مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال سوم ـ شمارهٔ ۱ ـ صفحه‌های ۹-۱ (بهار ۱۳۸۰)

بررسی مقایسه‌ای اثرات درمان توقفی در کاهش اندازهٔ ندول سرد تیروئید، کارازمایی بالینی دوسوکور با گروه شاهد

دکتر باقر لاریجانی، دکتر محمد پژوهی، دکتر محمد حسن باستان‌حق، دکتر ناهید صدیقی، دکتر سیدعلیرضا سجادی، دکتر محمدرضا اشراقیان، دکتر رضا برادر جلیلی

چکیده: ندول‌های تیروئیدی در پنجاه درصد بزرگسالانی که دههٔ پنجم زندگی را طی می‌کنند، وجود دارد. درمان ندول‌های سرد خوش‌خیم تیروئیدی عمدتاً با استفاده از لووتیروکسین به منظور کاهش اندازهٔ ندول انجام می‌گیرد، اما تأثیر و کارایی این روش مورد سؤال است. در این مطالعه، ۶۲ بیمار دارای ندول سرد خوش‌خیم ثابت شده بوسیلهٔ بیوپسی و اسکن پرتکنتات بصورت تصادفی در طی یک مطالعهٔ کارازمایی بالینی دوسوکور تحت درمان با لووتیروکسین (۳۲ نفر) و پلاسبو (۳۰ نفر) قرار گرفتند. سونوگرافی با حساسیت بالا برای اندازه‌گیری ابعاد ندول‌ها قبل و در فواصل ۶ ماه، ۱۲ ماه و ۲۴ ماه بعد درمان مورد استفاده قرار گرفت. با استفاده از یک نمونهٔ آزمون تحریکی **TRH** یک و نیم ماه پس از شروع درمان و نیز اندازه‌گیری **TSH** در فواصل منظم یک و نیم ماه پس از شروع درمان و سپس هر سه ماه یک بار وضعیت سرکوب **TSH** در هر دو گروه از زیرگروه‌ها پیگیری گردید و پس از اتمام مطالعه هیچگونه تفاوت معنی‌داری بین کاهش حجم ندول در دو گروه ملاحظه نشد. بر اساس این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از درمان توقفی به مدت ۲۴ ماه، با وجود سرکوب کافی **TSH**، در کاهش اندازهٔ ندول تیروئید مؤثر نبوده است.

واژگان کلیدی: تیروئید، ندول سرد، درمان توقفی، لووتیروکسین

مقدمه

اختلالات ناشی از غدهٔ تیروئید و بخصوص گواتر ندولر از جملهٔ شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز می‌باشند که روش درمان آنها از جمله مسایل مورد بحث می‌باشد. گزارش شده که بین ۴-۷٪ افراد بالغ آمریکایی دارای ندول تیروئیدی قابل لمس می‌باشند.[۱،۱۶،۱۸] این میزان در مناطق کمبود ید بسیار بالاتر (۲/۵ برابر) می‌باشد.[۱]

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران

مطالعات وسیع نشان داده‌اند که نیمی از افراد جامعه در صورتی که بوسیلهٔ سونوگرافی مورد بررسی قرار گیرند، دارای ندول تیروئید هستند و این میزان با افزایش سن بالا می‌رود. نحوهٔ مراقبت و درمان در اکثر افرادی که دارای ندول سرد خوش‌خیم می‌باشند، مورد سؤال است. در حال حاضر روش درمانی انتخابی شامل تحت نظر گرفتن[i] و یا کاربرد درمان سرکوبگر[ii] با

i- Observation

ii- Suppressive therapy

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

فراورده‌های تیروئید می‌باشد.[۲] درمان توقفی بدنبال انجام یک مطالعهٔ کنترل نشده به منظور کاهش حجم ندول به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته است،[۴] ولیکن در سالیان اخیر با استفاده از روش‌های حساس اندازه‌گیری حجم ندول و انجام مطالعات کنترل شده فواید این نوع درمان مورد سؤال واقع شده است. نتایج متفاوتی در مورد کاهش اندازهٔ ندول گزارش شده و برخی بر بی‌اثر بودن آن اشاره نموده‌اند. ما در این مطالعه با بکارگیری روش‌های دقیق سونوگرافی برای اندازه‌گیری حجم ندول، اندازه‌گیری TSH با روش IRMA، انجام آزمون تحریکی TRH به منظور اطمینان از سرکوب کافی TSH و انجام یک مطالعهٔ کارازمایی بالینی دوسوکور همراه با گروه شاهد به بررسی تأثیر این نوع درمان در مقایسه با پلاسبو در یک منطقهٔ بومی (آندمیک) بیماری‌های تیروئید پرداخته‌ایم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارازمایی بالینی دوسوکور همراه با گروه شاهد با پلاسبو می‌باشد که به منظور بررسی تأثیر کاربرد هورمون تیروئید در کاهش حجم ندول سرد تیروئید طراحی و در سال‌های ۱۳۷۳ تا ۱۳۷۵ انجام شده است.

۶۲ نفر بیمار (۴۸ زن و ۱۴ مرد) با میانگین سنی ۱۰/۸±۳۲/۹ سال مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان دکتر شریعتی که در معاینه دارای یک ندول قابل لمس تیروئید بودند، پس از حصول اطمینان از خوش‌خیم بودن آن با توجه به نتایج FNAB[i] از بدو ورود مورد مطالعه قرار گرفتند.

هیچ یک از بیماران سابقهٔ مصرف لووتیروکسین حداقل یک سال قبل از ورود به مطالعه را نداشتند و مقادیر هورمون‌های تیروئید آنها در حدود طبیعی بود. بیماران با بیش از یک ندول قابل لمس، FNAB مشکوک یا بدخیم، افراد حامله و با سابقهٔ بیماری قلبی ـ عروقی و نیز سن کمتر از ۱۵ و یا بیشتر از ۶۰ ساله از مطالعه خارج شدند.

ابعاد ندول در معاینهٔ بالینی اندازه‌گیری و ثبت و سپس ندول با روش حساس سونوگرافی اندازه‌گیری شده است. فعالیت تیروئید و ندول با اندازه‌گیری هورمون‌های TSH، T_4، T_3 و نیز اسکن پرتکنتات مورد ارزیابی قرار گرفت. بیماران با استفاده از جدول توزیع تصادفی در دو گروه دارو (n = ۳۲) و پلاسبو (n = ۳۰) توزیع شدند. بیماران در هر دو گروه از لحاظ سن و جنس تطابق داشتند. سونوگرافیست، بیمار و پزشک معاینه کننده از نوع درمان اطلاعی نداشتند. تمام این بیماران پس از اخذ فرم رضایتنامه مورد مطالعه قرار گرفتند.

ارزیابی هورمونی:

میزان T_4، T_3 و TSH سرم با روش‌های رادیوایمنومتریک و با استفاده از کیت‌های Spectria ساخت شرکت Orion قبل از ورود به مطالعه، ۶ هفته بعد از شروع درمان و در فواصل ۳ ماهه اندازه‌گیری شدند. Intra-assay CV بترتیب برای T_4 سرم ۶/۸ ـ ۳/۳٪، برای T_3 سرم ۶/۱ ـ ۳/۳٪ و برای TSH سرم ۵/۸ ـ ۰/۹٪ و Inter-assay CV بترتیب برای T_4 سرم ۸ ـ ۳/۳٪، برای T_3 سرم ۷/۵ ـ ۴/۵٪ و برای TSH سرم ۴/۴ ـ ۱/۲٪ بدست آمد.

آزمون تحریکی با TRH در ۶ هفتهٔ بعد از شروع درمان برای تعدادی از بیماران که بصورت تصادفی انتخاب شده بودند، با تزریق مقدار ۴۰۰µg از هورمون TRH صناعی برای یک نوبت

i- Fine needle aspiration biopsy (FNAB)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

انجام شد. نمونهٔ خون وریدی در فواصل صفر (قبل تزریق) ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق گرفته شد. میزان TSH در طول دوره باید در حد ۰/۱ ثابت می‌ماند.

سونوگرافی:

در حالت خوابیده، با استفاده از دستگاه سونوگرافی Krepz با پروپ سطحی 7.5 MHZ linear real time توسط یک نفر انجام شده و اقطار قدامی ـ خلفی، عرضی، طولی محاسبه شده و حجم ندول با استفاده از فرمول Vol = 3.14/6 ×T×L×AP مربوط به اندازه‌گیری اجسام Spherical ellipsoid محاسبه شد. AP معادل قطر قدام خلف و T معادل اندازهٔ عرضی و L معادل طول می‌باشد. این اندازه‌گیری در شروع درمان، ۶ ماه، ۱۲ ماه و ۲۴ ماه پس از درمان انجام پذیرفت. در هنگام سونوگرافی وضعیت ندول از لحاظ توپر یا کیستیک بودن بررسی شده در صورت مولتی ندولر بودن ارزیابی باقی ندول‌ها نیز انجام و در نهایت یک ندول غالب مورد بررسی قرار گرفت.

بیوپسی:

FNAB مطابق متدهای مرسوم با آسپیراسیون ندول توسط سوزن شمارهٔ۲۵ متصل به سرنگ ۱۰cc انجام می‌شد. بی‌حسی بکار نرفته و نمونه‌های متعدد از ندول گرفته می‌شد و سپس لام میکروسکوپی از آنها تهیه شده، بلافاصله با الکل ۹۵ درجه ثابت و سپس توسط یک سیتوپاتولوژیست متبحر بررسی می‌گردید.

میزان پذیرش:

بررسی پذیرش بیماران جزء اهداف این مطالعه نبوده است. ولیکن جهت کنترل کامل مصرف دارو، داروهای تحویلی فقط جهت یک ماه به بیمار داده شده و در ویزیت ماهانه مصرف دارو توسط بیمار مورد بررسی قرار گرفته و سهمیه دارو ماهیانه تحویل می‌گردد.

در این تعداد از بیماران فقط یک نفر از بیماران بدلیل مشکلات جانبی در محاسبه قرار نگرفت و باقی بیماران برای ۲۴ ماه دستورات دارویی را به طور کامل و بدون وقفه رعایت نمودند.

محاسبهٔ آماری:

نتایج با میانگین و انحراف معیار بیان شده و برای مقایسهٔ متغیرهای کمی در دو گروه شاهد و مورد آزمون t و برای مقایسه درون گروهی از آزمون t زوج استفاده شده و در نهایت برای نتیجه‌گیری و مقایسه تغییرات حجم ندول در طی زمان روش آنالیز واریانس برای اندازه‌گیری‌های متعدد[i] بکار گرفته شد.

نتایج

۲۶ زن و ۶ مرد در گروه دارو قرار گرفتند. جدول (۱) خصوصیات این افراد در شروع مطالعه را بیان می‌نماید. میانگین TSH در این گروه قبل از شروع درمان ۱/۷±۱/۰۹miu/ml و ۶ هفته پس از شروع درمان به ۰/۱۸±۰/۳miu/ml کاهش یافت (P =<۰/۰۰۱)، (جدول ۲).

حجم اولیهٔ ندول در این گروه ۱۲/۸±۱۱/۹ میلی‌لیتر بود که ۶ ماه بعد از درمان به ۹/۴±۹/۸ میلی‌لیتر کاهش یافت (P<۰/۰۰۳). حجم ندول ۱۲ ماه پس از درمان به ۱۲/۴±۱۶/۷ میلی‌لیتر رسید، که افزایش مجددی را نشان می‌دهد و بین حجم اولیه و حجم نهایی تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود.

i- Repeated Measures with ANOVA

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۱ـ مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران در ابتدای مطالعه

	گروه لووتیروکسین (۳۲ نفر)	گروه پلاسبو (۳۰ نفر)	P
مرد	۶	۸	–
زن	۲۶	۲۲	–
سن (سال)	۹/۴±۳۴/۴	۳۷/۱±۱۱/۸	NS
T_4 (µg/dl)	۸/۷±۲	۸/۵±۲/۸	NS
T_3 (ng/dl)	۱۲۹/٤±۴۶/۰	۱۳۲/٦±۴۱/۰	NS
TSH (miu/ml)	۱/۷±۱/۰	۰/۹±۰/۸	NS
حداکثر قطر ندول در اسکن (سانتیمتر)	۲/۵±۰/۴	۲/۵±۰/۵	NS
قطر قدام خلفی (سانتیمتر)	۲/۳±۰/۷	۲/۳±۰/۷	NS
قطر عرضی (سانتیمتر)	۲/۵±۰/۹	۲/۴±۰/۸	NS
قطر طولی (سانتیمتر)	۳/۶±۰/۱	۳/۷±۰/۱	NS
حجم (میلی‌لیتر)	۱۲/۸±۱۱/۹	۱۳/۲±۱۰/۰	NS
فراوانی ندول توپر	٪۴۳/۸	٪۳۶/۵	–

نتایج بصورت میانگین و انحراف معیار بیان شده‌اند. NS=Non significant

جدول ۲ ـ مقایسهٔ عملکرد تیروئید پایه و ۶ هفته پس از درمان در گروه لووتیروکسین (n = ۳۲) و پلاسبو (n = ۳۰)

	گروه لووتیروکسین			گروه پلاسبو		
آزمون‌های هورمونی	پایه	۶ هفته بعد	P	پایه	۶ هفته بعد	P
T_4 (µg/dl)	۸/۷±۲	۱۰/۵±۱/۵	–	۸/۴۴	۹/۲±۱/۷	NS
TSH (mu/L)	۱/۷±۱/۰۹	۰/۱۸±۰/۳	۰/۰۰۱	۰/۹±۰/۸	۰/۸±۰/۷	NS
TSH پس از آزمون تحریکی (n = ۱۰)	–	۰/۸±۰/۲	–	–	۸/۲±۳/۸	–

نتایج بصورت میانگین و انحراف معیار بیان شده‌اند. NS= Non significant

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

اقطار قدام خلف و عرضی پس از ۱۲ ماه درمان کاهش مشخص داشتند (P=<۰/۰۰۳)، (جدول ۳).

گروه پلاسبو شامل ۲۲ زن و ۸ مرد بود. میانگین TSH اولیه در آنان ۰/۹۲±۰/۸miu/ml بود که در ۶ هفته بعد از درمان به ۰/۷۸±۰/۷miu/ml رسیده بود (جدول ۲).

حجم اولیهٔ ندول در این گروه ۱۳/۰۲±۱۰/۲ میلی‌لیتر بود که تقریباً معادل حجم ندول در گروه دارو (۱۲/۸±۱۱/۹ میلی‌لیتر) می‌باشد. ۶ ماه بعد از شروع درمان حجم ندول در گروه پلاسبو به ۱۱/۵۵±۸/۰ میلی‌لیتر کاهش یافت (P<۰/۰۰۳). ۱۲ ماه پس از شروع درمان میانگین حجم ندول در این گروه به ۱۱/۷±۱۳/۶ میلی‌لیتر رسید که آزمون آماری تفاوت معنی‌داری را بین حجم اولیه و دوازده ماهه نشان نمی‌دهد. میانگین حجم ندول در گروه دارو پس از ۲۴ ماه، ۱۰/۸±۹/۷ و در گروه پلاسبو ۱۱/۶±۸/۵ بود که تغییرات معنی‌دار نمی‌باشد. در بررسی تفاوت اندازه اقطار ملاحظه می‌شود که فقط قطر عرضی کاهش معنی‌داری در طی ۱۲ ماه نشان داده است (P=<۰/۰۰۰۱)، (جدول ۴).

مقایسهٔ تغییرات حجمی در هر دو گروه بیانگر کاهش مشخص حجم ندول‌ها در فاصلهٔ ۶ ماه درمان می‌باشد، ولیکن مقایسه بین گروهی چه در فاصله ۶ ماه و چه در ۱۲ و ۲۴ ماه پس از درمان تفاوت مشخصی بین دو گروه نشان نمی‌دهد. همچنین مقایسهٔ تغییرات حجم ندول در این گروه‌ها با استفاده از Repeated measures with analysis of variance نشان می‌دهد که تغییر مشخص در حجم ندول در هر دو گروه در طول یکسان درمان مشاهده نشده و حجم ندول در هر دو گروه در ۶ ماه اول کاهش و سپس افزایش مجدد داشته و در نهایت به حدود حجم اولیه بازگشت نموده که البته این روند معنی‌دار نبوده است. ما افراد را بر اساس پاسخ به درمان با توجه به کاهش حجم ندول در ۳ گروه زیر قرار دادیم:

۱. گروه با پاسخ کامل:[i] افرادی که بیشتر یا مساوی ۵۰٪ کاهش در حجم ندول داشته‌اند.

جدول ۳ـ مقایسهٔ ابعاد ندول تیروئید پایه ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه بعد از درمان در گروه لووتیروکسین (n = ۳۲)

ابعاد ندول	پایه	۶ ماه بعد	P	۱۲ ماه بعد	P	۲۴ ماه بعد	P
قطر قدام خلفی (سانتیمتر)	۲/۳۱±۰/۷	۱/۹±۰/۷	۰/۰۰۴	۱/۹±۰/۹	۰/۰۰۳	۲±۰/۸	–
قطر عرضی (سانتیمتر)	۲/۴۵±۰/۸	۲/۰۵±۰/۶	۰/۰۰۱	۲/۰۰۳±۰/۸	۰/۰۰۳	۲±۰/۷	–
قطر طولی (سانتیمتر)	۳/۵۳±۰/۱	۳/۳±۰/۱۱	NS	۴/۳±۰/۵	NS	۳±۰/۴	–
حجم ندول (میلی‌لیتر)	۱۲/۸±۱۱/۹	۹/۴±۹/۸	۰/۰۰۳	۱۲/۴±۱۶/۷	NS	۱۰/۸±۹/۷	NS

P = نتیجهٔ مقایسه تغییرات میانگین با مقادیر پایه، NS= Non significant

نتایج بصورت میانگین و انحراف معیار بیان شده‌اند.

i- Responder

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۴ـ مقایسهٔ ابعاد ندول تیروئید پایه ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه بعد از درمان در گروه پلاسبو (n = ۳۰)

ابعاد ندول	پایه	۶ ماه بعد	P	۱۲ ماه بعد	P	۲۴ ماه بعد	P
قطر قدام خلفی (سانتیمتر)	۲/۲۶±۰/۷	۲/۲±۰/۵	NS	۲/۱۱±۷/۴	NS	۲/۰۱±۰/۶	NS
قطر عرضی (سانتیمتر)	۲/۵±۰/۷	±3/2۰/۶	NS	۲/۰۸±۰/۷	۰/۰۴۶	۲/۵±۰/۸	NS
قطر طولی (سانتیمتر)	۳/۸±۰/۱	۳/۵±۰/۱	NS	۳/۵±۰/۱	NS	۳/۹±۰/۲	NS
حجم ندول (میلی‌لیتر)	۱۳/۰۲±۱۰/۲	۱۱/۵±۸/۰	۰/۰۰۳	۱۱/۷±۱۳/۶	NS	۱۱/۶±۸/۵	NS

P = نتیجهٔ مقایسه تغییرات میانگین با مقادیر پایه، NS= Non significant

نتایج بصورت میانگین و انحراف معیار بیان شده‌اند.

۲. پاسخ نسبی:[i] افرادی که کاهش حجم کمتر از ۵۰٪ داشته‌اند.

۳. گروه بدون پاسخ:[ii] بیماران با عدم کاهش حجم و یا افزایش حجم ندول در این گروه قرار دارند. تنها ۱۰ نفر از بیماران (۶ نفر گروه دارو و ۴ نفر گروه پلاسبو) در گروه responder و ۳۵ نفر از بیماران (۱۷ نفر دارو و ۱۸ نفر پلاسبو) در گروه سوم قرار گرفتند.

بحث

برخورد تشخیصی و نحوهٔ درمان ندول‌های سرد تیروئید از جمله مسایل مورد بحث طب داخلی می‌باشد. بخصوص آنکه این ندول‌ها می‌توانند سیر بدخیم داشته باشند. در سالیان اخیر روش‌های متعدد تشخیصی چون اسکن ایزوتوپ، توموگرافی، اولتراسونوگرافی و بیوپسی با سوزن ریز به عنوان حساسترین و اقتصادی‌ترین روش تشخیصی بدخیمی معرفی شده‌اند.[۲۵-۲۷] برای بالغ بر ۵۰٪ بیمارانی که در FNAB بدخیمی رد شده و از جراحی و عواقب احتمالی آن معاف شده‌اند و پیگیری درمان مناسب نیاز می‌باشد.

گروهی از پزشکان فقط به تحت نظر گرفتن و پیگیری بیمار توصیه نموده و عده‌ای کاربرد روش درمان توقفی با لووتیروکسین را مطرح نموده‌اند.[۲۸]

اساس درمان سرکوبگر با هورمون تیروئیدی بر این فرض استوار است که سرکوب TSH به عنوان محرک عمدهٔ رشد ندول‌های تیروئیدی می‌تواند سبب عدم رشد و پیشرفت ندول تیروئید شود.[۲۹،۳۰] میزان کاهش حجم ندول تیروئید در پاسخ به درمان توقفی در مطالعات مختلف بین صفر تا ۶۸٪ گزارش شده است.[۹-۱۵] این طیف وسیع پاسخ می‌تواند ناشی از ناهمگن بودن بیماران از نظر نوع ندول تیروئیدی و غیرتصادفی و کنترل نشده بودن مطالعات و یا مدت ناکافی درمان، سرکوب ناکافی TSH و تفاوت در تعریف نوع ندول در مطالعات مختلف باشد.[۹-۱۵] جدول (۵) نشان دهندهٔ برخی از مطالعات انجام شده در مورد تأثیر درمان توقفی می‌باشد.[۹] همان طور که ملاحظه

i- Partial responder

ii- Non-responder

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۵ـ مطالعات انجام شده در مورد تأثیر درمان توقفی لووتیروکسین[۹]

مطالعه	تعداد بیمار	مطالعهٔ تصادف دوسوکور	ندول اثبات شده (٪)	ارزیابی سرکوب TSH	درصد کاهش حجم ندول	مدت درمان (ماه)
Schneeberg 1994	۹۹	خیر	۲۰	خیر	۳۹	۱۲
Glassford 1965	۱۱۱	خیر	۲۳	خیر	۲۲	۳۶
Shimaoka 1974	۱۱۴	بله	۲۵	خیر	۶۱	۷
Greenspan 1974	۳۲	خیر	۳۴	خیر	۵۹	۳
Thomas 1976	۶۵	خیر	۲۵	خیر	۴۱	نامشخص
Liechty 1977	۳۲	خیر	۱۰۰	خیر	۹	۶
Burrow 1987	۳۷	خیر	نامشخص	خیر	۳۲	نامشخص
Blum 1980	۸۳	نامشخص	۴۶	خیر	۶۸	۳
Getaz 1980	۸۵	خیر	بسیار	نامشخص	۶۰	۶
Gharib 1986	۵۳	بله	۱۰۰	TRH-TSH	–	۶

می‌شود به غیر از دو مطالعه، باقی غیر کنترل شده بوده و فقط یک مطالعه (قریب و همکاران) سرکوب کافی TSH را مشخص نموده است. در این مطالعه با توجه به بررسی فوق ما سعی نموده‌ایم که یک گروه همگن از بیماران دارای ندول سرد منفرد تیروئیدی (یا ندول غالب در زمینهٔ گواتر مولتی ندولر) را در طی یک مطالعه دوسوکور همراه با گروه شاهد که در طی آن اندازه‌گیری‌ها با استفاده از سونوگرافی با حساسیت بالا و مشخص نمودن سرکوب TSH با کاربرد آزمون تحریکی TRH را مورد بررسی قرار دهیم.

اگر چه مقایسه پاسخ به درمان یا کاهش اندازهٔ ندول در دو گروه دارو و پلاسبو در فواصل ۶ و ۱۲ و ۲۴ ماه پس از درمان قابل توجه نمی‌باشد، ولیکن نکتهٔ قابل تأمل کاهش بیشتر اندازه حجم ندول گروه گیرنده لووتیروکسین در مقایسه با گروه پلاسبو می‌باشد. هر چند که این امر از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است. همچنین تعداد بیماران با پاسخ کامل به درمان نیز در گروه دارو بیشتر بوده و از سویی بیشتر افراد با عدم پاسخ به درمان در گروه دارونما (پلاسبو) قرار گرفته‌اند. همان طور که ذکر نمودیم با وجود عدم تفاوت آماری، شاید این امر بیانگر آن باشد که سرکوب کافی TSH ممکن است در پسرفت ندول تیروئید مؤثر باشد، اما این تأثیر به احتمال قوی جزیی است و نتوانسته تفاوت قابل ملاحظه‌ای در حجم ندول بین دو گروه درمانی ایجاد کند و این گمان تقویت می‌شود که TSH الزاماً مهمترین فاکتور رشد ندول‌های تیروئید نمی‌باشد و عوامل دیگری در این میان نقش مؤثرتری به عهده دارند.

از سوی دیگر پسرفت خودبخودی ندول در گروه دارونما که بخش عمده‌ای از افراد با پاسخ نسبی و کامل را تشکیل می‌دهند، دیده شد که حتا اگر ما این کاهش حجم را در بخشی از بیماران به

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

دلیل اثر دژنراسیون کیستیک در ندول‌های مختلف (که بخشی از آن کیستیک است) توجیه کنیم، باز سازوکار (مکانیسم) کاهش اندازه ندول در افراد دارای ندول توپر را مشخص نمی‌نماید.

راملی و همکاران[۳۱] ساز و کار تشکیل ندول در گواتر را به دو صورت بیان نموده‌اند. آنها ذکر کرده‌اند که ندول تیروئیدی می‌تواند از تجمع بیش از حد کلوئید بوجود بیاید یا ماحصل پرولیفراسیون فولیکول‌های تیروئید در درون شبکهٔ انعطاف ناپذیر بافت همبند باشند. جذب مجدد کلوئید و یا نکروز فولیکول‌ها و در نتیجه کاهش خونرسانی می‌تواند باعث فیبروز و از بین رفتن ندول گردد. با توجه به این فرضیه درمان توقفی تأثیری بر روند پاتولوژیک ندول ندارد.

پیتر و همکاران[۳۲] در طی یک مطالعه نشان دادند که پتانسیل رشد ندول تیروئیدی مستقل از ساز و کار جذب و به دام انداختن ید می‌باشد. مطالعهٔ ما می‌تواند تأیید کنندهٔ این مطالب باشد. چرا که سرکوب TSH به میزان و مدت کافی نتوانسته مانع رشد ندول در ۲۵٪ از افرادی که لووتیروکسین دریافت نموده‌اند، شود. از سوی دیگر مطالعهٔ ما نشان می‌دهد که روند تغییرات حجم ندول غیرقابل پیش‌بینی است و در فاصلهٔ ۶ ماه پس از درمان کاهش معنی‌داری در حجم ندول هر دو گروه بوجود آمد و سپس در ۱۲ ماه پس از درمان علیرغم سرکوب TSH که با آزمون تحریکی TRH نیز در ۶ هفته پس از درمان و نیز اندازه‌گیری سه ماهه آزمون‌های تیرووئیدی تأیید شده است، این گره‌ها مجدداً به حدود حجم اولیه بازگشت نموده‌اند.

با توجه به این مسایل عده‌ای عواملی چون فاکتور رشد اپیدرمال،[۳۳] فاکتور رشد مشابه انسولین[۳۴] و دیگران ایمونوگلوبولین محرک رشد تیروئید[۳۵] را در رشد این ندول‌ها مؤثر دانسته‌اند، ولیکن برای پاسخ به این سؤالات هنوز نیاز به ادامهٔ مطالعه و انجام مطالعات دیگر وجود دارد. گزارش یک مورد بدخیمی و توجه به نتیجهٔ مطالعات دیگر بیانگر آن است که تلاش برای شناخت بدخیمی بخصوص در مواقعی که ندول علیرغم درمان بزرگتر می‌شود، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و FNAB از مکان‌های متعدد ندول‌های بزرگ می‌تواند امکان اشتباه را به حداقل برساند.

پسرفت و چروکیده شدن ندول در اثر درمان و رشد مجدد آن می‌تواند در اثر سرکوب موفقیت‌آمیز هیپرپلازی ندولر و آشکار شدن کانسر مخفی تیروئید باشد.[۱۱]

به طور کلی نتایج مطالعه به این نکته اشاره دارد که سرکوب TSH به عنوان یکی از فاکتورهای رشد ندول منفرد خوش‌خیم تیروئید نتوانسته تغییری در سیر طبیعی رشد و تغییرات آن ایجاد کند. بنابراین، تجدید نظر و دقت در کاربرد این روش درمانی با توجه به عوارض جانبی آن ضروری به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری

نویسندگان از همکاری صمیمانهٔ آقایان دکتر امینی، دکتر اکرمی، دکتر جاویدی، دکتر ادیبی، دکتر عزیز افشار و دیگر همکاران مرکز تحقیقات غدد سپاسگزاری نموده، از مساعدت شرکت ایران هورمون بویژه آقای دکتر غفوری تشکر می‌نمایند.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

References

1. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. Ann Intern Med 1993; 118:282-9.
2. Mazzaferri E. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993; 328:553-9.
3. Cooper DS. Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:331-5.
4. Astwood EB, Cassidy C, Aurbach GD. Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid. JAMA 1960; 174:459-64.
5. Schneeberg NG, Stahl TJ, Maldia G, Menduke H. Regression of goiter by whole thyroid or triiodothyronine. Metabolism 1962; 11:1054-60.
6. Badillo J, Shimaoka K, Lessmann EM, Marchetta FC, Sokal JE. Treatment of nontoxic goiter with sodium liothyronine. A double blind study. JAMA 1963; 184:151-8.
7. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. Endocr Rev 1989; 10:125-35.
8. Mandel SJ, Brent G, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. Ann Intern Med 1993; 119:492-502.
9. Gharib H, James EM, Charboneau JW, et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double blind controlled clinical study. N Engl J Med. 1987; 317:70-5.
10. Gharib H, James EM, Charboneau JW, et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules [letter] N Engl J Med 1987; 317:1664-5.
11. Cheung PSY, Lee JMH, Boey JH. Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study. World J Surg 1989; 13:818-22.
12. Reverter JL, Lucas A, Salinas I, et al. Suppressive therapy with levothyroxine for soliary thyroid nodules. Clin Endocrinol (oxf) 1992; 36:25-8.
13. Papini E, Bacci V, Panuzi C, et al. A prospective randomized trial of levothyroixine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. Clin Endocrinol (oxf) 1993; 38:507-13.
14. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Smits NJ, Touber JL. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goiter. Lancet 1990; 336:193-7.
15. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral mesurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 72:1184-88.
16. Rojeski MT, Charib H: Nodular thyroid disease: evaluation and management. N Engl J Med 1985; 313:428-36.
17. Stoffer RP, Welch JW, Helwing CA, Chesky VE, McCusker EN. Nodular goiter: incidence, morphology before and after ioding prophylaxis, and clinical diagnosis. Arch Intern Med 1960; 106:10-4.
18. Bander JB, Gaston EA, Dawber TR: The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Inter Med 1968; 68:537-40.
19. Bray GA. Increased sensitivity of the thyroid in iodine depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. Clin Invest 1968; 47:1640-7.
20. Vigneri R. Studies on the goiter endemia in Sicily. Endocrin invest 1988; 11:831-43.
21. Belfiore A, La Rosa GL, Ippolite I, Padova G, Sava L, Vigneri R. Frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in subjects from an iodine deficient area. Cancer 1987; 60:3096-102.
22. Nakhjavani M, Bastanhagh M, Kassayan R, Eshtiaghi R, Asadi A, Rajai M. Long term response to antithyroid drug therapy in diffuse toxic goiter. Med J of the Islamic Republic of IRAN 1993.
23. Azizi F, Miresmaili M, Azizi M. the effect of thyroxine therapy on the size of cold thyroid nodules in patients from an iodine deficient area. Med J of the Islamic Rep of IRAN.
24. Azizi F, Kimiagar M, Nafarabadi MT, Yassai M. Current status of iodine deficiency disorders in the Islamic Republic of Iran. EMR Health Serv J 1990; 8:23-7.
25. Reeve TS, Delbridge L, Sloan D, Crummer P. The impact of fine-needle aspiration biopsy on surgery for single thyroid nodules. Med J Aust 1986; 145:308.
26. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ, Goellner JR. Zinsmeister AR. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Am J Med 1982; 73:381.
27. Block MA, Miller JM, Kini SR. The potential impact of needle biopsy on surgery for thyroid nodules. World J Surg 1980; 4:737.
28. Lo Gerfo P, Starker P, Weber C, Moore D, Feind C. Incidence of cancer in surgically treated thyroid nodules based on method of selection. Surgery 1985; 98:1197.
29. Taylor S. Physiologic considerations in the genesis and management of nodular goiter. Am J Med 1956; 20:698.
30. Clark OH. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. World J Surg 1981; 5:39.
31. Ramelli F, Studer H, Bruggisser D. Pathogenesis of thyroid nodules in multinodular goiter. Am J Pathol 1982; 109:215.
32. Peter HJ, Gerber H, Studer H, Smeds S. Pathogenesis of heterogeneity in human multniodular goiter. J Clin Invest 1985; 76:1992.
33. Drexhage HA, Bottazzo GF, Doniach D, Bitensky L, Chayen GF. Evidence for thyroid growth stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid disease. Lancet 1980; 2:287.
34. Duh QY, Gum ET, Gerend PL, Raper SE, Clark CH. Epidermal growth factor receptors in normal and neoplastic thyroid tissue. Surgery 1985; 98:1000.
35. Westermark KF, Karlwon L, Ericson LE, Westermark B. Epidermal growth factor. Aregulator of thyroid growth and function in vitro. In: Eggo MC, GN Burrow (eds). thyraglobulin. The prothyroid Hormone. Progress in Endocrine Research and Therapy. Vol 2, MC New York, Raven Press, 1985; 255-62.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]