

مقایسهٔ پیامدهای قلبی، استخوانی و هورمونی در بیمارانی که با مصرف ید رادیواکتیو هیپوتیروئید شده و تیروکسین دریافت می‌کنند با کسانی که یوتیروئید باقی مانده‌اند

دکتر فرهاد شیخ‌الاسلامی، دکتر فریدون عزیزی

چکیده

مقدمه: مهمترین پیامد درمان پرکاری تیروئید با ید رادیواکتیو، کم کاری تیروئید است که ممکن است از نظر درمانی مشکلاتی ایجاد کند. در این مطالعه اثرات طولانی مدت درمان با ید رادیواکتیو در آنها که تیروئیدشان کم کار شده با کسانی که یوتیروئید مانده‌اند مقایسه شده است. مواد و روش‌ها: از ۱۳۸ بیمار مبتلا به گواتر منتشر سمی که با ید رادیواکتیو درمان شده بودند، ۱۰۷ نفر (۷۸ درصد) برای پیگیری تا $11/5 \pm 0/8$ سال مراجعه کردند. در هر بیمار، تعداد دفعات تغییر در کار عملی تیروئید پاداشت شد و هزینه کل درمان بیمار محاسبه شد. در پایان بررسی، ۴۲ بیمار (۳۸ درصد) هنوز یوتیروئید بودند (گروه ۱) و ۶۶ بیمار (۶۲ درصد) دچار کم کاری تیروئید بودند که با لووتیروکسین درمان می‌شدند (گروه ۲). غلظت سرمی T_4 , T_3 , FT_4 , FT_3 , TSH , آنتی‌بادی‌های تیروئید، لیپیدهای سرم، کلسیم، فسفر و PTH اندازه‌گیری شد و تراکم معدنی استخوانی و اکوکاردیوگرافی به عمل آمد. **یافته‌ها:** بین دو گروه تفاوتی در سن، جنس، مدت علایم و آزمون‌های تیروئید قبل از درمان وجود نداشت. هزینه درمان در گروه ۱ کمتر از گروه ۲ بود. طی میانگین ۱۱/۵ سال پیگیری، درصد افزایش و کاهش TSH در گروه ۱ و ۲ به ترتیب $20/0 \pm 0/2$ و $20/5 \pm 0/4$ ($p < 0/001$) و $7/9 \pm 0/4$ ($p < 0/001$) بود. در پایان ۱۰ سال، شیوع گواتر، غلظت سرمی T_4 ، T_3 و آزاد، آنتی‌بادی‌های تیروئید، لیپیدهای سرم، کلسیم، فسفر، PTH و تراکم معدنی استخوانی در دو گروه تفاوتی نشان نداد ولی متوسط TSH و تعداد TSH بیشتر از ۵ میلی‌یونیت در لیتر در گروه ۲ بیشتر از گروه ۱ بود ($p < 0/001$). **یافته‌های الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی** شامل ضخامت دیواره‌ها، کسر جهشی (Ejection fraction) و شاخص توده بطن چپ نیز در هر دو گروه یکسان بود. **نتیجه‌گیری:** یافته‌های قلبی و استخوانی در دو گروه بیماران تفاوت معنی‌داری ندارد ولی اختلاف هورمونی در کسانی که به علت کم کاری تیروئید پس از مصرف ید رادیواکتیو تحت درمان لووتیروکسین هستند به وفور رخ می‌دهد.

واژگان کلیدی: ید رادیواکتیو، پرکاری تیروئید، کم کاری تیروئید، اکوکاردیوگرافی، تراکم معدنی استخوان

دریافت مقاله: ۸۴/۶/۱۲ – دریافت اصلاحیه: ۸۴/۶/۱۷ – پذیرش مقاله: ۸۴/۶/۲۰

مقدمه

پرکاری تیروئید مانند خستگی، ضعف، عصبی بودن، کاهش وزن، تاکیکاردی، هیپرآکتیویتی، گواتر منتشر، لرزش دست، پوست گرم و مرطوب، خیرگی چشم و درنگ پلک را داشتند. تشخیص براساس افزایش T_4 سرم بیشتر از $12/5 \mu\text{g/dL}$ و T_3 سرم بیشتر از 200 ng/dL به همراه کاهش TSH سرم به کمتر از $0/3 \text{ mU/L}$ داده شد و در اسکن، انتشار رادیواینزوتوپ به صورت منتشر بود.

پروتکل درمانی: ۱۲۸ بیمار دوز ید رادیواکتیو را که با فرمول:

وزن تیروئید (گرم) $\times 100$ میکروکوری ید رادیواکتیو
برای هر گرم تیروئید

جذب ید رادیواکتیو ۲۴ ساعته تیروئید

محاسبه شده بود دریافت کردند. وزن تقریبی تیروئید توسط متخصص غدد با تجربه ۳۰ ساله بررسی و تعیین گردید. بیماران روزانه با $20-40$ میلیگرم متیمازول قبل و $1-3$ ماه پس از دریافت ید رادیواکتیو، درمان شدند. دوز متیمازول 4 روز قبل و 4 روز بعد از مصرف ید رادیواکتیو قطع شد. متوسط میزان ید رادیواکتیو $7/6 \pm 4/8$ و دامنه $4/9$ تا $12/3$ میلیکوری بود. ۱۰۷ بیمار (۷۸ درصد) برای دوره پیگیری به مدت متوسط $11/5 \pm 0/8$ سال (دامنه $9/1-12/8$ سال) مراجعه کردند.

بیماران در سه ماه اول هر ماه، سپس در سال اول هر سه ماه و بعد هر 6 ماه یک بار ویزیت شدند. در هر ویزیت شرح حال و معاینة کامل انجام و عوارض درمان جستجو شد. یک نمونه خون وریدی برای اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئید و TSH اخذ شد. تعداد تست‌های غیرطبیعی تیروئید در هر سال یادداشت شد. تشخیص کمکاری و پرکاری آشکارⁱ و زیربالینیⁱⁱ تیروئید به شرح زیر در نظر گرفته شد: درستکاری تیروئید (یوتیروئید)، TSH بین $0/3-5 \text{ mU/L}$ ، کمکاری آشکار، $T_4 > 5/0 \text{ mU/L}$ و $TSH < 0/1 \text{ mU/L}$ و $T_4 \geq 4/5 \mu\text{g/dL}$; کمکاری زیر بالینی $T_3 > 200 \text{ ng/dL}$ و $TSH < 0/1 \text{ mU/L}$ و $T_4 \leq 12/5 \mu\text{g/dL}$ و $T_4 \leq 200 \text{ ng/dL}$. اگر هیپرتیروئیدی ادامه داشت یا عود می‌کرد مجدداً بیمار با ید رادیواکتیو درمان می‌شد. در هر ویزیت اگر TSH سرم بین $5/1-10/0 \text{ mU/L}$

i- Overt

ii- Subclinical

ید رادیواکتیو بیش از 6 دهه است که برای درمان پرکاری تیروئید استفاده می‌شود.^۱ این روش درمانی، کم خطر، مؤثر و کم هزینه است.^۲ در سال‌های اخیر این روش درمانی به عنوان اولین درمان پرکاری تیروئید مورد استفاده قرار گرفته و مصرف آن در کودکان و نوجوانان نیز رایج شده است.^۳

پیامد مهم درمان با ید رادیواکتیو، کمکاری تیروئید است.^۴ پاسخ بیماران به دوزهای مختلف ید رادیواکتیو متفاوت و غیر قابل پیش‌بینی است،^۵ بنابراین روش‌های مختلفی که برای تجویز این دارو اتخاذ شده، نتوانسته از کمکاری تیروئید پیشگیری نماید و لذا محاسبات مختلف برای اندازه دوز ید رادیواکتیو طرفداران زیادی ندارد.^{۵-۷} در سال‌های اخیر شیوع کمکاری تیروئید پس از درمان با ید رادیواکتیو افزایش یافته است^{۸,۹} که شاید به علت مصرف دوزهای بالا و نیز تشخیص بهتر و زودتر بیماران به وسیله اندازه‌گیری TSH سرم باشد.

اگرچه تصور می‌شد که درمان با لووتیروکسین برای همه عمر ساده و کم خطر است، امروزه اثر دوزهای بیش از نیاز بر قلب^{۱۰,۱۱} و استخوانها^{۱۲,۱۳} به ویژه در زنان یائسه مشخص شده است. به علاوه قدرت، یکنواختی و تکرارپذیری ترکیبات تیروکسین، حتی در بهترین فراوردهای دارویی، ممکن است مشکل‌زا باشد^{۱۴,۱۵} و بین $50-200$ درصد بیماران تملکی مناسبی در مصرف دارو ندارند.^{۱۶,۱۷} همه این عوامل سبب می‌شود که درمان طولانی مدت بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید با مسایل و مشکلاتی همراه باشد. اطلاعات کمی وجود دارد که درمان ناکافی یا بیش از حد معمول کمکاری تیروئید چه تغییراتی در کارکرد دستگاه‌های دیگر به ویژه قلب و استخوان و غلظت مواد مختلف در سرم خواهد داشت. لذا این پژوهش به منظور تعیین پیامدهای فوق در بیماران درمان شده با ید رادیواکتیو طراحی شد.

مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی کنترل شده در سال‌های ۱۳۶۹ تا ۱۳۸۲ در تهران انجام شد. همه بیماران مبتلا به گواتر منتشر سمی که درمان ید رادیواکتیو را پذیرفته بودند وارد این مطالعه شدند. بیماران همه یا قسمتی از شکایات و علایم

۰/۳-۵/۰ mU/L, T_3 ۸۰-۲۰۰ ng/dL, T_4 ۴/۵-۱۲/۵ $\mu\text{g}/\text{dL}$, pg/mL ΔT_3 ۲/۲-۵/۰ pg/mL ΔT_4 ۰/۷-۲/۰ ng/dL, TSH $\cdot \text{TgAb} < ۱۰۰ \text{ IU/mL}$, TPOAb $< ۱۰۰ \text{ IU/mL}$, PtH ۸/۸-۷۶/۶ Lunar DEXA متوسط استخوان: BMD با آمریکا در نواحی L1-L4, ران و ساعد انجام شد. BMD به صورت گرم در سانتی‌متر مربع و Z score ها مشخص شد. رتبه Z با در نظر گرفتن انحراف معیار بین BMD بیمار و مقادیر مرجع افراد هم سن و هم جنس او تعیین گردید. خطای دقت در جامعه طبیعی کمتر از ۱/۴۶ درصد برای همه مناطق BMD بود. فرد تفسیر کننده BMD از وضعیت بیماران اطلاع نداشت.

اکوکاردیوگرافی: M-mode کامل و اکوی داپلر دو بعدی توسط یک سیستم اولتراسوند که به ترانس دوسر MHZ ۲/۵ مجهز بود، از شرکت Kontron Sigma انجام شد. یک متخصص اکوکاردیوگرافی مجرب بدون آگاهی از وضعیت بیماران اکو را انجام و تفسیر کرد.

هزینه‌ها: هزینه‌های ویزیت، آزمایش‌ها، مصرف ید رادیواکتیو و داروهای بیماران در طول ۱۱/۵ سال پیگیری شد. هزینه‌های ید رادیواکتیو، پروپرانولول، آزمایش‌ها در بیماران (متوسط ۲۶ ویزیت در ۱۱/۵ سال)، آزمایش‌ها در مرحله حاد و نگهداری در دو گروه یکسان بود. در کسانی که پس از مصرف ید رادیواکتیو دچار کمکاری شده بودند، هزینه لوتیریوکسین در طول مدت درمان محاسبه گردید. هزینه‌های دیگر مراجعات سریابی و بیمارستانی که مربوط به بیماری تیروئید بود اضافه شد.

تجزیه و تحلیل آماری: متغیرهای پایه و پیامدها با استفاده از آزمون χ^2 مجذور کای و آزمون دقیق فیشر مقایسه شد. برای دریافت ارتباطها از آزمون‌های پیرسون و اسپیرمن استفاده شد. $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد. محاسبات با کمک نرم‌افزار SPSS ۹/۰/۵ انجام گردید.

یافته‌ها

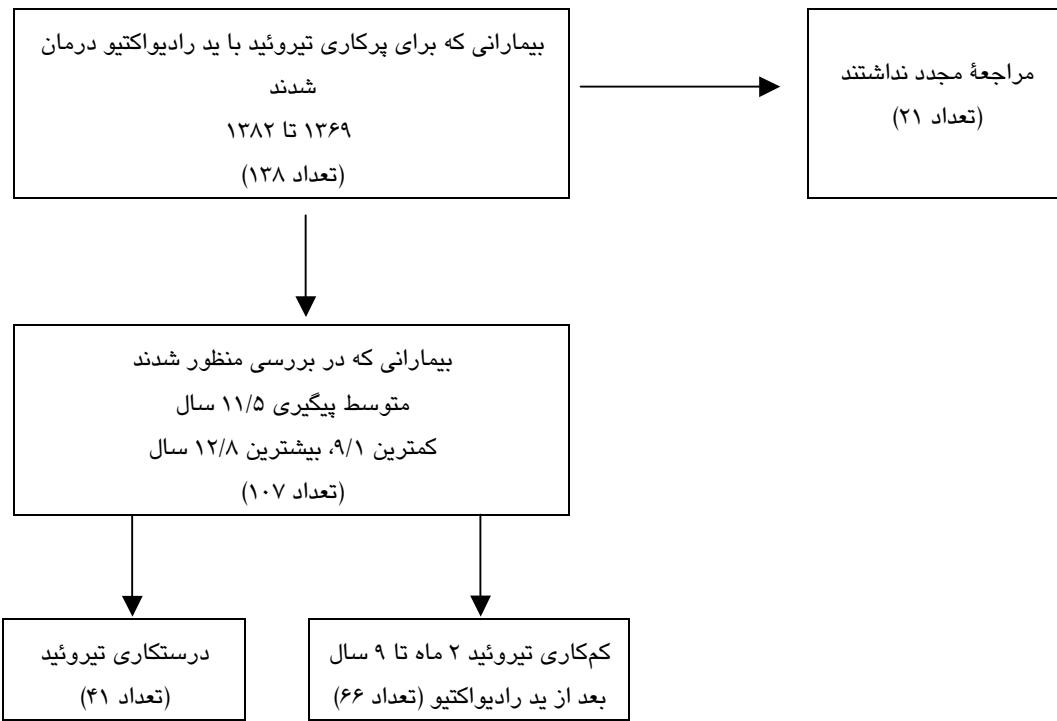
از میان ۱۲۸ بیمار، ۷۹ نفر (۵۷ درصد) با متی‌مازول ۳-۱۲ ماه قبل از دریافت ید رادیواکتیو درمان شده بودند. نمودار ۱ روند پیگیری بیماران را پس از درمان با ید رادیواکتیو و نیز پیامدها را نشان می‌دهد. ۱۰۷ بیمار (۷۸ درصد) در دوره پیگیری تا متوسط ۱۱/۵ سال مراجعه

بود، TSH مجدد تکرار می‌شد تا موقعی که به کمتر از ۵/۰ و یا بیشتر از ۱۰ mU/L برسد که در مورد آخر بیمار با لوتیریوکسین درمان می‌شد و دوز دارو به میزانی تجویز می‌شد که TSH در حدود طبیعی باشد.

ویزیت آخر: در آخر مطالعه، قد و وزن اندازه‌گیری و نمایه توده بدنی (BMI) محاسبه شد. میزان دریافت کلسیم توسط یک متخصص تغذیه از طریق recall محاسبه شد. پرسشنامه‌ای برای وضعیت سیگار کشیدن و سن شروع قاعده‌گی و یائسگی در زنان تکمیل شد. فعالیت بدنی از طریق پرسشنامه کلینیک تحقیقاتی لیپید یا LRC^{۱۰} و کیفیت زندگی از طریق پرسشنامه SF-3^{۱۱} بررسی شد. معاینه کامل بدنی و اندازه‌گیری درجه گواتر طبق طبقه‌بندی WHO^{۱۲} انجام گرفت. نمونه خون بعد از ۱۲ ساعت ناشتا، ادرار ۲۴ ساعته، سنجش تراکم استخوان، الکتروکاردیوگراف و اکوکاردیوگراف اخذ شد. این پژوهش توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأیید و رضایت‌نامه آگاهانه از بیماران اخذ شد.

اندازه‌گیری‌ها: تعیین بیلی‌روبین، آلکالین فسفاتاز، کراتین، کلسیم و فسفر سرم با روش‌های معمولی انجام شد. کلسترول و تری‌گلیسرید با روش کالریمتریک آنزیمی به ترتیب با کلسترول استراز و کلسترول اکسیداز و فسفات گلیسرول اکسیداز اندازه‌گیری شد. HDL-C بعد از رسوب آپولیپوپروتئین B اندازه‌گیری و LDL-C از طریق فرمول فریدوالد برای مومارد تری‌گلیسرید کمتر از ۴۰۰ mg/dL محاسبه شد.

دفع ۲۴ ساعته دزوکسی‌پیریدینولین با رادیوایمونواسی به وسیله کیت BCT DPD شرکت Immunodiagnostic Boldon System Limited انگلستان اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری هورمون‌ها و آنتی‌بادی‌های تیروئید: T_3 و T_4 سرم از طریق رادیوایمونواسی و TSH از طریق ایمونومتریک با کیت‌های شرکت Orion Diagnostica کشور فنلاند، T_4 آزاد (fT₄) و T_3 آزاد (fT₃) با روش Diagnostic Systems analysis توسط کیت‌های شرکت Laboratories آمریکا، آنتی‌بادی‌های آنتی‌پرواکسیداز (TPOAb) و آنتی‌تیروگلوبولین (TgAb) از طریق Radim ایتالیا و میزان ید ادرار با روش هضم^{۱۳} اندازه‌گیری شد. دامنه طبیعی برای افراد یوتیروئید عبارت است:



نمودار ۶- دفعات پیگیری و پیامدهای ۱۳۸ بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید که با ید رادیواکتیو درمان شدند

هزینه‌ها: هزینه کامل مراقبت از پرکاری تیروئید و عوارض حاصله در هر بیمار گروه ۱ معادل $5/600 \pm 23/000$ ریال و در گروه ۲ برابر $6/420 \pm 37/000$ ریال، $p < 0.001$ بود.

کیفیت زندگی: متوسط رتبه‌های کسب شده از پرسشنامه در دو گروه به ترتیب برای بخش روانی پرسشنامه 37 ± 12 و برای بخش جسمی آن 45 ± 8 و 48 ± 6 بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود.

متغیرها در ویژیت آخر: داده‌های بالینی و بیوشیمیایی در ۱۰۷ بیمار در ویژیت آخر در جدول ۱ آورده شده است. متوسط BMI، درصد سیگاری‌ها، تاریخچه مصرف داروهای ضدتیروئید، میزان دریافت کلسیم روزانه، فشارخون سیستولی و دیاستولی، تعداد ضربان نبض، غلظت سرمی کراتینین، کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL-C، HDL-C، کلسیم، فسفر، آکالان فسفاتاز و PTH در دو گروه تفاوتی نداشت. به علاوه فعالیت بدنسی، سن شروع منارک و یائسگی در خانم‌ها در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت.

نمودن. به ۱۹ نفر ۱-۳ بار دیگر ید رادیواکتیو داده شد تا یوتیروئید یا کمکار شوند. در انتها ۴۱ بیمار (۲۸ درصد) یوتیروئید در گروه ۱ و ۶۶ بیمار (۶۲ درصد) هیپوتیروئید در گروه ۲ وجود داشتند. کمکاری تیروئید ۳ ماه تا ۲ سال بعد از مصرف ید رادیواکتیو رخ داده بود. تفاوت معنی‌داری در سن، جنس، مدت علایم، اندازه گواتر و آزمون‌های تیروئید اولیه در آنها که در مطالعه ماندند و آنها که مراجعه نکردند وجود نداشت.

وضعیت عمل تیروئید طی پیگیری: ۴۱ بیمار گروه ۱ طی $11/5$ سال پیگیری هیچ‌گونه مشکل تیروئیدی نداشتند، ۶۵۷ بار آزمون‌های تیروئید در آنها انجام شد که در ۱۲ مورد (0.02 درصد) TSH بالای ۵ و در ۵۲ مورد ($7/9$ درصد) TSH کمتر از 0.3 mU/L بود. در بیماران گروه ۲، ۲۰۵ آزمون تیروئید اندازه‌گیری شد که در ۲۲۸ مورد ($11/61$) درصد) TSH بالاتر از ۵ و در ۱۵۵ مورد ($13/4$ درصد) TSH کمتر از 0.3 mU/L بود، برای هر دو مورد با $p < 0.001$ اختلاف با گروه ۱ معنی‌دار بود.

جدول ۱- متغیرهای بالینی و بیوشیمیابی در انتهای مطالعه در دو گروه بیمارانی که به علت پرکاری تیروئید با ید رادیواکتیو درمان شده‌اند*

متغیرهای بالینی	گروه ۱ (تعداد=۴۱)	گروه ۲ (تعداد=۶۶)	گروه ۲ (تعداد=۶۶)
سن (سال)	۵۸ (۸) [†]	۶۱ (۹)	۲۷/۹ (۳/۷)
نمایه توده بدنی (kg/m ²)	۲۸/۰ (۴/۳)	۲۵	۲۲
درمان قبلی با داروهای ضدتیروئید (%)	۱۵	۱۷	
صرف دخانیات (درصد بیماران)	۵۰/۱ (۲۸۶)	۴۹۰ (۲۶۴)	
صرف روزانه کلسیم (mg)	۱۳۲ (۱۶)	۱۳۸ (۲۰)	
فشارخون سیستولی (mmHg)	۷۹ (۱۰)	۸۱ (۱۲)	
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۷۸ (۱۲)	۷۸ (۱۳)	
ضریبان نبض (n/min)	۲۴	۲۶	
شیوع گواتر (%)			
متغیرهای بیوشیمیابی			
T ₄ سرم (μg/dL)	۸/۸ (۲/۹)	۹/۱ (۳/۸)	
T ₃ سرم (ng/dL)	۱۵۸ (۲۱)	۱۶۲ (۴۰)	
آزاد T ₄ (ng/dL)	۱/۶۲ (۰/۳۶)	۱/۶۸ (۰/۶۰)	
آزاد T ₃ (pg/mL)	۲/۱۱ (۰/۵۸)	۲/۶۶ (۰/۸۴)	
سرم TSH (mU/L)	۲/۷۱ (۲/۱۰)	۵/۴ (۸/۱) [‡]	
آنتمی‌بادی ضد پروکسیداز (IU/mL)	۴۵ (۶۹)	۴۹ (۷۴)	
آنتمی‌بادی ضد تیروگلوبولین (IU/mL)	۲۵۶ (۲۲۹)	۲۲۵ (۲۷۱)	
کلسترول (mg/dL)	۲۱۷ (۵۲)	۲۲۸ (۴۷)	
تری‌گلیسرید (mg/dL)	۱۵۸ (۷۴)	۱۶۲ (۶۹)	
LDL-D (mg/dL)	۱۲۸ (۵۲)	۱۳۳ (۴۵)	
HDL-C (mg/dL)	۵۶ (۱۴)	۶۰ (۱۲)	
کراتینین (mg/dL)	۰/۹۱ (۰/۶۵)	۰/۹۹ (۰/۲۲)	
کلسیم (mg/dL)	۹/۰۸ (۰/۶۵)	۹/۱۲ (۰/۵۹)	
فسفر (mg/dL)	۴/۲۶ (۰/۶۱)	۴/۱۶ (۰/۵۴)	
PTH (nmol/L)	۳۹ (۱۸)	۴۷ (۲۴)	

* گروههای ۱ و ۲ به ترتیب یوتیروئید و کمکار تحت درمان با لوروتیروکسین؛ [‡] داده‌ها متوسط (انحراف معیار) هستند؛ [†] p<0.01 در مقایسه با

گروه ۱

TSH پایین داشتند دارای افزایش T₄ سرم ولی T₃ طبیعی بودند.

در انتهای مطالعه، تفاوت عمدہای در رتبه‌های Z بین دو گروه در مهره‌ها، استخوان ران و ساعد موجود نبود (جدول ۲). افرادی که رتبه‌های Z مساوی یا کمتر از ۱/۵ انحراف معیار داشتند به ترتیب ۲۲/۸ درصد و ۲۹/۱ درصد در دو گروه ۱ و ۲ بودند (جدول ۲). غلظت ادراری دزوکسیپیریدینولین به ترتیب ۱۹/۹ و ۲۰/۴±۱۹/۹ و ۲۹/۶±۲۲/۳ mU/L در ۰/۳ در ۲ و ۷ بیمار به ترتیب در

قبل از مداخله، ۸۱ درصد بیماران گواتر داشتند. در انتهای مطالعه، به ترتیب ۲۴ و ۲۶ درصد بیماران در گروههای ۱ و ۲ گواتر داشتند. غلظت هورمون‌های تام و آزاد و آنتی‌بادی‌های تیروئید در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت و سرم در گروه ۲ نسبت به گروه ۱ افزایش داشت ولی TSH در گروه ۲ نسبت به گروه ۱ آزاد T₄ و T₃ ۵ mU/L بالاتر از (p<0.01). طبیعی در ۱۹ نفر (۲۹ درصد) از بیماران گروه ۲ دیده شد. TSH کمتر از ۰/۳ mU/L در ۰/۰ در ۲ و ۷ بیمار به ترتیب در گروههای ۱ و ۲ وجود داشت. ۴ نفر از ۷ بیمار گروه ۲ که

غیرطبیعی در الکتروکاردیوگرافی نیز در دو گروه مشابه بود.

ارتباط منفی بین غلظت سرمی T_4 و TSH ($p < 0.001$) و $p = 0.026$ ، و ارتباط مستقیم بین T_4 آزاد و T_3 آزاد ($p < 0.008$) و $r = 0.422$ دیده شد. رتبه‌های Z گردن و تنۀ استخوان ران و رادیوس انتهایی با T_3 سرم (به ترتیب $p < 0.002$ و $p < 0.008$) و $r = 0.468$ و $r = 0.385$ ارتباط داشت.

mmol برای هر mmol کراتینین در دو گروه بود که از نظر آماری معنی‌دار نیست.

جدول (۳) یافته‌های اکوکاردیوگرافی را در دو گروه نشان می‌دهد. در هیچ یک از پارامترهای مختلف اکو از جمله ضخامت دیواره، کسر جهشی^۱ و شاخص توده بطن چپ تقاضت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد. تعداد یافته‌های

جدول ۲- تراکم معدنی استخوان در انتهای مطالعه در دو گروه*

متغیرها	گروه ۱ (تعداد=۴۱)	گروه ۲ (تعداد=۶۶)
سر استخوان ران		
همه	-۰/۶۴ (۰/۸۷)	-۰/۳۵ (۰/۰۶) [†]
گردن	-۰/۶۴ (۱/۰۰)	-۰/۳۸ (۰/۸۷)
تروکانتر	-۰/۸۰ (۰/۸۴)	-۰/۴۳ (۱/۲۰)
ساعده		
همه	-۱/۷۴ (۱/۲۰)	-۱/۶۱ (۰/۹۳)
انتهای	-۱/۷۴ (۱/۱۷)	-۰/۹۷ (۰/۸۰)
وسط	-۱/۶۳ (۱/۰۹)	-۱/۴۰ (۰/۸۹)
مهره‌ها (L2-L4)	-۱/۴۲ (۱/۱۵)	-۰/۰۵ (۱/۲۶)

* گروه ۱ یوتیروئید و گروه ۲ کمکاران تیروئید تحت درمان با لمووتیروکسین؛ [†] مقادیر میانگین (انحراف معیار) Z score ها هستند.

جدول ۳- یافته‌های اکوکاردیوگرافی و داپلر در دو گروه در انتهای مطالعه

متغیرها	گروه ۱ (تعداد=۴۱)	گروه ۲ (تعداد=۶۶)
LVEDD (mm)	۴۷/۸ (۵/۰)	۴۷/۲ (۵/۱)
IVST (mm)	۹/۰۷ (۱/۴۱)	۸/۶۶ (۱/۴۲)
LVPWT (mm)	۹/۰۸ (۱/۴۱)	۸/۷۶ (۱/۳۸)
EF (%)	۶۹ (۸)	۶۶ (۱۰)
LVMI (g/m ²)	۹۷ (۲۲)	۹۹ (۳۱)
IVRT (ms)	۷۹ (۱۲)	۸۰ (۱۴)
E/A	۰/۹۴ (۰/۲۶)	۰/۹۵ (۰/۲۹)

* گروه ۱ یوتیروئید، گروه ۲ کمکاران تیروئید تحت درمان با لمووتیروکسین؛ [†] مقادیر میانگین (انحراف معیار) یافته‌ها هستند.

LVEDD, left ventricular end diastolic dimension; IVST, interventricular septal thickness; LVPWT, left ventricular posterior wall thickness; EF, ejection fraction; LVMI, left ventricular mass index; IVRT, isovolumic relaxation time; E/A, ratio of peak velocity of early diastolic filling (E) to peak velocity of atrial contraction (A).

بحث

در بررسی کنونی، آزمون‌های فعالیت عمل تیروئید، هزینه‌های درمانی و نتایج اکوکاردیوگرافی، تراکم استخوان و غلظت برخی از مواد بیوشیمیابی خون در افرادی که پس از درمان با یُد رادیواکتیو یوتیروئید شده بودند و آنهای که دچار کمکاری تیروئید شده و لووتیروکسین دریافت می‌کردند، مقایسه شد. هیچ یک از متغیرهای اندازه‌گیری شده در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند ولی میزان افزایش TSH در دوران پیگیری و هزینه‌های درمانی در آنها که پس از کمکاری لووتیروکسین مصرف می‌کردند، افزایش شان داد.

هدف اصلی از درمان پرکاری تیروئید این است که پس از قطع درمان فرد دچار درستکاری تیروئید شود ولی هیچ یک از درمان‌های پرکاری تیروئید، یعنی داروهای ضدتیروئید، ید رادیواکتیو و جراحی، نمی‌توانند در همه بیماران درستکاری تیروئید ایجاد کنند و بسیاری از بیماران دچار عود پرکاری شده یا به کمکاری تیروئید مبتلا می‌شوند. حدود ۶۰ سال قبل، درمان پرکاری تیروئید با ید رادیواکتیو شروع شد.^{۱۳۱} با توجه به عود بالای پرکاری تیروئید پس از قطع داروهای ضدتیروئید^{۱۳۲-۱۳۳} و سهولت، مؤثر بودن و هزینه کم درمان با یُد رادیواکتیو^{۱۳۴-۱۳۵} این دارو به تدریج در موارد بیشتری استفاده شد. امروزه بیش از دو سوم متخصصان تیروئید آمریکا در اولین ویزیت بیماران مبتلا به گریوز (به جز بیماران باردار) ید رادیواکتیو تجویز می‌کنند.^{۱۳۶} بر عکس دو سوم متخصصان تیروئید اروپا درمان انتخابی اولیه‌شان برای پرکاری تیروئید داروهای ضدتیروئید است.^{۱۳۷}

در دهه‌های اخیر درمان با ید رادیواکتیو به عنوان داروی انتخابی پرکاری تیروئید معرفی شده است.^{۱۳۸} روش‌های گوناگونی برای این درمان در نظر گرفته شده تا شاید ضمن مؤثر بودن از ابتلا به کمکاری دائمی تیروئید جلوگیری شود.^{۱۳۹-۱۴۰} بعضی مراکز دوزهای مختلفی را براساس حجم تیروئید، جذب ید رادیواکتیو و گردش آن^{۱۴۱-۱۴۲} انتخاب می‌کنند، در حالی که برخی دیگر دوز ثابت و کم دارو را تجویز می‌نمایند.^{۱۴۲-۱۴۳} گروه دیگری دوزهای زیاد دارو را که انهدام کامل تیروئید و کمکاری آن را سبب می‌شود توصیه می‌نمایند و معتقدند که هزینه پیگیری‌های بعدی را کاهش

می‌دهد;^{۱۴۴} با وجود این، مهمترین پیامد هر یک از این روش‌ها، دیر یا زود، کمکاری تیروئید است و بنابراین پیگیری طولانی بیمار ضروری است.^{۱۴۵}

در بررسی کنونی نشان داده شد که مقدار TSH غیرطبیعی طی ۱۱/۵ سال پیگیری، و نیز غلظت TSH سرم در انتهای مطالعه در افرادی که دچار کمکاری شده و لووتیروکسین مصرف می‌کنند بیشتر از آنها است که پس از مصرف ید رادیواکتیو یوتیروئید هستند. در مطالعه دیگران نیز ۳۲ درصد کسانی که لووتیروکسین مصرف می‌کردند دارای TSH غیرطبیعی بودند در حالی که ۹۲ درصد آنها در یک سال گذشته به یک پزشک رجوع کرده بودند.^{۱۴۶} در مطالعه شیوع بیماری تیروئید در کلورادو امریکا، آنها که داروی تیروئید مصرف می‌کردند، ۴۰ درصد دارای TSH غیرطبیعی بودند که از میان آنها به ترتیب ۰/۷ و ۰/۹ درصد عالیم بالینی کمکاری و پرکاری را نشان می‌دادند و ۱۷/۹ و ۲۰/۷ درصد دچار کمکاری و پرکاری زیربالینی تیروئید بودند.^{۱۴۷} این مطالعات نشان می‌دهد که تعداد زیادی از بیمارانی که به علت کمکاری تیروئید از لووتیروکسین استفاده می‌کنند، کنترل خوبی ندارند و ممکن است دچار عواقب کمکاری یا پرکاری تیروئید گردند.

تغییرات هورمون‌های تیروئید در بدن اثرات مهمی در دستگاه‌های دیگر بدن ایجاد می‌کنند و به ویژه بر دستگاه قلبی - عروقی اثر دارد. پرکاری تیروئید افزایش حجم خون، کاهش مقاومت عروقی و کاهش زمان گردش خون را در پی دارد و کار قلب را افزایش داده منجر به هیپرتروفی قلب می‌شود.^{۱۴۸} کاهش هورمون‌های تیروئید سبب تقلیل عمل قلب، کاهش ضربان قلب، بازده قلب و افزایش مقاومت عروقی محیطی می‌گردد.^{۱۴۹-۱۵۰}

متabolیسم استخوان نیز در بیماری‌های تیروئید تغییر می‌کند. در پرکاری، جذب استخوانی^۱ و تخریب و ساخته شدن استخوان افزایش می‌یابد.^{۱۵۱} این اثر به واسطه اثر بر گیرنده‌های هسته‌های استئوبلاستها است که سبب تحریک استئوکلاستها و افزایش جذب استخوان می‌گردد.^{۱۵۲} حتی افزایش مختصر هورمون‌ها در پرکاری زیر بالینی این اثر را داراست.^{۱۵۳}

در مطالعه کنونی تغییرات عده‌ای در همودینامیک قلبی - عروقی و نیز تراکم معدنی استخوان بین دو گروه دیده نشد

مطالعات دیگران است. این بیماران در دراز مدت ممکن است به پیامدهای کمکاری یا پرکاری تیروئید دچار شوند. به نظر می‌رسد که هنوز متخصصان تیروئید باید در جستجوی روش بهتر و مطلوب‌تری برای درمان پرکاری تیروئید و نیز روش‌های مؤثرتری برای کنترل کمکاری تیروئید باشند.

سپاسگزاری

از دکتر لادن عطائی، دکتر یدا... محرابی، آقای دکتر مهدی هدایتی و مژگان پادیاب برای همکاری در انجام طرح و طاهره فخیمی عطا برای تهیه مقاله تشکر می‌شود.

و این ممکن است به این دلیل باشد که تغییرات TSH در گروهی که دچار کمکاری شده و لووتیروکسین مصرف می‌کرده‌اند، گذرا، متناوب و به مدت کم بوده است. بررسی دارای محدودیت‌هایی است. اولاً تعداد بیماران ممکن است کم بوده و مطالعه توان تشخیص تغییرات مختصر از فعالیت قلبی - عروقی، استخوان‌ها و چربی‌های سرم را نداشته باشد. ثانیاً عدم تمکین بیماران در مصرف داروها سبب بروز تغییرات در TSH می‌شود که ممکن است در کلینیک‌ها و جوامع دیگر متفاوت باشد، زیرا این مشکل بستگی به آموزش بیمار و نیز فرهنگ و عادات اجتماعی بیماران برای مصرف تنظیم داروها دارد. با وجود این کاستی‌ها، درجه تغییرات TSH در بیمارانی که لووتیروکسین مصرف می‌کنند هشدار دهنده است. تقریباً ۲۴ درصد بیماران، TSH مناسبی در پیگیری نداشته‌اند که شبیه

References

- Chapman EM. History of the discovery and early use of radioactive iodine.JAMA. 1983;250(15):2042-4.
- Wartofsky L. Radioiodine therapy for Graves' disease: case selection and restrictions recommended to patients in North America.Thyroid. 1997;7(2):213-6.
- Gittoes NJ, Franklyn JA. Hyperthyroidism. Current treatment guidelines.Drugs. 1998;55(4):543-53.
- Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks.Ann Intern Med. 1986;105(6):900-5.
- Catargi B, Leprat F, Guyot M, Valli N, Ducassou D, Tabarin A. Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome.Eur J Endocrinol. 1999;141(2):117-21.
- Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while?Clin Endocrinol (Oxf). 1995;143(3):325-9.
- Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism.J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(3):978-83.
- Holm LE. Changing annual incidence of hypothyroidism after iodine-131 therapy for hyperthyroidism, 1951-1975.J Nucl Med. 1982;23(2):108-12.
- Peden NR, Hart IR. The early development of transient and permanent hypothyroidism following radioiodine therapy for hyperthyroid Graves' disease.Can Med Assoc J. 1984;130(9):1141-4.
- Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, Sacca L, Bellastella A, Lombardi G. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine.J Clin Endocrinol Metab. 1993;137(2):334-8.
- 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(19):1249-52.
- Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, Dawson-Hughes B. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine.Ann Intern Med. 1990;113(4):265-9.
- Adlin EV, Maurer AH, Marks AD, Channick BJ. Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine.Am J Med. 1991;90(3):360-6.
- Rennie D. Thyroid storm.JAMA. 1997;277(15):1238-43.
- Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bubp JL, Greenspan FS. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. JAMA. 1997;277(15):1205-13.
- Jones SJ, Hedley AJ, Curtis B, Allison SP, Woolfson AM, Steele R. Do we need thyroid follow-up registers? A cost-effective study. Lancet. 1982;291(8283):1229-33.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study.Arch Intern Med. 2000;160(4):526-34.
- Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. N Engl J Med. 1988;319(21):1379-84.
- Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age.BMJ. 1993;306(6890):1437-40.
- WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Report of consultation, May. 4-6 WHO/NHD/01.1, Geveva, 2001.

21. Beierwaltes WH, Johnson PC. Hyperthyroidism treated with radioiodine; a seven-year experience.AMA Arch Intern Med. 1956;97(4):393-402.
22. Wartofsky L. Low remission after therapy for Graves disease. Possible relation of dietary iodine with antithyroid therapy results.JAMA. 1973; 26:226(9): 1083-8.
23. Reynolds LR, Kotchen TA. Antithyroid drugs and radioactive iodine. Fifteen years' experience with Graves' disease.Arch Intern Med. 1979;139(6):651-3.
24. Watson AB, Brownlie BE, Frampton CM, Turner JG, Rogers TG. Outcome following standardized 185 MBq dose 131I therapy for Graves' disease.Clin Endocrinol (Oxf). 1988;28(5):487-96.
25. Kendall-Taylor P, Keir MJ, Ross WM. Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: long term follow up study.Br Med J (Clin Res Ed). 1984 11;289(6441):361-3.
26. Solomon B, Glinoer D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease.J Clin Endocrinol Metab. 1990;70(6):1518-24.
27. Wartofsky L, Glinoer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, Izumi M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States.Thyroid. 1991;1(2):129-35.
28. Becker DV. Choice of therapy for Graves' hyperthyroidism.N Engl J Med. 1984 16;311(7):464-6.
29. Roudebush CP, Hoye KE, DeGroot LJ. Compensated low-dose 131I therapy of Graves' disease.Ann Intern Med. 1977;87(4):441-3.
30. Holm LE, Lundell G, Israelsson A, Dahlqvist I. Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism.J Nucl Med. 1982;23(2):103-7.
31. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves' disease.N Engl J Med. 1984 16;311(7):426-32.
32. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves' disease.N Engl J Med. 1984 16;311(7):426-32.
33. Goolden AW, Stewart JS. Long-term results from graded low dose radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis.Clin Endocrinol (Oxf). 1986;24(2):217-22.
34. Kendall-Taylor P, Keir MJ, Ross WM. Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: long term follow up study.Br Med J (Clin Res Ed). 1984 11;289(6441):361-3.
35. Ross DS, Daniels GH, Gouveia D. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic.J Clin Endocrinol Metab. 1990;71(3):764-9.
36. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med. 2001 15;344(7):501-9.
37. Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, Vicario ML, Nuzzo V, Marciano F, et all. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism.Eur J Endocrinol. 2001 ;145(6):691-6.
38. Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism.Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57(1):125-9.
39. Rizzoli R, Poser J, Burgi U. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. Metabolism. 1986;35(1):71-4.
40. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, et all.. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism.J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(11):4157-61.