

مقایسه یافته‌های درمان با داروهای ضد تیروئید، ید رادیواکتیو و جراحی در بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی

دکتر سعید سعیدی‌نیا^۱، دکتر حاجیه شهبازیان^۲، دکتر زیور شیرین پور^۲

۱) گروه جراحی مغز و اعصاب، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۲) گروه غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: اهواز، بلوار گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، مرکز تحقیقات دیابت، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور، کدپستی: ۶۱۲۵۷-۱۵۷۹۴، دکتر حاجیه شهبازیان؛ e-mail: hjb_shahbazian@yahoo.com

چکیده

مقدمه: هدف پژوهش حاضر، بررسی سه روش درمانی (داروهای ضد تیروئید، ید رادیواکتیو و جراحی) در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئیدی و مقایسه‌ی یافته‌های آن‌ها بود. **مواد و روش‌ها:** ابتدا سابقه‌ی پزشکی ۱۰۲۲ بیمار (سال ۸۴-۱۳۷۸) بررسی گردید و داده‌های تن‌سنجی، زمان شروع بیماری و تخمین وزن تیروئید در حین معاینه، قبل و بعد از درمان، آزمون‌های عملکرد تیروئید، زمان بروز عود، زمان بروز هیپوتیروئیدی و عوارض جانبی ناشی از هر شیوه‌ی درمانی استخراج و آنالیز شد. **یافته‌ها:** در گریوز، یوتیروئیدی بدون عوارض جانبی پس از درمان طولانی مدت با داروهای ضد تیروئید ۳۹/۶٪ در مدت ۳۱±۱۶ ماه پی‌گیری، پس از درمان با ید رادیواکتیو ۱۸٪ در مدت ۳۰±۱۱ ماه پی‌گیری و پس از درمان جراحی ۷٪ در ۱۳ ماه پی‌گیری مشاهده گردید که از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$). در گواتر مولتی‌ندولار سمی، یوتیروئیدی پس از ۲۹±۱۹ ماه پی‌گیری بعد از درمان با ید رادیواکتیو ۳۳٪ و پس از ۱۸±۱۲ ماه پی‌گیری پس از جراحی ۲۹٪ بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0/363$). عوارض جراحی در گواتر مولتی‌ندولار سمی، ۳۶٪ به دست آمد. در آدنوم توکسیک، یوتیروئیدی پس از درمان با ید رادیواکتیو ۷۰٪ در مدت ۲۷±۱۰ ماه پی‌گیری و پس از جراحی ۷۵٪ در مدت ۱۶±۸ ماه پی‌گیری به دست آمد ($P = 0/502$). عوارض جراحی در بیماران آدنوم توکسیک عمل شده مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** درمان طولانی مدت با داروهای ضد تیروئیدی اقدام ارجح درمانی در گریوز است. در گواتر مولتی‌ندولار سمی با توجه به میزان عوارض جانبی بالای ناشی از جراحی ید رادیواکتیو درمان ارجح است.

واژگان کلیدی: هیپرتیروئیدی، هیپوتیروئیدی، ید رادیواکتیو، گریوز، گواتر توکسیک مولتی‌ندولار، آدنوم توکسیک

دریافت مقاله: ۹۱/۴/۱۸ - دریافت اصلاحیه: - پذیرش مقاله: ۹۱/۵/۱۵

مقدمه

پرکاری تیروئید به حالتی گفته می‌شود که در آن سطح هورمون‌های تیروئیدی به واسطه‌ی عملکرد بیش از اندازه‌ی غده تیروئید در خون افزایش می‌یابد. عمده‌ترین علل ایجادکننده‌ی این حالت بیماری گریوز، گواتر مولتی‌ندولار توکسیک و آدنوم‌های توکسیک غده تیروئید است.^۱

گریوز یا گواتر منتشر توکسیک شایع‌ترین علت پرکاری تیروئید است که یک بیماری اتوایمون می‌باشد.^۲ بیشینه‌ی شیوع آن در دهه‌ی ۳ و ۴ زندگی می‌باشد و در زنان شایع‌تر است. علت این بیماری چند عاملی بوده و عوامل ژنتیک در بروز آن موثر هستند. این بیماری می‌تواند سبب بروز علائمی مانند کاهش وزن، تعریق، تحریک‌پذیری، آریتمی‌های قلبی و افتالموپاتی گردد. درمان‌های رایجی که امروزه برای

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه‌ی توصیفی - مقطعی است، که جمعیت مورد مطالعه‌ی آن، شامل تمام بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی (گریوز، گواتر مولتی ندولر توکسیک، آدنوم توکسیک) بود که در فاصله‌ی زمانی مهر ماه ۱۳۷۸ تا شهریور ماه ۱۳۸۴ به درمانگاه غدد مراجعه نموده و با یکی از سه روش درمانی استفاده از داروهای ضدتیروئید به صورت طولانی‌مدت، استفاده از ید رادیواکتیو و یا درمان جراحی مورد درمان قرار گرفته‌اند. هیچ نوع محدودیت سنی و یا جنسی در تعیین نمونه‌ها دخالت نداشت. بیمارانی که در دوره‌ی پی‌گیری به طور کامل مراجعه ننموده و یا یافته‌های درمان یا آزمون‌های آزمایشگاهی ناقصی داشتند، به پژوهش وارد نشدند. برای جمع‌آوری نمونه‌ها سابقه‌ی پزشکی تمام بیماران یاد شده مورد ارزیابی قرار گرفته و داده‌های مورد نیاز مانند سن، سن شروع بیماری، جنسیت و وضعیت درمان پیش از مراجعه، نوع پرکاری تیروئید، نوع درمان مورد استفاده، وزن تیروئید قبل و بعد از درمان، سطح TSH سرم قبل و بعد از درمان، سطح هورمون‌های تیروئیدی در ابتدای درمان، وجود یا عدم وجود عود بیماری بعد از درمان یا حین درمان، زمان تشخیص بالینی یا آزمایشگاهی بروز عود، وجود یا عدم بروز هیپوتیروئیدی بعد از درمان، زمان تشخیص بالینی و آزمایشگاهی بروز هیپوتیروئیدی، نوع داروی مصرفی ضد تیروئید و وجود یا عدم وجود عوارض جانبی ناشی از درمان، از آن‌ها استخراج گردیده و در پرسش‌نامه‌ای که به همین منظور تهیه شده بود، وارد گردید. در نهایت داده‌های گردآوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۴ تجزیه و تحلیل شد. از آزمون‌های آماری مجذور خی و آنووا برای مقایسه و توصیف یافته‌های به دست آمده استفاده، و مقادیر $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

میزان بروز کلی عود پس از درمان در هر سه گروه از بیماران (گریوز، گواتر مولتی ندولر توکسیک، آدنوم توکسیک) پس از درمان طولانی‌مدت با داروهای ضدتیروئید ۱۴۲ نفر (۵۳٪) از مجموع ۲۶۸ بیمار (مبتلا به گریوز)، پس از درمان با ید رادیواکتیو ۱۷۶ مورد (۲۶٪) از کل، ۶۹۰ بیمار و پس از جراحی ۶ مورد (۹٪) از مجموع ۶۴ بیمار بود.

بیماری گریوز مورد استفاده قرار می‌گیرد شامل تجویز داروهای ضدتیروئید، استفاده از ید رادیواکتیو، و یا به کارگیری روش‌های جراحی تیروئید است، اما هنوز اتفاق نظر کلی در مورد نحوه‌ی انتخاب بهترین شیوه‌ی درمانی در این بیماران وجود ندارد.^{۱،۳،۴}

گواتر مولتی‌ندولر توکسیک به طور کلی در بیماران مسنی که از مدت‌ها قبل دچار گواتر مولتی ندولر بوده‌اند، ایجاد می‌شود. این بیماری به طور شایع در مناطق کمبود ید اتفاق می‌افتد^۵ و با یک یا چند ندول در تیروئید مشخص می‌گردد که ممکن است به صورت تدریجی رشد نماید و افزایش فعالیت داشته باشد.^۲ این بیماران ممکن است دارای تظاهرات هیپرتیروئیدی تحت بالینی یا تیروتوکسیکوز خفیف باشند. از آنجا که سن این بیماران بالاست درمان قطعی این بیماری برای پیش‌گیری از عوارض قلبی - عروقی ضروری است، استفاده از ید رادیواکتیو و کاربرد روش‌های جراحی تیروئید از راه‌کارهای درمان پیشنهاد شده برای درمان گواتر مولتی ندولر توکسیک می‌باشد.^{۱،۴}

آدنوم توکسیک یک ندول منفرد خودکار تیروئید است که سبب بروز علائم پرکاری تیروئید می‌شود.^{۱،۳} ۵ تا ۱۰٪ ندول‌های منفرد تیروئید سمی هستند که در اروپا از شیوع بالاتری برخوردار می‌باشد و در زنان نسبت به مردان ۵ برابر بیشتر است و بیشتر در افراد جوان اتفاق می‌افتد.^۶ تخریب به وسیله‌ی ید رادیواکتیو به طور معمول روش انتخابی درمان است، ولی عمل جراحی نیز روش مناسبی برای درمان به ویژه در بیماران جوان و آن‌هایی که ندول‌های بزرگ دارند، می‌باشد.^۷

بیش از نیم قرن است که تلاش و مجادله در راه پیدا نمودن بهترین شیوه‌ی درمانی به منظور درمان بیماران مبتلا به انواع هیپرتیروئیدی ادامه دارد، با این حال هنوز اتفاق نظر کلی در این زمینه ایجاد نشده است. در بیشتر پژوهش‌های قبلی تنها یک شیوه‌ی درمانی به صورت مجزا مورد ارزیابی قرار گرفته و یا در صورت بررسی مقایسه‌ای، تعداد نمونه‌های ارزیابی شده چندان کافی نبوده، و یافته‌های به دست آمده بسته به روش کار، نوع بیماری، سن بیماران و امکانات موجود در هر مرکز درمانی متفاوت بوده است.^{۸-۲۲} در پژوهش حاضر یافته‌های طولانی‌مدت شیوه‌های مختلف درمانی در این سه بیماری بررسی گردید.

جدول ۱- داده‌های جمعیت مورد پژوهش

جمع	آدنوم توکسیک (%)	گوآترتوکسیک مولتی ندولر (%)	گریوز (%)	علت پرکاری تیروئید	
				داده‌های پایه	
۱۰۲۲	۸۸(۸/۶)	۳۵۴ (۳۴/۶)	۵۸۰ (۵۶/۸)	تعداد بیماران (درصد)	
-	۴۸±۱۵	۴۸±۱۴	۲۶±۲۷	میانگین سنی (سال)	
				جنسیت تعداد	
۲۸۸	۱۰(۱۱)	۷۲(۲۰)	۲۰۶ (۳۶)	مرد (درصد)	
۷۳۴	۷۸(۸۹)	۲۸۲(۸۰)	۳۷۴(۶۴)	زن (درصد)	
				نوع درمان	
۲۶۸	-	-	۲۶۸(۴۶٪)	درمان طولانی‌مدت با داروی ضد تیروئید	
۶۹۰	۸۰(۹۰)	۳۲۶(۹۲)	۲۸۴(۴۹)	ید رادیواکتیو	
۶۴	۸(۱۰)	۲۸(۸)	۲۸(۵)	جراحی	

* بیماران مبتلا به گریوز به شکل معنی‌داری جوان‌تر از بیماران مبتلا به گوآترتوکسیک و آدنوم توکسیک بودند ($P=۰/۰۰۱$).

برای انجام پژوهش حاضر، سابقه‌ی پزشکی ۱۰۲۲ بیمار مبتلا به تیروتوکسیکوز که بین سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۴ به درمانگاه غدد مراجعه کرده‌اند، مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های جمعیت مورد بررسی در جدول ۱ آورده شده است. میانگین مدت زمان پی‌گیری هر گروه از بیماران مورد بررسی پس از انجام روش‌های مختلف درمانی در جدول ۲ خلاصه شده است.

جدول ۲- میانگین مدت زمان پی‌گیری بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی پس از درمان (بر حسب ماه)

روش درمانی	علت پرکاری تیروئید	
	گوآترتوکسیک	گریوز
درمان طولانی‌مدت با داروهای ضد تیروئید	-	۳۱±۱۶*
ید رادیواکتیو	۲۹±۱۹	۳۰±۱۱
جراحی	۱۸±۱۲	۱۳

زمان بر حسب ماه

* اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند.

در میان مبتلایان به گوآترتوکسیک مولتی‌ندولر توکسیک، میزان بروز عود پس از درمان با یک دوز ید رادیواکتیو ۹۲ مورد (۲۸٪) از مجموع ۳۲۶ بیمار و پس از دریافت دوزهای بعدی ۳۴ مورد (۱۰٪) بود. میزان عود در این بیماران پس از درمان به شیوه‌ی جراحی ۲ مورد (۷٪) از کل ۲۸ بیمار بود، که این میزان نسبت به استفاده از یک دوز ید رادیواکتیو به شکل معنی‌داری کمتر بود ($P=۰/۰۰۹$)، ولی نسبت به استفاده از دوزهای مجدد (۲ تا ۳ بار) ید رادیواکتیو اختلاف معنی‌داری نداشت ($P=۰/۸۷$).

این آمارها نشان می‌دهد میزان بروز کلی عود هیپرتیروئیدی به طور معنی‌داری در بیماران درمان شده با داروهای ضد تیروئید بیشتر از بیماران درمان شده با یک دوره ید رادیواکتیو ($P<۰/۰۰۱$) و در دو گروه یاد شده بیشتر از بیماران درمان شده به شیوه‌ی جراحی است.

در مورد مبتلایان به آدنوم توکسیک میزان بروز عود پس از درمان با یک دوز رادیواکتیو ۱۸ مورد (۲۲/۵٪) از کل ۸۰ بیمار بود که این میزان پس از دریافت دوزهای بعدی ۱۰

در مبتلایان به آدنوم توکسیک میزان هیپوتیروئیدی پس از دریافت ید رادیواکتیو ۱۴ مورد (۱۷/۵٪) و پس از درمان جراحی ۲ مورد (۲۵٪) بود که این اختلاف نیز از نظر آماری قابل توجه نبود ($P=0/447$).

میزان بروز کلی عوارض جانبی ناشی از مصرف طولانی‌مدت با داروهای ضدتیروئید ۱۰٪ (۲۶ بیمار از کل ۲۶۸ بیمار) بود. از این تعداد ۱۰ بیمار (۴٪) دچار خارش و اکتش‌های پوستی، ۸ بیمار (۳٪) دچار افت خفیف WBC، ۴ بیمار (۱/۵٪) دچار آرتریت و ۴ بیمار (۱/۵٪) دچار هپاتیت شده بودند ولی هیچ موردی از آگرانولوسیتوز دیده نشد. از بین عوارض یاد شده تنها هپاتیت سبب قطع درمان شده بود.

در مورد بیماران درمان شده با ید رادیواکتیو هیچ موردی از عوارض جانبی نامطلوب (غیر از هیپوتیروئیدی) دیده نشد.

از کل ۶۴ بیماری که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، در کل ۱۴ بیمار (۲۲٪) دچار عوارض ناشی از جراحی به غیر از هیپوتیروئیدی شده بودند. از میان ۲ بیمار (۳٪) دچار آسیب عصب راجعه‌ی حنجره‌ای و ۱۲ بیمار (۱۹٪) دچار کم‌کاری پاراتیروئید شده بودند.

مورد (۱۲/۵٪) بود. پس از درمان جراحی هیچ موردی از عود هیپرتیروئیدی در این بیماران وجود نداشت ($P=0/147$).

میزان بروز کلی هیپوتیروئیدی پس از درمان در هر سه گروه بیماران (گریوز، گواتر مولتی‌ندولر توکسیک و آدنوم توکسیک) پس از درمان طولانی‌مدت با داروهای ضدتیروئید ۱۶ مورد (۶٪)، پس از درمان با ید رادیواکتیو ۴۱۰ مورد (۵۹٪) و پس از درمان جراحی ۳۶ مورد (۵۶٪) بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد میزان بروز هیپوتیروئیدی به شکل معنی‌داری در گروه‌های درمان شده با ید رادیواکتیو و جراحی بیشتر از گروه درمان شده با داروهای ضدتیروئید است ($P<0/001$).

در بیماران گریوز میزان هیپوتیروئیدی پس از درمان طولانی‌مدت با داروهای ضد تیروئید (۶٪) به مراتب کمتر از میزان هیپوتیروئیدی پس از درمان با ید رادیواکتیو (۷۴٪) و جراحی (۷۱٪) است ($P=0/001$).

در میان مبتلایان به گواتر مولتی‌ندولر توکسیک میزان بروز هیپوتیروئیدی پس از دریافت ید رادیواکتیو، ۱۸۶ مورد (۵۸٪) و پس از درمان جراحی ۱۴ مورد (۵۰٪) بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/299$).

جدول ۳- مقایسه‌ی میزان موارد یوتیروئید بدون عوارض جانبی در هر گروه از بیماران پس از سه شیوه‌ی درمانی

نوع بیماری (تعداد بیماران)	عود هیپرتیروئیدی (درصد)	هیپوتیروئیدی پس از درمان (درصد)	عوارض جانبی (درصد)	موارد یوتیروئید بدون عوارض جانبی (درصد)	میانگین دوره‌ی پی‌گیری (ماه)*
گریوز					
درمان طولانی‌مدت با داروهای ضدتیروئید (۲۶۸)	۱۴۲ (۵۳)	۱۶ (۶)	۲۶ (۱۰) ۴ (۱/۵)	۱۰۶ (۳۹/۶)	۳۱±۱۶
ید رادیواکتیو (۲۸۴)	۲۲ (۸)	۲۱۰ (۷۴)	-	۵۲ (۱۸)	۳۰±۱۱
جراحی (۲۸)	۴ (۱۴)	۲۰ (۷۱)	۴ (۱۴)	۲ (۷)	۱۳
گواتر مولتی‌ندولر توکسیک					
ید رادیواکتیو (۳۲۶)	۳۴ (۱۰)	۱۸۶ (۵۷)	-	۱۰۶ (۳۳)	۲۹±۱۹
جراحی (۲۸)	۲ (۷)	۱۴ (۵۰)	۱۰ (۳۶)	۸ (۲۹)	۱۸±۱۲
آدنوم توکسیک					
ید رادیواکتیو (۸۰)	۱۰ (۱۲/۵)	۱۴ (۱۷/۵)	-	۵۶ (۷۰)	۲۷±۱۰
جراحی (۸)	-	۲ (۲۵)	-	۶ (۷۵)	۱۶±۸

* مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند، †کل عوارض درمان، ‡عارضه منجر به قطع درمان

شده با ید رادیواکتیو و در دو گروه یاد شده بیشتر از جراحی بود ($P<0/001$). در مورد مبتلایان به گواتر مولتی‌ندولر توکسیک و آدنوم توکسیک اختلاف معنی‌داری

در کل میزان موارد یوتیروئید بدون عوارض جانبی پس از درمان به شکل معنی‌داری در بیماران مبتلا به گریوز درمان شده با داروهای ضدتیروئید بیش از بیماران درمان

دارویی در پژوهش‌های قبلی بین ۵-۱٪ گزارش شده است.^{۱۲} در کل ۳۹/۶٪ بیماران در مدت ۳۱±۱۶ ماه پی‌گیری دارای یک وضعیت یوتیروئید بدون عوارض جانبی بودند که این آمار نسبت به پژوهش‌های انجام گرفته‌ی مشابه (۲۲ تا ۲۸٪) بهتر بوده است.^{۲۳،۱۱}

تنها ۶۶ بیمار (۱۰٪) پس از درمان با ید رادیواکتیو دچار عود مجدد هیپرتیروئیدی شدند، در کل در ۷۴٪ بیماران پس از دریافت یک دوز و در ۹۰٪ بیماران پس از دریافت بیش از یک دوز ید رادیواکتیو در یک دوره‌ی متوسط پی‌گیری ۲۹±۱۶ ماهه، هیپرتیروئیدی از بین رفت. این یافته‌ها شباهت نزدیکی به یافته‌های به دست آمده از سایر پژوهش‌ها دارد.^{۱۶-۲۲} به گونه‌ای که در بررسی انجام گرفته توسط Metso و همکاران پس از دریافت یک دوز ۷ میلی کوری ید رادیواکتیو در ۷۵٪ و پس از ۲ تا ۶ دوز بعدی در ۱۰۰٪ بیماران علائم هیپرتیروئیدی برطرف شد.^{۱۸} در بررسی انجام گرفته توسط Berglund و همکاران پس از دریافت ید رادیواکتیو هیچ موردی از عود دیده نشده بود.^{۱۹} در پژوهش لری تنها ۳٪ عود هیپرتیروئیدی بعد از درمان گزارش شد.^{۱۱} میزان عود پس از دریافت ید رادیواکتیو در بررسی حاضر، به طور عمده مربوط به عدم مراجعه‌ی مجدد بیماران برای دریافت دوزهای بعدی بود و با توجه به یافته‌های به دست آمده در سایر بیماران، به نظر می‌رسد چنانچه این بیماران نیز برای دریافت دوزهای بعدی ید رادیواکتیو مراجعه می‌نمودند، میزان عود هیپرتیروئیدی پس از این روش درمانی به مراتب کمتر می‌شد. برخلاف تاثیر مطلوب ید رادیواکتیو در برطرف نمودن علائم هیپرتیروئیدی در بیماران، ۵۹٪ بیماران درمان شده با این روش دچار هیپوتیروئیدی پس از درمان می‌شدند، که این امر نتیجه‌ی نهای مطلوب مورد نظر در این بیماران را که رسیدن به یک وضعیت یوتیروئید پایدار است، تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۸٪ در مبتلایان به گریوز، ۳۳٪ در مبتلایان به گواتر مولتی‌ندولر توکسیک و ۷۰٪ در بیماران مبتلا به آدنوم توکسیک).

بروز هیپوتیروئیدی پس از درمان با ید رادیواکتیو در مبتلایان به گریوز نسبت به گواتر مولتی‌ندولر توکسیک و آدنوم توکسیک بیشتر بود، با این وجود این میزان در پژوهش حاضر برخلاف بررسی انجام گرفته توسط Berglund در مبتلایان به گواتر مولتی‌ندولر توکسیک بیشتر از مبتلایان به آدنوم توکسیک بود (در پژوهش حاضر به

بین میزان موارد یوتیروئید بدون عوارض جانبی بین دو گروه درمان شده با ید رادیواکتیو و جراحی وجود نداشت (به ترتیب $P=0/363$ و $P=0/502$).

بحث

انتخاب بهترین شیوه‌ی درمانی برای بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی وابسته به نوع بیماری است. با توجه به احتمال بروز عوارض جانبی ناشی از انواع درمان‌ها و نیز احتمال عود هیپرتیروئیدی و بروز هیپوتیروئیدی، انتخاب نحوه‌ی درمان در مورد بیماران نیازمند بررسی دقیق تمام جوانب بوده و بیشتر تصمیم‌گیری در مورد انتخاب بهترین شیوه‌ی درمانی کار مشکلی به نظر می‌رسد.

درمان طولانی مدت با داروهای ضدتیروئیدی به طور معمول روش درمانی اولیه‌ی مورد استفاده در بیماران است که بیماری گریوز در آنها به تازگی تشخیص داده شده است.^{۲۳} میزان عود پس از درمان یاد شده در بیماران پژوهش حاضر ۵۳٪ در مدت ۳۱±۱۶ ماه پی‌گیری بود. در پژوهش مشابه توسط مولر و همکاران روی بیماران گریوز درمان شده با درمان طولانی مدت با داروهای آنتی‌هیپرتیروئید از کل ۷۶ بیماری که به مدت ۲۲±۹۹ ماه مورد پی‌گیری قرار گرفته بودند، ۴۲ بیمار (۷۰٪) دچار عود هیپرتیروئیدی شده بودند.^{۲۳} در پژوهش‌های مشابه توسط لری و همکاران^{۱۱} نیز میزان عود پس از درمان یاد شده ۶۸٪ و در بررسی Hegedus میزان عود حدود ۵۰٪ بوده است.^{۲۴} این اختلاف شاید به دلیل مدت زمان پی‌گیری بیشتر در مطالعه‌ی انجام گرفته توسط مولر باشد، ضمن این‌که میزان بهبودی در مناطق مختلف جغرافیایی یکسان نیست.^۱

میزان بروز هیپوتیروئیدی پس از درمان طولانی مدت با داروهای ضدتیروئید در پژوهش مولر و همکاران^{۲۳} ۱/۷٪ بود که این میزان در بیماران مورد بررسی کنونی نیز به طور نسبی پایین و در حدود ۶٪، و در پژوهش مشابه انجام گرفته توسط لری ۴٪ گزارش شده است.^{۱۱} بروز عوارض جانبی جدی ناشی از درمان با داروهای ضدتیروئید بسیار کم است، به گونه‌ای که تنها ۱/۵٪ از بیماران به دلیل ابتلا به هیپاتیت دارویی ناچار به قطع درمان شدند، ولی عوارض جانبی خفیف مانند آرتريت و واکنش‌های پوستی که در ۸/۵٪ بیماران ایجاد گردید، به راحتی با تغییر دوز و یا نوع داروی مصرفی برطرف شده، و تاثیری بر نتیجه‌ی درمان با این شیوه‌ی درمانی نخواهد داشت. میزان بروز عوارض جانبی

و سال‌های آینده پس از درمان با ید رادیواکتیو، پی‌گیری طولانی‌مدت این بیماران نیز ضروری است. آموزش علایم بالینی هیپوتیروئیدی به بیماران می‌تواند برای تشخیص زودهنگام هیپوتیروئیدی احتمالی و درمان به موقع آن کمک کننده باشد.

با توجه به این‌که میزان موارد یوتیروئید بدون عوارض جانبی پس از جراحی تیروئید در مبتلایان به گریوز به شکل معنی‌داری ($P < 0/001$) کمتر از استفاده از ید رادیواکتیو می‌باشد، بنابراین بهتر است رویکردهای جراحی در بیماری گریوز را تنها به مواردی مانند عدم پذیرش ید رادیواکتیو از سوی بیمار و یا تیروئیدی‌های بسیار بزرگ با علایم فشاری و احتمال بدخیمی، محدود نمود.

یافته‌های درمانی استفاده از ید رادیواکتیو و جراحی در درمان بیماران مبتلا به گواتر مولتی‌ندولر توکسیک تا حدود زیادی شبیه به هم است، به گونه‌ای که میزان عود هیپرتیروئیدی و نیز میزان هیپوتیروئیدی پس از درمان با ید رادیواکتیو تفاوت معنی‌داری با جراحی ندارد ($P > 0/05$)، حال آن‌که در ۳۶٪ بیماران گواتر مولتی‌ندولر توکسیک جراحی شده، عوارض بلند مدت جراحی مانند کم‌کاری پاراتیروئید و آسیب عصب راجعه‌ی حنجره‌ای ایجاد شده است.

در کل، بین میزان یوتیروئید بدون عوارض جانبی پس از درمان با ید رادیواکتیو و جراحی در مبتلایان به گواتر مولتی‌ندولر توکسیک اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. این یافته‌ها نشان می‌دهد شیوه‌ی تهاجمی جراحی در درمان مبتلایان به گواتر مولتی‌ندولر توکسیک هیچ‌گونه برتری بر شیوه‌ی غیر تهاجمی استفاده از ید رادیواکتیو ندارد، ضمن آن‌که می‌تواند سبب بروز عوارض دایمی در بیمار و تحمیل هزینه‌های اضافی بر بیمار گردد.

هیچ‌گونه اختلاف آماری معنی‌داری میان یافته‌های به دست آمده از درمان با ید رادیواکتیو و درمان به شیوه‌ی جراحی در بیماران مبتلا به آدنوم توکسیک دیده نمی‌شود ($P > 0/05$). ضمن این‌که میزان بروز عوارض جانبی پس از جراحی آدنوم توکسیک تیروئید با توجه به محدود بودن مقدار برداشت بافت تیروئید در حین جراحی و شانس آسیب کمتر به ارگان‌های مجاور از مبتلایان به گواتر مولتی‌ندولر توکسیک کمتر است ($P < 0/001$). در کل میزان موارد یوتیروئید بدون عوارض جانبی پس از استفاده از ید رادیواکتیو و جراحی در مبتلایان به آدنوم توکسیک از نظر آماری اختلاف قابل توجهی با هم ندارند ($P = 0/502$)، بنابراین

ترتیب ۵۸٪ و ۱۱٪ و در بررسی Berglund به ترتیب ۲۹٪ و ۴۰٪ برای گواتر مولتی‌ندولر توکسیک و آدنوم توکسیک)^{۱۹}. میزان بروز کلی عود پس از درمان جراحی در بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی ۹٪ به دست آمد، که این میزان مانند بررسی‌های مشابه گذشته نسبت به دو روش درمانی دیگر به شکل معنی‌داری کمتر است ($P < 0/001$). میزان عود هیپرتیروئیدی پس از جراحی در بررسی حاضر نسبت به پژوهش لری (۱۹٪) کمتر بود،^{۱۳} اما پژوهش دویس (۱۰٪) به طور تقریبی با بررسی حاضر همخوانی داشت.^{۲۵} میزان بروز هیپوتیروئیدی پس از درمان جراحی به طور کلی ۵۶٪ است که این میزان در مبتلایان به گریوز (۷۱٪) بیشتر از مبتلایان به گواتر مولتی‌ندولر توکسیک (۵۰٪) و در دو گروه یاد شده بیشتر از مبتلایان به آدنوم توکسیک (۲۵٪) است ($P < 0/001$). میزان بروز هیپوتیروئیدی پس از جراحی در بررسی‌های مشابه انجام گرفته ۵۰ تا ۵۷/۸٪ گزارش شده،^{۱۱،۹} که به یافته‌های به دست آمده از بررسی حاضر شباهت داشت، اما در بررسی دیگری شیوع هیپوتیروئیدی حدود ۲۰٪ گزارش شده، که با بررسی کنونی تفاوت زیادی داشت.^{۲۴} این اختلاف می‌تواند ناشی از تفاوت در وسعت عمل جراحی و مهارت جراح باشد.

در پژوهش حاضر در درمان به شیوه‌ی جراحی در بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی، موارد زیادی از سایر عوارض جراحی مانند کم‌کاری پاراتیروئید و آسیب عصب راجعه حنجره‌ای دیده می‌شود (۲۲٪). که سبب ایجاد مشکلات مادام‌العمر درمانی در این بیماران می‌گردد و در کل تنها ۲۵٪ بیماران درمان شده به شیوه‌ی جراحی در یک دوره‌ی متوسط پی‌گیری 17 ± 8 ماه بدون عوارض جانبی در وضعیت یوتیروئید قرار داشتند، این میزان در سایر بررسی‌ها ۲۳ تا ۳۱٪ بوده است.^{۹،۱۱}

استفاده از ید رادیواکتیو با توجه به برطرف نمودن علایم هیپرتیروئیدی در بیش از ۹۲٪ بیماران، درمان بسیار مناسبی برای بیماران است که پس از یک دوره‌ی درمان طولانی‌مدت با داروهای ضدتیروئیدی بهبود نمی‌یابند و یا تمایل به درمان طولانی‌مدت با داروهای ضد تیروئید ندارند. همچنین، این روش درمانی می‌تواند به عنوان اولین قدم درمانی در بیماران مسن مبتلا به گریوز و نیز بیماران که ظرفیت قلبی - عروقی اندکی داشته و در معرض خطر عوارض ناشی از تیروتوکسیکوز هستند، مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به احتمال بالای بروز هیپوتیروئیدی در ماه‌ها

عوارض بالای ناشی از جراحی، درمان ارجح در مبتلایان به گواتر مولتی‌ندولر توکسیک استفاده از ید رادیواکتیو است. در درمان مبتلایان به آدنوم توکسیک می‌توان از هر دو شیوه‌ی درمانی ید رادیواکتیو و یا جراحی استفاده نمود.

سپاسگزاری: این مقاله از پایان‌نامه‌ی جناب آقای دکتر سعید سعیدی‌نیا برای اخذ درجه‌ی دکترای پزشکی عمومی گرفته شده که در مرکز تحقیقات دیابت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز به ثبت رسیده است.

در درمان آدنوم توکسیک هریک از این دو شیوه‌ی درمانی را می‌توان به کار برد، هر چند همواره‌ی روش‌های غیر تهاجمی بر روش‌های تهاجمی ارجحیت دارند.

بنابراین، استفاده از درمان طولانی مدت با داروهای ضد تیروئید خط اول درمان در بیماران مبتلا به گریوز است. در بیمارانی که دچار عود پس از این شیوه‌ی درمانی می‌شوند، استفاده از ید رادیواکتیو جایگزین مناسبی است و جراحی فقط در موارد خاص می‌تواند استفاده شود. با توجه به

References

- Jameson JL, Weetmen AP. Disorders of the thyroid gland. In: Kasper DL, Braunawald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th edition. New York: MC Graw – Hill 2011; 2104-27.
- Schouten BJ, Brownlie BE, Frampton CM, Turner JG. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population - predictors of outcome. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 74: 257-61.
- Jameson J, De Groot LJ. Thyroid in: Endocrinology adult and pediatric 6th edition Philadelphia USA Saunders 2010; 1342-780.
- Bonert V, Friedman TC. The thyroid gland. In: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Gnggs RC, Loscalzo J. Cecil Essentials of Medicine. 6th edition. New York: Saunders 2004; 593-602.
- Stephanie LL, Ananthakrishnan S, Ziel FH, Talavera F. Hypothyroidism Available from URL: <http://emedicine.medscape.com/article/121865-overview> update 2011.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2011; 17: 456-520.
- Clerici T, Oetli R, Lange J. Surgical and nuclear Medicine treatment of hyperthyroidism. Schweriz Med Wochenschr 1995; 125: 1546-51.
- Anderade VA, Gross JL, Maia AL. Radioactive iodine therapy in Grave's hyperthyroidism. Arg Bras Endocrinol Metabol 2004; 48: 159-65.
- Hadj Ali I, Khiari K, Chérif L, Ben Abdallah N, Ben Maïz H, Hajri H, et al. Treatment of Graves' disease: 300 Cases. Presse Med 2004; 33: 17-21.
- Reiners C. Radioiodine therapy for Graves' disease: problems and new developments. Z Arztl Fortbild Qualita-tssich 2004; 98 Suppl 5: S55-62.
- Leary AC, Grealay G, Higgins TM, Buckley N, Barry DG, Murphy D, Ferriss JB. Long-term outcomes of treatment of hyperthyroidism in Ireland. Ir Med Sci 1999; 168: 47-59.
- Takáts KI, Szabolcs I, Földes J, Földes I, Ferencz A, Rimanóczy E, et al. The efficacy of long term thyrostatic treatment in elderly patients with toxic nodular goitre compared to radioiodine therapy with different doses. Exp clin Endocrinol Diabetes. 1999; 107: 70-1. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107: 70-4.
- Heidari B, Farhangi F, Amiri M. Comparison of radioiodine and antithyroid drugs in the treatment of thyrotoxicosis. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2002; 4: 29-34.[Farsi]
- Bastan-Hagh MH, Larijani B, Rahim-Tabrizi P, Khalili-Fard AR, Baradar-Jalali R, Saghari M. Treatment's results of hyperthyroid patients with iodine-131. Iranian Journal of Nuclear Medicine 2004; 12: 5-14.[Farsi]
- Azizi F, Ataie L, Hedayati M, Mehrabi Y, Sheikholeslami F. Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. Eur J Endocrinol 2005; 152: 695-701.
- Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years retrospective study. Clin Endocrinol 2005; 62: 331-5.
- Erem C, Kandemir N, Hacıhasanoglu A, Ersoz HO, Ukinc k, kocak M. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors affecting outcome. Endocrine 2004; 25: 55-60.
- Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, oksala H, Salmi J. Long-term follow-UP study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61: 641-8.
- Berglund K, Christensen SB, Dymling JF, Hallengren B. The incidence of recurrence and hypothyroidism following treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine in old patients with thyrotoxicosis in Malmo during the period 1970-1974. J Intern Med 1991; 229: 435-42.
- Bakker SC, Zanin DE, Zweers EJ. Treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease or toxic multinodular goitre by radioiodine: over 80% cure retrospectively after one calculated dose. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 1837-41.
- Gómez-Arnaiz N, Maravall J, Gómez JM, Gumà A, Andía E, Mora J. The efficacy of the radioiodine treatment of toxic thyroid adenoma and multinodular goiter. Rev clin Esp 1999; 199: 637-40.
- Franklyn JA, Daykin J, Holder R, Sheppard MC. Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves' hyperthyroidism. QJM 1995; 88: 175-80.
- Wille T, Müller B, Noth D, Bürgi U, Diem P. Long-term follow up after antithyroid drug treatment in Graves' disease. Praxis (Bern 1994) 2006; 95: 1121-7.
- Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. Endocrinol Metab Clin North Am 2009; 38: 355-71.
- Davis AB, Orlander PR, Kermani A, Gabby RA. Toxic nodular Goiter. Available from URL: <http://emedicine.medscape.com/article/120497-overview> update 2011.

Original Article

Evaluation of Anti-Thyroid Drugs, Radioactive Iodine and Surgery in Patients with Hyperthyroidism

Saeedinia S¹, Shahbazian H², Shirin Pour Z²

¹Department of Neurosurgery, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, ²Diabetes Research Center, Department of Endocrinology, Internal Medicine Ward, Golestan Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I.R. Iran

e-mail: hjb_shahbazian@yahoo.com

Received: 08/07/2012 Accepted: 05/08/2012

Abstract

Introduction: The aim of this study is to evaluate anti-thyroid drugs, radioactive iodine and surgery for treatment of patients with hyperthyroidism. **Materials and Methods:** Medical records of 1022 patients who referred to endocrinology clinic between 1999 to 2005 were evaluated. Demographic information, onset of disease, thyroid gland weight based on to clinical examinations before and after treatment, thyroid function tests, onset for relapse, onset for hypothyroidism, and side effect for treatment methods were recorded. Statistical analysis was done. **Results:** For Graves' disease, after long term treatment with anti thyroid drugs and a 31±16 month follow up, there were 39.6% euthyroid cases without side effects; after treatment with radioactive iodine and a 30±11 m follow up there were 18% and after treatment by surgery and a 13 m follow-up there were 7% cases, difference was statistically significant (P<0.001). In TMNG, there were 33% euthyroid cases after treatment with iodine radioactive; and a 29±19 months follow up and after surgery there were 29% after 18±12 months of follow up. There were no significant changes (P=0.363). Surgery complications were 36%. In patients with toxic adenoma, there were 70% euthyroid cases after treatment with radioactive iodine and a 27±10 m follow up, and for surgery there were 75% such cases after 16±8 months of follow up (P=0.502). Surgical complications were not seen in patients treated for toxic adenoma. **Conclusion:** The first step in the treatment of Graves' is long-term treatment with anti-thyroid drugs. In TMNG, radioactive iodine therapy is preferred, because of the high rate of complications effects for surgery.

Keywords: Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Radioiodine, Graves' s disease, Toxic multi-nodular goiter, Toxic adenoma