

## بررسی سیر بالینی و نتایج روش‌های مختلف درمانی ندول‌های داغ تیروئید طی یک دوره یک تا ده ساله

دکتر منوچهر نخجوانی، دکتر علیرضا استقامتی، دکتر رویا زمانی، دکتر هاجر سلطانی

### چکیده

ندول‌های داغ حدود ۵٪ ندول‌های تیروئید را تشکیل می‌دهند. در زمینه شیوع این ندول‌ها، احتمال بروز هیپرتیروئیدی و نتایج رویکردهای مختلف درمانی، آمارهای منتشر شده متفاوت است. هدف از این مطالعه بررسی سیر بالینی ندول‌های داغ و نیز نتایج به دست آمده از روش‌های متداول درمانی در دهه ۷۶-۱۳۶۶ بود. مواد و روش‌ها: طی سال‌های ۷۶-۱۳۶۶، ۳۰۲ بیمار که تشخیص ندول داغ تیروئید در آنان با انجام اسکن رادیوایزوتوپ، معاینه بالینی و آزمون‌های تیروئید به اثبات رسیده بود بررسی و ۱۳۲ بیمار که حداقل به مدت یکسال پیگیری شده بودند، مطالعه شدند. بیماران در ۲ گروه هیپرتیروئیدی و یوتیروئید قرار داشتند و بیمارانی که حداقل به مدت یکسال پیگیری منظم داشتند مورد مطالعه قرار گرفتند. یافته‌ها: مدت پیگیری بیماران (۴/۹±۳/۵) ۱-۱۰ سال بود و بیماران در محدوده سنی ۷۶-۱۵ سال قرار داشتند. ۱۱۵ بیمار زن و ۱۷ بیمار مرد و نسبت بیماران زن به مرد ۷/۱ بود. ۶۶ بیمار (۵۰٪) در اولین مراجعه هیپرتیروئید بودند و ۱۸ نفر حین پیگیری دچار هیپرتیروئیدی شدند (در مجموع ۸۴ نفر). ۶۷ بیمار تحت درمان با ید رادیواکتیو قرار گرفتند. ید دریافتی ۸-۲۵ میلی‌کوری و متوسط سن بیماران ۴۷/۵±۱۳ بود. ۷۳٪ بیماران یوتیروئید بودند، ۱۰/۵٪ هیپرتیروئیدی تحت بالینی و ۱۶٪ هیپوتیروئیدی داشتند. در پایان مطالعه ندول در ۲۱٪ بیماران از بین رفت. ۲۳ بیمار با سن متوسط ۲۶/۴±۷ سال تحت عمل جراحی قرار گرفتند. در ۱۷ مورد لوکتومی و در ۶ مورد تیروئیدکتومی ساب‌توتال انجام شد. در این بیماران عود هیپرتیروئیدی آشکار مشاهده نشد ولی هیپرتیروئیدی تحت بالینی در ۲۲٪ بیماران باقی ماند. هیپوتیروئیدی بالینی در یک بیمار و هیپوتیروئیدی تحت بالینی نیز در یک بیمار طی ۲ ماه پس از جراحی بروز کرد (۸/۱٪). از ۶۶ بیماری که در اولین مراجعه یوتیروئید بودند، در ۱۸ بیمار هیپرتیروئیدی ایجاد شد. ۱۶ بیمار دیگر نیز به علت بزرگ بودن ندول جراحی شدند. ۳۲ بیمار که یوتیروئید باقی ماندند در پیگیری بدون درمان در ۲۵ بیمار اندازه ندول تغییر نیافت، در ۶ بیمار اندازه ندول افزایش داشت و در یک بیمار ندول از بین رفت. ۱۰ بیمار هیپرتیروئید در گروه درمان طبی با داروهای آنتی‌تیروئید قرار گرفتند. این بیماران حاضر به دریافت ید رادیواکتیو یا انجام جراحی نشدند. نتیجه‌گیری: درمان با ید رادیواکتیو و جراحی موفقیت‌آمیز بود. میزان بروز کم‌کاری تیروئید در پی تجویز ید رادیواکتیو افزایش قابل ملاحظه‌ای نسبت به بیمارانی داشت که جراحی شدند. در پی تجویز ید رادیواکتیو با وجود اینکه در بیش از نیمی از بیماران اندازه ندول کاهش می‌یابد، اکثراً ندول باقی می‌ماند.

**واژگان کلیدی:** ندول داغ، ندول تیروئید، هیپرتیروئیدی، هیپوتیروئیدی، ید رادیواکتیو، تیروئیدکتومی، آنتی تیروئید

دریافت مقاله: ۸۴/۱/۲۱ - دریافت اصلاحیه: ۸۴/۴/۲۸ - پذیرش مقاله: ۸۴/۴/۲۹

### مقدمه

تشکیل می‌دهند. این ندول‌ها در اسکن رادیو ایزوتوپ خود را به صورت افزایش قدرت جذب ماده رادیواکتیو نسبت به

ندول‌های داغ تیروئید حدود ۵٪ ندول‌های تیروئید را

سن فرد مبتلا و تمایل شخص بیمار در تصمیم‌گیری برای استفاده از جراحی در درمان نقش دارد. در صورتی که این جراحی توسط فرد ماهر انجام شود، عوارض مرگ و میر آن بسیار جزیی است ولی در اینجا نیز هیپوتیروئیدی پس از جراحی نکته درخور اهمیتی است که البته طبق بررسی‌های موجود هیپوتیروئیدی پس از جراحی بیش از هیپوتیروئیدی به دنبال ید رادیواکتیو نیست.<sup>۲</sup> در زمینه شیوع این ندول‌ها، احتمال بروز هیپرتیروئیدی در آنها و نتایج رویکردهای مختلف درمانی، آمارهای منتشر شده از نقاط مختلف دنیا متفاوت است. چون در کشور ما مطالعه مشابهی در زمینه سیر بالینی و نتایج درمانی ندول‌های داغ تیروئید انجام نشده است، بر آن شدیم که سیر بالینی ندول‌های داغ و همچنین نتایج به دست آمده از روش‌های متداول درمانی شامل ید رادیواکتیو، جراحی، داروهای آنتی‌تیروئید و پیگیری بدون درمان در دهه ۷۶-۱۳۶۶ مورد بررسی قرار دهیم.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه بیمارانی که ندول داغ تیروئید داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. مبنای تشخیص، وجود ندول در معاینه فیزیکی، افزایش جذب کانونی ماده رادیواکتیو در محل گره همراه با مهار بقیه غده تیروئید در اسکن رادیوایزوتوپ با تکنیزیم بود. هورمون‌های  $T_3$  و  $T_4$  به روش رادیوایمونواسی و TSH به روش IRMA اندازه‌گیری شدند. بیماران از نظر عملکرد تیروئید در ۳ گروه هیپرتیروئیدی آشکار، هیپرتیروئیدی تحت بالینی و یوتیروئید قرار داشتند و بیمارانی که حداقل به مدت یکسال پیگیری منظم داشتند مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران با  $TSH > 5 \text{ mu/L}$  وارد مطالعه نشدند. برای مقایسه اثر درمانی ید رادیواکتیو در درمان جراحی از آزمون آماری مربع کای استفاده شد.

در این مطالعه مبنای تشخیص هیپرتیروئیدی آشکار علائم و نشانه‌های بالینی و  $TSH < 0.1 \text{ mu/L}$  همراه با یک یا مجموعه‌ای از آزمایش‌های زیر بود:

Total  $T_3 > 200 \text{ ng/dL}$ , total  $T_4 > 12 \text{ } \mu\text{g/dL}$ , FT<sub>4</sub>I > 4.4, FT<sub>4</sub> > 2.2 ng/dL

هیپرتیروئیدی تحت بالینی به صورت  $TSH \leq 0.3$  همراه

با  $T_3$ ,  $T_4$  در محدوده طبیعی و بدون وجود علائم بالینی

هیپرتیروئیدی تعریف شد.

بافت تیروئیدی اطراف نشان می‌دهند. این ندول‌ها از نظر عملکردی با نسج سالم تیروئید تفاوت دارند و از آنها به عنوان ندول‌های کارکردی تیروئید (FTNS) نیز نام برده می‌شود.<sup>۱</sup>

گرچه هیپرتیروئیدی در بیماران مبتلا به آدنوم توکسیک با داروهای آنتی‌تیروئید کنترل می‌شود، این روش درمان قطعی محسوب نمی‌شود و تخریب بافت نتوپلاستیک تنها راه درمان قطعی در این بیماران است. دوز ید رادیواکتیو که برای درمان آدنوم توکسیک به کار می‌رود به دلیل مقاومت نسبی احتمالی در مقابل اشعه در مقایسه با بیماران مبتلا به گریوز بیشتر است.

اغلب تصور می‌شود که پس از درمان آدنوم توکسیک با ید رادیواکتیو، هیپوتیروئیدی غیر محتمل است. گزارش‌هایی وجود دارد که این مسأله را مورد سؤال قرار می‌دهد. از ۲۳ بیماری که آدنوم اتونوم داشتند (تمام آنها ندول داغ داشتند ولی ۷ نفر هیپرتیروئید بودند) و با ید رادیواکتیو درمان شدند، پس از پیگیری ۴ تا ۱۶/۵ ساله ۸ نفر (۳۶٪) هیپوتیروئید شدند. از ۷ بیماری که هیپرتیروئید بودند نیز دو نفر (۲۹٪) هیپوتیروئید شدند. البته زمان متوسط پیگیری این بیماران پس از درمان به طور متوسط ۸/۵ سال بود که نسبت به بسیاری از مطالعات زمان طولانی‌تری محسوب می‌شود.<sup>۲</sup> برعکس گروه دیگری که با دوز استاندارد ۲۰ میلی‌کوری ید رادیواکتیو ۵۲ بیمار مبتلا به آدنوم توکسیک را درمان کرده‌اند و به مدت ۴ تا ۱۷/۵ سال پیگیری نموده‌اند، عود هیپرتیروئیدی را در یک بیمار و هیپوتیروئیدی را فقط در ۳ بیمار گزارش کردند.<sup>۲</sup> سیر بالینی ندول‌های اتونوم تیروئید بسته به اندازه ندول متغیر است. بیشتر ندول‌های تیروئیدی کارکردی اتونوم با گذشت زمان تغییر اندازه ندارند. در یک مطالعه اندازه ۸۶٪ ندول‌ها طی یک پیگیری ۱ تا ۱۵ ساله ثابت باقی ماند.<sup>۳</sup> البته هر سال ۵٪ این بیماران هیپرتیروئید می‌شوند<sup>۳،۴</sup> و وقتی که اندازه ندول در زمان تشخیص ۳ سانتی‌متر یا بیشتر باشد بیشترین خطر برای هیپرتیروئیدی وجود دارد.<sup>۲</sup> درمان این بیماران با جراحی یا ید رادیواکتیو انجام می‌شود. وقتی که اندازه ندول بیش از ۳ سانتی‌متر باشد به ویژه در افراد مسن حتی بدون علامت بالینی به دلیل خطر هیپرتیروئیدی درمان باید در نظر باشد.

## نتایج پیگیری در گروه‌های مختلف درمانی

درمان با ید رادیواکتیو: از ۶۷ بیمار تحت درمان با I-۱۳۱، ۵۸ نفر هیپرتیروئیدی آشکار داشتند. سن متوسط بیماران ۴۷/۵±۱۲/۱ سال بود. مدت متوسط پیگیری از ابتدای تشخیص ۲/۴±۴/۲ سال، مدت متوسط پیگیری پس از تجویز ۲/۳±۱/۳ سال و میزان ید رادیواکتیو دریافتی بین ۸-۲۵ میلی‌کوری بود. در ۶۴ بیمار درمان با یک نوبت ید رادیواکتیو مؤثر واقع شد. ۱ بیمار ۲ بار و ۲ بیمار ۳ نوبت ید دریافت نمودند. در آخرین پیگیری، درمان همه موارد هیپرتیروئیدی موفقیت‌آمیز بود ولی هیپرتیروئیدی تحت بالینی در ۷ بیمار باقی ماند. مدت زمان لازم برای یوتیروئید شدن به طور متوسط ۵ ماه بود.

جدول ۱- فراوانی ندول‌های داغ پرکار و غیر پرکار برحسب گروه سنی

سن	ندول‌های پرکار	ندول‌های غیرپرکار	کل
۱۰-۱۹	۳	۳	۶
۲۰-۲۹	۱۶	۸	۲۴
۳۰-۳۹	۱۹	۱۳	۳۲
۴۰-۴۹	۱۴	۱۶	۳۰
۵۰-۵۹	۱۵	۵	۲۰
≥ ۶۰	۱۷	۳	۲۰
جمع	۸۴	۴۸	۱۳۲

پس از درمان با ید رادیواکتیو در مدت متوسط پیگیری، هیپوتیروئیدی بالینی در ۸ بیمار (۱۱/۷٪) و هیپوتیروئیدی تحت بالینی در ۳ مورد (۴/۴٪) ایجاد شد. میانگین سن بیمارانی که پس از تجویز ید هیپوتیروئید شدند ۵۴/۷±۱۲/۴ سال و میانگین سن بیمارانی که یوتیروئید باقی ماندند ۴۶±۱۲/۷ سال بود. مقدار ید رادیواکتیو دریافتی در بیمارانی که هیپوتیروئید شدند ۱۷/۴±۲ mci و در بیمارانی که به دنبال تجویز ید یوتیروئید باقی ماندند ۱۸±۲/۴ mci بود. در پایان مطالعه ندول در ۱۴ بیمار (۲۱٪) از بین رفت، در ۴۲ بیمار اندازه ندول کاهش یافت (۶۲/۶٪) و در ۱۱ بیمار (۱۶/۴٪) اندازه ندول تغییر نیافت.

درمان جراحی: ۲۳ بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفتند که در ۱۷ مورد لوپکتومی و در ۶ مورد تیروئیدکتومی سابتوتال انجام شد. میانگین سن بیماران ۲۶/۴±۷ سال بود.

ملاک تشخیص هیپوتیروئیدی پس از درمان به صورت زیر بود:

- ۱- هیپوتیروئیدی آشکار: علایم و نشانه‌های بالینی هیپوتیروئیدی و  $T_4 < 4/5 \mu\text{g/dL} + \text{TSH} > 7 \text{ mU/L}$
- ۲- هیپوتیروئیدی تحت بالینی:  $\text{TSH} = 5-7 \text{ mU/L}$  همراه با  $T_3$  و  $T_4$  در محدوده طبیعی و بدون علایم بالینی هیپوتیروئیدی.
- طی سال‌های ۷۶-۱۳۶۶، ۳۰۲ بیمار که تشخیص ندول داغ تیروئید در آنان با انجام اسکن رادیویوتوپ با تکنیزوم، معاینه بالینی و آزمون‌های عملکرد تیروئید به اثبات رسیده بود بررسی و ۱۳۲ بیمار که حداقل به مدت یک سال پیگیری شده بودند وارد مطالعه شدند. این بیماران از نظر خط مشی درمانی در یکی از ۴ گروه زیر قرار داشتند:
- ۱- ید رادیواکتیو I-131 ۲- جراحی ۳- پیگیری بدون درمان ۴- درمان با آنتی‌تیروئید (ATD).

## یافته‌ها

مدت پیگیری بیماران ۱۰-۱۰ (۴/۹±۲/۵) سال بود و بیماران در محدوده سنی ۱۵-۷۶ سال قرار داشتند. ۱۱۵ بیمار زن و ۱۷ بیمار مرد و نسبت بیماران زن به مرد ۷/۱ بود. ۶۶ بیمار (۵۰٪) در اولین مراجعه هیپرتیروئیدی آشکار داشتند و در ۱۸ بیمار (۱۳/۵٪) حین پیگیری هیپرتیروئیدی بروز کرد که در مجموع در طول مطالعه ۸۴ بیمار (۶۲/۵٪) هیپرتیروئیدی آشکار داشتند. الگوی فراوانی ندول‌های داغ و هیپرتیروئیدی برحسب سن بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است. اکثر بیماران (۶۵٪) بین سنین ۲۰-۴۹ سال قرار داشتند. بروز پرکاری تیروئید در سنین بالای ۵۰ سال شایع‌تر بود به نحوی که در بیماران بیش از ۵۰ سال (۸۰٪ (۳۲ نفر)) و در بیماران ۱۰-۴۹ سال، ۵۶٪ بیماران (۵۲ نفر) هیپرتیروئیدی آشکار داشتند. فراوانی هیپرتیروئیدی آشکار در ندول‌های با قطر بیش از ۲ سانتی‌متر بیشتر از ندول‌های با قطر کمتر از ۲ سانتی‌متر بود. از ۸۴ بیمار با هیپرتیروئیدی آشکار ۴۸ بیمار (۵۷٪) ندول بزرگتر از ۳ سانتی‌متر داشتند.

سال و مدت متوسط پیگیری آنان  $4/5 \pm 2/3$  سال بود. در گروه بدون درمان در ۲۵ بیمار اندازه ندول تغییر نیافت، در ۶ بیمار افزایش یافت و در یک بیمار ندول از بین رفت.

گروه درمان طی با داروهای آنتی تیروئید: ۱۰ بیمار هیپرتیروئید در این گروه قرار گرفتند. این بیماران کسانی بودند که حاضر به دریافت ید رادیواکتیو یا انجام جراحی نشدند. میانگین سن این بیماران  $42/4 \pm 12/4$  بود. اندازه ندول در معاینه فیزیکی در ۸ بیمار ثابت ماند و در ۲ بیمار افزایش یافت.

در این مطالعه درمان با ید رادیواکتیو در مقایسه با درمان جراحی سبب هیپوتیروئیدی بالینی بیشتری گردید ( $p < 0/05$ ).

نتایج آزمون‌های عملکرد تیروئید در گروه‌های مختلف قبل از درمان و در پایان مطالعه در جدول ۲ و مقایسه نتایج درمان با ید رادیواکتیو و جراحی در جدول ۳ آمده است.

مدت متوسط پیگیری از ابتدای تشخیص  $6/9 \pm 2/3$  سال و مدت متوسط پیگیری پس از انجام جراحی  $3/8 \pm 2/9$  سال بود. در این بیماران در مدت پیگیری پس از عمل عود هیپرتیروئیدی آشکار مشاهده نشد ولی هیپرتیروئیدی تحت بالینی به صورت TSH پایین در ۵ بیمار باقی ماند (۲۲٪). هیپوتیروئیدی بالینی در یک بیمار و هیپوتیروئیدی تحت بالینی نیز در یک بیمار طی ۲ ماه پس از جراحی بروز کرد (۸/۶٪). از نظر آسیب‌شناسی، پس از جراحی ۴ بیمار آدنوما (۳ نفر آدنوم فولیکولر، ۱ نفر آدنوم سلول‌های هرل) و ۱۹ بیمار گواتر ندولر یا گواتر آدنوماتوز داشتند.

گروه بدون درمان: از ۶۶ بیماری که در اولین مراجعه یوتیروئید بودند و بدون درمان پیگیری شدند، در ۱۸ بیمار (۲۷٪) هیپرتیروئیدی ایجاد شد که وارد یکی از گروه‌های درمان با ید رادیواکتیو یا جراحی شدند. ۱۶ بیمار (۲۴٪) دیگر نیز به علت بزرگ بودن ندول جراحی شدند و ۳۲ بیمار یوتیروئید در این گروه باقی ماندند. سن بیماران  $40/9 \pm 12/8$

جدول ۲ - مقایسه سن و آزمون های تیروئید در گروه‌های مختلف درمانی

گروه‌های درمانی	سن (سال)	T <sub>3</sub> (ng/dL) قبل از درمان	T <sub>3</sub> (ng/dL) پایان مطالعه	T <sub>4</sub> (μg/dL) قبل از درمان	T <sub>4</sub> (μg/dL) پایان مطالعه
پیگیری بدون درمان	40/9 (12/8) <sup>*</sup>	168/5 (36/2)	172 (42/2)	8/2 (2/5)	8/6 ± 1/8
ید رادیواکتیو	47/5 (13)	280/8 (6/9)	127/8 (45/6)	14/2 (2/5)	8/8 ± 1/4
جراحی	26/4 (7)	220/2 (72/5)	129/5 (28/7)	12/1 (2/9)	9/7 ± 2/2
داروی آنتی تیروئید	42/4 (12/4)	285/5 (52)	148/2 (47)	17/9 (7/4)	10/7 ± 4/9

\* اعداد به صورت mean ± SD تنظیم شده است.

جدول ۳ - مقایسه نتایج درمان با ید رادیواکتیو و جراحی

روش درمان	تعداد بیماران	یوتیروئیدی	هیپوتیروئیدی بالینی	هیپرتیروئیدی تحت بالینی	هیپرتیروئیدی تحت بالینی
ید رادیواکتیو	67	49	8 <sup>*</sup>	3	7
جراحی	23	16	1	1	5

\* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار آماری است: ( $p < 0/05$ )

## بحث

در جریان یک پیگیری ۱۰-۱ ساله سیر بالینی ندول‌های داغ تیروئید و نتایج درمان‌های متداول آن در بیماران مورد مطالعه قرار گرفت.

ندول‌های داغ تیروئید می‌توانند به صورت منفرد یا به صورت یک گره واضح در زمینه گواتر مولتی‌ندولر بروز نمایند.<sup>۱</sup> اندازه این ندول‌ها می‌تواند ثابت باقی بمانند، رشد کنند و یا دژنره شوند و در مواردی نیز این ندول‌ها به تدریج توکسیک می‌شوند. در یک مطالعه ۱۰٪ بیماران که شش سال پیگیری شدند توکسیک شدند. پرکاری می‌تواند مستقل از سن باشد ولی در ندول‌های بیش از ۳ سانتی‌متر (تا ۲۰٪) بیشتر است.<sup>۲</sup>

در مطالعه انجام شده در این مرکز طی سال‌های ۱۳۶۹-۱۳۶۰ میزان ۸۶/۵٪ از ندول‌های داغ تیروئید پس از تیروئیدکتومی در گزارش آسیب‌شناسی گواتر ندولر داشتند.<sup>۳</sup> در مطالعه فعلی نیز ۸۲/۷٪ بیماران که جراحی شدند گواتر ندولر داشتند که مشابه بررسی قبلی است.

فراوانی هیپرتیروئیدی در بیماران ما ۶۳/۵٪ بود. دکتر صفا و دکتر نجحوانی در یک مطالعه مقطعی در سال ۱۹۸۸ هیپرتیروئیدیسم را در ۲۵٪ بیماران خود گزارش نمودند.<sup>۴</sup> شیوع بالای هیپرتیروئیدیسم در مطالعه حاضر می‌تواند به دلیل نحوه انتخاب بیماران باشد که حداقل یک‌سال پیگیری منظم داشته‌اند.

همچنین در بیماران ما پرکاری تیروئید در سنین بیش از ۵۰ سال ۸۰٪ بود که دلیل آن احتمالاً می‌تواند شیوع بیشتر ندول‌های بیش از ۳ سانتی‌متر در افراد هیپرتیروئید در این مطالعه باشد (۵۷٪ ندول بیش از ۳ سانتی‌متر). هیپرتیروئیدی در گروهی از بیماران که ابتدا یوتیروئید بودند در ۲۷/۲٪ موارد طی پیگیری ۱۰-۱ ساله بروز کرد. معمولاً افرادی که آدنوم توکسیک یا گواتر مولتی‌ندولر توکسیک دارند با دوز بالای ید رادیواکتیو درمان می‌شوند و برای افرادی که آدنوم توکسیک دارند ۲۰۰ تا ۴۰۰ میکروکوری به ازای هر گرم بافت ندول ید رادیواکتیو تجویز می‌شود.<sup>۵</sup> گرچه مطالعات دیگر نشان می‌دهد که دوز کم می‌تواند همان میزان بهبودی را سبب شود.<sup>۱۱-۱۰</sup> درمان با ید رادیواکتیو همانند جراحی در درمان آدنوم توکسیک مؤثر است ولی پسرفت و بهبود هیپرتیروئیدی پس از تجویز ید رادیواکتیو نسبت به روش

درمان جراحی کندتر است. در افرادی که ندول اتونوم فعال دارند ید رادیواکتیو به طور متوسط در ۹۰٪ افراد با یک دوز سبب درمان قطعی می‌شود.<sup>۱۲،۱۳</sup> در بیشتر بیماران درمان با ید رادیواکتیو نه تنها هیپرتیروئیدی را درمان می‌کند بلکه حجم و اندازه ندول را کاهش می‌دهد.<sup>۱۴</sup> در بیمارانی که ندول فعال اتونوم تیروئید دارند، بروز تجمع هیپوتیروئیدی بالینی و تحت بالینی به طور متوسط طی یک دوره ۱ تا ۱۰ ساله ۱۰٪ است.<sup>۱۳،۱۲</sup> شیوع هیپوتیروئیدی در بیمارانی که بیماری اتوایمیون تیروئید دارند بیشتر است.<sup>۱۵</sup>

در این بررسی بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید با ید رادیواکتیو و جراحی درمان شدند که هر دو روش موفق بودند. شیوع هیپوتیروئیدی پس از درمان با ید رادیواکتیو در گزارش‌های مختلف متغیر است. در این مطالعه در گروه درمان با ید رادیواکتیو ۹۳٪ بیماران هیپرتیروئید با یک‌بار تجویز ید و موارد باقیمانده با تکرار تجویز ید درمان شدند. احتمال بروز هیپوتیروئیدیسم (بالینی و تحت بالینی) پس از تجویز ید در بیماران ما ۱۶٪ بود. سایر محققان در زمینه موفقیت درمان با ید رادیواکتیو به نتایج متفاوتی دست یافته‌اند.

راتکیف و همکاران ۶ ماه پس از درمان ۴۸ بیمار هیپوتیروئیدی را گزارش نکردند.<sup>۱۶</sup> در مطالعه گلدشتاین و همکاران اثرات دراز مدت درمان با ید رادیواکتیو بر اندازه ندول و فعالیت تیروئید بررسی شد. ۲۳ بیمار مبتلا به ندول داغ که طی ۴ تا ۱۶/۵ سال قبل (به طور متوسط ۸/۵ سال) ید رادیواکتیو دریافت کرده بودند، بررسی شدند و آزمون‌های فعالیت تیروئید آنها ارزیابی شد. در ۱۲ بیمار (۵۴٪) ندول هنوز لمس می‌شد و در ۲ بیمار اندازه ندول افزایش داشت. ۸ بیمار (۳۶٪) هیپوتیروئید شدند. بروز هیپوتیروئیدی به اندازه ندول و سطح هورمون‌های تیروئید قبل از دریافت ید رادیواکتیو و دوز تام ید دریافتی ارتباطی نداشت، بنابراین گلدشتاین و همکاران معتقدند که ید رادیواکتیو برای درمان آدنوم توکسیک اغلب سبب هیپوتیروئیدی می‌شود و در بسیاری از موارد ندول را از بین نمی‌برد.<sup>۲</sup> در مطالعه دوگلاس و همکاران ۵۵ بیمار که ندول منفرد توکسیک داشتند و به طور متوسط با دوز ۱۰/۳ میلی‌کوری ید رادیواکتیو تحت درمان قرار گرفتند به مدت ۴/۹±۳/۲ سال پیگیری شدند. ۷۷٪ بیماران در ۲ ماه، ۹۱٪ در ۶ ماه و ۹۳٪ پس از یک‌سال یوتیروئید شدند و فقط ۳ بیمار به یک دوز ید

شده است. در این مطالعه هیپرتیروئیدیسم در تمامی بیماران با تجویز دوز منفرد یا متعدد  $^{131}\text{I}$  درمان شد. در پیگیری در مدت متوسط  $4/9 \pm 2/2$  سال در مطالعه ذکر شده موردی از هیپوتیروئیدیسم مشاهده نشد ولی عود دیررس هیپرتیروئیدیسم در سه بیمار گزارش شد.<sup>۲۰</sup> گلدشتاین و همکاران که ید رادیواکتیو را با دوز ۲۵-۱۵ میلی کوری به کار بردند، در پیگیری متوسط ۸/۵ ساله در ۳۶٪ بیماران هیپوتیروئیدیسم را گزارش کردند.<sup>۲</sup> در مطالعات دیگری نیز بروز بالای هیپوتیروئیدیسم پس از درمان با ید رادیواکتیو مشاهده شده است.<sup>۲۱</sup> در مطالعه حاضر ید رادیواکتیو با دوز ۲۵-۸ میلی کوری تجویز شد. بروز هیپوتیروئیدیسم در پی تجویز ید ۱۳۱ در بیماران مطالعه حاضر ۱۶٪ بود که در سنین بالاتر شیوع بیشتری داشت. با توجه به شیوع متفاوت هیپوتیروئیدیسم در مطالعات مختلف که زمان های پیگیری مختلفی داشته و از ۴/۸٪ تا ۴۰٪ گزارش شده است، شیوع هیپوتیروئیدیسم در مطالعه ما با متوسط پیگیری ۲/۷ سال با سایر بررسی ها مطابقت دارد. در این مطالعه دوز ید دریافتی در بیمارانی که هیپوتیروئید شدند و آنها که یوتیروئید باقی ماندند تفاوتی نداشت ولی بروز بیشتر هیپوتیروئیدی در سنین بالاتر محتمل است.

از نظر وضعیت فیزیکی ندول پس از تجویز ید ۱۳۱ باید به باقی ماندن ندولاریتی در اغلب بیماران توجه داشت. در مطالعه گلدشتاین و همکاران در ۸۶٪ موارد ندول باقی ماند. در بیماران ما ندولاریتی در ۸۰/۶٪ موارد باقی ماند که با مطالعه مذکور مطابق است. این نکته باید در مواقعی که ید رادیواکتیو از نظر درمان مسایل موضعی (علایم فشاری یا مسایل زیبایی) تجویز می شود در نظر باشد.

برخی محققان جراحی را به علت عدم برجای ماندن ندولاریتی و عدم تابش پرتوی رادیواکتیو به نسج سالم تیروئید به عنوان روش انتخابی درمان ندول داغ پیشنهاد می کنند. در بیماران هیپرتیروئیدی که ندول تیروئید فانکشنال اتونوم دارند درمان جراحی لوکتومی یا خارج کردن ندول درمانی ساده و مؤثر است و عود پس از جراحی نیز نادر است؛<sup>۱۲-۱۱</sup> البته کم کاری تیروئید در ۱۰ تا ۲۰٪ بیماران پس از جراحی رخ می دهد.

در مطالعه حاضر روش جراحی که در درمان ۲۳ بیمار هیپرتیروئید انجام شد در تمامی موارد موفقیت آمیز بود و در مدت پیگیری  $2/8 \pm 2/9$  سال موردی از هیپرتیروئیدیسم آشکار و همچنین عود ندول مشاهده نکردیم. در پیگیری پس

رادیواکتیو پاسخ ندادند ولی تمام بیماران به چند دوز ید پاسخ دادند. ۳ بیمار در فواصل ۴/۵، ۶ و ۱۰ سال پس از درمان دچار عود پرکاری تیروئید شدند. هیچ بیماری هیپوتیروئیدی بالینی نداشت و هیچ یک تیروکسین پایین و TSH بالا نداشتند. ۳ بیمار پس از ۱ و ۴ و ۷/۵ سال از دریافت ید رادیواکتیو افزایش مختصر TSH داشتند در حالی که  $T_4$  آنها طبیعی بود و از نظر بالینی نیز یوتیروئید بودند. بر مبنای مطالعه دوگلاس و همکاران آدنوم منفرد توکسیک را می توان با دوز کم ید رادیواکتیو (۵ تا ۱۵ میلی کوری) درمان کرد، هیپوتیروئیدی پس از درمان بسیار غیرمعمول است.<sup>۱۷</sup>

در یک مطالعه، ۱۰ سال پس از درمان ۱۲۶ بیمار مبتلا به ندول داغ با ید رادیواکتیو شیوع هیپوتیروئیدی ۴/۸٪ گزارش شد که ارتباطی با اندازه ندول و میزان ید رادیواکتیو دریافتی نداشت. هیپوتیروئیدی در بیمارانی که ندول داغ یوتیروئید داشتند در ۹/۷٪ موارد پس از دریافت ید و در آنهایی که آدنوم توکسیک داشتند فقط در ۱/۵٪ افراد بروز کرد. وقتی آنتی بادی های ضد تیروگلوبولین و ضد میکروزوم وجود داشتند، شیوع هیپوتیروئیدی پس از ده سال به ۱۸٪ می رسید در حالی که در افراد فاقد آنتی بادی شیوع هیپوتیروئیدی ۱/۴٪ بود.<sup>۱۵</sup> در مطالعه دیگر توسط احمد و همکاران پس از یک پیگیری ده ساله ۴۰٪ بیماران هیپوتیروئیدی داشتند.<sup>۱۸</sup> از این مطالعه می توان نتیجه گرفت که هر اندازه زمان پیگیری بیماران طولانی تر باشد، احتمال تشخیص موارد هیپوتیروئیدی پس از دریافت ید رادیواکتیو بیشتر است. این افزایش می تواند به دلیل اتوآنتی بادی ضد تیروئید باشد. یکی از دلایل هیپوتیروئیدی پس از دریافت ید رادیواکتیو، یوتیروئید شدن بیماران قبل از تجویز ید است، چون در پی یوتیروئید شدن، TSH افزایش یافته نسج مقابل ندول داغ، ید را جذب می کند.

مطالعه آینده نگر دیگری توسط نایگارد و همکاران در ۱۳۰ بیمار (۱۱۵ خانم) که گوآتر مولتی ندولر توکسیک داشتند و با ید رادیواکتیو درمان شدند جهت بررسی اندازه و فعالیت تیروئید صورت پذیرفت. بیماران ۱۸۰-۱۲ ماه (به طور متوسط ۷۲ ماه) پیگیری شدند. در این مطالعه پس از ۵ سال ۱۴٪ بیماران هیپوتیروئید شدند و حجم تیروئید نیز ۴۳٪ کاهش یافت.<sup>۱۹</sup>

در مطالعه ای از وی ۴۵ بیمار که توسط راس و همکارانش انجام شده است،  $^{131}\text{I}$  با دوز ۱۵-۵ میلی کوری به کار برده

و در ۱۸٪ رشد ندول رخ داد که تا حدی با مطالعه فوق منطبق است گرچه یکی از دلایل تفاوت در شیوع بیماریانی که افزایش اندازه ندول داشتند می‌تواند اختلاف در زمان پیگیری آنها باشد.

در یک گروه ۱۰ نفره از بیماران هیپرتیروئید به علت عدم تمایل به درمان جراحی یا ید رادیو اکتیو درمان دارویی انجام شد. در این گروه ندول در ۸ بیمار با اندازه قبلی باقی ماند و در ۲ مورد افزایش اندازه پیدا کرد. در سایر مطالعات توجهی به نقش احتمالی داروهای آنتی‌تیروئید در درمان ندول‌های داغ نشده است. شاید مطالعاتی با تعداد بیماران بیشتر بتواند اطلاعات بیشتری در زمینه نقش این داروها به ما ارایه کند. از مهمترین محدودیت‌های این مطالعه پیگیری نامنظم بیماران جهت ارزیابی سیر بالینی بیماری قبل از درمان، مراجعه ناقص پس از درمان و عدم استفاده از سونوگرافی به صورت روتین برای اندازه‌گیری ندول در تمامی بیماران (با توجه به غیراخلاقی بودن تحمیل هزینه غیرضروری به بیمار) می‌باشد.

در این مطالعه استفاده از هر دو روش ید رادیو اکتیو و جراحی در درمان ندول‌های داغ تیروئید موفقیت‌آمیز بود، ولی میزان بروز کم‌کاری تیروئید بالینی در پی تجویز ید رادیو اکتیو در مقایسه با جراحی بیشتر بود. البته متوسط سنی بیمارانی که ید رادیو اکتیو دریافت کردند بیش از افرادی بود که جراحی شدند و در پی تجویز ید رادیو اکتیو در اکثر بیماران ندول باقی ماند.

از جراحی یک مورد هیپوتیروئیدسم بالینی و یک مورد تحت بالینی بروز کرد.

در یک مطالعه از ۶۰ بیمار که برای ندول داغ تیروئید جراحی شده بودند، ۶/۶٪ هیپوتیروئید شدند. ۲ نفر از این بیماران قبل از جراحی، دوز درمانی ید رادیو اکتیو یا داروی آنتی تیروئید به مدت طولانی دریافت کرده بودند.<sup>۳۲</sup> در یک مطالعه دیگر ۵ نفر از ۲۵ بیماری که به دلیل ندول توکسیک لوپکتومی یک طرفه شده بودند، دچار هیپوتیروئیدی شدند که ۲ نفر آنها هیپوتیروئیدی گذرا داشتند.

کمتر بودن نسبی میزان بروز هیپو تیروئیدسم در پی جراحی در مقایسه با درمان ید رادیو اکتیو می‌تواند به علت عدم تابش پرتو رادیو اکتیو به نسج سالم تیروئید باشد. در برخی مطالعات با پیگیری طولانی‌تر میزان بالاتری از هیپوتیروئیدسم در پی جراحی گزارش شده است. در یک مطالعه بروز جمعی هیپوتیروئیدسم در پیگیری ۹ ساله ۴۲٪ گزارش شد.<sup>۳۳</sup> گرچه میزان هیپوتیروئیدی در این مطالعه با برخی بررسی‌ها مطابقت دارد، یکی از دلایل شیوع کمتر هیپوتیروئیدی در این مطالعه کوتاه‌تر بودن مدت پیگیری در مقایسه با مطالعاتی است که پیگیری طولانی‌تری داشتند.

در بررسی ۱۵۹ بیمار که به طور متوسط ۱-۱۵ سال پیگیری شده بودند در ۱۲۲ نفر (۷۶٪) اندازه ندول ثابت بود و افزایش اندازه فقط در ۱۰٪ بیماران مشاهده شد. در این بررسی در نهایت ۳۲ بیمار به طور متوسط ۴/۵ سال بدون درمان پیگیری شدند که اندازه ندول در ۷۸٪ ثابت باقی مانده

## References

- Gharib H. Single thyroid nodule. *Curr Ther Endocrinol Metab.* 1997;6:112-7.
- Goldstein R, Hart IR. Follow-up of solitary autonomous thyroid nodules treated with 131I. *N Engl J Med.* 1983 15;309(24):1473-6.
- Huysmans DA, Corstens FH, Kloppenborg PW. Long-term follow-up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine. *J Nucl Med.* 1991;32(1):27-30.
- Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(6):1089-93.
- Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Benker G, Reinwein D. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993;128(1):51-5.
- Goretzki PE, Wahl RA, Branscheid D, Joseph K, Tsuchiya A, Roher HD. Indication for operation of patients with autonomously functioning thyroid tissue in endemic goiter areas. *World J Surg.* 1985;9(1):149-55.
- باستان‌حق محمد حسن، نخجوانی منوچهر، اسدی افسر، اشتیاقی رادینا. بررسی خصوصیات ندول‌های داغ تیروئید کتابچه خلاصه مقالات اولین کنگره بین‌المللی بیماری‌های غدد درون‌ریز؛ شهریور ۱۳۶۹، صفحه ۲۴.
- Safa AM, Nakhjavani MK. Autonomously functioning thyroid nodule. A study of 67 patients from an iodine-deficient area. *Cleve Clin J Med.* 1988;55(3):227-30.
- Hay ID, Morris JC. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 566-72.
- Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, Kloppenborg PW. Long-term results of two schedules of radioiodine treatment for toxic multinodular goitre. *Eur J Nucl Med.* 1993;20(11):1056-62.
- Franklyn JA, Daykin J, Holder R, Sheppard MC. Radioiodine therapy compared in patients with toxic

*Archive of SID*

- nodular or Graves' hyperthyroidism. *QJM*. 1995;88(3): 175-80.
12. Ferrari C, Reschini E, Paracchi A. Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. *Eur J Endocrinol*. 1996;135(4):383-90
  13. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med*. 1995;99(6):642-50
  14. Hegedus L, Veiergang D, Karstrup S, Hansen JM. Compensated 131I-therapy of solitary autonomous thyroid nodules: effect on thyroid size and early hypothyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;113(2):226-32.
  15. Mariotti S, Martino E, Francesconi M, Ceccarelli C, Grasso L, Lippi F, et al. Pinchera A. Serum thyroid autoantibodies as a risk factor for development of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for single thyroid 'hot' nodule. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;113(4):500-7.
  16. Ratcliffe GE, Cooke S, Fogelman I, Maisey MN. Radioiodine treatment of solitary functioning thyroid nodules. *Br J Radiol*. 1986;59(700):385-7.
  17. Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1984;101(4):488-90
  18. Ahmad AM, Ahmad M, Young ET. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(6):767-75.
  19. Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med*. 1999 ;159(12):1364-8.
  20. Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1984 ;101(4):488-90.
  21. Kinser JA, Roesler H, Furrer T, Grutter D, Zimmermann H. Nonimmunogenic hyperthyroidism: cumulative hypothyroidism incidence after radioiodine and surgical treatment. *J Nucl Med*. 1989;30(12):1960-5
  22. O'Brien T, Gharib H, Suman VJ, van Heerden JA. Treatment of toxic solitary thyroid nodules: surgery versus radioactive iodine. *Surgery*. 1992;112(6):1166-70.
  23. Eyre-Brook IA, Talbot CH. The treatment of autonomous functioning thyroid nodules. *Br J Surg*. 1982;69(10):577-9.