسط روش Eliza اندازه‌گیری شد (کیت الیزا، شرکت پیشتاز طب، تهران، ایران Eliza Lab). شاخص تیروکسین آزاد (FT4I) از حاصل ضرب T4 در T3 uptake به دست آمد. محدوده طبیعی FT4I، $4.6-1.13$ بود. ضرایب سنجش داخلی و خارجی تغییرات، به ترتیب ۴/۱ و ۵/۵ بود. TPOAb توسط روش الیزا اندازه‌گیری گردید (کمپانی orgentec، آلمان) و سطوح بیشتر از 40 IU/ml به عنوان مثبت محسوب شدند.

تعاریف

کم کاری و پرکاری تیروئید به شرح ذیل تعریف شدند:
کم کاری تیروئید تحت بالینی: $FT4I = 1.13-4.6$ با TSH بیشتر از $0.8 \mu\text{u/ml}$ ؛
کم کاری تیروئید بالینی: FT4I کمتر از 1.13 و TSH بیشتر از $0.8 \mu\text{u/ml}$ ؛
پرکاری تیروئید تحت بالینی: $FT4I = 1.13-4.6$ و TSH کمتر از $0.3 \mu\text{u/ml}$ ؛
پرکاری تیروئید بالینی: FT4I بیشتر از 4.6 و TSH کمتر از $0.3 \mu\text{u/ml}$ ؛
افراد با سطوح سرمی TSH در محدوده مرجع ($0.3-5.8 \mu\text{u/ml}$) به عنوان یوتیروئید محسوب شدند. ما به دلیل کوچک بودن حجم نمونه در هر گروه افراد مورد

مطالعه، کم کاری تیروئید تحت بالینی و یا کم کاری تیروئید واضح را جداگانه، مورد تجزیه و تحلیل قرار ندادیم و آنها را تحت یک گروه با نام اختلال عملکرد تیروئید کم کار یا پرکار بررسی نمودیم.

نمونه‌ها به دو گروه سیگاری و غیر سیگاری تقسیم‌بندی شدند:

سیگاری‌ها (ever smoker): افرادی که روزانه یا گهگاه سیگار مصرف می‌کنند.

غیر سیگاری (never smoker): افرادی که هیچ‌گاه سیگار مصرف نکرده‌اند یا بیشتر از ۶ ماه از ترک سیگار آنها گذشته است.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های توصیفی برای هر دو گروه سیگاری و غیرسیگاری تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از آنجا که TSH به عنوان متغیر وابسته، توزیع طبیعی در هیستوگرام نداشت، LnTSH را به کار بردیم.

میانگین LnTSH بین دو گروه سیگاری و غیرسیگاری که توسط t-test، استفاده از مدل خطی عمومی با سن و BMI به عنوان متغیرهای همراه، مقایسه گردید. تجزیه و تحلیل تک متغیر (ANCOVA) برای مقایسه میانگین LnTSH بین سیگاری‌های فعال و غیرسیگاری با تعدیل سن و BMI به عنوان متغیر وابسته، انجام گردید. با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک، نسبت خطر (adds ratio) برای اختلال عملکرد تیروئید در گروه سیگاری فعال در مقایسه با غیرسیگاری محاسبه گردید. $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه 52.39 ± 13.4 سال بود. ۱۲۵۰ غیرسیگاری و ۳۲۶ مورد سیگاری فعال بودند. سیگاری‌های فعال به طور معنی‌داری از غیرسیگاری‌ها جوان‌تر بودند ($P=0.005$). ۱۴۵۵ نفر (۹۲٪) افراد، عملکرد نرمال تیروئید (یوتیروئید)، ۸۵ نفر (۵/۴٪) و ۴۱ نفر (۲/۶٪) به ترتیب کم کاری و پرکاری تیروئید داشته‌اند.

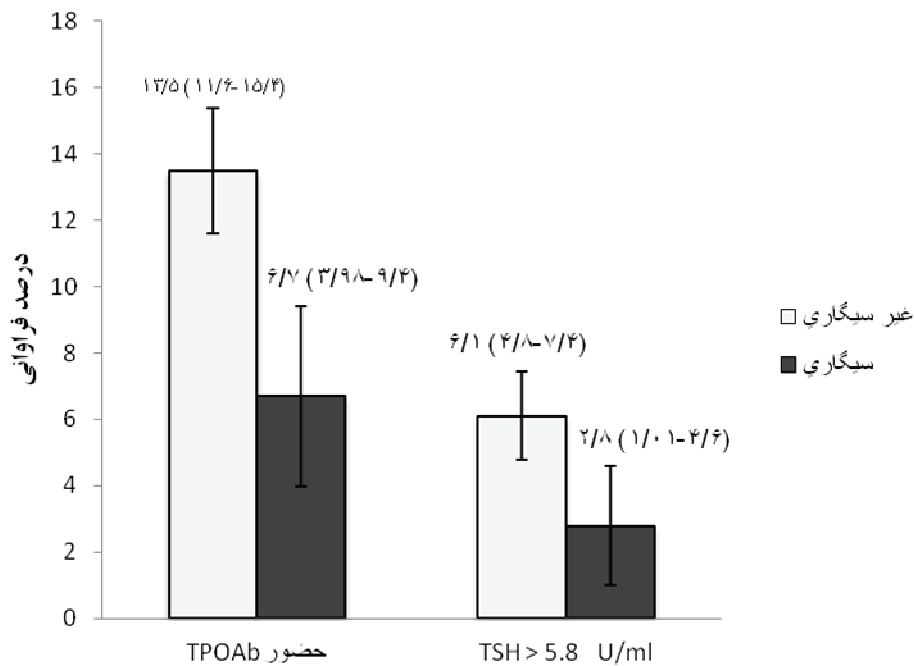
منفی نشان داد که میانگین سطوح LnTSH در افراد سیگاری فعال، به طور معنی‌داری، کمتر از افراد غیر سیگاری می‌باشد ($P < 0.005$)، 0.7 ± 0.45 در مقایسه با 0.7 ± 0.28 . بعد از خارج نمودن نمونه‌های با سطوح TSH کمتر از $0.3 \mu\text{u/ml}$ به وسیله رگرسیون لجستیک، نسبت خطر کم‌کاری تیروئید ($\text{TSH} > 5/8$) در گروه سیگاری‌های فعال در مقایسه با غیرسیگاری‌ها 0.4 ، ($\text{CI} = 0.2-0.8$) (۹۵٪) بود (نمودار ۱). نسبت خطر (Odds ratio) در پرکاری تیروئید ($0.3 \mu\text{u/ml}$) معنی‌دار نبود ($\text{CI} = 0.7-2/9$)، 95% و $\text{OR} = 1/4$ و $P = 0.28$. فراوانی TPOAb مثبت در گروه غیر سیگاری‌ها، به طور معنی‌داری بالاتر از گروه سیگاری‌های فعال بود. ($P < 0.001$)، $6/7\%$ در مقایسه با $13/5\%$ (نمودار ۱). فراوانی TPOAb در میان مردان، در گروه غیرسیگاری‌ها، بالاتر از سیگاری‌ها بود ولی تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0.4$) و $6/2\%$ در مقایسه با $7/6\%$. میانگین آنتی‌بادی ضد پراکسیداز در سیگاری‌ها ($77 \pm 23/9$)، به صورت معنی‌داری از غیر سیگاری‌ها ($85 \pm 33/1$) پایین‌تر بود ($P < 0.001$).

میانگین سطوح LnTSH در سیگاری‌های فعال، به طور معنی‌داری، پایین‌تر از گروه غیرسیگاری بود (0.36 ± 0.82) در مقایسه با 0.7 ± 0.82 ، ($P < 0.001$) بعد از تعدیل سن و BMI به عنوان متغیرهای مستقل، در آنالیز واریانس (ANOVA) تک متغیر، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد ($P < 0.001$). مدل نشان داد که استعمال دخانیات، مستقل از سن و BMI، تاثیر معنی‌داری بر TSH دارد. میانه و محدوده چارک‌های TSH در سیگاری‌ها و غیرسیگاری‌ها به ترتیب $1/46 \mu\text{u/ml}$ ($2/37$ و $0/88$) و $1/85 \mu\text{u/ml}$ (3 ، $1/19$) بود. همه چنین اختلاف معنی‌داری در میانه TSH، بین گروه‌های سیگاری و غیرسیگاری، با استفاده از آزمون Mann Whitney نشان داده شد ($P < 0.001$). میانه و چارک میانی TSH در گروه‌های سیگاری و غیرسیگاری به ترتیب $1/46 \mu\text{u/ml}$ ($2/37$ و $0/88$) و $1/85 \mu\text{u/ml}$ (3 ، $1/19$) بود. هنگامی که مردان و زنان به طور جداگانه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند، نتایج مذکور، تنها در مردان دیده شد (جدول ۱). تجزیه و تحلیل زیر گروه‌های مردان با TPOAb

جدول ۱- مشخصات جمعیت مورد مطالعه در ارتباط با سیگار

متغیر	کل	همه نمونه‌ها		مرد		زن	
		سیگاری	غیر سیگاری	سیگاری	غیر سیگاری	سیگاری	غیر سیگاری
تعداد	۱۵۷۶	۳۲۶	۱۲۵۰	۲۹۲	۴۰۸	۳۴	۸۴۲
سن (سال)	$52 \pm 13/4^*$	$50.6 \pm 12/6^\dagger$	$52.8 \pm 13/58$	$50.1 \pm 12/6^\dagger$	$52.2 \pm 13/9$	$55 \pm 12/2$	$53.2 \pm 12/6$
BMI (kg/m^2)	$28.7 \pm 4/7$	$27.5 \pm 4/1^\dagger$	$29.07 \pm 4/8$	$27.34 \pm 4/05$	$27.8 \pm 4/05$	$29.3 \pm 4/5$	29.7 ± 5
Ln TSH	0.56 ± 0.83	$0.36 \pm 0.82^\dagger$	0.6 ± 0.82	$0.34 \pm 0.8^\dagger$	0.34 ± 0.8	0.57 ± 0.9	0.66 ± 0.8
میانه TSH ($\mu\text{U/ml}$)	$1/87^{**}$	$1/46^\dagger$	$1/85$	$1/43^\dagger$	$1/69$	$2/13$	2
	($1/13$ و $2/8$)	($0/88$ و $2/37$)	($19/33$)	($0/88$ و $2/28$)	($1/13$ و $2/49$)	($0/99$ و $2/99$)	($1/21$ و $3/27$)

*: میانگین \pm انحراف معیار (تعدیل شده بر اساس سن و BMI)، **: میانه و چارک، \dagger : $P < 0.005$ معنی‌دار می‌باشد.



نمودار ۱- فراوانی آنتی بادی ضد پراکسیداز (CI) (%). غلظت افزایش یافته TSH (CI) (%). در میان سیگاری‌ها و غیر سیگاری‌ها

تیوسیونات سرم در افراد سیگاری بالاتر از افراد غیرسیگاری است [۲۲]. اگرچه تیوسیونات سرم موجب مهار جذب ید و سنتز هورمون تیروئید شده و باعث افزایش انتشار ید به خارج از غده تیروئید می‌گردد، تاثیری که با اثر تحریکی دود سیگار بر روی غده تیروئید، سازگار نمی‌باشد [۱۶،۱۷].

یافته‌های ما بیانگر آن است که در سیگاری‌ها، احتمال مثبت بودن TPOAb کمتر از غیرسیگاری‌ها است. اگرچه به خوبی شناخته شده است که اتوایمیونیتی تیروئید، در زنان بسیار فراوان‌تر از مردان است. بنابراین فراوانی پایین‌تر TPOAb در گروه سیگاری‌ها، حاکی از تعداد کم زنان این گروه می‌باشد تا این که تاثیر واقعی سیگار کشیدن بر اتوایمیونیتی تیروئید، به عبارت دیگر بعد از خروج زنان (Exclusion)، فراوانی TPOAb در مردان سیگاری، به طور معنی‌دار کمتر از مردان غیر سیگاری نبود که ممکن است ناشی از ناکافی بودن حجم نمونه باشد که باعث می‌شود آنالیز در زیر گروه مردان از توان کافی برای نشان دادن رابطه برخوردار نباشد.

در مطالعه NHANES III [۸]، تعداد کمتری از سیگاری‌ها، سطوح TPOAb و یا TgAb در مقایسه با غیر سیگاری‌ها داشتند. در مطالعه کوهورت AITD آمستردام [۲۳،۲۴] و مطالعه جمعیتی Danis [۲۵] ارتباطات منفی بین کشیدن

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که استعمال دخانیات با مقادیر پایین‌تر TSH، خطر پایین‌تر کم‌کاری تیروئید و احتمالاً فراوان پایین‌تر TPOAb مثبت، همراه می‌باشد.

کاهش اندک غلظت TSH سرمی در افراد سیگاری، در تعداد زیادی از مطالعات قبلی [۶،۷] و تعداد کمی از مطالعات جدید از جمله مطالعه پنجم Tromo که بر روی ۶۰۰۰ نفر در نروژ [۵]، مطالعه NHANES III بر روی ۱۵۰۰۰۰ نفر در آمریکا [۸] و مطالعه دیگری که توسط knudsen و همکاران بر روی بیش از ۴۰۰۰ نفر در دانمارک [۴] انجام شده است، نشان داده شده است. اما برخی مطالعات دیگر، هیچ ارتباطی بین مقادیر TSH سرمی و مصرف سیگار گزارش نکرده‌اند [۱۰،۱۱،۲۱]. سازوکار دخیل در ارتباط سطوح TSH سرمی و سیگار کشیدن می‌تواند به علت تحریک سمپاتیک ناشی از اثر نیکوتین یا افزایش خودبرانگیختگی آتونومی تیروئید ناشی از تاثیر تخلیه‌ای تیوسیانات در تیروئید است، باشد [۱۳]. نیکوتین موجب تحریک سمپاتیکی شده که می‌تواند منجر به ترشح هورمون‌های تیروئید شود و همچنین ممکن است اثر تحریکی مستقیم بر تیروئید، با دیگر عنصر موجود در دود سیگار نظیر بنزپیرین داشته باشد [۱۴]. غلظت

سیگار توسط پرسشنامه و تفاوت‌های فردی در نوع و روش با استفاده و مقدار استعمال دخانیات که هر یک به نوعی می‌توانند بر چگونگی عملکرد غده تیروئید تاثیرگذار باشد و این محدودیت بهتر است با اندازه‌گیری سطح Cotinine سرم کنترل شود مانند مطالعه NHANES III. محدودیت دیگر مطالعه حاضر در نظر نگرفتن وضعیت ید افراد بود چرا که بین ید و سیگار در تاثیر آن بر عملکرد تیروئید تداخل وجود دارد.

در نهایت، همراهی استعمال سیگار با کاهش سطوح TSH سرمی، خطر پایین‌تر کم‌کاری تیروئید و احتمالاً فراوانی کمتر اتوایمیونیتی تیروئید، یافته‌ای است که به پزشکان در تصمیم‌گیری درمان بیماران با کم‌کاری تحت بالینی تیروئید کمک می‌کند. از آنجایی که کم‌کاری تیروئید تحت بالینی نشانگر قوی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی شناخته شده و مصرف سیگار می‌تواند خطرات قلبی عروقی را در این بیماران تشدید نماید. لذا اگر مصرف سیگار با سطوح پایین‌تر TSH سرم همراه باشد، به نظر می‌رسد که متخصصین باید یک نقطه برش (cutoff) پایین‌تری برای تشخیص کم‌کاری تیروئید در بیماران قلبی عروقی سیگاری لحاظ نمایند تا از نادیده انگاشتن کم‌کاری تیروئید که خطر فزاینده در بیماری قلبی عروقی دارد، بتوان جلوگیری کرد.

سپاسگزاری

این مطالعه، تحت حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران انجام گرفته است. ما صمیمانه از تمامی پرسنل که ما را یاری کردند، به ویژه خانم نیلوفر شیوا برای ویراستاری زبان این مقاله سپاسگزاریم.

سیگار و حضور آنتی‌بادی تیروئید را وجود داشت. احتمال خطر کمتر اتوایمیونیتی تیروئید در سیگاری‌ها در بعضی مطالعات شاید به علت تداخل دود سیگار در انتقال ید و تبدیل آن به تیروزین، کاهش ترشح TSH و یا تاثیر دود سیگار بر کاهش ایمنی سلولی و هورمونی و مهار سنتز پروستاگلندین باشد [۲۸-۲۶].

خطر پایین‌تر کم‌کاری تیروئید در میان سیگاری‌های مطالعه حاضر، با گزارش NHANES III در یک راستا است [۸]. گزارشی از منطقه با کمبود ید خفیف، کم‌کاری تیروئید بیشتری را در سیگاری‌ها در مقایسه با غیرسیگاری‌ها نشان داده است [۳]. تعداد زیادی از مطالعات در مناطق با سطح ید کافی، ارتباطی بین کشیدن سیگار و کم‌کاری تیروئید نیافته‌اند [۹، ۱۲، ۲۹]. وجود اختلاف در نتایج این مطالعات ممکن است به علت تفاوت در طراحی، تکنیک‌های اندازه‌گیری آزمایشگاهی و نقاط برش متفاوت باشد. از امتیازات مطالعه حاضر، تعداد حجم نمونه بالا و طراحی مبتنی بر جمعیت بود که ما را قادر به مطالعه افراد از یک جمعیت عمومی و تعدیل دقیق سن و BMI و شناسایی معیارهای خروج مناسب نظیر شناسایی افراد با سابقه بیماری‌های تیروئید و یا افراد با سابقه استفاده از داروهای تیروئید نمود.

محدودیت‌های مطالعه ما عبارتند از: ناکافی بودن حجم نمونه‌ها به منظور بررسی تاثیر سیگار در افرادی که سابقاً سیگاری بوده‌اند و اکنون آن را قطع کرده‌اند، بر روی عملکرد تیروئید و TPOAb، عدم اندازه‌گیری FT3 و FT4 به عنوان عوامل مورد بحث و اختلاف نظر در اغلب گزارشات، وجود مشکل در تحلیل جداگانه در زن و مرد به علت محدودیت‌های فرهنگی در کشورمان و وجود تعداد خیلی کم زنان سیگاری در مقایسه با مردان. وجود تورش در یادآوری (فراموشی) در زمینه ارزیابی و طبقه‌بندی کشیدن

مأخذ

1. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 491-99.
2. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders--a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:153-61.
3. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Hoeck HC, Nielsen HK, Rungby J, Laurberg P, Mosekilde L. Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:69-75.
4. Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T. High occurrence of

- thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *J Endocrinol* 2002; 175:571-76.
5. Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH levels in smokers and non-smokers. The 5th Tromsø study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114:343-47.
 6. Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1428-32.
 7. Nystrom E, Bengtsson C, Lapidus L, Petersen K, Lindstedt G. Smoking: a risk factor for hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 1993; 129-31.
 8. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6077-86.
 9. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269:479-82.
 10. Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A. Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 615-18.
 11. Karakaya A, Tunçel N, Alptuna G, Koçer Z, Erbay G. Influence of cigarette smoking on thyroid hormone levels. *Hum Toxicol* 1987; 6: 507-9.
 12. Ericsson UB, Lindgärde F. Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goiter, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med* 1991; 229: 67-71.
 13. Pontikides N, Krassas GE. Influence of cigarette smoking on thyroid function, goiter formation and autoimmune thyroid disorders. *Hormones (Athens)* 2002; 1: 91-8.
 14. Utiger RD. Cigarette smoking and the thyroid. *N Engl J Med* 1995; 333:1001-2.
 15. Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995; 333: 964-69.
 16. Tonacchera M, Pinchera A, Dimida A, Ferrarini E, Agretti P, Vitti P, Santini F, Crump K, Gibbs J. Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid* 2004; 14:1012-19.
 17. Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 127:520-25.
 18. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
 19. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, Ghanbili J, Ghanbarian A, Mehrabi Y, Saadat N, Salehi P, Mortazavi N, Heydarian P, Sarbazi N, Allahverdian S, Saadati N, Ainy E, Moeini S. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Präventivmed* 2002; 47: 408-26.
 20. Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Assadi M, Azizi F. The incidence of thyroid function abnormalities and natural course of subclinical thyroid disorders, Tehran, I. R. Iran. *J Endo Invest* 2011; in press.
 21. Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Assadi M, Azizi F. The incidence of thyroid function abnormalities and natural course of subclinical thyroid disorders, Tehran, I. R. Iran. *J Endocrinol Invest*. 2011 Sep 30. [Epub ahead of print]
 22. Sepkovic DW, Haley NJ, Wynder EL. Thyroid activity in cigarette smokers. *Arch Intern Med* 1984; 144: 501-3.
 23. Foss OP, Lund-Larsen PG. Serum thiocyanate and smoking: interpretation of serum thiocyanate levels observed in a large health study. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 245-51.
 24. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 396-401.
 25. Effraimidis G, Tijssen JG, Wiersinga WM. Discontinuation of smoking increases the risk for developing thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1324-28.
 26. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB. Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: a population study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 367-73.
 27. Harrison B. Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 93-7.
 28. Hersey P, Prendergast D, Edwards A. Effects of cigarette smoking on the immune system. *Med J Aust* 1983; 2: 425-29.
 29. Jeremy J, Mikhailidis D. Vascular and platelet eicosanoids, smoking and atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol* 1990; 273: 135-46.
 30. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, Loviselli A, Pinchera A. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 733-37.