مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دورهٔ هفتم، شمارهٔ ۳، صفحه‌های ۲۴۷ ـ ۲۳۹ (پاییز ۱۳۸۴)

مقالهٔ پژوهشی

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 یُد رادیواکتیو، کم‌کاری 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 کم‌کار 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 ۰/۸±۱۱/۵ سال مراجعه کردند. در هر بیمار، تعداد دفعات تغییر در کار عملی تیروئید یادداشت شد و هزینهٔ کل درمان بیمار محاسبه شد. در پایان بررسی، ۴۲ بیمار (۳۸ درصد) هنوز یوتیروئید بودند (گروه ۱) و ۶۶ بیمار (۶۲ درصد) دچار کم‌کاری 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. هزینهٔ 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 ۰/۰۲ و ۲۰/۵ ($p<0/001$) و ۷/۹ و ۱۳/۴ ($p<0/001$) بود. در پایان ۱۰ سال، شیوع گواتر، غلظت سرمی T_4، و T_3 تام و آزاد، آنتی‌بادی‌های تیروئید، لیپیدها، 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 تودهٔ 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 کم‌کاری تیروئید پس از مصرف ید رادیواکتیو تحت درمان لووتیروکسین هستند به وفور رخ می‌دهد.

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

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

مرکز تحقیقات غدد دورن‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، **نشانی مکاتبه:** تهران، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۴۷۶۳ دکتر فریدون عزیزی E-mail: azizi@erc.ac.ir

مقدمه

ید رادیواکتیو بیش از ۶ 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 اندازهٔ 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 وسیلهٔ اندازه‌گیری TSH سرم باشد.

اگرچه تصور می‌شد که درمان با لووتیروکسین برای همهٔ عمر ساده و کم‌خطر 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 فراورده‌های دارویی، ممکن است مشکل‌زا باشد[۱۴،۱۵] و بین ۲۰-۵۰ درصد بیماران تمکین مناسبی در مصرف دارو ندارند.[۱۶،۱۷] همهٔ 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. همهٔ 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 پرکاری تیروئید مانند خستگی، ضعف، عصبی بودن، کاهش وزن ، تاکیکاردی، هیپراکتیویتی، گواتر منتشر، لرزش دست، پوست گرم و مرطوب، خیرگی چشم و درنگ پلک را داشتند. تشخیص براساس افزایش T_4 سرم بیشتر از ۱۲/۵ µg/dL و یا T_3 سرم بیشتر از ۲۰۰ ng/dL به همراه کاهش TSH سرم به کمتر از ۰/۳ mU/L داده شد و در اسکن، انتشار رادیوایزوتوپ به صورت منتشر بود.

پروتکل درمانی: ۱۳۸ بیمار دوز ید رادیواکتیو را که با فرمول:

وزن تیروئید (گرم) × ۱۰۰ میکروکوری ید رادیواکتیو
برای هر گرم تیروئید
جذب ید رادیواکتیو ۲۴ ساعتهٔ تیروئید

محاسبه شده بود دریافت کردند. وزن تقریبی تیروئید توسط متخصص غدد با تجربهٔ ۳۰ سالهٔ بررسی و تعیین گردید.

بیماران روزانه با ۴۰-۲۰ میلی‌گرم متی‌مازول قبل و ۳-۱ ماه پس از دریافت ید رادیواکتیو، درمان شدند. دوز متی‌مازول ۴ روز قبل و ۴ روز بعد از مصرف ید رادیواکتیو قطع شد. متوسط میزان ید رادیواکتیو ۷/۶±۴/۸ و دامنه ۴/۹ تا ۱۳/۳ میلی‌کوری بود. ۱۰۷ بیمار (۷۸ درصد) برای دورهٔ پیگیری به مدت متوسط ۱۱/۵±۰/۸ سال (دامنه ۱۲/۸-۹/۱ سال) مراجعه کردند.

بیماران در سه ماه اول هر ماه، سپس در سال اول هر سه ماه و بعد هر ۶ ماه یک بار ویزیت شدند. در هر ویزیت شرح حال و معاینهٔ کامل انجام و عوارض درمان جستجو شد. یک نمونهٔ خون وریدی برای اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئید و TSH اخذ شد. تعداد تست‌های غیرطبیعی تیروئید در هر سال یادداشت شد. تشخیص کم‌کاری و پرکاری آشکار[i] و زیربالینی[ii] تیروئید به شرح زیر در نظر گرفته شد: درستکاری تیروئید (یوتیروئید)، TSH بین ۵-۰/۳ mU/l، کم‌کاری آشکار، TSH > ۵/۰ mU/L و T_4 < ۴/۵ µg/dL؛ کم‌کاری زیر بالینی TSH > ۵/۰ mU/L و T_4 ≥ ۴/۵µg/dL؛ پرکاری آشکار، TSH < ۰/۱ mU/L و T_4 > ۱۲/۵ µg/dL یا/ و T_3 > ۲۰۰ ng/dL؛ هیپرتیروئیدی زیربالینی، TSH ≤ ۰/۱ mU/L و T_4 ≤ ۱۲/۵ µg/dL و T_3 ≤ ۲۰۰ ng/dL. اگر هیپرتیروئیدی ادامه داشت یا عود می‌کرد مجدداً بیمار با ید رادیواکتیو درمان می‌شد. در هر ویزیت اگر TSH سرم بین ۱۰/۰-۵/۱ mU/L

i- Overt
ii- Subclinical

بود، TSH مجدداً تکرار می‌شد تا موقعی که به کمتر از ۵/۰ و یا بیشتر از ۱۰ mU/L برسد که در مورد آخر بیمار با لووتیروکسین 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 نمایهٔ تودهٔ بدنی (BMI) محاسبه شد. میزان دریافت کلسیم توسط یک متخصص تغذیه از طریق recall محاسبه شد. پرسشنامه‌ای برای وضعیت سیگار کشیدن و سن شروع قاعدگی و یائسگی در زنان تکمیل شد. فعالیت بدنی از طریق پرسشنامهٔ کلینیک تحقیقاتی لیپید یا LRC[18] و کیفیت زندگی از طریق پرسشنامهٔ SF-3[19] بررسی شد. معاینهٔ کامل بدنی و اندازه‌گیری درجهٔ گواتر طبق طبقه‌بندی WHO[20] انجام گرفت. نمونهٔ خون بعد از ۱۲ ساعت ناشتا، ادرار ۲۴ ساعته، سنجش تراکم استخوان، الکتروکاردیوگراف و اکوکاردیواگرف اخذ شد. این پژوهش توسط کمیتهٔ اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی تأیید و رضایت‌نامهٔ آگاهانه از بیماران اخذ شد.

اندازه‌گیری‌ها: تعیین بیلی‌روبین، آلکالین فسفاتاز، کراتی‌نین، 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 ساعتهٔ دزوکسی‌پیریدینولین با رادیوایمونواسی به وسیلهٔ کیت BCT DPD شرکت Immunodiagnostic System Limited، Boldon، انگلستان اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری هورمون‌ها و آنتی‌بادی‌های تیروئید: T_4 و T_3 سرم از طریق رادیوایمونواسی و TSH از طریق ایمونومتریک با کیت‌های شرکت Orion Diagnostica کشور فنلاند، T_4 آزاد (fT_4) و T_3 آزاد (fT_3) با روش Saturation analysis توسط کیت‌های شرکت Diagnostic Systems Laboratories آمریکا، آنتی‌بادی‌های آنتی‌پرواکسیداز (TPOAb) و آنتی‌تیروگلوبولین (TgAb) از طریق رادیوایمونواسی با کیت‌های شرکت Radim ایتالیا و میزان ید ادرار با روش هضم[21] اندازه‌گیری شد.

دامنهٔ طبیعی برای افراد یوتیروئید عبارت است: ۰/۳–۵/۰ mU/L ،T_3 ۸۰–۲۰۰ ng/dL ،T_4 ۴/۵–۱۲/۵ µg/dL ،TSH ۰/۷–۲/۰ ng/dL ،FT_4 ۲/۲–۵/۰ pg/mL ،FT_3 pg/mL ،PtH ۸/۸–۷۶/۶ TPOAb< ۱۰۰ IU/mL و TgAb< ۱۰۰ IU/mL.

تراکم معدنی استخوان: BMD متوسط DEXA با Lunar DPX device آمریکا در نواحی L1-L4، ران و ساعد انجام شد. BMD به صورت گرم در سانتی‌متر مربع و Z score ها مشخص شد. رتبهٔ 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 جامعهٔ طبیعی کمتر از ۱/۴۶ درصد برای همهٔ مناطق BMD بود. فرد تفسیر کنندهٔ BMD از وضعیت بیماران اطلاع نداشت.

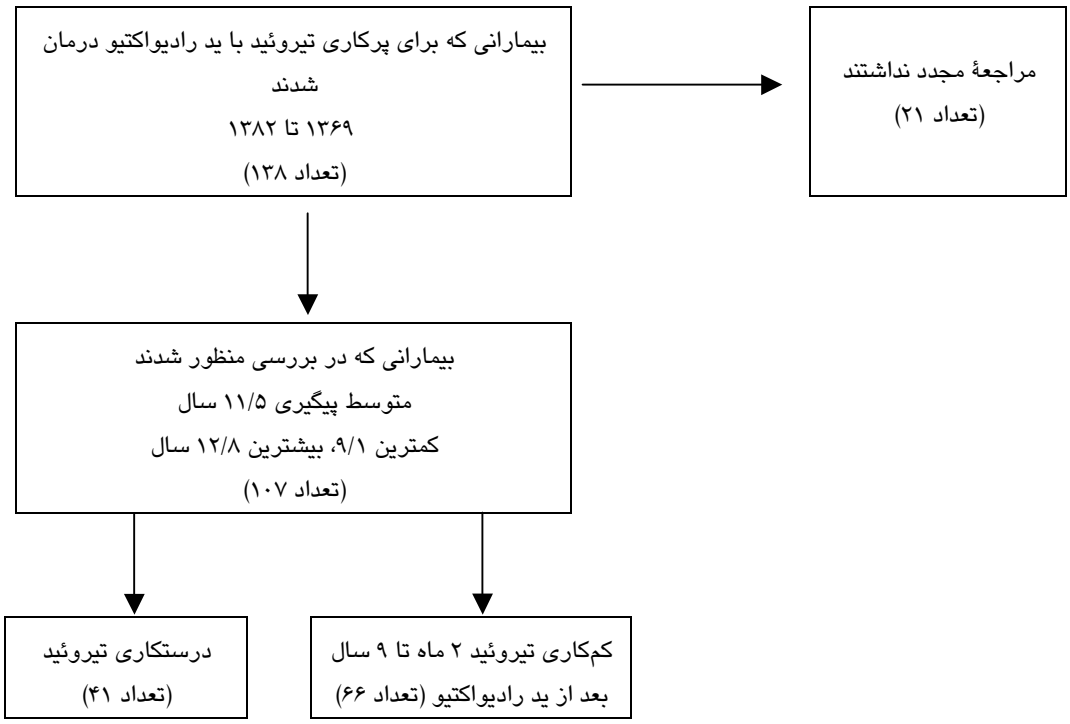
اکوکاردیوگرافی: M-mode کامل و اکوی داپلر دو بعدی توسط یک سیستم اولتراسوند که به ترانس دوسر MHZ ۳/۵ مجهز بود، از شرکت Kontron Sigma انجام شد. یک متخصص اکوکاردیوگرافی مجرب بدون آگاهی از وضعیت بیماران اکو را انجام و تفسیر کرد.

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

تجزیه و تحلیل آماری: متغیرهای پایه و پیامدها با استفاده از آزمون t، 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 ۹/۰۵ انجام گردید.

یافته‌ها

از میان ۱۳۸ بیمار، ۷۹ نفر (۵۷ درصد) با متی‌مازول ۱۲–۳ 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 دورهٔ پیگیری تا متوسط ۱۱/۵ سال مراجعه



نمودار ۱- دفعات پیگیری و پیامدهای ۱۳۸ بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید که با ید رادیواکتیو درمان شدند

نمودند. به ۱۹ نفر ۳-۱ بار دیگر ید رادیواکتیو داده شد تا یوتیروئید یا کم‌کار شوند. در انتها ۴۱ بیمار (۳۸ 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، اندازهٔ 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 ۱۱/۵ سال پیگیری هیچ‌گونه مشکل تیروئیدی نداشتند، ۶۵۷ بار آزمون‌های تیروئید در آنها انجام شد که در ۱۲ مورد (۰/۰۲ درصد) TSH بالای ۵ و در ۵۲ مورد (۷/۹ درصد) TSH کمتر از ۰/۳ mU/L بود. در بیماران گروه ۲، ۱۱۶۱ آزمون تیروئید اندازه‌گیری شد که در ۲۳۸ مورد (۲۰/۵ درصد) TSH بالاتر از ۵ و در ۱۵۵ مورد (۱۳/۴ درصد) TSH کمتر از ۰/۳ mU/l بود، برای هر دو مورد با $p<0/001$ اختلاف با گروه ۱ معنی‌دار بود.

هزینه‌ها: هزینهٔ کامل مراقبت از پرکاری تیروئید و عوارض حاصله در هر بیمار گروه ۱ معادل ۲۳/۰۰۰±۵/۶۰۰/۰۰۰ ریال و در گروه ۲ برابر ۳۷/۰۰۰±۶/۴۲۰/۰۰۰ ریال، $p<0/001$ بود.

کیفیت زندگی: متوسط رتبه‌های کسب شده از پرسشنامه در دو گروه به ترتیب برای بخش روانی پرسشنامه ۱۲±۳۷ و ۹±۴۳ و برای بخش جسمی آن ۸±۴۵ و ۶±۴۸ بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود.

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

جدول ۱- متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی 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)
سن (سال)	۵۸ (۸)†	۶۱ (۹)
نمایهٔ تودهٔ بدنی (kg/m^2)	۲۸/۰ (۴/۳)	۲۷/۹ (۳/۷)
درمان قبلی با داروهای ضدتیروئید (٪)	۲۵	۲۲
مصرف دخانیات (درصد بیماران)	۱۵	۱۷
مصرف روزانه کلسیم (mg)	۵۰۱ (۲۸۶)	۴۹۰ (۲۶۴)
فشارخون سیستولی (mmHg)	۱۳۲ (۱۶)	۱۳۸ (۲۰)
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۷۹ (۱۰)	۸۱ (۱۲)
ضربان نبض (n/min)	۷۸ (۱۲)	۷۸ (۱۳)
شیوع گواتر (٪)	۲۴	۲۶
متغیرهای بیوشیمیایی		
T_4 سرم (µg/dL)	۸/۸ (۲/۹)	۹/۱ (۳/۸)
T_3 سرم (ng/dL)	۱۵۸ (۲۱)	۱۶۲ (۴۰)
T_4 آزاد (ng/dL)	۱/۶۲ (۰/۳۶)	۱/۶۸ (۰/۶۰)
T_3 آزاد (pg/mL)	۳/۱۱ (۰/۵۸)	۳/۶۶ (۰/۸۴)
TSH سرم (mU/L)	۲/۷۱ (۲/۱۰)	۵/۴ (۸/۱)‡
آنتی‌بادی ضد پروکسیداز (IU/mL)	۴۵ (۶۹)	۴۹ (۷۴)
آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین (IU/mL)	۲۵۶ (۲۲۹)	۲۳۵ (۲۷۱)
کلسترول (mg/dL)	۲۱۷ (۵۳)	۲۲۸ (۴۷)
تری‌گلیسرید (mg/dL)	۱۵۸ (۷۴)	۱۶۲ (۶۹)
LDL-D (mg/dL)	۱۲۸ (۵۲)	۱۳۳ (۴۵)
HDL-C (mg/dL)	۵۶ (۱۴)	۶۰ (۱۳)
کراتی‌نین (mg/dL)	۰/۹۱ (۰/۶۵)	۰/۹۹ (۰/۲۳)
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 لووتیروکسین؛ † داده‌ها متوسط (انحراف معیار) هستند؛ ‡ $p<0/01$ در مقایسه با گروه ۱

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 ولی TSH سرم در گروه ۲ نسبت به گروه ۱ افزایش داشت ($p<0/01$). TSH بالاتر از ۵ mU/L همراه با T_4 و T_3 طبیعی در ۱۹ نفر (۲۹ درصد) از بیماران گروه ۲ دیده شد. TSH کمتر از ۰/۳ mU/L در ۲ و ۷ بیمار به ترتیب در گروه‌های ۱ و ۲ وجود داشت. ۴ نفر از ۷ بیمار گروه ۲ که TSH پایین داشتند دارای افزایش T_4 سرم ولی T_3 طبیعی بودند.

در انتهای مطالعه، تفاوت عمده‌ای 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 ۲۳/۸ درصد و ۲۹/۱ درصد در دو گروه ۱ و ۲ بودند (جدول ۲). غلظت ادراری دزوکسی‌پیریدینولین به ترتیب ۱۹/۹±۳۰/۴ و ۳۲/۳±۲۹/۶

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[i] و شاخص تودهٔ بطن چپ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد. تعداد یافته‌های غیرطبیعی در الکتروکاردیوگرافی نیز در دو گروه مشابه بود.

ارتباط منفی بین غلظت سرمی T_4 و TSH ($p<۰/۰۰۱$ و $r=۰/۵۲۶$)، و ارتباط مستقیم بین T_4 آزاد و T_3 آزاد ($p<۰/۰۰۸$ و $r=۰/۴۲۲$) دیده شد. رتبه‌های Z گردن و تنهٔ استخوان ران و رادیوس انتهایی با T_3 سرم (به ترتیب $p<۰/۰۰۲$ و $r=۰/۴۶۸$ و $r=۰/۳۸۵$؛ $p<۰/۰۰۶$ و $r=۰/۴۴۱$) ارتباط داشت.

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

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

* گروه ۱ یوتیروئید و گروه ۲ کم‌کاران تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین؛ † 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 (۱/۴۳)
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 (۱۳)	۸۰ (۱۴)
E/A	۰/۹۴ (۰/۲۶)	۰/۹۵ (۰/۲۹)

* گروه ۱ یوتیروئید، گروه ۲ کم‌کاران تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین؛ † 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 بیوشیمیایی خون در افرادی که پس از درمان با یُد رادیواکتیو یوتیروئید شده بودند و آنهایی 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 نشان 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 همهٔ 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.[۱،۲۱] با توجه به عود بالای پرکاری تیروئید پس از قطع داروهای ضدتیروئید[۲۲،۲۳] و سهولت، مؤثر بودن و هزینهٔ کم درمان با یُد رادیواکتیو[۲۴،۲۵] این دارو به تدریج در موارد بیشتری استفاده شد. امروزه بیش از دو سوم متخصصآن تیروئید آمریکا در اولین ویزیت بیماران مبتلا به گریوز (به جز بیماران باردار) ید رادیواکتیو تجویز می‌کنند.[۲۶] برعکس دو سوم متخصصان تیروئید اروپا درمان انتخابی اولیه‌شان برای پرکاری تیروئید داروهای ضدتیروئید است.[۲۷]

در دهه‌های اخیر درمان با ید رادیواکتیو به عنوان داروی انتخابی پرکاری تیروئید معرفی شده است.[۲۸] روش‌های گوناگونی برای این درمان در نظر گرفته شده تا شاید ضمن مؤثر بودن از ابتلا به کم‌کاری دائمی تیروئید جلوگیری شود.[۲۹،۳۴] بعضی مراکز دوزهای مختلفی را براساس حجم تیروئید، جذب ید رادیواکتیو و گردش آن[۳۳-۲۹] انتخاب می‌کنند، در حالی که برخی دیگر دوز ثابت و کم دارو را تجویز می‌نمایند.[۲۴،۳۲] گروه دیگری دوزهای زیاد دارو را که انهدام کامل تیروئید و کم‌کاری آن را سبب می‌شود توصیه می‌نمایند و معتقدند که هزینهٔ پیگیری‌های بعدی را کاهش می‌دهد؛[۳۴] با وجود این، مهمترین پیامد هر یک از این روش‌ها، دیر یا زود، کم‌کاری تیروئید است و بنابراین پیگیری طولانی بیمار ضروری است.[۳۱]

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 مطالعهٔ 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.[۳۵] در مطالعهٔ شیوع بیماری تیروئید در کلورادوی 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 علایم بالینی کم‌کاری و پرکاری را نشان می‌دادند و ۱۷/۹ و ۲۰/۷ درصد دچار کم‌کاری و پرکاری زیربالینی تیروئید بودند.[۱۷] 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 ـ 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.[۳۶] کاهش هورمون‌های تیروئید سبب تقلیل عمل قلب، کاهش ضربان قلب، بازده قلب و افزایش مقاومت عروقی محیطی می‌گردد.[۳۶،۳۷]

متابولیسم استخوان نیز در بیماری‌های تیروئید تغییر می‌کند. در پرکاری، جذب استخوانی[i] و تخریب و ساخته شدن استخوان افزایش می‌یابد.[۳۸] این اثر به واسطهٔ اثر بر گیرنده‌های هسته‌ای استئوبلاست‌ها است که سبب تحریک استئوکلاست‌ها و افزایش جذب استخوان می‌گردد.[۳۹] حتی افزایش مختصر هورمون‌ها در پرکاری زیر بالینی این اثر را داراست.[۴۰]

در مطالعهٔ کنونی تغییرات عمده‌ای در همودینامیک قلبی ـ عروقی و نیز تراکم معدنی استخوان بین دو گروه دیده نشد

i- Resorption

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 ـ 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 ۳۴ درصد بیماران، TSH مناسبی در پیگیری نداشته‌اند که شبیه 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 فخیمی‌عطا برای تهیهٔ مقاله تشکر می‌شود.

References

1. Chapman EM. History of the discovery and early use of radioactive iodine.JAMA. 1983 21;250(15):2042-4.
2. Wartofsky L. Radioiodine therapy for Graves' disease: case selection and restrictions recommended to patients in North America.Thyroid. 1997;7(2):213-6.
3. Gittoes NJ, Franklyn JA. Hyperthyroidism. Current treatment guidelines.Drugs. 1998;55(4):543-53.
4. Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks.Ann Intern Med. 1986;105(6):900-5.
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.
6. 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;43(3):325-9.
7. 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.
8. Holm LE. Changing annual incidence of hypothyroidism after iodine-131 therapy for hyperthyroidism, 1951-1975.J Nucl Med. 1982;23(2): 108-12.
9. Peden NR, Hart IR The early development of transient and permanent hypothyroidism following radioiodine therapy for hyperthyroid Graves' disease.Can Med Assoc J. 1984 1;130(9):1141-4.
10. 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;77 (2):334-8.
11. 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 10;331(19):1249-52.
12. Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, Dawson-Hughes B. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine.Ann Intern Med. 1990 15;113(4):265-9.
13. 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
14. Rennie D. Thyroid storm.JAMA. 1997 16;277(15): 1238-43.
15. 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. 16;277 (15):1205-13.
16. 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 29;1(8283):1229-33.
17. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study.Arch Intern Med. 2000 28;160(4):526-34.
18. 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 24;319(21): 1379-84.
19. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age.BMJ. 1993 29;306(6890):1437-40.
20. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elemination. 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.